

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 11

№ 4

2024

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал «Исследования и практика в медицине» – профессиональное медицинское издание, в котором представлены результаты актуальных исследований в области медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

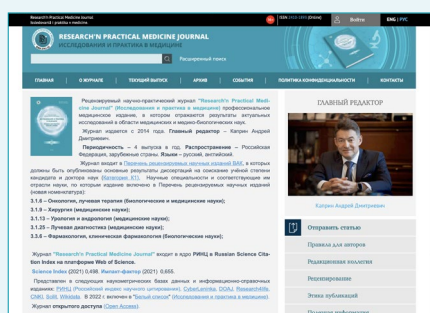
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода для повышения эффективности лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

оригинальные исследования, обзоры литературы, описание клинических случаев.



www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ в Russian Science Citation Index и представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНИТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

Опубликовано 12.12.2024



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Александрова Лариса Митрофановна, к.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Вуксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Гудимович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Кармакова Татьяна Анатольевна, д.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Нойхаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Нюшко Кирилл Михайлович, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., проф. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Риенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., проф., НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal **«Research'n Practical Medicine Journal»** (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

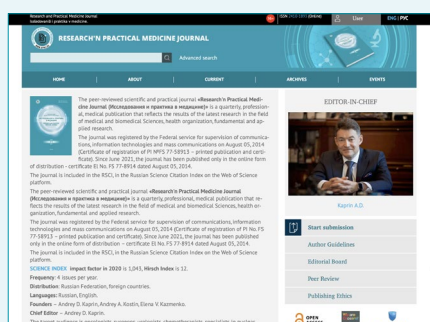
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Development of an interdisciplinary approach to improve the effectiveness of the treatment;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)

3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)

3.1.9 – Surgery (Medical sciences)

3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)

3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)

3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research'n Practical Medicine Journal» is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and is presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaia str.,
Moscow 111401, Russia
E-mail: info@rpmj.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL No. FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 12.12.2024



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Larisa M. Aleksandrova,
Cand. Sci. (Biology), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital; Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Tatyana A. Karmakova, Dr. Sci. (Biol.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Kirill M. Nyushko, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Andrey P. Polyakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Natalia A. Rubtsova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Оригинальные статьи

Онкология, лучевая терапия

Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неоадъювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы
К. В. Максимов, Д. В. Багдасарова, И. А. Леухина, М. Л. Мазо, В. С. Суркова, А. Н. Герасимов, Н. И. Рожкова, Н. Н. Волченко, А. Д. Каприн, А. Д. Зикиряходжаев..... 8

Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, М. А. Рогозин, Ю. А. Погорелова, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Е. В. Вереникина..... 23

Клиническая эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при комбинированном лечении впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом и асцитом
А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Асташов, М. А. Андреева, А. В. Туриев, Н. Ю. Уразовский..... 36

Особенности течения немелкоклеточного рака легкого и процентное содержание лимфоцитов в крови больных, перенесших COVID-19
Г. В. Жукова, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева, Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин, З. П. Лисунова, К. А. Аванесова..... 46

Саркома матки: возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание
Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина, И. В. Каплиева, Л. К. Трепитаки, В. А. Бандовкина, Ю. А. Погорелова, Е. И. Сурикова, Т. И. Моисеенко, Н. Д. Черярина, Е. Р. Толмах, А. А. Верескунова, О. Г. Ишонина, Е. В. Вереникина, А. П. Меньшенина..... 58

Лучевая диагностика

Анализ программных методов подавления артефактов от металла при компьютерной томографии: экспериментальное исследование
А. В. Петрайкин, Ю. А. Васильев, З. Р. Артюкова, А. К. Смorchкова, Д. С. Семенов, А. А. Баулин, А. А. Алиханов, Р. А. Ерижиков, О. В. Омелянская..... 73

Возможности использования высокочастотного ультразвукового исследования кожи в диагностике цирроза печени
Д. Ю. Шестакова, А. В. Борсуков..... 88

Обмен опытом

Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном
О. В. Совпель, А. В. Малик, Ю. И. Стрельченко, И. В. Совпель, В. Ю. Михайличенко, Д. С. Паршин..... 101

Обзор

Капсульная контрактура после выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы
С. В. Петросянц, Д. В. Иванов..... 111

Юбилей

К 85-летию академика Сидоренко Юрия Сергеевича..... 127

Original articles

Oncology, radiotherapy

- Minimally invasive methods in pathomorphological assessment with a complete clinical response to neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients
K. V. Maksimov, D. V. Bagdasarova, I. A. Leukhina, M. L. Mazo, V. S. Surkova, A. N. Gerasimov, N. I. Rozhkova, N. N. Volchenko, A. D. Kaprin, A. D. Zikiryakhodzhayev 8

- Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, M. A. Rogozin, Yu. A. Pogorelova, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, E. V. Verenikina 23

- Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy clinical efficacy in the combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis and ascites
A. S. Dzasochov, A. A. Kostin, V. L. Astashov, M. A. Andreeva, A. B. Turiev, N. Yu. Urazovskii 36

- Features of the course of non-small cell lung cancer and the percentage of lymphocytes in the blood of patients who had recovered from COVID-19
G. V. Zhukova, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin, Z. P. Lisunova, K. A. Avanesova 46

- Uterine sarcoma: the possibility of modeling a rare tumor and providing its morphological description
E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina, I. V. Kaplieva, L. K. Trepitaki, V. A. Bandovkina, Yu. A. Pogorelova, E. I. Surikova, T. I. Moiseenko, N. D. Cheryarina, E. R. Tolmakh, A. A. Vereskunova, O. G. Ishonina, E. V. Verenikina, A. P. Menshenina 58

Radiodiagnosis

- Analysis of software methods for metal computed tomography artifact reduction: experimental research
A. V. Petraikin, Yu. A. Vasilev, Z. R. Artyukova, A. K. Smorchkova, D. S. Semenov, A. A. Baulin, A. A. Alikhanov, R. A. Erizhokov, O. V. Omelyanskaya 73

- High-frequency skin ultrasound possibilities in terms of diagnosing liver cirrhosis
D. Yu. Shestakova, A. V. Borsukov 88

Experience Exchange

- Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosis
O. V. Sovpel, A. V. Malik, Yu. I. Strelchenko, I. V. Sovpel, V. Yu. Mikhailichenko, D. S. Parshin 101

Review

- Capsular contracture after performing reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer
S. V. Petrosyants, D. V. Ivanov 111

Jubilee

- For the 85th Anniversary of the Academician Yuri S. Sidorenko 127



Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неоадъювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы

К. В. Максимов¹✉, Д. В. Багдасарова¹, И. А. Леухина¹, М. Л. Мазо¹, В. С. Суркова¹,
А. Н. Герасимов², Н. И. Рожкова^{1,3}, Н. Н. Волченко¹, А. Д. Каприн^{1,3,4},
А. Д. Зикирходжаев^{1,3,5}

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить и сравнить диагностическую значимость методов вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) и мультифокальной трепан-биопсии (МБ) на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала у пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) при всех молекулярно-биологических типах после неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с полным клиническим ответом (cCR).

Пациенты и методы. В исследование, проведенное с 2021 по 2023 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, были включены 70 больных РМЖ (cT1–3N0–2M0, различные молекулярно-биологические типы) после проведенной НАПХТ. Всем пациентам до и после НАПХТ выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) и цифровая маммография для оценки клинического ответа на лечение. МБ была выполнена 35 пациентам, ВАБ – 35 пациентам, после чего проводилось хирургическое лечение. Гистологические заключения по материалам биоптата, полученного при ВАБ, МБ до начала НАПХТ и после, и операционного материала после хирургического лечения сравнивались между собой для оценки патоморфологического ответа опухоли на лечение.

Результаты. По данным патоморфологического исследования биоптата после ВАБ были получены следующие результаты: 1 – истинно положительный, 29 – истинно отрицательных, 3 – ложно отрицательных, 0 – ложно положительных. Общая чувствительность методики составила 25,0 % (ДИ 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ 88,1–100 %); ложноотрицательный результат (наличие опухолевых клеток в операционном материале и отрицательный результат ВАБ) – 9,1 % (ДИ 3,4–20,2 %); ложноположительный результат (отсутствие опухолевых клеток в операционном материале и положительный результат ВАБ) – 0 % (ДИ 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ 79,8–96,6 %). По данным патоморфологического исследования биоптата после МБ было получено следующее: 1 – истинно положительный, 17 – истинно отрицательных, 5 – ложно отрицательных и 0 – ложно положительных результатов. Общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ: 4,3–45,9 %); специфичность – 100,0 % (ДИ: 80,5–99,9 %). Ложно отрицательный результат – 23,8 % (ДИ: 11,3–41,9 %). Ложно положительный результат – 0 %. Общая диагностическая точность метода составила 78,3 % (ДИ: 61,2–89,7 %).

Заключение. В результате исследования была выявлена большая чувствительности метода ВАБ в сравнении с МБ при оценке патоморфологического ответа больных РМЖ после противоопухолевого лекарственного лечения, что свидетельствует о необходимости проведения более масштабных проспективных исследований с использованием метода ВАБ.

Ключевые слова:

рак молочной железы, вакуум-аспирационная биопсия, мультифокальная биопсия, полный клинический ответ, полный патоморфологический ответ, неоадъювантная полихимиотерапия

Для цитирования: Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Леухина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зикирходжаев А. Д. Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неоадъювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 8–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-1> EDN: WHGFUL

Для корреспонденции: Максимов Кирилл Владимирович – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: maksimov-kv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания №865 от 03.11.2022 г.).

Финансирование: часть работы была профинансирована грантом некоммерческой организации «Фонд поддержки научных исследований в онкологии» (РакФонд) на проведение научно-исследовательского проекта в области онкологии, код программы финансирования 202002. Любые представленные в работе мнения, полученные данные и выводы принадлежат авторам и не обязательно отражают мнение РакФонда.

Конфликт интересов: один из авторов, д.м.н., профессор, академик РАН А. Д. Каприн, является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 17.10.2024; одобрена после рецензирования 21.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Леухина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зикирходжаев А. Д., 2024

Minimally invasive methods in pathomorphological assessment with a complete clinical response to neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients

K. V. Maksimov[✉], D. V. Bagdasarova¹, I. A. Leukhina¹, M. L. Mazo¹, V. S. Surkova¹, A. N. Gerasimov², N. I. Rozhkova^{1,3}, N. N. Volchenko¹, A. D. Kaprin^{1,3,4}, A. D. Zikiryakhodzhayev^{1,3,5}

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ maksimov-kv@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate and compare the diagnostic significance of vacuum-assisted biopsy (VAB) and multifocal trepan biopsy (MTB) methods based on a pathomorphological study of postoperative material in patients diagnosed with breast cancer (BC) in all molecular biological types after neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) with a complete clinical response (cCR).

Patients and methods. The study included 70 patients with cT1–3N0–3M0 breast cancer with different molecular biological types after NAPCT. It was conducted at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre from 2021 to 2023. All patients underwent ultrasound and digital mammography before and after NAPCT to assess the clinical response to treatment. MTB was performed in 35 patients, VAB in 35 patients, followed by surgical treatment. Histological findings obtained by VAB and MTB and surgical material were compared to assess the pathomorphological response of the tumor to treatment.

Results. According to the pathomorphological conclusion, the following results were obtained during the VAB: 1 – truly positive, 29 – truly negative, 3 – falsely negative, 0 – falsely positive. The overall sensitivity of the technique was 25.0 % (CI 6.8–60.2 %); specificity – 100 % (CI 88.1–100 %); false negative result (presence of tumor cells in the surgical material and negative result of VAB) – 9.1 % (CI 3.4–20.2 %); false positive result (absence of tumor cells in the surgical material and a positive result of VAB) – 0 % (CI 0–10.6 %). The overall diagnostic accuracy of the method was 90.9 % (CI 79.8–96.6 %). According to the pathomorphological study, the following was obtained during the MTB: 1 – true positive, 17 – true negative, 5 – false negative and 0 – false positive results. The overall sensitivity of the technique was 16.7 % (CI: 4.3–45.9 %); specificity – (100.0 % CI: 80.5–99.9 %). The false negative result was 23.8 % (CI: 11.3–41.9 %). The false positive result is 0 %. The overall diagnostic accuracy of the method was 78.3 % (CI: 61.2–89.7 %).

Conclusion. The results of the study indicate a higher sensitivity of the VAB method compared to MTB in assessing the pathomorphological response of breast cancer patients after antitumor drug treatment, which shows a vector for conducting large prospective studies of this method.

Keywords:

breast cancer, vacuum-aspiration biopsy, multifocal biopsy, complete clinical response, complete pathomorphological response, neoadjuvant polychemotherapy

For citation: Maksimov K. V., Bagdasarova D. V., Leukhina I. A., Mazo M. L., Surkova V. S., Gerasimov A. N., Rozhkova N. I., Volchenko N. N., Kaprin A. D., Zikiryakhodzhayev A. D. Minimally invasive methods in pathomorphological assessment with a complete clinical response to neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 8-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-1> EDN: WHGFUL

For correspondence: Kirill V. Maksimov – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2nd Botkin passage, 3

E-mail: maksimov-kv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants in the study. The study was approved by the Independent Ethics Council at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (extract from the protocol of the meeting No. 865 dated 03.11.2022).

Funding: the research was partially funded by a grant from the non-profit organization Foundation for the Support of Scientific Research in Oncology (RakFond) to conduct a research project in the field of oncology, with funding program code 202002. Any opinions presented in this study, the data obtained and the conclusions belong to the authors and do not necessarily reflect the opinion of the RakFond.

Conflict of interest: Professor Andrey D. Kaprin, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 17.10.2024; approved after reviewing 21.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний среди женщин во всем мире, и его лечение представляет собой важную задачу современной онкологии [1]. В России в 2023 г. доля РМЖ составила 22,5 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин, что представляет серьезную угрозу для национальной системы здравоохранения. За последние десятилетия в стране наблюдается тенденция к увеличению ранней выявляемости заболевания. Так, в 2023 г. на I стадии было выявлено 36,3 % случаев всех онкологических заболеваний – это самый большой процент, в сравнении с другими стадиями [2]. Раннее выявление заболевания дает возможность проведения комбинированного или комплексного радикального лечения, включающего в себя хирургическое, противоопухолевое лекарственное лечение и лучевую терапию.

Неоадьювантная (НАПХТ) или периоперационная полихимиотерапия является важным компонентом комплексного/комбинированного лечения местнораспространенного РМЖ, так как позволяет значительно уменьшить размеры опухоли, а в ряде случаев достичь ее полной регрессии, и тем самым повысить вероятность выполнения органосохраняющих операций с учетом оценки ответа опухоли на лечение [3].

Известно, что полный патоморфологический ответ (pathomorphological complete response – pCR) служит важным маркером эффективности терапии, значительно влияет на выбор дальнейшей лечебной тактики, а также является предиктором общей и безрецидивной выживаемости [4].

В последние годы частота достижения pCR существенно возросла до 60 %, особенно у больных тройным негативным и HER2/neu-позитивным типами РМЖ, что связано с внедрением более эффективных режимов лекарственной терапии [5, 6].

Одним из наиболее актуальных направлений современной онкологии является поиск и разработка методов, позволяющих оценить pCR без выполнения операции. Существующие методы визуализации, такие как рентгеновская маммография (РМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), и магнитно-резонансная томография (МРТ), не позволяют с достаточной точностью исключить наличие остаточной опухолевой ткани после НАПХТ [7]. Это определило пути поиска миниинвазивных методов, дающих объективную информацию, таких как вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) и трепан-биопсия.

Большинство исследований показало, что ВАБ имеет наилучшую диагностическую точность [8–14]. Так, исследование Bennett I. С. и соавт. установлено, что

ВАБ имеет целый ряд преимуществ, позволяет получать более крупные образцы ткани, что значительно повышает диагностическую точность даже в случаях протоковой карциномы *in situ* и снижает вероятность получения ложноотрицательных результатов. В отличие от тонкоигольной аспирационной биопсии, ВАБ обеспечивает получение достаточного объема ткани для оценки таких молекулярных маркеров, как рецепторы гормонов (ER, PR) и определение статуса HER2/neu [8]. Международное исследование MICRA, проведенное в Нидерландах, выявило недостаточную точность трепан-биопсии у больных гормонозависимым HER2/neu-негативным, HER2/neu-позитивным и тройным негативным РМЖ с полным клиническим ответом после НАПХТ, что привело к высокому проценту ложноотрицательных результатов (37 %) [9].

Исследование BISUCO, проведенное в Испании в 2018–2023 гг., было направлено на оценку эффективности ВАБ для подтверждения pCR у 25 больных HER2/neu-позитивным и тройным негативным РМЖ (cT1–3N0–2M0) после НАПХТ [10]. Если диагностировали полный клинический ответ (clinical complete response – cCR) или практически полный клинический ответ по данным МРТ, то выполняли ВАБ с использованием иглы 7G под ультразвуковым или рентгенологическим стереотаксическим контролем с последующим проведением хирургического лечения. Далее сравнивали полученные результаты морфологических исследований биопсийного и операционного материала. Авторы получили 17 истинно отрицательных, 4 истинно положительных и 1 ложно положительный результат, что могло быть связано с удалением остаточной опухолевой ткани во время выполнения ВАБ [10].

Результаты многоцентрового исследования RESPONDER, проведенного в Германии, показали, что ВАБ все же имеет высокий процент ложноотрицательных результатов в отдельных клинических случаях [11]. В исследование было включено 398 женщин с диагностированным РМЖ 1–3 стадий всех молекулярно-биологических подтипов с полным или почти полным клиническим ответом после НАПХТ. Основными факторами, повышающими риск ложноотрицательного результата, были наличие сопутствующего интраэпителиального рака (DCIS) и мультицентричность поражения [11]. В результате исследования была пересмотрена система критериев отбора пациенток, что позволило снизить процент ложноотрицательных результатов с 18 % до 2,9 %. Это подчеркивает важность стандартизации методики выполнения ВАБ и необходимости учета визуальных проявлений опухоли на РМГ и УЗИ, а также биологических характеристик опухоли при выборе диагностической стратегии.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) было проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в которое включили 61 пациентку с тройным негативным или HER2-положительным РМЖ cT1–3N0–3. На первом этапе комплексного лечения проводили НАПХТ, далее – трепан-биопсию опухолевого ложа под ультразвуковым контролем с последующим хирургическим лечением. Результаты гистологии трепанобиоптата сравнивали с окончательным гистологическим заключением послеоперационного материала. В трепанобиоптате опухолевого ложа и операционного материала pCR был достигнут у 46 (75,4 %) и 37 (60,7 %) пациенток соответственно. Таким образом, были получены следующие результаты трепан-биопсии: чувствительность 100 % (95 % ДИ: 90,5–100 %), специфичность 62,5 % (95 % ДИ 40,5–81,20 %), частота ложноотрицательных результатов составила 0 %. Данное исследование показало, что трепан-биопсия молочной железы под ультразвуковым контролем у пациентов с РМЖ, получавших НАПХТ на первом этапе лечения, позволила подтвердить полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) с ложноотрицательным результатом в 0 % [15]. В августе 2020 г. было проведено исследование, в которое включили 20 пациенток с трижды негативным и HER2/neu-позитивным РМЖ cT1–2N0–1 с pCR, полученным после НАПХТ, подтвержденным с помощью ВАБ и биопсии сигнальных лимфоузлов без последующего стандартного хирургического вмешательства. Целью исследования являлась оценка 2-летней частоты рецидива в ипсилатеральной молочной железе у данной группы пациентов. Медиана наблюдения составила 16 мес. У одной пациентки через 15 мес. после ВАБ диагностирован рецидив в ипсилатеральной молочной железе и еще у одной пациентки через 16 мес. – рак *de novo* в контралатеральной молочной железе [16].

Несмотря на положительные результаты отдельных исследований, для полного отказа от хирургического лечения необходимо дальнейшее изучение этого подхода и получение долгосрочных данных по безрецидивной и общей выживаемости пациентов, оценки степени риска рецидива у больных, которым проводилась оценка pCR по данным миниинвазивных процедур без последующей операции.

Важно разработать четкие рекомендации по методологии выполнения миниинвазивных процедур с забором материала и показаниями для определения подгруппы больных, у которых этот метод будет наиболее эффективным и безопасным. Таким образом, вопрос о целесообразности отказа от хирургического лечения у пациенток с pCR после НАПХТ остается открытым и требует внедрения новых подходов и стандартов диа-

гностики, включающих многопанельные генетические исследования по оценке степени риска рецидива. ВАБ представляет собой перспективную микроинвазивную технологию при соблюдении определенных диагностических требований и может стать альтернативой хирургическому вмешательству в будущем.

Цель исследования: оценить и сравнить диагностическую значимость методов ВАБ и МБ на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала у пациентов с диагнозом РМЖ при всех молекулярно-биологических типах после НАПХТ с полным клиническим ответом (cCR).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проходившее с 01.12.2021 г. по 31.06.2023 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, были включены 70 больных РМЖ (cT1–3N0–3M0, разные молекулярно-биологические типы). МБ была выполнена 35 пациентам (1-я группа), ВАБ – 35 пациентам (2-я группа). Средний возраст пациентов составил 50 лет.

Слева РМЖ был диагностирован в 38 случаях (54,3 %) (1-я группа – 22 (57,9 %); 2-я группа – 16 (42,1 %)), справа – в 32 случаях (45,7 %) (1-я группа – 13 (40,6 %); 2-я группа – 19 (59,4 %)).

Распределение больных по стадиям: IA стадия 13 случаев (18,6 %) (1-я группа – 6 случаев (17,1 %); 2-я группа – 7 случаев (20 %)), IIA стадия 43 случая (61,4 %) (1-я группа – 21 случай (60 %); 2-я группа – 22 случая (62,9 %)), IIB группа 11 пациентов 15,7 % (1-я группа – 5 (14,3 %); 2-я группа – 6 (17,1 %)), IIIA стадия 3 пациента (4,3 %) (1-я группа – 3 (8,6 %); 2-я группа – 0).

Распределение больных по молекулярно-биологическим типам: люминальный B Her2/neu-негативный тип был диагностирован в 12 (17,1 %) случаях (1-я группа – 7 (20 %); 2-я группа – 5 (14,3 %)); люминальный B Her2/neu-позитивный тип – в 11 случаях (15,7 %) (1-я группа – 8 (22,9 %); 2-я группа – 3 (8,6 %)); нелюминальный Her2/neu-позитивный тип – в 16 случаях (22,9 %) (1-я группа – 5 (14,3 %); 2-я группа – 11 (31,4 %)); тройной негативный тип – в 31 случае (44,3 %) (1-я группа – 15 (42,9 %); 2-я группа – 16 (45,7 %)). Наиболее часто встречающимся гистологическим типом являлся неспецифический РМЖ – 60 случаев (85,71 %) (1-я группа – 33 (94,29 %); 2-я группа – 27 (77,14 %)). На втором месте по частоте встречаемости был дольковый рак – 7 случаев (10 %) (1-я группа – 2 (5,71 %); 2-я группа – 5 (14,29 %)). Более редкие гистологические типы РМЖ встречались в единичных случаях. Степень дифференцировки G3

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients				
Характеристики пациентов / Patients' characteristics		МБ / MTB	БАБ / VAB	Всего / Overall
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Возраст / Age	30–39	7 (20)	7 (20)	14 (20)
	40–49	15 (42,9)	9 (25,7)	24 (34,3)
	50–59	8 (22,9)	11 (31,4)	19 (27,1)
	60–69	5 (14,3)	6 (17,1)	11 (15,7)
	70–73	0 (0)	2 (5,7)	2 (2,9)
Стадия / Stage	IA	6 (17,1)	7 (20)	13 (18,6)
	IIA	21 (60)	22 (62,9)	43 (61,4)
	IIB	5 (14,3)	6 (17,1)	11 (15,7)
	IIIA	3 (8,6)	0 (0)	3 (4,3)
Молекулярно-биологический тип / Molecular biology type	Люминальный тип В Her2/neu-негативный / Luminal type B Her2/neu-negative	7 (20)	5 (14,3)	12 (17,1)
	Люминальный тип В Her2/neu-позитивный / Luminal type B Her2/neu-positive	8 (22,9)	3 (8,6)	11 (15,7)
	Нелюминальный Her2/neu-позитивный / Non-terminal Her2/neu-positive	5 (14,3)	11 (31,4)	16 (22,9)
	Тройной негативный / Triple negative	15 (42,9)	16 (45,7)	31 (44,3)
Диагноз клинический cTN / cTN clinical diagnosis	cT1b	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,4)
	cT1c	14 (40)	9 (25,7)	23 (32,9)
	cT2	18 (51,4)	25 (71,4)	43 (61,4)
	cT3	3 (8,6)	0 (0)	3 (4,3)
	cN0	22 (62,9)	25 (71,4)	47 (67,1)
	cN1	11 (31,4)	10 (28,6)	21 (30)
	cN2	2 (5,7)	0 (0)	2 (2,9)
Диагноз гистологический ypTN / Histological ypTN diagnosis	T0	17 (48,6)	30 (85,7)	47 (67,14)
	Tis(DCIS)	4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,14)
	T1a	10 (28,6)	1 (2,9)	11 (15,71)
	T1b	2 (5,7)	2 (5,7)	4 (5,71)
	T1c	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (4,29)
	N0	30 (85,7)	33 (94,3)	63 (90)
	N1a	4 (11,4)	1 (2,9)	5 (7,14)
	N2a	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,86)

была диагностирована в 46 случаях (65,7 %) (1-я группа – 22 (66,7 %), 2-я группа – 24 (68,6 %)), в остальных случаях степень дифференцировки была G2 (табл. 1).

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения была проведена НАПХТ согласно клиническим рекомендациям. До начала лечения всем пациентам были установлены внутритканевые маркеры в опухоль. Далее по окончании полного курса НАПХТ пациентам проводилось комплексное лучевое обследование молочных желез (УЗИ и цифровая маммография). При получении полного клинического ответа или частичного клинического ответа (clinical partial response – cPR) (при наличии гипоехогенной зоны < 2 см) по данным УЗИ и маммографии, пациентам выполнялась ВАБ или МБ. Материал направлялся на патоморфологическое исследование во флаконах с 10 % нейтральным формалином с маркировкой. Всем пациенткам выполнялось хирургическое лечение, соответствующее клинической ситуации. Данные патоморфологического исследования ВАБ, МБ и операционного материала сравнивали между собой.

Мультифокальная биопсия проводилась автоматической системой с использованием игл калибром 14 G или 12 G под рентгенологическим контролем для точного контроля зон забора материала. Манипуляция проводилась под местной анестезией на стереотаксической рентгенологической системе GE Senographe Essential. Первые 2 образца забирали из центра опухоли. При полном клиническом ответе центр образования определялся положением внутритканевого маркера и сравнением первичных и контрольных цифровых маммограмм. Забор второй группы образцов осуществлялся с периферии образования. На рабочей станции устанавливался шаг вторичных целей ($-x,0$; $y,0$; $x,0$; $-y,0$). Параметр шага определялся размером первичной опухоли и соотносился с первичным изображением, далее проводился забор материала в области периферии первичной опухоли.

ВАБ проводилась системой Bard Encor с использованием одноразовых зондов калибром 7 G или 10 G под рентгенологическим контролем. Манипуляция проводилась под местной анестезией с использованием раствора анестетика Ропивакаина 2 мг/мл – 20–30 мл. Для наведения при биопсии использовался рентгеновский маммограф GE Senographe Essential со стереотаксической системой. Молочная железа располагалась на цифровой кассете таким образом, чтобы внутритканевая метка в зоне ранее определяемого опухолевого узла располагалась в апертуре для биопсии компрессионной платы маммографа. Далее выполнялись маммографические снимки под углами -150 и $+150$ (стереопара) для расчета локализации метки в молочной железе. После выбора

цели и необходимого зонда система рассчитывала координаты зоны биопсии (x, y, z) и направляла их на биопсийное устройство. Нажатием кнопки «мотор» на наводящем устройстве направляющие для зонда перемещались над выбранной целью. Далее проводилась местная инфильтрационная анестезия области биопсии. Кожа в месте входа зонда разрезалась остроконечным скальпелем (линейных разрез 3–5 мм). Сквозь направляющие в молочную железу устанавливался зонд и начинался забор материала путем активации зонда. Апертура зонда при заборе материала вращалась вокруг собственной оси на 360° , таким образом образцы ткани забирались вокруг внутритканевой метки, на которую осуществлялось нацеливание зонда. Количество образцов составляло от 6 до 12 штук. При необходимости в зону биопсии повторно устанавливалась внутритканевая метка или предоперационный локализационный гарпун.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностическая ценность методики ВАБ в определении патоморфологического ответа на лекарственное лечение у больных РМЖ

У 2 пациенток по техническим причинам было получено недостаточное количество материала для оценки степени патоморфологического ответа. Таким образом, в анализ эффективности методики ВАБ были включены 33 успешных случая ее выполнения.

По данным патоморфологического исследования биоптата ложа опухоли при ВАБ выявлен 1 истинно положительный (наличие опухолевых клеток в биоптате, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала), 29 истинно отрицательных (отсутствие опухолевых клеток в биоптате, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала), 3 ложно отрицательных (наличие опухолевых клеток в операционном материале не подтверждено результатами гистологического исследования биоптата) и 0 ложно положительных результатов (результаты гистологического исследования биоптата не показали наличие опухолевых клеток в операционном материале при их действительном отсутствии). Таким образом, общая чувствительность методики ВАБ составила 25,0 %

(ДИ: 6,8–60,2 %); специфичность – 100 % (ДИ: 88,1–100 %). Ложноотрицательный результат – 9,1 % (ДИ: 3,4–20,2 %). Ложноположительный результат – 0 % (ДИ: 0–10,6 %). Общая диагностическая точность метода составила 90,9 % (ДИ: 79,8–96,6 %) (табл. 2).

Диагностическая ценность методики МБ в определении патоморфологического ответа на лекарственное лечение у больных РМЖ

По данным МБ у 12 пациенток было получено недостаточное количество материала для оценки степени патоморфологического ответа. Это связано с особенностями визуализации проявлений РМЖ – участки скопления микрокальцинатов, локальная тяжистая перестройка структуры без плотного центра на площади менее 1 см. Таким образом, в анализ эффективности методики МБ были включены 23 успешных случая ее выполнения.

По данным патоморфологического исследования при МБ опухоли выявлен 1 истинно положительный, 17 истинно отрицательных, 5 ложно отрицательных и 0 ложно положительных результатов. Общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ: 4,3–45,9 %); специфичность – 100,0 % (ДИ: 80,5–99,9 %). Ложно отрицательный результат – 23,8 % (ДИ: 11,3–41,9 %), ложно положительный результат – 0 %. Общая диагностическая точность метода составила 78,3 % (ДИ: 61,2–89,7 %) (табл. 3).

Таким образом, методика ВАБ показала достоверно лучшие результаты в определении лечебного патоморфологического ответа по сравнению с МБ как по ложноотрицательному показателю – 9,1 против 23,8 %, так и в общей диагностической точности метода – 90,9 против 78,3 % соответственно.

Сравнение эффективности методик МБ и ВАБ в определении патоморфологического ответа после лекарственного лечения больных РМЖ

Нами были проанализированы случаи неинформативной МБ и ВАБ по количеству и качеству макроскопически полученного материала по данным заключений врачей патологоанатомической службы. В группе выполнения МБ было получено недостаточно материала для последующего проведения гистологического исследования у 12 пациентов (34,29 %) (ДИ: 21,47–49,29 %), в группе выполнения ВАБ – у 2 пациентов (5,71 %) (ДИ: 1,80–14,92 %). Достоверность различия $p = 0,003$.

Условно мы разделили получаемый материал на 3 группы: 1) жир; 2) фрагменты ткани молочной железы размером до 1 см; 3) фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см.

Данные о распределении получаемого гистологического материала были проанализированы в двух группах (рис. 1).

Таким образом, была получена статистическая значимость в группе «Жир». Чаще всего «Жир» полу-

Таблица 2. Сопоставление результатов ВАБ и гистологического исследования
Table 2. Comparison of the results of VAB and histological examination

Результат ВАБ / VAB outcome	Результат гистологического исследования / The result of the histological examination		
	положительный / positive	отрицательный / negative	всего / overall
Положительный / Positive	1	0	1
Отрицательный / Negative	3	29	32
Всего / Overall	4	29	33

Таблица 3. Сопоставление результатов МБ и гистологического исследования
Table 3. Comparison of the results of MTB and histological examination

Результат МБ / MTB outcome	Результат гистологического исследования / Histological examination outcome		
	положительный / positive	отрицательный / negative	всего / overall
Положительный / Positive	1	0	1
Отрицательный / Negative	5	17	22
Всего / Overall	6	17	23

чали в 1-й группе пациентов ($p = 0,005$). Сложности получения информативного материала были связаны с очень маленькими размерами опухоли (2–3 мм), особые трудности представляли участки скопления микрокальцинатов на площади менее 5 мм и участки локальной тяжистой перестройки структуры.

Была проанализирована взаимосвязь результатов гистологического заключения, полученного по данным методик МБ и ВАБ после НАПХТ, и макроскопических характеристик. Данные результатов гистологического исследования биоптатов при МБ и ВАБ после НАПХТ включали следующие описания: 1) опухолевых клеток не получено, но признаки пато-

морфологического ответа отсутствуют; 2) признаки лечебного патоморфологического ответа; 3) рак.

Как видно из табл. 4, в тех случаях, когда макроскопически был получен «Жир» – чаще всего наблюдалось «недостаточное количество материала» по данным гистологического заключения. В случаях получения макроскопически «фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см» в 27 случаях было получено «признаки лечебного патоморфологического ответа». Таким образом, была отмечена связь между количеством и качеством получаемого материала и достоверностью патоморфологического заключения $p < 0,001$.

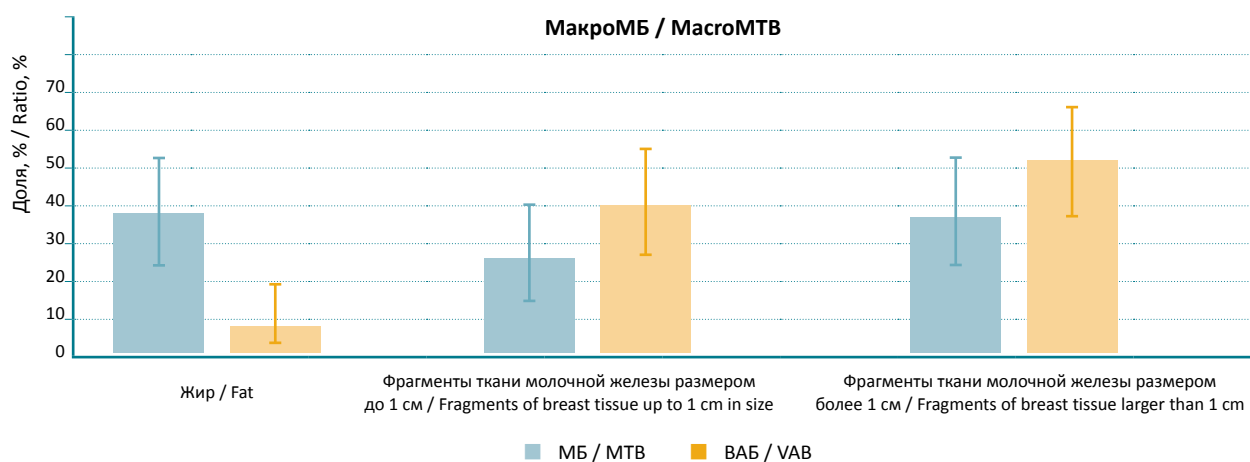


Рис. 1 Распределение по результатам макроскопически полученного материала в группах МБ и ВАБ

Fig. 1 Distribution of the macroscopically obtained material in the MTB and VAB groups based on the results

Таблица 4. Сравнение макроскопически полученного материала и гистологического заключения, полученного при проведении миниинвазивных процедур				
Table 4. Comparison of macroscopically obtained material and histological conclusion obtained during minimally invasive procedures				
Макро / Macro	Жир / Fat	Фрагменты ткани молочной железы размером до 1 см / Fragments of breast tissue up to 1 cm in size	Фрагменты ткани молочной железы размером более 1 см / Fragments of breast bigger than 1 cm in size	Всего / Overall
Гистологическое заключение после НАПХТ / Histological conclusion after NAPHT				
Недостаточно материала / Not enough material	11	3	0	14
Опухолевых клеток не получено, признаки патоморфологического ответа отсутствуют / No tumor cells obtained, no signs of a pathomorphological response	3	16	4	23
Признаки лечебного патоморфологического ответа / Signs of a therapeutic pathomorphological response	1	4	27	32
Рак / Cancer	1	0	0	1
Всего / Overall	16	23	31	70

Как видно из табл. 5, при ВАБ показатели информативности значительно выше, поскольку забирается значительное количество тканевого материала в отличие от одного столбика ткани при МБ, хоть и в различных точках – доля проб без гистологического заключения – 5,71 против 34,29 % при МБ, $p = 0,003$.

Зависимость степени лечебного патоморфологического ответа опухоли от стадии РМЖ

Нами был проведен анализ зависимости лечебного патоморфологического ответа опухоли по индексу остаточной опухолевой нагрузки (RCB – residual cancer burden) в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 5. Гистологическое заключение после НАПХТ по данным ВАБ и МБ
Table 5. Histological conclusion after NAPCT according to VAB and MTB data

Гистологическое заключение после НАПХТ / Histological conclusion after NAPCT	МБ / MTB	ВАБ / VAB	Всего / Overall	Доля среди всех / Ratio among total		
				МБ / MTB	ВАБ / VAB	p
Недостаточно материала / Not enough material	12	2	14	34,29 %	5,71 %	0,003
Опухолевых клеток не получено, признаки патоморфологического ответа отсутствуют / No tumor cells obtained, no signs of a pathomorphological response	9	14	23	25,71 %	40,00 %	0,154
Признаки лечебного патоморфологического ответа / Signs of a therapeutic pathomorphological response	14	18	32	40,00 %	51,43 %	0,236
Рак / Cancer	0	1	1	0,00 %	2,86 %	0,500
Всего / Overall	35	35	70	100 %	100 %	

Таблица 6. Зависимость патоморфологического ответа по шкале оценки RCB от стадии
Table 6. Dependence of the pathomorphological response on the RCB assessment scale on the grade

	N	Полный ответ (абс., %) / Complete response (abs., %)	Частичный ответ (абс., %) / Partial response (abs., %)
IA	14	12 (85,7 %)	2 (14,3 %)
IIA	41	26 (63,4 %)	15 (36,6 %)
IIB	12	6 (50 %)	6 (50 %)
IIIA	3	0 (0 %)	3 (100 %)
Всего / Overall	70	44 (62,9 %)	26 (37,1 %)

Таблица 7. Зависимость патоморфологического ответа от молекулярно-биологического типа пациентов по шкале RCB
Table 7. Dependence of the pathomorphological response on the molecular biological type of patients on the RCB scale

	N	Полный ответ (абс., %) / Complete response (abs., %)	Частичный ответ (абс., %) / Partial response (abs., %)
Люминальный тип В Her2/neu-негативный / Luminal type B Her2/neu-negative	12	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)
Люминальный тип В Her2/neu-позитивный / Luminal type B Her2/neu-positive	11	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)
Нелюминальный Her2/neu-позитивный / Non-terminal Her2/neu-positive	16	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)
Тройной негативный / Triple negative	31	21 (67,7 %)	10 (32,3 %)
Всего / Overall	70	44 (62,9 %)	26 (37,1 %)

Данные анализа лечебного патоморфологического ответа по шкале оценки RCB в зависимости от стадии представлены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что прослеживается тенденция к получению полного лечебного патоморфологического регресса при IA и IIA (85,7 и 63,4 % соответственно).

Методом попарного сравнения статистически достоверная разница в частоте полного лечебного патоморфологического ответа была получена при IA стадии по сравнению с IIIA стадией ($p = 0,015$), что объясняется большими размерами опухоли.

Зависимость полного и частичного патоморфологического ответа на лекарственное лечение от молекулярно-биологического типа

Результаты, полученные при анализе зависимости патоморфологического ответа от молекулярно-биологического типа пациентов по шкале RCB, представлены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что наиболее часто полный клинический ответ был получен при нелюминальном Her2/neu-позитивном (87,5 %) и тройном негативном (67,7 %) типах РМЖ.

При применении метода попарного сравнения нелюминального Her2/neu-позитивного и тройного негативного типов статистически значимо чаще достигали полного лечебного патоморфологического ответа, чем люминальный тип В Her2/neu-негативный ($p = 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно).

Эти данные свидетельствуют о том, что люминальные типы Her2/neu-негативные хуже отвечают на химиотерапевтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

РМЖ сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире с угрожающей тенденцией к росту. Благодаря научно-техническому прогрессу активно развиваются инновационные методы лечения, включая медикаментозные и лучевые технологии, которые позволяют сократить показания к объемным хирургическим вмешательствам. С помощью противоопухолевых лекарственных препаратов на первом этапе комплексного лечения РМЖ удается уменьшить объем опухолевой ткани, что приводит к возможности выполнения органосохраняющих операций, порой даже добиться полного регресса опухоли, а также прогностически определить лучшую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость.

В настоящей работе также была установлена связь и зависимость полных лечебных патоморфологических ответов от молекулярно-биологического типа, что со-

гласуется с данными зарубежной литературы [17–19]. Согласно нашим результатам, при нелюминальных Her2/neu-позитивных и тройных негативных типах полный патоморфологический был достигнут чаще (87,5 и 67,7 % соответственно) и статистически достоверно чаще, чем при люминальном типе В Her2/neu-негативном ($p = 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно). Также в нашем исследовании была выявлена тенденция получения полного лечебного патоморфологического ответа при начальных стадиях заболевания. Так, статистически достоверная разница в частоте полного лечебного патоморфологического ответа была получена при IA стадии по сравнению с IIIA стадией ($p = 0,015$).

Необходимо отметить, что при использовании таких методов визуализации, как РМГ, УЗИ, МРТ невозможно получить точную объективную картину полного морфологического ответа [20]. В этой связи многие исследователи приходят к выводу о том, что наиболее точным методом оценки эффективности предоперационного лекарственного лечения является получение морфологического материала из ложа резорбированной опухоли [9, 21].

В настоящем исследовании получен ложноотрицательный результат при МБ в 23,8 %, при ВАБ – 9,1 %, что коррелирует с данными международных исследований [9, 22, 23]. Так, большинство авторов сходятся во мнении, что степень достоверности полученных результатов зависит от количества и качества получаемых образцов ткани, что в свою очередь зависит как от размера иглы, методики забора материала и от особенностей проявления опухоли. В настоящее время нет единой унифицированной методики забора материала (количества точек биопсии, их расположения, размера игл). Также сама процедура забора материала операторозависима. В работах приводятся различные размеры игл для забора материала (8–14G), расположение (центр, периферия) и количество точек его получения (4–12), а также разные методы рентгенологического и ультразвукового визуального контроля забора материала, либо комбинация двух методов, что тоже влияет на получение результатов.

Таким образом, осуществление методики миниинвазивной биопсии на сегодняшний день позволяет получать достаточно информативный материал для определения лечебного патоморфологического ответа. Однако необходимо проведение более крупных исследований с унификацией методики забора материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении двух диагностических миниинвазивных методов оценки патоморфологического ответа у пациентов после НАПХТ местнораспространенного РМЖ ВАБ показала лучшие результаты в общей диа-

гностической точности метода по сравнению с МБ – 90,9 против 78,3 % соответственно. Это связано с возможностью получения большего объема тканевого материала, практически не зависящему от проявлений опухоли и ее размеров. Применение ВАБ для получения данных о патоморфологическом ответе после лекарственной терапии у пациенток с РМЖ на

начальном этапе позволяет рассматривать эту малоинвазивную процедуру как возможную альтернативу объемному хирургическому вмешательству. Для продолжения изучения методики ВАБ и анализа ее показателей необходимы дальнейшие проспективные исследования с участием большого количества пациентов.

Список источников

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16 Suppl):10528–10528. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.10528
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 22.11.2024
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5)
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8) Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32772-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32772-7)
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–2685. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.8.2672>
6. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9):e0162605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>
7. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605323>
8. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg*. 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
9. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>
10. Vacuum Assisted Biopsy and Surgery Correlation in HER2 and TN Breast Cancer Subtypes MRI Responders After Neoadjuvant Therapy: BISUCO TRIAL NCT06371989. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371989?a=1> Дата обращения: 27.11.2024
11. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
12. Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Зикиряходжаев А. Д., Коломейцева А. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., и др. Изучение эффективности вакуум-аспирационной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2023;10(4):92–103. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS
13. Зикиряходжаев А. Д., Волченко Н. Н., Рожкова Н. Н., Феденко А. А., Коломейцева А. А., Максимов К. В., и др. Изучение эффективности мультифокальной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110615>
14. Максимов К. В., Багдасарова Д. В., Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д., Суркова В. С., Мазо М. Л., и др. Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1057–1064. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064>
15. Криворотько П. В., Мортада В. В., Песоцкий Р. С., Артемьева А. С., Емельянов А. С., Ерещенко С. С., и др. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadъювантной системной терапии для прогнозирования

полного патоморфологического регресса опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(3):29–39.
<https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39>

16. Krivorotko PS, Yerechshenko S, Emelyanov A, Busko E, Tabagua T, Novikov S, et al. 125P De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB: A first report of the prospective non-randomized trial results. *Annals of Oncology*. 2022;33:S180–S180. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.142>
17. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
18. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358–375. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>
20. van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, et al. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4254-0>
21. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):672–679. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
22. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
23. Francis A, Herring K, Molyneux R, Jafri M, Trivedi S, Shaaban A, Rea DW. NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial [abstract]. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2017;77(4 Suppl). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p5-16-14>

References

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16 Suppl):10528–10528. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.10528
2. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 22.11.2024.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30777-5)
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8) Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32772-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32772-7)
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–2685. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.8.2672>
6. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9):e0162605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>
7. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522–1528. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605323>
8. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg*. 2019 Apr;43(4):1054–1061. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>
9. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3243–3253. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>

10. Vacuum Assisted Biopsy and Surgery Correlation in HER2 and TN Breast Cancer Subtypes MRI Responders After Neoadjuvant Therapy: BISUCO TRIAL NCT0637198. Available by <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06371989?a=1> Accessed: 27.11.2024
11. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al.; RESPONDER Investigators. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg.* 2022 Mar 1;275(3):576–581. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004246>
12. Maksimov KV, Bagdasarova DV, Zikiryakhodzaev AD, Kolomeytseva AA, Mazo ML, Surkova VS, et al. Study of the effectiveness of vacuum-aspiration breast biopsy in patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in complex treatment of breast cancer. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2023;10(4):92–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-8> EDN: EDOTQS
13. Zikiryakhodzaev AD, Volchenko NN, Rozhkova NN, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, Maksimov KV, et al. Study of the efficacy of multifocal breast biopsy in patients with a complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in the combination treatment of breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(6):5 11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110615>
14. Maksimov KV, Kaprin AD, Zikiryakhodzaev AD, Surkova VS, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, et al. Assessing pathomorphological response in breast cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy: a comparison of multifocal biopsy and vacuum aspiration biopsy for interim efficacy results. *Problems in Oncology.* 2023;69(6):1057–1064. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064>
15. Krivorotko PV, Mortada VV, Pesotskiy RS, Artemyeva AS, Emelyanov AS, Ereshchenko SS, et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. *Tumors of female reproductive system.* 2022;18(3):29–39. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39>
16. Krivorotko PS, Yerechshenko S, Emelyanov A, Busko E, Tabagua T, Novikov S, et al. 125P De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB: A first report of the prospective non-randomized trial results. *Annals of Oncology.* 2022;33:S180–S180. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.142>
17. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):559–567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
18. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017 Nov;285(2):358–375. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233–1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>
20. van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, et al. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4254-0>
21. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Apr;43(4):672–679. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
22. Hennigs A, Riedel F, Marme F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec;160(3):491–499. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4016-4>
23. Francis A, Herring K, Molyneux R, Jafri M, Trivedi S, Shaaban A, Rea DW. NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial [abstract]. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2017;77(4 Suppl). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-p5-16-14>

Информация об авторах:

Максимов Кирилл Владимирович ✉ – младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Максимов К. В.[✉], Багдасарова Д. В., Леухина И. А., Мазо М. Л., Суркова В. С., Герасимов А. Н., Рожкова Н. И., Волченко Н. Н., Каприн А. Д., Зикирходжаев А. Д. Миниинвазивные методы в патоморфологической оценке при полном клиническом ответе на неадьювантную полихимиотерапию у больных раком молочной железы

Багдасарова Дарья Валерьевна – к.м.н., врач-онколог дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Леухина Ирина Алексеевна – аспирант, врач-онколог Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Мазо Михаил Львович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, Web of Science ResearcherID: S-9895-2017

Суркова Виктория Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Герасимов Андрей Николаевич – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Рожкова Надежда Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая Национальным центром онкологии репродуктивных органов Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>, SPIN: 8478-1840, AuthorID: 506174, Scopus Author ID: 7006577356

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научного исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Зикирходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Information about authors:

Kirill V. Maksimov ✉ – Junior Researcher, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Daria V. Bagdasarova – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at a Day Hospital for the Drug Treatment of Tumors, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>, SPIN: 6237-2159, AuthorID: 1037840, Scopus Author ID: 57216872953

Irina A. Leukhina – PhD Student, Oncologist, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>

Mikhail L. Mazo – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Department of Complex Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>, SPIN: 1792-7270, AuthorID: 672204, Scopus Author ID: 25623348800, Web of Science ResearcherID: S-9895-2017

Viktoria S. Surkova – Pathologist in the Pathology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN: 2191-3876, AuthorID: 1019118, Scopus Author ID: 57220130576

Andrey N. Gerasimov – Dr. Sci. (in Physical and Mathematical Sciences), Lead Research Associate of the Scientific Group for Mathematical Methods and Epidemiological Forecasting, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>, SPIN: 4742-1459, AuthorID: 141741, Scopus Author ID: 8203895400

Nadezhda I. Rozhkova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the National Center for Oncology of Reproductive Organs, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>, SPIN: 8478-1840, AuthorID: 506174, Scopus Author ID: 7006577356

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>, AuthorID: 290657, Scopus Author ID: 7004119203

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Участие авторов:

Максимов К. В. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Багдасарова Д. В. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
Леухина И. А. – написание текста, редактирование;
Мазо М. Л. – сбор и обработка материала;
Суркова В. С. – сбор и обработка материала;
Герасимов А. Н. – статистическая обработка;
Рожкова Н. И. – концепция и дизайн исследования;
Волченко Н. Н. – концепция и дизайн исследования;
Каприн А. Д. – концепция и дизайн исследования;
Зикиряходжаев А. Д. – концепция и дизайн исследования.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Maksimov K. V. – collecting and processing material, writing text, editing;
Bagdasarova D. V. – collecting and processing material, writing text, editing;
Leukhina I. A. – writing text, editing;
Mazo M. L. – collecting and processing material;
Surkova V. S. – collecting and processing material;
Gerasimov A. N. – statistical processing;
Rozhkova N. I. – the concept and design of the study;
Volchenko N. N. – the concept and design of the study;
Kaprin A. D. – the concept and design of the study;
Zikiryakhodzhaev A. D. – the concept and design of the study.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко,
М. А. Рогозин[✉], Ю. А. Погорелова, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина,
Н. Д. Черярина, Е. В. Вереникина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ mark.rogozin@mail.ru

Аннотация

Серозная карцинома эндометрия (СРЭ) и светлоклеточная карцинома эндометрия (СКЭ) относятся ко II патогенетическому типу без признаков гиперэстрогении, часто выявляются на поздних стадиях заболевания и отличаются агрессивным течением. Возрастает интерес к роли местного содержания и метаболизма стероидных гормонов в органах и тканях при различных патологиях, включая развитие злокачественных опухолей.

Цель исследования. Определить локальный уровень половых гормонов у больных СРЭ и СКЭ.

Пациенты и методы. В исследование включены 21 больная СРЭ и 20 больных СКЭ. Группу контроля составили 20 больных, оперированных по поводу миомы матки. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. У больных СРЭ и СКЭ в 10 % гомогенатах был определен локальный уровень эстрогенов и андрогенов непосредственно в ткани опухоли, перифокальной зоне, неповрежденной опухолевым процессом ткани эндометрия и в ткани маточной трубы. В контрольной группе локальный уровень половых гормонов определяли в 10 % гомогенатах интактной ткани эндометрия.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что опухоли и перифокальные ткани были обеднены эстрадиолом (Е2), насыщены тестостероном и гипернасыщены эстриолом (Е3). Результатом подобного дисбаланса явилось преобладание фетального плацентарного эстрогена – Е3, который в высоких концентрациях, превышая содержание в интактном эндометрии более чем в 5 раз, обнаруживался не только в ткани опухоли, но и в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах. При сопоставлении уровней рецепторов эстрогенов (RE) было обнаружено их повышение в образцах опухоли, ее перифокальной зоне, в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах. При этом выявлено преобладание RE α над RE β .

Заключение. Локальный гормональный фон редких форм неэндометриодных карцином эндометрия имеет свои особенности, связанные с замещением влияния классического эстрогена – Е2 на фетальный, плацентарный Е3; Превалирование RE α типа над RE β и гиперандрогенизацией тканей, в результате чего формируется особая низкодифференцированная опухоль, обладающая большой биологической агрессивностью.

Ключевые слова:

серозная карцинома эндометрия, светлоклеточная карцинома эндометрия, эстрадиол, эстриол, тестостерон

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Вереникина Е. В. Особенности локального гормонального фона у больных с редкими формами рака эндометрия. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 23-35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2> EDN: WKEFXI

Для корреспонденции: Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: mark.rogozin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024; одобрена после рецензирования 29.10.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Рогозин М. А., Погорелова Ю. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Вереникина Е. В., 2024

Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, A. P. Menshenina, T. I. Moiseenko, M. A. Rogozin✉, Yu. A. Pogorelova, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, E. V. Verenikina

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ mark.rogozin@mail.ru

Abstract

Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) and clear cell carcinoma of the endometrium (CCEC) belong to pathogenetic type II without evidence of hyperestrogenism, are often detected late in the course of the disease, and are characterized by an aggressive course. Currently, there is increasing interest in the role of local content and metabolism of steroid hormones in organs and tissues in various pathologies, including the development of malignant tumors.

Purpose of the study. To determine the local level of sex hormones in patients with SEIC and CCEC.

Patients and methods. The study included 21 patients with SEIC and 20 patients with CCEC. The control group consisted of 20 patients who had undergone surgical treatment for uterine myoma. All patients were treated at the National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation Ministry of Health. The local levels of estrogens and androgens were determined in the tumor tissue, the perifocal zone, endometrial tissue unaffected by the tumor process, and the fallopian tube tissue in patients with SEIC and CCEC. In the control group, the local level of sex hormones was determined in intact 10 % homogenic endometrial tissue.

Results. The data were analyzed, and the results demonstrated that the tumors and peritumoral tissues exhibited a depletion of estradiol (E2), a saturation of testosterone, and an extreme saturation of estriol (E3). The consequence of this imbalance was the predominance of fetal placental estrogen (E3), which was detected not only in the tumor tissue but also in distant parts of the endometrium and uterine tubes. In these regions, the concentration of E3 exceeded that of intact endometrium by a factor of more than five. A comparison of estrogen receptor (ER) levels revealed elevated levels in samples of the tumor, its perifocal zone, distant endometrium, and fallopian tubes. This finding indicated a predominance of ER α over ER β .

Conclusion. The local hormonal background of rare forms of non-endometrioid endometrial carcinomas exhibits distinctive characteristics, including the replacement of the influence of classical estrogen (E2) by fetal, placental E3. Additionally, there is a notable prevalence of the RE α type over RE β , along with hyperandrogenization of tissues, which culminates in the formation of a unique low-differentiated tumor with pronounced biological aggressiveness.

Keywords:

serous endometrial intraepithelial carcinoma, clear cell carcinoma of the endometrium, estradiol, estriol, testosterone

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Menshenina A. P., Moiseenko T. I., Rogozin M. A., Pogorelova Yu. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Verenikina E. V. Tumor and peritumoral tissue hormonal background features in patients with rare types of endometrial cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4):23-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-2> EDN: WKEFXI

For correspondence: Mark A. Rogozin – PhD student, the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: mark.rogozin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. This study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 22 dated 09.05.2023). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 13.08.2024; approved after reviewing 29.10.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак тела матки (РТМ) по-прежнему остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей гениталий [1]. Анализ динамики и заболеваемости РТМ выявил их неуклонный рост [2]. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 417 367 новых случаев этого заболевания и 97 370 смертельных исходов [3]. Рак эндометрия (РЭ) – морфологически неоднородная патология, представленная преимущественно эндометриоидной аденокарциномой (85–90 %). На долю неэндометриоидных форм карциномы эндометрия – серозной и светлоклеточной – приходится 5–10 % и 4 % всех диагностируемых РЭ соответственно [4]. Эндометриоидная аденокарцинома по бинарному клинико-патологическому делению относится к I типу РТМ, характеризующемуся низкой степенью злокачественности, признаками гиперэстрогении, благоприятным прогнозом [5]. В то же время более редкие неэндометриоидные гистотипы РЭ – серозный и светлоклеточный – связаны со II патогенетическим типом карцином эндометрия, без признаков гиперэстрогении, липидемии, метаболических нарушений, но с распространенным исходно опухолевым процессом, отличающимся агрессивностью и низкой выживаемостью [6].

Серозные карциномы эндометрия (СРЭ) занимают ведущее место среди редких форм РТМ неэндометриоидной морфологической природы и имеют много общих гистологических признаков с серозной аденокарциномой яичников, однако без доказанного генетического сходства [4]. Серозный РТМ возникает на фоне атрофического эндометрия, в большинстве случаев демонстрирует тяжелую ядерную атипию и аномальное окрашивание p53, что по классификации TCGA относит эти опухоли в группу с изменениями высокой степени копирования с плохим прогнозом [5–7]. По данным вышеприведенных исследователей, 5-летняя выживаемость больных серозным РТМ не превышает 50 %.

Светлоклеточные карциномы эндометрия (СКЭ) состоят из атипичных клеток с прозрачной цитоплазмой и являются редкой гинекологической злокачественной опухолью, составляющей менее 5 % всех случаев эпителиального РТМ, сходной по морфологическому строению с мезонефроидной карциномой яичника [8, 9]. В этих карциномах обычно наблюдаются дефекты репарации несоответствий (50–75 %) и мутации, связанные с белковым комплексом, ремоделирующим хроматин SWI-SNF [10]. Патогенез СКЭ матки до конца не изучен. Рекомендации по хирургическому лечению также не являются специфическими для этого патологического гистотипа и основаны на рекомендациях, разработанных для эндометрио-

идной карциномы эндометрия и плоскоклеточного рака шейки матки [11]. СКЭ является агрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой прогрессирования на фоне проводимой химиотерапии [12]. Диагностика СКЭ представляет проблему для патологоанатомов, поскольку существует значительная вариабельность оценок морфологов, которая может достигать 30 % [13].

На данный момент исследования, сравнивающие различия в исходных характеристиках и прогнозе между редкими неэндометриоидными патологическими подтипами и эндометриоидной аденокарциномой одновременно, немногочисленны, что требует дальнейшего изучения. Zhang G. и соавт. (2023) исследовали, могут ли различные гистотипы опухоли служить независимыми прогностическими факторами РЭ. Авторы пришли к выводу, что патологические подтипы СРЭ и СКЭ эндометрия являются неблагоприятными факторами прогноза для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а смешанный подтип – нет [14].

Биология опухоли играет важную роль во влиянии на диссеминацию по брюшной полости и неблагоприятные исходы у пациентов с редкими формами РЭ [15].

В настоящее время все больше внимания уделяют ранее недооцененной роли локального содержания и метаболизма стероидных гормонов в органах и тканях при различных патологиях, включая рост злокачественных опухолей [16]. В научной литературе не найдены сведения о содержании половых гормонов и их рецепторов в опухоли и окружающих ее тканях при редких формах РЭ.

Цель исследования – определить локальный уровень половых гормонов у больных СРЭ и СКЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 41 больная редкими формами РЭ, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. СРЭ была выявлена у 21 пациентки, СКЭ – у 20. В контрольную группу были включены пациентки, прооперированные по поводу миомы матки ($n = 20$). Средний возраст пациенток составил: СРЭ – 55 лет, СКЭ – 59 лет, с миомой матки – 55 лет. Возраст менархе во всех группах не отличался. Менопауза у больных СРЭ и СКЭ наступила в 41 и 47 лет соответственно, тогда как у больных миомой матки этот возраст составил 52 года. При анализе коморбидной гинекологической патологии хронический метроэндометрит выявлен у 40 % больных миомой матки, когда у больных СРЭ и СКЭ метроэндометрит встречался в менее чем 10 % случаев. Среднее количество абортотворных у больных СРЭ, СКЭ и миомой матки суще-

ственно не отличалось и составляло в среднем 3–4. Сопутствующий аденомиоз встречался в 85 % случаев при миоме матки, и лишь в 14 и 15 % при СРЭ и СКЭ соответственно. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 14 % больных СРЭ и 20 % больных СКЭ, у больных миомой матки сопутствующее ожирение встречалось в 50 % случаев. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 19 %, при СКЭ в 35 %. У большинства больных (85 %) отмечена высокая степень злокачественности опухоли.

В 10 % гомогенатах образцов опухоли, ее перифокальной зоне, непораженной опухолью ткани матки и в маточных трубах определяли уровень половых стероидов: эстрадиола (Е2), эстриола (Е3), тестостерона общего (Тобщ.), тестостерона свободного (Тсв.), прогестерона (Р4), рецепторов эстрогенов (RE) α и β , рецепторов андрогенов (RA) с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа (ИФА) (Cusabio, Китай). Проводили расчет коэффициентов соотношения показателей гормонов и рецепторов. В качестве контроля использовали интактную ткань эндометрия, полученную от пациенток, проходящих хирургическое лечение по поводу миомы матки. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (крите-

рий Шапиро–Уилка). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения – с использованием критерия Манна–Уитни с корректировкой уровня значимости ($p < 0,0056$ для 5 групп).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования половых стероидов и их рецепторов в образцах тканей при СКЭ выявили значимые отличия их содержания по сравнению с показателями в образцах условно интактного эндометрия, полученного при хирургическом лечении больных без онкологической патологии (табл. 1). Выявлено, что у пациенток со СКЭ в образцах не пораженной опухолью ткани матки уровень Е2 был в 2,2 раза ниже, а Е3, Тобщ. и Тсв. выше в 2,8, 1,9 и 2,1 раза соответственно, на фоне отсутствия изменений в концентрации прогестерона.

Что касается рецепторов стероидных гормонов, то в непораженной опухолью ткани матки по сравнению с контролем был повышен уровень RE α и RE β в 5,6 и в 1,5 раза соответственно, тогда как концентрация RA, напротив, была снижена в 1,5 раза.

В образцах светлоклеточной опухоли эндометрия уровень Е2 был ниже, чем в контроле в 1,9 раза; Р4 – в 1,8 раза. Отмечено повышение уров-

Таблица 1. Содержание половых гормонов и их рецепторов при светлоклеточном раке эндометрия
Table 1. The content of sex hormones and their receptors in clear-cell endometrial carcinoma

Показатели / Parameters	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
Е2, нг/г тк / E2, ng/g t	0,41 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,02 ¹	0,22 $\pm$ 0,03 ¹	0,33 $\pm$ 0,04 ³	0,41 $\pm$ 0,04
Е3, нг/г тк / E3, ng/g t	0,5 $\pm$ 0,06	1,4 $\pm$ 0,15 ¹	2,8 $\pm$ 0,32 ^{1,2}	2,6 $\pm$ 0,3 ¹	1,39 $\pm$ 0,14 ¹
Р4, нг/г тк / P4, ng/g t	0,85 $\pm$ 0,1	0,79 $\pm$ 0,09	0,47 $\pm$ 0,05 ^{1,2}	0,57 $\pm$ 0,06 ¹	0,94 $\pm$ 0,09
Т общ., нг/г тк / total T, ng/g t	0,09 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,02 ¹	0,46 $\pm$ 0,05 ^{1,2}	0,75 $\pm$ 0,09 ^{1,3}	0,92 $\pm$ 0,08 ¹
Т св, пг/г тк / free T, pg/g t	0,12 $\pm$ 0,014	0,25 $\pm$ 0,03 ¹	0,36 $\pm$ 0,03 ^{1,2}	0,28 $\pm$ 0,03 ¹	0,35 $\pm$ 0,03 ¹
RE α , нг/г тк / ER α , ng/g t	1,3 $\pm$ 0,17	7,25 $\pm$ 0,83 ¹	9,1 $\pm$ 0,89 ¹	8,9 $\pm$ 0,98 ¹	10,73 $\pm$ 1,0 ¹
RE β , нг/г тк / ER β , ng/g t	1,8 $\pm$ 0,24	2,7 $\pm$ 0,29 ¹	2,9 $\pm$ 0,35 ¹	3,0 $\pm$ 0,32 ¹	4,3 $\pm$ 0,38 ¹
RA, нг/г тк / RA, ng/g t	1,05 $\pm$ 0,11	0,7 $\pm$ 0,08 ¹	2,9 $\pm$ 0,29 ^{1,2}	0,4 $\pm$ 0,05 ^{1,3}	2,6 $\pm$ 0,25 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to: ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$)

ней ЕЗ – в 5,6 раз, Тобщ. – в 5,3 раз и Тсв. – в 3 раза. При этом, по сравнению с удаленной от опухоли зоной без признаков злокачественных клеток, концентрация Е2 не имела значимых отличий, а уровень ЕЗ, Тобщ. и Тсв. возрастал в 2, в 2,7 и в 1,4 раза соответственно. Р4, напротив, снижался в 1,7 раза. В образцах светлоклеточной опухоли уровень всех рецепторов был выше, чем в контроле: REα в 7 раз, REβ в 1,6 раза, а RA в 2,8 раза. Значимые отличия, по сравнению с отдаленными от опухоли участками, выявлены только в отношении RA – они были выше в 4,1 раза.

Перифокальная зона светлоклеточной опухоли имела отличия по гормональному фону от образцов опухоли. Так, уровень Е2 превышал показатели в опухоли в 1,5 раза, не имея отличий от нормы, а Тобщ. был повышен в 1,6 раза по сравнению с опухолью и в 8,7 раз по сравнению с нормой. Концентрация Р4, ЕЗ и Тсв. не имела значимых отличий от показателей в опухоли, но отличалась от показателей в интактном эндометрии: содержание Р4 было в 1,5 раза ниже, а ЕЗ и Тсв. выше в 5,2 раза и в 2,3 раза соответственно. Концентрация рецепторов эстрогенов не имела значимых отличий от опухоли, но превышала показатели в интактном эндометрии – REα в 6,8 раз, REβ в 1,7 раза. При этом содержание RA в перифокальной зоне оказалось сниженным не только по сравнению с опухолью в 7,3 раза, но и по сравнению с интактным эндометрием – в 2,6 раза.

В маточных трубах у больных со СКЭ выявлено повышение уровня ЕЗ в 2,8 раза, концентрации Тобщ. в 10,7 раза и Тсв. – в 2,9 раза по сравнению с интактным эндометрием, на фоне отсутствия разницы в уровне Е2 и Р4. Однако в маточных трубах больных СКЭ оказалось повышено содержание рецепторов стероидных гормонов: REα – в 8,3 раз, REβ – в 2,4 раза, RA – в 2,5 раза (по сравнению с интактным эндометрием).

Расчет коэффициентов соотношения гормонов и рецепторов представлен в табл. 2. При расчете суммарного содержания эстрогенов (Е2 и ЕЗ) выявлено, что эстрогенизация исследованных образцов была повышена по сравнению с интактным эндометрием: в непораженной опухолью зоне в 1,7 раза, в ткани маточных труб в 2 раза, а в опухоли и ее перифокальной зоны – в среднем, в 3,3 раза. Коэффициент Е2 + ЕЗ/Тобщ., демонстрирующий эстрогеново-андрогеновый баланс показал, что снижение в 3,2 раза и в 5,9 раза, по сравнению с показателями в интактном эндометрии, выявлено только в перифокальной зоне опухоли и в маточных трубах.

Далее отмечено, что во всех исследованных тканях у больных СКЭ резко, в среднем в 3,7 раза, возросло соотношение REα/REβ, по сравнению с условно интактным эндометрием группы контроля. При этом соотношение RE к Е2 продемонстрировало недостаточность эстрогенов во всех образцах, так как REα/Е2 повысился, по сравнению с показателями в интакт-

Таблица 2. Коэффициенты соотношения половых гормонов и их рецепторов при светлоклеточном раке эндометрия
Table 2. Coefficients of the sex hormones and their receptors ratio in clear-cell endometrial cancer

Показатели, у.е. / Parameters, RU	Интактный эндометрий (контроль)/ Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
Е2 + ЕЗ	0,91 ± 0,08	1,59 ± 0,15 ¹	3,0 ± 0,3 ^{1,2}	2,93 ± 0,33 ¹	1,8 ± 0,12 ¹
Е2 + ЕЗ/Тобщ. / Е2 + ЕЗ / total T	12,4 ± 1,5	10,1 ± 0,91	6,9 ± 0,7 ^{1,2}	3,9 ± 0,06 ^{1,3}	2,1 ± 0,26 ¹
REα/ REβ	0,82 ± 0,14	2,8 ± 0,32 ¹	3,5 ± 0,4 ¹	3,2 ± 0,42 ¹	2,6 ± 0,24 ¹
REα/Е2	3,37 ± 0,44	40,5 ± 4,5 ¹	53,0 ± 12,0 ¹	30,5 ± 4,3 ¹	30,3 ± 5,2 ¹
REβ/Е2	4,72 ± 0,62	15,3 ± 1,9 ¹	15,4 ± 2,5 ¹	10,1 ± 1,1 ¹	12,4 ± 2,2 ¹
REα/ЕЗ	3,1 ± 0,53	6,1 ± 1,0 ¹	3,5 ± 0,44 ²	4,0 ± 0,76	8,2 ± 0,82 ¹
REβ/ЕЗ	4,0 ± 0,64	2,2 ± 0,33 ¹	1,2 ± 0,17 ^{1,2}	1,3 ± 0,22 ¹	3,2 ± 0,21
RA/Т общ. / RA/total T	14,7 ± 2,2	4,6 ± 0,65 ¹	7,2 ± 1,1 ¹	0,66 ± 0,14 ^{1,3}	3,0 ± 0,37 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли (p < 0,0056).

Note: statistically significant in relation to: ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue (p < 0.0056).

ной ткани эндометрия у неонкологических пациентов: в образцах непораженной ткани в 12 раз; в опухоли в 15,7 раз; в перифокальной зоне в 9,1 раза и в ткани маточной трубы в 9 раз.

Соотношение $RE\beta/E2$ также значимо превышало показатели интактного эндометрия, однако было менее выражено, чем в случае $RE\alpha$: в непораженной ткани – в 3,2 раза; в ткани опухоли – в 3,3 раза; в перифокальной зоне – в 2,1 раза и в маточной трубе в 2,6 раза.

Соотношение $RE\alpha/E3$ в отдаленных от опухоли образцах (непораженной опухолью зоне и в маточных трубах) было выше, чем в группе контроля, в среднем в 2,3 раза, тогда как в опухоли и ее перифокальной зоне не имело достоверных отличий. Коэффициент $RE\beta/E3$ в непораженной опухолью части был снижен в 1,4 раза, тогда как в опухоли и ее перифокальной зоне зафиксировано снижение, в среднем в 3,3 раза по сравнению с интактной тканью. При расчете коэффициента соотношения RA/T также выявлено снижение в исследованных образцах: в непораженной опухолью зоне – в 3,2 раза, в опухоли – в 2 раза, в перифокальной зоне опухоли – в 22,2 раза и в маточной трубе – в 4,9 раза.

Далее мы провели исследование аналогичных образцов при СРЭ (табл. 3).

Уровень $E2$ в непораженной опухолью зоне был ниже, чем в интактном эндометрии в 2,3 раза, в ткани опухоли в 1,9 раза, ее перифокальной зоне в 2,2 раза и в ткани маточных труб в 2,6 раза. Концентрация $E3$ была повышена во всех образцах, по

сравнению с интактным эндометрием: в непораженной опухолью зоне – в 1,9 раза, в опухоли – в 5 раз, в перифокальной зоне и в маточных трубах, в среднем, в 2,8 раза. Содержание $P4$ не имело значимых отличий от показателей контроля в образцах всех исследуемых тканей. Уровень $T_{общ.}$ был выше, чем в контрольных образцах эндометрия в опухоли и ее перифокальной зоне в среднем в 6,1 раза и превышал значения в непораженной опухолью ткани в 2,9 раза, ткани в маточных трубах в 9,5 раза.

Концентрация $T_{св.}$ в непораженной опухолью ростом зоне и самой опухоли СРЭ была выше, чем в контроле в 2,5 раза, в перифокальной зоне – в 3,3 раза, а в маточных трубах – в 5 раз.

Что касается RE , то уровень $ER\alpha$ во всех исследованных образцах был выше, чем в интактном эндометрии в 5,9–7,3 раза. Концентрация $RE\beta$ в исследованных образцах превышала контрольные значения в 1,4–1,7 раза, максимальные отличия были в маточных трубах – в 2,1 раза выше, чем в интактном эндометрии. Содержание RA в непораженной опухолью ткани эндометрия и перифокальной зоне было ниже, чем в интактном эндометрии в 2,1 раза, в опухоли не имело значимых отличий, а в маточных трубах, напротив, повышено в 3,3 раза.

Расчет коэффициентов соотношения гормонов и рецепторов при СРЭ показал повышенные значения суммы $E2$ и $E3$ по сравнению с интактным эндометрием: в среднем в 1,7 раза в перифокальной зоне опухоли и ткани маточных труб и в 3 раза был повышен непосредственно в опухоли (табл. 4). По сравнению

Таблица 3. Содержание половых гормонов и их рецепторов при серозном раке эндометрия
Table 3. The content of sex hormones and their receptors in serous endometrial intraepithelial carcinoma

Показатели / Parameters	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
$E2$, нг/г тк / $E2$, ng/g t	0,41 ± 0,05	0,18 ± 0,02 ¹	0,22 ± 0,03 ¹	0,19 ± 0,02 ¹	0,16 ± 0,02 ¹
$E3$, нг/г тк / $E3$, ng/g t	0,5 ± 0,06	0,95 ± 0,12 ¹	2,5 ± 0,28 ^{1,2}	1,4 ± 0,16 ^{1,3}	1,4 ± 0,15 ¹
$P4$, нг/г тк / $P4$, ng/g t	0,85 ± 0,1	0,63 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,63 ± 0,07	0,94 ± 0,12
$T_{общ.}$, нг/г тк / total T , ng/g t	0,09 ± 0,01	0,26 ± 0,03 ¹	0,55 ± 0,06 ^{1,2}	0,55 ± 0,05 ¹	0,86 ± 0,1 ¹
$T_{св.}$, нг/г тк / free T , pg/g t	0,12 ± 0,014	0,3 ± 0,03	0,3 ± 0,03 ¹	0,4 ± 0,05 ¹	0,6 ± 0,06 ¹
$RE\alpha$, нг/г тк / $ER\alpha$, ng/g t	1,3 ± 0,17	7,65 ± 0,65 ¹	9,2 ± 0,74 ¹	8,5 ± 0,7 ¹	9,5 ± 0,82 ¹
$RE\beta$, нг/г тк / $ER\beta$, ng/g t	1,8 ± 0,24	2,5 ± 0,24	3,1 ± 0,29 ¹	2,9 ± 0,3 ¹	3,7 ± 0,35 ¹
RA , нг/г тк / RA , ng/g t	1,05 ± 0,11	0,5 ± 0,05 ¹	1,0 ± 0,12 ²	0,5 ± 0,06 ^{1,3}	3,5 ± 0,53 ¹

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухолью зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$).

с интактным эндометрием коэффициент соотношения суммы эстрогенов к Тобщ. продемонстрировал снижение в непораженной ткани в 2,5 раза, в опухоли – в 2,4 раза, в перифокальной зоне – в 3,9 раза, в ткани маточных труб – в 5,6 раза.

Соотношение $RE\alpha/RE\beta$ показало превалирование рецептора $RE\alpha$ во всех образцах в среднем в 4 раза.

Расчет коэффициентов соотношения рецепторов эстрогенов к самим гормонам показал возрастание $RE\alpha/E2$ в 15,1 раза в непораженной опухоли ткани, в 17 раз в опухоли, в 14 в перифокальной зоне и в 20,1 раза в ткани маточных труб. Соотношение $RE\alpha/E3$ превышало показатели в ткани интактного эндометрия в 3,1 раза в образцах непораженного опухоли эндометрия, в 2,3 раза в перифокальной зоне, в 2,6 раза в ткани маточных труб, тогда как в ткани опухоли коэффициент не был изменен.

Соотношение $RE\beta/E2$ также значимо превышало показатели в интактном эндометрии, в среднем в 3,3–3,9 раза в непораженной ткани, опухоли и перифокальной зоне и в 5,7 раз в ткани маточных труб. Коэффициент $RE\beta/E3$ в отдаленных от опухоли участках: в непораженной зоне и маточных трубах – не имел значимых отличий от показателей контроля, тогда как в самой опухоли и перифокальной зоне был снижен в 2,9 раза и в 1,7 раза соответственно.

При расчете коэффициента соотношения RA/T также выявлено снижение, по сравнению с показателями контроля в исследованных образцах: в опу-

холи и перифокальной зоне – в 7 и в 15,5 раз соответственно, в непораженной ткани – в 6,7 раза и в ткани маточных труб – в 3 раза.

Сравнение образцов опухоли в зависимости от гистотипа при редких формах РЭ показало, что в образцах опухоли СРЭ по сравнению со СКЭ был выше в 1,7 раз уровень $P4$ ($p < 0,05$), но ниже в 2,9 раза уровень рецепторов андрогенов ($p < 0,002$). В перифокальной зоне СРЭ по сравнению с соответствующей зоной СКЭ было значимо ниже содержание $E2$, $E3$ и Тобщ. в 1,7 ($p < 0,05$), в 1,9 ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($pp < 0,05$) соответственно, но выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) уровень Тсв. Имели значимые отличия и показатели гормонов в непораженном опухоли эндометрии: при СРЭ уровень Тобщ. был выше в 1,5 раза соответственно, а концентрация $E3$ и рецепторов андрогенов, напротив, ниже (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с СКЭ. Имели отличия по гормональной насыщенности и маточные трубы: при СРЭ уровень $E2$ был в 2,5 раза ниже, а Тсв. в 1,7 раза выше, чем при СКЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования локального гормонального статуса при редких формах РЭ выявили интересную закономерность. Оказалось, что опухоли и, зачастую, окружающие их ткани были обеднены $E2$, но насыщены тестостероном и гипернасыщены $E3$. Согласно теории Я. В. Бохмана (1973) РТМ протека-

Таблица 4. Коэффициенты соотношения половых гормонов и их рецепторов при серозном раке эндометрия
Table 4. Ratios of sex hormones and their receptors in serous endometrial intraepithelial carcinoma

Показатели (y.e.) / Parameters, RU	Интактный эндометрий (контроль) / Intact endometrial tissue (control)	Непораженная опухолью зона / Tumor-free tissue zone	Ткань опухоли / Tumor tissue	Перифокальная зона / Perifocal zone	Маточная труба / Fallopian tube
$E2 + E3$	$0,91 \pm 0,08$	$1,13 \pm 0,12$	$2,72 \pm 0,28^{1,2}$	$1,59 \pm 0,18^{1,3}$	$1,57 \pm 0,15^1$
$E2 + E3/\text{Тобщ.} /$ $E2 + E3/\text{total T}$	$12,4 \pm 1,5$	$5,0 \pm 0,99^1$	$5,24 \pm 0,61^1$	$3,19 \pm 0,55^{1,3}$	$2,2 \pm 0,46^1$
$RE\alpha/RE\beta$	$0,82 \pm 0,14$	$3,5 \pm 0,63^1$	$3,0 \pm 0,13^1$	$3,1 \pm 0,25^1$	$2,6 \pm 0,07^1$
$RE\alpha/E2$	$3,37 \pm 0,44$	$51,0 \pm 9,9^1$	$57,2 \pm 14,5^1$	$47,3 \pm 9,27^{1,3}$	$67,8 \pm 9,4^1$
$RE\beta/E2$	$4,72 \pm 0,62$	$15,4 \pm 2,2^1$	$19,1 \pm 4,9^1$	$16,1 \pm 1,8^1$	$26,8 \pm 4,1^1$
$RE\alpha/E3$	$3,1 \pm 0,53$	$9,5 \pm 1,8^1$	$4,3 \pm 0,68^2$	$7,2 \pm 1,25^1$	$8,2 \pm 1,6^1$
$RE\beta/E3$	$4,0 \pm 0,64$	$3,2 \pm 0,64$	$1,4 \pm 0,18^{1,2}$	$2,4 \pm 0,4^{1,3}$	$3,2 \pm 0,62$
$RA/\text{Тобщ.} /$ $RA/\text{total T}$	$14,7 \pm 2,2$	$2,21 \pm 0,35^1$	$2,1 \pm 0,43^1$	$0,95 \pm 0,1^{1,3}$	$4,85 \pm 1,0^1$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к контролю; ² – к показателю в непораженной опухоли зоне; ³ – к показателю в ткани опухоли ($p < 0,0056$).

Note: statistically significant in relation to ¹ – to the control; ² – to the indicator in the tumor-free tissue zone; ³ – to the parameter in the tumor tissue ($p < 0.0056$).

ет по двум различным типам. Развитие РЭ I патогенетического варианта тесно связано с аномальной активацией сигнального пути эстрогена [17]. Редкие формы РЭ развиваются по II патогенетическому варианту, который связан с атрофией эндометрия, возникает у женщин без ожирения и не зависит от метаболических или эндокринных нарушений. Этот вариант РТМ состоит преимущественно из низкодифференцированных опухолей, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [18]. По мнению Wilczyński M. и соавт., концепция Я. В. Бохмана представляется слишком упрощенной, клинические, эпидемиологические и молекулярные данные свидетельствуют о том, что такое разделение не отражает истинную природу злокачественной патологии эндометрия [19].

Согласно результатам нашего исследования, не верно говорить о гормональной независимости редких форм РЭ, однако можно отметить, что у больных светлоклеточным и серозным раком эндометрия выявлены нарушения локального гормонального равновесия, в результате чего на фоне существенно сниженного Е2 основным эстрогеном оказался фетальный, плацентарный гормон – ЕЗ, который в высоких концентрациях, превышая показатели интактного эндометрия в 5 и более раз, обнаруживался как в образцах опухоли, так и в отдаленных участках матки и маточных трубах. Известно, что ЕЗ–16 α -гидроксилированный метаболит Е2 и эстрона (Е1) – у беременных женщин присутствует в очень низких концентрациях и считается гораздо менее биологически активным гормоном [20]. Считают, что ЕЗ не может ферментативно метаболизироваться «обратно» в Е2, Е1, тестостерон и Р4, поскольку в настоящее время не существует известного физиологического пути его превращения в другие типы стероидов [21]. Во время беременности ЕЗ вырабатывается в огромных количествах уникальным и сложным путем, в котором участвуют три органа фетоплацентарной единицы: надпочечники, печень и плацента [22]. Если роль Е2 хорошо определена, физиологическая роль ЕЗ неизвестна [23]. Полагают, что в физиологических условиях ЕЗ проявляет преимущественное сродство к RE β (мочеполовым), а не к RE α (молочной железы) [24]. Существуют научные исследования рассеянного склероза, свидетельствующие о том, что ЕЗ способен регулировать функции лейкоцитов и продукцию цитокинов через ER α [25].

Результаты исследования показали повышение уровня рецепторов эстрогенов обоих типов как в образцах опухоли и ее перифокальной зоне, так и в отдаленных участках эндометрия и в маточных трубах, однако максимальные концентрации приходились на RE α . На сегодняшний день показано,

что RE играет роль в развитии характеристик злокачественности опухолей при различных видах рака [26, 27]. Считают, что при развитии РЭ с эстрогензависимыми свойствами эпителий эндометрия подвергается воздействию эстрогенов в отсутствии прогестероновой защиты и запускает пролиферацию, что, в свою очередь, способствует инверсии нормального эндометрия в атипическую гиперплазию эндометрия и, в конечном итоге, в эндометриоидную аденокарциному матки [28].

Известно, что несмотря на структурное сходство в ДНК-связывающем домене, RE α и RE β могут влиять на транскрипцию различных наборов генов и даже могут действовать антагонистически. Высокая экспрессия RE α коррелирует с высокой экспрессией генов, связанных с пролиферацией, в то время как RE β способствует прогрессированию клеточного цикла и экспрессии генов апоптоза. Кроме того, RE β может ингибировать 70 % генов, регулируемых RE α [29, 30].

Неожиданным в нашем исследовании оказалось, что изменение коэффициента соотношения RE α /RE β демонстрировало его повышение более чем в 4 раза во всех исследуемых образцах у больных редкими формами РЭ по сравнению с показателями в группе контроля. Narangama D. и соавт. (2015) пришли к выводу, что RE β играет важную роль в физиологических функциях эндометрия. RE α и RE β могут действовать антагонистично: RE α способствует росту клеток, в то время как RE β стимулирует прогрессирование клеточного цикла и экспрессию генов апоптоза [29, 31]. Результаты нашего исследования подтверждают данное предположение.

В то же время расчет коэффициента соотношения рецептора к возможному лиганду – ЕЗ или Е2 демонстрировал избыток RE α , тогда как, несмотря на повышение уровня и RE β в изученных образцах, расчет соотношения данного рецептора к ЕЗ, напротив, показывал недостаточность рецептора.

В нашем исследовании показано, что, несмотря на локальное повышение уровня тестостерона в исследованных образцах, рост уровня рецепторов андрогенов в опухоли был выявлен только при СКЭ. Известно, что RA связывают андрогены, в результате чего регулируется транскрипция гена-мишени зависящим от ДНК способом или негеномным путем инициируются быстрые клеточные события, такие как фосфорилирование сигнальных каскадов вторичных мессенджеров [32, 33]. Можно предположить, что различия в клиническом течении светлоклеточного и серозного рака эндометрия могут быть связаны именно с этой особенностью.

Проведенное нами исследование показало, что если учитывать классическое действие стероидных гормонов, то за счет резкого снижения уровня Е2

и повышения концентраций как Тобщ., так и Тсв. изученные образцы опухоли, перифокальной зоны и отдаленные участки эндометрия характеризовались эстрогеновой недостаточностью и гиперандрогенизацией, что соответствует II патогенетическому варианту РЭ, согласно классификации Я. В. Бохмана. В то же время сложность и неоднозначность интерпретации светлоклеточного и серозного типов рака как «эстроген независимых» заключается в том, что подсчет суммарных эстрогенов (Е2 + Е3) и соотношение суммы эстрогенов к тестостерону продемонстрировало наличие гиперэстрогении за счет Е3. Кроме того, в пользу влияния эстрогенов на патогенез редких форм РЭ свидетельствует резкий подъем уровня рецепторов эстрогенов α -типа. Можно предположить, что фетальный, плацентарный эстроген – Е3, вероятно, играл существенную роль в росте злокачественной опухоли,

стимулируя кровоток и пролиферацию клеток, но не влияя на дифференцировку, способствуя формированию биологически агрессивных, низкодифференцированных эндометриоидных карцином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальный гормональный фон редких форм неэндометриоидных карцином эндометрия имеет свои особенности, связанные с замещением влияния классического эстрогена – Е2 на фетальный, плацентарный Е3, превалированием $RE\alpha$ типа над $RE\beta$ и гиперандрогенизацией тканей, подкрепленной повышением уровня рецепторов только в опухоли СКЭ, в результате чего формируется особая низкодифференцированная опухоль, обладающая большой биологической агрессивностью.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 19.11.2024
2. Зыкова Т. А., Неродо Г. А., Богомолова О. А., Дурицкий М. Н., Сустретов В. А., Никитина В. П. и др. Распространенность, вирусная нагрузка и типовое разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):42–50. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Артемьева А. С., Вербитская Е. А., Дикарева Е. Л., Комличенко Э. В. и др. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. СПб.: ООО «Эко-Вектор»; 2022, 247 с.
5. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. N Engl J Med. 2020. Nov 19; 383(21):2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
6. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, Meulendijks D, et al. Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. Gynecol Oncol. 2022 Feb;164(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.008>
7. Simon MS, Hastert TA, Barac A, Banack HR, Caan BJ, Chlebowski RT, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. Cancer. 2021 Feb 15;127(4):598–608. <https://doi.org/10.1002/cncr.33295>
8. Zhang Z, Gao P, Bao Z, Zeng L, Yao J, Chai D, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: evaluation of prognostic parameters in 27 cases. Front Oncol. 2021;11:732782. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732782>
9. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Enomoto T, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. 2022;164:658–666. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.012>
10. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. Lancet. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3)
11. Nigon E, Lefebvre-Pless C, Martinez A, Scholer C, Lortholary A, Favier L, et al. Clinical, pathological and comprehensive molecular analysis of clear cell uterine cancer: a retrospective national study of the TMRG and GINECO network. J Clin Oncol. 2023;41:408. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04264-7>
12. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A. Molecular subtypes of clear cell endometrial cancer: possibilities for prognostic and predictive stratification Gynecol. Oncol. 2020;15:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
13. Spoor E., Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. Int J Gynecol Pathol. 2019;38(6):514–519. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000547>
14. Zhang G, Nie F, Zhao W, Han P, Wen J, Cheng X, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. World J Surg Oncol. 2023 Nov 21;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>

15. Li S, Yi Z, Li M, Zhu Z. An analysis of adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy on the survival rates for patients with stage IB-III uterine serous carcinoma. *Sci Rep.* 2024 Mar 11;14(1):5884. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53172-3>
16. Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Шейко Е. А., Бандовкина В. А., Адамян М. Л. Рак эндометрия и стероидные гормоны (обзор литературы). *Онкогинекология.* 2019;4(32):70–79.
17. Dong C, Zhao L, Liu X, Dang L, Zhang X. Single-cell analysis reveals landscape of endometrial cancer response to estrogen and identification of early diagnostic markers. *PLoS One.* 2024 Mar 22;19(3):e0301128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301128>
18. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
19. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny.* 2016 Jun;15(2):63–68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
20. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Jul;27(1):33–63. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.03.009> Erratum in: *Reprod Biomed Online.* 2013 Oct;27(4):448–449.
21. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
22. Mezano S. Endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. Editor(s): Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Iain and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition), Elsevier. 2019: 256–284.e9. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47912-7.00011-1>
23. Zhou Y, Gu B, Brichant G, Singh JP, Yang H, Chang H, et al. The steroid hormone estriol (E3) regulates epigenetic programming of fetal mouse brain and reproductive tract. *BMC Biol.* 2022 May 2;20(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01293-4>
24. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
25. Nekrasova I, Glebezdina N, Maslennikova I, Danchenko I, Shirshov S. Estriol and commensal microflora strains regulate innate lymphoid cells functional activity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar;83:105453. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105453>
26. Zhu D, Yang J, Xu J. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Enhances the Stemness of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Promotes Malignant Characteristics. *Oncologie.* 2022;24(3):471–482. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.024062>
27. Cui J, Li M, Pang R, Liu Y. Research on Clinical Effectiveness of Aspirin for Treating Breast Cancer and Cell Protein Biomarkers on Aspirin Treatment in Drug-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells. *Oncologie.* 2022;24(4):743–768. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.025419>
28. Hu G, Zhang J, Zhou X, Liu J, Wang Q, Zhang B. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. *Pathology, research and practice.* 2020;216(10):153149. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153149>
29. Pinton G, Manzotti B, Balzano C, Moro L. Expression and clinical implications of estrogen receptors in thoracic malignancies: A narrative review. *J. Thorac. Dis.* 2021;13:1851–1863. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2277>
30. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 28;13:827724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>
31. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M, Markowska A, Markowska J, Żurawski J. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Expression in Endometrial Cancer-An Immunohistochemical Assessment. *Diagnostics (Basel).* 2024 Feb 1;14(3):322. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030322>
32. Eder IE, Kulig Z, Putz T, Nessler-Menardi K, Bartsch G, Klocker H. Molecular biology of androgen receptors: from molecular understanding to the clinic. *Euro Urol.* 2001;40:241–251. <https://doi.org/10.1159/000049782>
33. Viehweger F, Hoop J, Tinger LM, Bernreuther C, Büschel F, Clauditz TS. Frequency of Androgen Receptor Positivity in Tumors: A Study Evaluating More Than 18,000 Tumors. *Biomedicines.* 2024 Apr 25;12(5):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050957>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed: 19.11.2024.
2. Zykova TA, Nerodo GA, Bogomolova OA, Duritskiy MN, Sustretov VA, Nikitina VP, et al. Prevalens, viral load and types diversity of high-risk hpv in patients with inflammatory and tumor diseases. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(1):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-42-50>

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Ulrikh EA, Urmancheeva AF, Artemeva AS, Verbitskaya EA, Dikareva EL, Komlichenko EV, et al. Rare malignant gynecological tumors. St. Petersburg: "Eko-Vektor" Publ.; 2022, 247 p. (In Russ.)
5. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2020. Nov 19; 383(21):2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
6. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, Meulendijks D, et al. Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. *Gynecol Oncol.* 2022 Feb;164(2):325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.008>
7. Simon MS, Hastert TA, Barac A, Banack HR, Caan BJ, Chlebowski RT, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer.* 2021 Feb 15;127(4):598–608. <https://doi.org/10.1002/cncr.33295>
8. Zhang Z, Gao P, Bao Z, Zeng L, Yao J, Chai D, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: evaluation of prognostic parameters in 27 cases. *Front Oncol.* 2021;11:732782. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.732782>
9. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Enomoto T, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2022;164:658–666. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.012>
10. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3)
11. Nigon E, Lefebvre-Pless C, Martinez A, Scholer C, Lortholary A, Favier L, et al. Clinical, pathological and comprehensive molecular analysis of clear cell uterine cancer: a retrospective national study of the TMRG and GINECO network. *Jay Transl Med.* 2023;21:408. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04264-7>
12. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A. Molecular subtypes of clear cell endometrial cancer: possibilities for prognostic and predictive stratification *Gynecol. Oncol.* 2020;15:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
13. Spoor E., Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(6):514–519. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000547>
14. Zhang G, Nie F, Zhao W, Han P, Wen J, Cheng X, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. *World J Surg Oncol.* 2023 Nov 21;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>
15. Li S, Yi Z, Li M, Zhu Z. An analysis of adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy on the survival rates for patients with stage IB-III uterine serous carcinoma. *Sci Rep.* 2024 Mar 11;14(1):5884. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53172-3>
16. Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Sheyko EA, Bandovkina VA, Adamyan ML. Endometrial cancer and steroid hormones (literature review). *Oncogynecology.* 2019;4(32):70–79. (In Russ.)
17. Dong C, Zhao L, Liu X, Dang L, Zhang X. Single-cell analysis reveals landscape of endometrial cancer response to estrogen and identification of early diagnostic markers. *PLoS One.* 2024 Mar 22;19(3):e0301128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301128>
18. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017 Feb;144(2):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.010>
19. Wilczyński M, Danielska J, Wilczyński J. An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Prz Menopauzalny.* 2016 Jun;15(2):63–68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
20. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Jul;27(1):33–63. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.03.009> Erratum in: *Reprod Biomed Online.* 2013 Oct;27(4):448–449.
21. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D, Janka H, Stute P. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric.* 2024 Apr;27(2):137–153. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287624>
22. Meziano S. Endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. Editor(s): Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Iain and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition), Elsevier. 2019: 256–284.e9. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47912-7.00011-1>
23. Zhou Y, Gu B, Brichant G, Singh JP, Yang H, Chang H, et al. The steroid hormone estriol (E3) regulates epigenetic programming of fetal mouse brain and reproductive tract. *BMC Biol.* 2022 May 2;20(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01293-4>
24. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020 Dec;25(12):e1846–1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
25. Nekrasova I, Glebezdina N, Maslennikova I, Danchenko I, Shirshov S. Estriol and commensal microflora strains regulate innate lymphoid cells functional activity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar;83:105453. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105453>

26. Zhu D, Yang J, Xu J. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Enhances the Stemness of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Promotes Malignant Characteristics. *Oncologie*. 2022;24(3):471–482. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.024062>
27. Cui J, Li M, Pang R, Liu Y. Research on Clinical Effectiveness of Aspirin for Treating Breast Cancer and Cell Protein Biomarkers on Aspirin Treatment in Drug-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells. *Oncologie*. 2022;24(4):743–768. <https://doi.org/10.32604/oncologie.2022.025419>
28. Hu G, Zhang J, Zhou X, Liu J, Wang Q, Zhang B. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. *Pathology, research and practice*. 2020;216(10):153149. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153149>
29. Pinton G, Manzotti B, Balzano C, Moro L. Expression and clinical implications of estrogen receptors in thoracic malignancies: A narrative review. *J. Thorac. Dis*. 2021;13:1851–1863. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2277>
30. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 28;13:827724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827724>
31. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M, Markowska A, Markowska J, Żurawski J. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Expression in Endometrial Cancer-An Immunohistochemical Assessment. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 1;14(3):322. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030322>
32. Eder IE, Kulig Z, Putz T, Nessler-Menardi K, Bartsch G, Klocker H. Molecular biology of androgen receptors: from molecular understanding to the clinic. *Euro Urol*. 2001;40:241–251. <https://doi.org/10.1159/000049782>
33. Viehweger F, Hoop J, Tinger LM, Bernreuther C, Büschek F, Clauditz TS. Frequency of Androgen Receptor Positivity in Tumors: A Study Evaluating More Than 18,000 Tumors. *Biomedicines*. 2024 Apr 25;12(5):957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050957>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Рогозин Марк Андреевич – аспирант отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Leading researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, Chief Researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Mark A. Rogozin ✉ – PhD student at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>, SPIN: 3965-1806, AuthorID: 1238353

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID: AAE-4168-2022

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Department of Oncogynecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования;
Бандовкина В. А. – концепция исследования;
Меньшенина А. П. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста;
Моисеенко Т. И. – научное руководство, концепция исследования;
Рогозин М. А. – написание исходного текста, сбор и интерпретация данных;
Погорелова Ю. А. – сбор и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – научная редакция текста, заключительные выводы;
Сурикова Е. И. – редакция текста, сбор и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – редакция текста, сбор и интерпретация данных, итоговые выводы;
Черярина Н. Д. – редакция текста, сбор и интерпретация данных;
Вереникина Е. В. – научная редакция текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, research concept;
Bandovkina V. A. – research concept;
Menshenina A. P. – scientific guidance, research concept, writing the initial draft;
Moiseenko T. I. – scientific guidance, research concept;
Rogozin M. A. – writing the initial draft, data collection and interpretation;
Pogorelova Yu. A. – data collection and interpretation;
Kaplieva I. V. – scientific editing of the text, final conclusions;
Surikova E. I. – text editing, data collection and interpretation;
Neskubina I. V. – text editing, data collection and interpretation, final conclusions;
Cheryarina N. D. – text editing, data collection and interpretation;
Verenikina E. V. – scientific editing of the text, final conclusions.
All authors have made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Клиническая эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при комбинированном лечении впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом и асцитом

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин^{2,3}, В. Л. Асташов¹, М. А. Андреева¹,

А. В. Туриев¹, Н. Ю. Уразовский¹

¹ Московский областной онкологический диспансер, г. о. Балашиха, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД), дополняющей комбинированное лечение рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Пациенты и методы. В исследование были включены 175 пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом (88 – в основной группе, 87 – в контрольной). Всем пациенткам была проведена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и химиотерапия по схеме TC (Taxol, Carboplatin). В основной группе дополнительно проводили 3 сеанса ВАХД. Оценивалась длительность безрецидивной выживаемости, индекс перитонеального канцероматоза (PCI), объем асцита и морфология брюшины.

Результаты. При втором сеансе ВАХД отмечена полная регрессия канцероматоза у 44 (52,4 %) пациенток (PCI = 0); полная резорбция асцита – у 74 (88,1 %); полный терапевтический патоморфоз – 48 (57,2 %) случаев. При третьем сеансе ВАХД полная регрессия канцероматоза отмечена в 73 (87,0 %) случаях, полная резорбция асцита – 80 (95,2 %) случаев, полный морфологический патоморфоз – 69 (82,2 %) случаев. Через 6 мес. после лечения полная регрессия канцероматоза (PCI = 0) была выявлена у 81 (96,4 %) пациентки, полная резорбция асцита – у 83 (98,8 %), полная морфологическая регрессия – у 72 (85,7 %). Преимущество основной группы по медиане безрецидивной выживаемости составило 7 мес.

Заключение. Резорбция асцита, снижение индекса PCI и лекарственный патоморфоз перитонеальных метастазов, выявленные при втором сеансе ВАХД, имели нарастающую динамику в процессе лечения и сохранялись длительно. Преимущество по медиане безрецидивной выживаемости в основной группе с нашей точки зрения обусловлено локальным воздействием ВАХД, дополнившей стандартное лечение рака яичника с перитонеальным канцероматозом.

Ключевые слова:

рак яичников, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, перитонеальный канцероматоз, индекс перитонеального канцероматоза, лекарственный патоморфоз

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Уразовский Н. Ю. Клиническая эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при комбинированном лечении впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом и асцитом. Research'n Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 36-45. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-3> EDN: WYABNK

Для корреспонденции: Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация

Адрес: 143900, Российская Федерация, Московская область, г. о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол №660 от 09.04.2021.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН А.А. Костин, является заместителем главного редактора журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 06.10.2024; одобрена после рецензирования 25.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy clinical efficacy in the combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis and ascites

A. S. Dzasochov^{1✉}, A. A. Kostin^{2,3}, V. L. Astashov¹, M. A. Andreeva¹, A. B. Turiev¹, N. Yu. Urazovskii¹

¹ Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the clinical efficacy of pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC), which complements the combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Patients and methods. The study included 175 patients with newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis (87 in the main group, 88 in the control group). All patients underwent extirpation of the uterus with appendages, removal of the large omentum and chemotherapy according to the TC scheme (Taxol, Carboplatin). In the main group, 3 additional sessions of PIPAC were performed. The duration of relapse-free survival, PCI index, ascites volume and peritoneal morphology were evaluated.

Results. Complete regression of carcinomatosis was noted in the second session of PIPAC, in 44 (52.4 %) patients (PCI = 0); complete resorption of ascites – in 74 (88.1 %); complete therapeutic pathomorphosis – in 48 (57.2 %) cases. Complete regression of carcinomatosis was noted in the third session of PIPAC in 73 cases (87.0 %), complete resorption of ascites in 80 cases (95.2 %), complete morphological pathomorphosis in 69 cases (82.2 %). 6 months after treatment, complete regression of carcinomatosis (PCI = 0) was detected in 81 patients (96.4 %), complete resorption of ascites in 83 (98.8 %), complete morphological regression in 72 (85.7 %). The advantage of the main group in terms of median relapse-free survival was 7 months.

Conclusion. Ascites resorption, a decrease in the PCI index and drug pathomorphosis of peritoneal metastases, detected during the 2nd session of PIPAC, had an increasing dynamics during treatment and persisted for a long time. From our point of view, the advantage in median relapse-free survival in the main group is due to the local effect of PIPAC, which complemented the standard treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Keywords:

ovarian cancer, pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, peritoneal carcinomatosis index, drug pathomorphosis

For citation: Dzasochov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Andreeva M. A., Turiev A. B., Urazovskii N. Yu. Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy clinical efficacy in the combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis and ascites. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-3> EDN: WYABNK

For correspondence: Aleksey S. Dzasochov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study. The study was approved by the Independent Ethics Council at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Protocol No. 660 dated 09.04.2021.).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Professor Andrey A. Kostin, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, is the Deputy Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 06.10.2024; approved after reviewing 25.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Международное агентство по изучению рака прогнозирует увеличение ежегодной заболеваемости раком яичников от 225 000 до 300 000–400 000 в первые выявленных случаев в ближайшие 15–20 лет (не менее 40 % прироста относительно современного уровня заболеваемости). По актуальным данным GLOBOCAN, ежегодная смертность от рака яичников составляет 200 000 случаев [1].

Улучшить прогноз при раке яичников возможно при условии полного хирургического удаления злокачественного новообразования яичников и всех его метастазов. Однако обширное поражение брюшины метастазами в большинстве случаев делает этот метод недоступным [2].

Стандартная химиотерапия, таргетная терапия, PARP-ингибиторы, ингибиторы VEGF, иммунотерапия и применение моноклональных антител не способны предотвратить рецидив заболевания [3–6]. Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ) или HIPEC (от англ. Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy), применяемая для лечения перитонеального канцероматоза, способна улучшить прогноз при полной хирургической циторедукции опухоли и ее метастазов, но не показывает высокой эффективности при наличии нерезектабельных отсевов опухоли на брюшине [7].

Поиск новых подходов к лечению перитонеального канцероматоза при раке яичников сохраняет высокую востребованность. Существует еще один вариант прямого воздействия на метастатические отсеки на брюшине. Это внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД). Первая публикация о появлении нового метода доставки цитостатиков в брюшную полость сделана в 2000 г. коллективом исследователей под руководством Raymond M. A. [8] В течение нескольких лет формировалась концепция методики, исходное название «терапевтический пневмоперитонеум» было изменено на PIPAC (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy) и началось применение ВАХД в клинической практике [9]. Нами в 2020 г. был разработан первый протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом». В качестве основы протокола исследования был принят «Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников» (патент на изобретение № 2745478).

Согласно протоколу клинического исследования стандартное комбинированное лечение впервые вы-

явленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом дополняется тремя сеансами ВАХД. В ходе каждой процедуры ВАХД производится визуальная оценка статуса брюшины с подсчетом индекса перитонеального канцероматоза, определяется объем асцитической жидкости и выполняется мультифокальная биопсия брюшины с последующим морфологическим исследованием, что позволяет не только оценить масштабы канцероматоза и верифицировать его в начале терапии, но и оценить динамику изменений метастатического процесса на брюшине в процессе лечения.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность ВАХД, дополняющей стандартное комбинированное лечение впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 175 пациенток. Основную группу составили 88 пациенток, контрольную – 87. У всех пациенток был впервые диагностированный рак яичников с перитонеальным канцероматозом, определяемым визуально и верифицированным морфологически.

В контрольной группе за время исследования зарегистрировано 83 случая рецидива и 20 летальных исходов, в основной – 66 рецидивов и 8 летальных исходов. В статистическую обработку не попали 3 случая из основной группы и 2 из контрольной. За время активной работы по протоколу две пациентки в основной группе скончались: одна пациентка от острого нарушения мозгового кровообращения через 13 мес. после диагностической лапароскопии; вторая пациентка скончалась от осложнений COVID-инфекции после первого этапа протокола. Третья пациентка основной группы была исключена из статистики в связи со сменой места жительства и отказом от дальнейшего участия в протоколе исследования после диагностической лапароскопии. В контрольной группе из протокола исключены 2 пациентки: одна пациентка в связи со смертью от острого инфаркта миокарда через 11 мес. после диагностической лапароскопии, вторая пациентка в связи с отказом от участия в протоколе исследования через 13 мес. после диагностической лапароскопии.

Всем пациенткам после лапаротомии и срочной морфологической верификации канцероматоза была произведена экстирпация матки с придатками и оментэктомия, во всех случаях циторедукция была первичная в субоптимальном объеме.

Группы исследования были сопоставлены методами статистического анализа по диагнозу, возрасту и индексу перитонеального канцероматоза (PCI).

В контрольной группе у 12 пациенток был диагностирован рак яичников St. IIIb (pT3bNOM0) стадии, у 73 женщин – рак яичников St.IIIc (pT3cNOM0) стадии. В основной группе St.IIIb (pT3bNOM0) была выявлена у 17 пациенток, у 68 – St. IIIc (pT3cNOM0). Согласно точному двустороннему критерию Барнарда фактический уровень значимости p -value отличия частот диагнозов IIIb и IIIc в группах равен 0,351, т.е. группы оказались однородными по диагнозу.

Средний возраст в контрольной группе составил 56,8 лет, в основной – 56,4 года. Для проверки однородности групп по возрасту применялся точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона – Манна – Уитни. Фактический уровень значимости p -value этого критерия оказался равен 0,819, из чего следует, что по возрасту группы также однородны.

Этот же критерий использовался для проверки однородности групп по PCI. Среднее значение PCI в контрольной группе – 23,79, в основной группе – 23,28. Фактический двусторонний уровень значимости p -value критерия Уилкоксона – Манна – Уитни равен 0,631. Следовательно, группы однородны и по PCI.

Этапы исследования

Общая продолжительность протокола клинического исследования составила 44 нед., из которых 18 нед. было отведено на лечение, 26 нед. – на фазу активного наблюдения и с 45-й на период квалифицированного врачебного наблюдения (follow up period). Схема протокола клинического исследования представлена на рис. 1.

До рандомизации пациентки были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака яичников Министерства здравоохранения Российской Федерации, длительность обследования – 1 нед. [2]. Далее проводилась лапаротомия. При визуальном выявлении перитонеального канцероматоза сразу после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости производилось срочное гистологическое исследование 4 биоптатов брюшины, при морфологической верификации канцероматоза выполнялась цифровая рандомизация пациенток на сайте <https://www.random.org/> (значение «0» соответствовало распределению в контрольную группу, а «1» – в основную).

С момента рандомизации наступал 1-й этап протокола исследования, продолжавшийся со 2-й по 8-ю неделю. На 1-м этапе в обеих группах после рандомизации выполнялась операция в объеме экстирпации матки с придатками с оментэктомией, при этом хирургический этап в контрольной группе завершался, а в основной группе проводился первый сеанс ВАХД (цисплатин 10,5 мг/м², доксорубицин 2,1 мг/м² на фоне карбоксипертонеума 12 мм рт. ст.). Далее в обе-

их группах проводилось 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–7), первый из которых проводился через 7 дней после операции, а второй – через 21 день после первого.

Второй этап в обеих группах длился с 9-й по 14-ю недели и включал в себя проведение 3-го и 4-го курса ПХТ по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–7) с интервалом 21 день (3 нед. между ними), а также проведение этапного обследования перед 4-м курсом ПХТ по рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [2]. Отличие основной группы от контрольной на этом этапе заключалось в проведении 2-го сеанса ВАХД (цисплатин 10,5 мг/м², доксорубицин 2,1 мг/м² на фоне карбоксипертонеума 12 мм рт. ст.) за 1–2 дня до 3-го курса системной ПХТ. Следует подчеркнуть, что процедура ВАХД всегда сопровождалась оценкой PCI и мультифокальной биопсией брюшины.

С 15-й по 18-ю неделю проходил 3-й этап исследования, во время которого в обеих группах были проведены 5-й и 6-й курсы ПХТ по схеме ТС и этапное обследование. В основной группе лечение было дополнено проведением 3-го сеанса ВАХД за 1–2 дня до 5-го курса системной ПХТ.

Четвертый этап проходил с 43-й по 44-ю неделю и включал этапное обследование в обеих группах, дополненное диагностической лапароскопией с мультифокальной биопсией брюшины в основной группе исследования.

Критериями клинической эффективности ВАХД были длительность безрецидивного периода, динамические изменения PCI, объема асцитической жидкости и степени лекарственного патоморфоза метастазов на брюшине в основной группе, косвенная оценка локальной эффективности в контрольной группе была проведена по КТ-сканированию при помощи RECIST критерия и наличию асцита.

Статистический анализ

Имеющиеся данные были объединены в один Excel-файл data 12.02.2024.xls. Для каждого случая временные интервалы от начала наблюдения t_0 до наступления события (рецидива или смерти) t_1 переведены в месяцы по встроенной Excel-формуле:

$$m = \text{ОКРУГЛ}((t_1 - t_0) / 30,5; 0).$$

Для анализа полученных данных использована двухфакторная модель непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Выявления значимого различия между показателями на этапах исследования проведено при помощи рангового критерия Пейджа для упорядоченной альтернативы.

В результате было показано, что выявленная положительная динамика показателей внутри групп за весь период исследования является статистически значимой ($p < 0,0001$). Проведен дополнительный анализ с аналогичным результатом с применением алгоритма, основанного на тесте ранговых сумм Фридмана.

Чтобы сравнить группы по безрецидивной выживаемости на первом этапе математического анализа для оценки функций риска в каждой из групп был применен метод Каплана – Мейера. Для вычисления

оценок риска использована функция `survfit` из пакета `survival` языка программирования R. Для вычисления асимптотических границ доверительной полосы использовалось log-log-преобразование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безрецидивная выживаемость

При сравнении группы по безрецидивной выживаемости было выявлено преимущество основной группы перед контрольной. На рис. 2 представлены

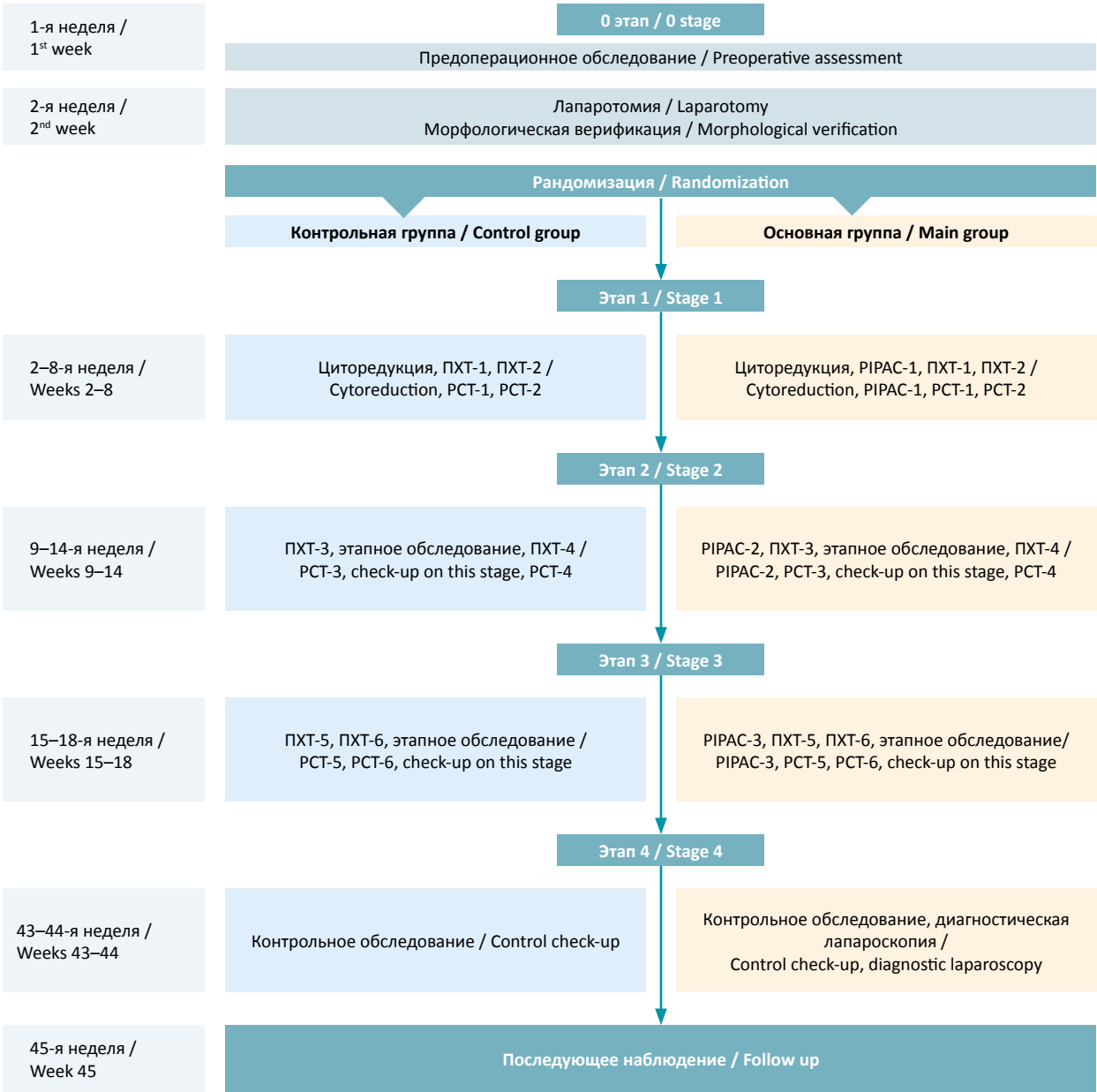


Рис. 1 Схема протокола исследования

Fig. 1. The scheme of the research protocol

кривые Каплан – Майера, характеризующие безрецидивную выживаемость в группах исследования.

Расположение кривой основной группы над контрольной наглядно демонстрирует, что время жизни без рецидива в основной группе выше, чем в контрольной. Из отчета функции survfit: для медианы безрецидивной выживаемости в контрольной группе оценка MED = 12 мес. и 95 %-й доверительный интервал (ДИ) (12–14 мес.). В основной группе оценка MED = 19 мес. и 95 %-й ДИ (16 и 21 мес.). Таким образом, в основной группе медианная безрецидивная выживаемость на 7 мес. больше, чем в контрольной группе.

Индекс PCI

Динамика изменений PCI основной группы представлена на рис. 3.

В первый раз PCI регистрировался при включении пациенток в исследование. Согласно протоколу канцероматоз был критерием включения в исследование, т.е. случаев с PCI = 0 на этом этапе не было. В основной группе канцероматоз брюшины от 1 до 10 баллов был выявлен у 5 (5,9 %) пациенток, 11–20 баллов – у 28 (33,0 %), 21–30 баллов – у 29 (34,1 %), 31–39 баллов – у 23 (27,0 %). В контрольной группе распределение было следующим: 1–10 баллов – у 7 (8,1 %) пациенток, 11–20 баллов – у 27 (31,0 %), 21–30 баллов – у 32 (36,8 %), 31–39 баллов – у 21 (24,1 %). Среднее значение PCI в основной группе – 23,28, в контрольной группе – 23,79.

Видеоэндоскопическая ревизия брюшины при второй процедуре ВАХД продемонстрировала улучшение статуса брюшины на фоне проводимого лече-

ния. В основной группе у 44 (52,4 %) пациенток канцероматоз регрессировал полностью (значение PCI было 0 баллов). от 1 до 10 баллов PCI выявлено в 39 (46,4 %) наблюдениях, от 10 до 20 баллов – у 1 (1,2 %) пациентки, PCI в диапазоне значений 21–30 и 30–39 зарегистрированы не были (0 случаев). Таким образом, полная регрессия перитонеального канцероматоза при проведении ВАХД-2 была выявлена более чем у половины обследованных.

При проведении ВАХД-3 установлено, что регрессия канцероматоза продолжилась. Нами не было зарегистрировано ни одного случая, в котором PCI превышал бы 11 баллов. Наличие метастатического процесса на брюшине от 1 до 10 баллов отмечено у 11 (13,0 %) женщин, полная регрессия метастазов на брюшине состоялась в 73 (87,0 %) случаях.

Диагностическая лапароскопия через 6 мес. после лечения позволила установить, что тенденция к увеличению случаев с полной регрессией носит пролонгированный характер: PCI в диапазоне 1–10 баллов были отмечены у 3 (3,6 %) человек, при этом полная регрессия метастазов на брюшине состоялась уже у 81 (96,4 %) пациентки.

В контрольной группе согласно протоколу исследования оценка статуса брюшины проводилась через 6 мес. после окончания лечения при помощи компьютерной томографии (КТ), Инструментом оценки были RECIST 1.1 критерий и наличие асцитической жидкости [10]. Оценивался общий ответ в категориях: CR (полная регрессия), PR (частичный ответ), SD (стабилизация заболевания), NE (оценка невозможна), PD (прогрессирование заболевания); наличие асцита –

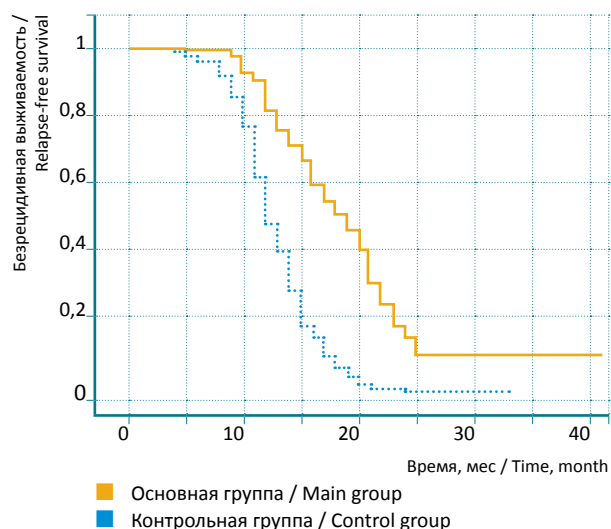


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в контрольной и основной группах

Fig. 2. Relapse-free survival in the control and main groups

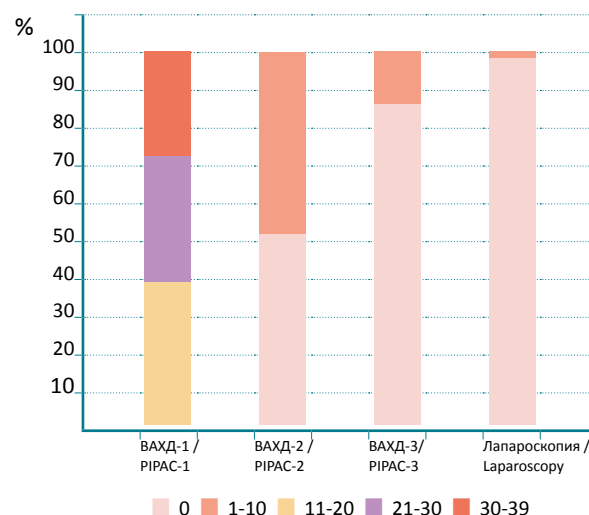


Рис. 3. Динамика индекса PCI

Fig. 3. PCI index dynamics

1, отсутствие – 0. После окончания лечения полная регрессия канцероматоза (CR) была констатирована по данным КТ-сканирования у 35 (40,6 %) пациенток, частичная регрессия (PR) – у 43 (50,0 %) пациенток, стабилизация заболевания – у 4 (4,7 %) пациенток, прогрессирование заболевания – у 4 (4,7 %) пациенток.

Следует отметить, что в основной группе не было выявлено случаев прогрессирования заболевания через 6 мес. после окончания лечения, тогда как в контрольной группе таких случаев было 4. Помимо этого частота встречаемости полной регрессии канцероматоза брюшины через 6 мес. составила в основной группе 96,4 %, а в контрольной 40,6 %.

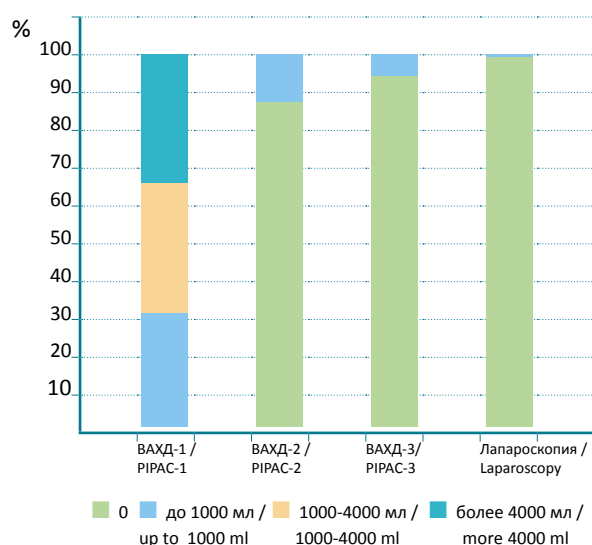


Рис. 4. Динамика объема асцитической жидкости

Fig. 4. Dynamics of ascitic fluid volume

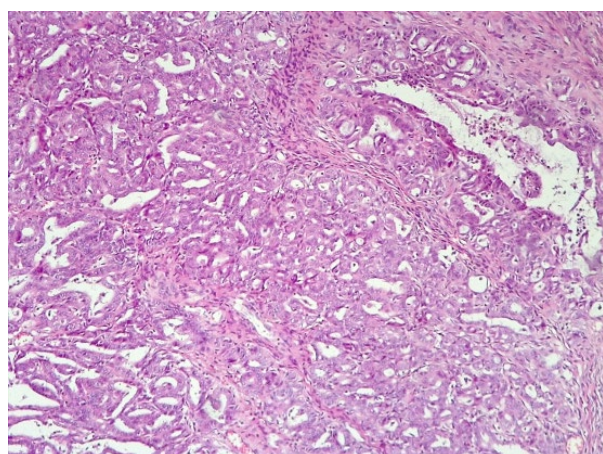


Рис. 5. Метастаз брюшины (исходный статус). Ув. $\times 100$.

Fig. 5. Peritoneal metastasis (initial status). Magnification $\times 100$.

Перитонеальный экссудат

Поражение брюшины метастазами при раке яичников почти всегда сопровождается возникновением асцита и сопутствующим этому явлению значительному снижению качества жизни больных. Динамические изменения объема асцитической жидкости в нашем исследовании приведены на рис. 4.

Обращает на себя внимание тот факт, что на момент начала лечения (ВАХД-1) асцит не был выявлен лишь у 1 (1,2 %) пациентки, до 1000 мл асцитической жидкости было выявлено у 26 (30,9 %) пациенток, от 1000 до 4000 мл – у 28 (33,4 %), более 4000 мл – у 29 (34,5 %). Во всех случаях в перитонеальном экссудате при цитологическом исследовании были выявлены клетки аденокарциномы.

Значимая динамика была отмечена уже при 2-м сеансе ВАХД: у 74 (88,1 %) пациенток асцит к этому моменту полностью резорбировался, у 10 (11,9 %) женщин объем асцитической жидкости не превышал 1000 мл, при цитологическом исследовании экссудата атипических клеточных структур выявлено не было.

На завершающем этапе лечения при 3-м сеансе ВАХД в 80 случаях асцита выявлено не было, то есть частота полной резорбции асцита составила 95,2 %. В 4 (4,8 %) случаях отмечено наличие перитонеального экссудата в объеме не более 200 мл, при цитологическом исследовании которого клеток злокачественной опухоли выявлено не было.

При проведении диагностической лапароскопии в 1 (1,2 %) случае установлено наличие 50 мл перитонеального экссудата, при цитологическом исследовании которого атипических клеточных структур выявлено не было. У остальных 83 (98,8 %) человек асцитической жидкости не было.

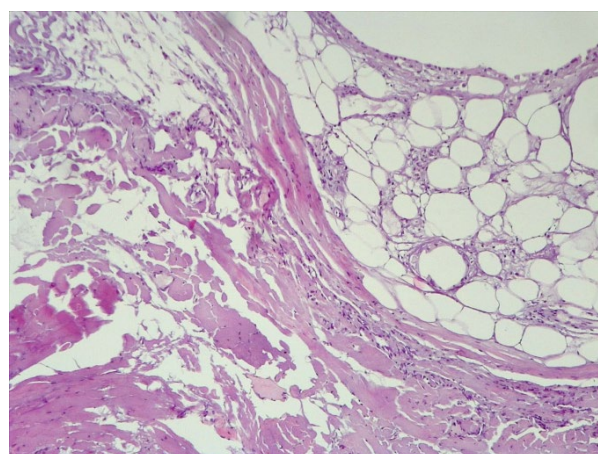


Рис. 6. Брюшина при диагностической лапароскопии (полная регрессия). Ув. $\times 100$.

Fig. 6. Peritoneum during diagnostic laparoscopy (complete regression). Magnification $\times 100$.

В контрольной группе исследования при проведении КТ-сканирования через 6 мес. после лечения наличие асцита зарегистрировано в 10 (11,6 %) случаях.

Лекарственный патоморфоз

Согласно протоколу материалом для исследования лекарственного патоморфоза метастазов рака яичников были фрагменты брюшины, полученные при включении пациенток в исследование (1-й сеанс ВАХД), а также при 2-м, 3-м сеансе ВАХД и при диагностической лапароскопии через 6 мес. после окончания лечения. Морфологическая оценка лекарственного патоморфоза брюшины проводилась по Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % сохраненной паренхимы опухоли; IV степень – полное отсутствие атипических клеточных структур [2].

Весь послеоперационный материал, полученный при исследовании, был проведен по схеме стандартной спиртовой проводки, залит парафином, порезан на ротационном микротоме THERMO scientific MICROM HM 355S, окрашен гематоксилин-эозином. Изготовленные микропрепараты были просмотрены в микроскопе LEICA DM 2000 с использованием 100-кратного увеличения, для фотосъемки была использована камера LEICA ICC 50E.

На рис. 5 представлена микрофотография исходного статуса брюшины с метастазами одной из пациенток на момент включения в исследование. Фрагмент брюшины представлен разрастанием серозной аденокарциномы High Grade. Злокачественные железистые структуры занимают более 90 % исследованного фрагмента ткани, клетки опухоли пышные, не имеют дистрофических изменений.

Гистологически верифицированный перитонеальный канцероматоз был критерием включения в исследование, поэтому у всех 84 (100 %) человек имелась подобная морфологическая картина.

Гистологическое исследование фрагментов брюшины, полученных при диагностической лапароскопии перед началом 2-го сеанса ВАХД показало, что терапевтический патоморфоз метастазов имеется у всех пациенток: в 4 (4,7 %) случаях I степени, в 13 (15,5 %) – II степени, в 19 (22,6 %) III степени и в 48 (57,2 %) – IV степени (полная морфологическая регрессия).

Морфологический контроль состояния брюшины при 3-м сеансе позволил установить, что полная регрессия произошла у 69 (82,2 %) пациенток (IV степень по Лавниковой), в 10 (11,9 %) случаях отмечен патоморфоз III степени, в 3 (3,6 %) случаях – II степени и в 2 (2,3 %) – I степени.

При лапароскопическом контроле состояния брюшины через 6 мес. после окончания лечения удалось выяснить, что тенденция к морфологической регрессии имеет пролонгированный эффект: патоморфоз I степени зарегистрирован 1 (1,2 %) раз, патоморфоз II степени также встретился однократно (1,2 %), у 10 (11,9 %) человек был патоморфоз III степени и у 72 (85,7 %) пациенток была полная морфологическая регрессия метастазов (IV степень патоморфоза).

Гистологическая картина, выявленная через 6 мес. после проведенного лечения у 85,7 % пациенток при контрольной лапароскопии, существенно отличалась от исходного статуса. На рис. 6 приведен пример полной морфологической регрессии: в ткани брюшины отсутствуют атипические железистые структуры, определяются лишь поля макрофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность ВАХД имела нарастающий по мере лечения характер и сохранялась после его завершения. Локальное воздействие ВАХД на канцероматоз при раке яичников проявилось уменьшением количества метастазов на брюшине, резорбцией асцита, выраженным морфологическим ответом на лечение. В нашем исследовании ВАХД позволила повысить клиническую эффективность стандартного лечения рака яичников с перитонеальным канцероматозом за счет прямого воздействия на перитонеальные метастазы и увеличить безрецидивный период пациенток основной группы.

Таким образом, локальный эффект ВАХД позволяет улучшить прогноз при лечении местнораспространенных форм рака яичников, при которых неблагоприятным предиктором является перитонеальный канцероматоз. С точки зрения авторов представляется перспективным исследование клинической эффективности ВАХД в пролонгированном режиме (увеличение количества сеансов) при лечении впервые выявленного рака яичников с канцероматозом брюшины, а также при лечении рецидивов рака яичников.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. Клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/547.pdf> Дата обращения: 29.11.2024
3. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Kimio U, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 20;39(33):3671–3681. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00334>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1842–1855. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00306>
5. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1275–1289. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00342-9)
6. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1034–1046. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00216-3)
7. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
8. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
9. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
10. Гомболевский В. А., Лайпан А. Ш., Шапиев А. Н., Владимирский А. В., Морозов С. П. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). М., 2018, 15с.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. Clinical recommendations. Moscow, 2020. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/547.pdf> Accessed: 29.11.2024
3. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Kimio U, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 20;39(33):3671–3681. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00334>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1842–1855. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00306>
5. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1275–1289. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00342-9)
6. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1034–1046. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00216-3)
7. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
8. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
9. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
10. Gombolevsky VA, Vaypan AS, Shapiev AN, Vladimirov AV, Morozov SP. Application of criteria for the response of solid tumors to chemotherapeutic treatment (RECIST 1.1). Moscow, 2018, 15 p.

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Астахов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Андреева Марина Александровна – заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Уразовский Николай Юрьевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2330-1071>

Information about authors:

Aleksey S. Dzasochov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Andrey A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Research, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course in Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Marina A. Andreeva – Head of the Pathology Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

Nikolai Yu. Urazovskii – Deputy Chief Medical Officer, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2330-1071>

Участие авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста; Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии; Астахов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность; Андреева М. А. – морфологические исследования, фотографирование микро-препаратов; Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов; Уразовский Н. Ю. – организационно-административная деятельность, нормативно-правовые аспекты работы. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Dzasochov A. S. – development of the research concept, implementation of the surgical stage of the study, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions; Kostin A. A. – the idea of research, scientific guidance, research concept, methodology development; Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities; Andreeva M. A. – morphological studies, taking pictures of the micro-specimens; Turiev A. V. – data collection, surgical assistance, calculation of cytostatic doses, adjustment of the injector for insufflation of chemotherapy drugs; Urazovskii N. Yu. – organizational and administrative activities, regulatory and legal aspects of the work. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности течения немелкоклеточного рака легкого и процентное содержание лимфоцитов в крови больных, перенесших COVID-19

Г. В. Жукова[✉], Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева,
Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин, Э. П. Лисунова, К. А. Аванесова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ galya_57@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Выявление особенностей течения немелкоклеточного рака легкого (РЛ) и информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса больных, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, до начала противоопухолевого лечения.

Пациенты и методы. Были изучены клинико-лабораторные показатели и лейкоцитарная формула первичных больных немелкоклеточным РЛ st. I–III, мужчин (59) и женщин (32) в возрасте 36–75 лет. Основные группы составили 32 мужчины и 16 женщин, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, за 2–9 мес. до госпитализации. Пациенты контрольных групп отрицали наличие в анамнезе диагностированного COVID-19. Перед началом противоопухолевого лечения оценивали процентное содержание лимфоцитов в крови. Отмечали случаи прогрессирования РЛ и летальность в течение первого года после противоопухолевого лечения.

Результаты. У мужчин основной группы было отмечено увеличение в 2,7 раз ($p < 0,05$) случаев РЛ ранних стадий при одновременной тенденции к росту случаев метастазирования и летальности в течение года после лечения в стационаре по сравнению с показателями в контрольной группе. У женщин наблюдались признаки ухудшения течения заболевания и снижения эффективности лечения без заметных изменений соотношения показателей распространенности опухолевого процесса. У пациентов основных групп было отмечено нарушение соответствия между процентным числом лимфоцитов и распространенностью и динамикой злокачественного процесса. У мужчин основной группы, умерших в течение года после окончания лечения РЛ, процентное содержание лимфоцитов перед началом лечения достигало значений 28–45 %, соответствующих антистрессорным адаптационным реакциям, в 4 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Заключение. COVID-19, перенесенный до начала лечения РЛ, способствует снижению противоопухолевой резистентности организма и нарушению информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса. Изменения зависят от пола. У женщин отмечены признаки усугубления злокачественного процесса и системных нарушений, снижение эффективности лечения. У мужчин резкий рост числа случаев годичной летальности при высоких значениях процентного содержания лимфоцитов перед началом лечения, а также числа случаев РЛ начальных стадий указывает на более значительное изменение состояния лимфоцитов по сравнению с имеющим место только при РЛ, а также на возможность ускорения перехода предопухолевого состояния в злокачественный процесс в легких под влиянием предшествующей коронавирусной инфекции.

Ключевые слова:

рак легкого, распространенность опухолевого процесса, COVID-19, процентное содержание лимфоцитов в крови, общие неспецифические адаптационные реакции организма, половые различия

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Лисунова Э. П., Аванесова К. А. Особенности течения немелкоклеточного рака легкого и процентное содержание лимфоцитов в крови больных, перенесших COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 46–57. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-4> EDN: YJQMUF

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Соблюдение этических стандартов: исследования были проведены с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013) и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.10.2024; одобрена после рецензирования 02.12.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Лисунова Э. П., Аванесова К. А., 2024

Features of the course of non-small cell lung cancer and the percentage of lymphocytes in the blood of patients who had recovered from COVID-19

G. V. Zhukova[✉], E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin, Z. P. Lisunova, K. A. Avanesova

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ galya_57@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. This study aimed to identify the characteristics of the course of cell lung cancer (LC) and the information content of the indicators of the adaptation status of patients of different sexes who had COVID-19, confirmed by PCR diagnostic results before the start of antitumor treatment.

Patients and methods. We have studied traditional clinical and laboratory parameters, and the white blood cell count in patients with non-small cell LC st. I–III, men (59) and women (32) aged 36–75 years. The main groups included 32 men and 16 women who had COVID-19, confirmed by real-time PCR, 2–9 months before hospitalization. Patients in the control groups denied having a history of diagnosed COVID-19. Before the start of antitumor treatment, the percentage of lymphocytes in the blood was assessed. Cases of LC progression and mortality within a year after antitumor treatment were noted.

Results. In men of the main group a 2.7-fold increase ($p < 0.05$) in cases of early lung cancer stagings with a simultaneous tendency towards an increase in the number of incidences of metastasizing and mortality within a year after inpatient treatment in comparison with control indexes were observed. Signs of disease severity worsening and a decrease in the effectiveness of treatment were observed without significant changes in the ratio of the patients with tumors of various stagings in female patients. In patients of the main groups, a disturbance of the correspondence between the percentage of lymphocytes and the prevalence and dynamics of the malignant process was noted. In men of the main group who died within the first year after the end of antitumor treatment, the percentage of lymphocytes before the start of treatment reached 28–45 %, corresponding to antistress adaptational reactions, 4 times more often than in the control group ($p < 0.01$)

Conclusion. COVID-19 flow before the start of LC treatment contributes to a decrease in the body's antitumor resistance and a violation of the informativeness of the percentage of blood lymphocytes as an indicator of adaptation status. Changes depend on sex. In women, the observed changes reflected an aggravation of the malignant process and systemic disorders, as well as a decrease in the effectiveness of treatment. In men, a sharp increase in the number of cases of one year mortality with high percentage of blood lymphocytes before the start of treatment, as well as the number of cases of early-stage LC, indicates a more significant change in the state of lymphocytes compared to that observed only in LC, as well as the possibility of acceleration of the transition of precancerous cells into malignant process in the lungs under the influence of a previous coronavirus infection.

Keywords:

lung cancer, spread of tumor process, COVID-19, blood lymphocyte percentage, general non-specific adaptational reactions of the body, sex-dependent differences

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Kharagezov D. A., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Lisunova Z. P., Avanesova K. A. Features of the course of non-small cell lung cancer and the percentage of lymphocytes in the blood of patients who had recovered from COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 46–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-4> EDN: YJQMUF

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Compliance with ethical standards: the research studies were carried out in compliance with the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, presented by the Declaration of the World Medical Association Helsinki, 1964, ed. 2013, and in accordance with the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation". Informed consents for the study were obtained from all patients.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.10.2024; approved after reviewing 02.12.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно мировой статистике, в течение многих лет рак легких (РЛ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний, являясь у мужчин ведущей причиной заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей [1–3]. Ограниченность представлений о патогенетических механизмах данного заболевания и невысокая эффективность известных способов его лечения определяют острую актуальность изучения факторов, способных оказать влияние на течение РЛ, выявления высокоинформативных маркеров и углубленную оценку диагностической и прогностической ценности доступных клинико-лабораторных показателей. Широкое распространение и тяжелые последствия респираторной инфекции, вызываемой бетакоронавирусом SARS-CoV-2, во многих случаях приводящей к обширному поражению ткани легких, острому дистресс-синдрому, глубокой иммунодепрессии и полиорганной недостаточности [4, 5], а также к длительному постковидному синдрому [6], обусловили пристальное внимание к COVID-19 как заболеванию, способному оказать значительное влияние на онкогенез в целом и РЛ, в частности [7, 8]. Было показано, что онкологические больные составляют группу повышенного риска инфицирования новым коронавирусом, особенно, на этапе химиотерапии и лучевой терапии, а также при гемобластозах и пересадке костного мозга [9]. В случае заболевания COVID-19 имеет место усугубление осложнений консервативного противоопухолевого лечения. Тем не менее, мировое онкологическое сообщество пришло к заключению о целесообразности продолжения противоопухолевого лечения даже в случае инфицирования онкологических больных с необходимой коррекцией его режимов в соответствии с динамикой состояния пациентов [7, 10].

Следует отметить, что в настоящее время остается открытым целый ряд важных вопросов по поводу системных изменений при сочетании COVID-19 и опухолевого процесса. В частности, пока мало что известно о влиянии COVID-19 на микроокружение и поведение опухолей [11]. Отличаются противоречивостью результаты изучения показателей выживаемости онкологических больных в условиях новой коронавирусной инфекции [7, 8, 12]. Часто подобные исследования в наибольшей степени сосредоточены на оценке последствий перерывов в противоопухолевом лечении или отсрочки его начала, обусловленных эпидемией COVID-19 [10, 13]. В случае РЛ объективная оценка влияния коронавирусной инфекции на онкогенез дополнительно осложняется положительным «побочным» следствием эпидемиологической

обстановки – повышением выявляемости опухолей легких в связи с массовыми рентгенологическими обследованиями [8, 14].

При оценке состояния пациентов, как при онкологических заболеваниях, так и при COVID-19, наряду с молекулярно-генетическими, био- и гистохимическими маркерами, достаточно успешно могут быть использованы традиционные гематологические показатели, в том числе, такой параметр лейкограммы, как процентное содержание (или число) лимфоцитов в крови. Ранее было установлено, что этот показатель имеет большое значение как обобщенный системный показатель (параметр порядка) адаптационного статуса, поскольку отражает характер общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) – АР стресс и антистрессорных АР [15–17]. Каждая из АР сопровождается характерными изменениями в регуляторных системах и, как следствие, оказывает влияние на состояние неспецифической, в том числе, противоопухолевой, резистентности организма [17–19]. Наиболее благоприятные системные изменения, способствующие выраженному повышению неспецифической резистентности организма, характерны для АР спокойной активации и, особенно, АР повышенной активации. Процентное число лимфоцитов крови при указанных антистрессорных АР соответствует верхней половине зоны референсных значений этого показателя. Теория АР послужила основанием для создания новой лечебной технологии – активационной терапии, направленной на инициирование антистрессорных АР с помощью факторов природного происхождения и слабых электромагнитных воздействий – которая успешно используется в онкологии в качестве эффективного варианта сопроводительного лечения [17, 20], а в условиях эксперимента часто позволяет получать выраженные противоопухолевые эффекты без дополнительного применения химиопрепаратов и лучевой терапии [18, 21].

Характерные изменения лейкоцитарной формулы крови были отмечены и при инфицировании бета-коронавирусом SARS-CoV-2. Так, было показано, что у больных COVID-19 относительная лимфоцитопения (характерная для АР стресс) встречается гораздо чаще, чем относительный лимфоцитоз [22, 23], в целом, характерный для вирусных инфекций [24]. Более того, было установлено, что относительная лимфоцитопения может являться прогностически неблагоприятным признаком течения коронавирусной инфекции [25], тогда как достижение процентным числом лимфоцитов значений, соответствующих верхней половине диапазона референсных значений и зоны умеренного относительного лимфоцитоза, напротив, рассматривается как благоприятный прогностический признак [26].

Таким образом, известно о сдвигах процентного соотношения лейкоцитов в крови, а также получены некоторые сведения о состоянии иммунокомпетентных клеток при злокачественном процессе [27, 28]. При этом практически не исследованы причинно-следственные связи таких изменений с развитием опухолей и коморбидными заболеваниями, а также динамика их формирования. Возникает вопрос о целесообразности изучения информативности простых гематологических показателей для оценки влияния COVID-19 на онкогенез.

Цель исследования – выявление особенностей течения РЛ и информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса больных, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, до начала противоопухолевого лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было проведено у больных немелкоклеточным РЛ st. IA; B, IIA, B; IIIA, B с первично установленным диагнозом. В исследовании участвовали 59 мужчин и 32 женщины, проходивших лечение в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии в г. Ростове-на-Дону (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) в 2021–2022 гг. Пациенты каждого пола были распределены по 2 группам – основную и контрольную. Основные группы составили больные одного пола, у которых ранее, за 2–9 мес. до начала стационарного лечения РЛ наблюдались выраженные признаки коронавирусной инфекции и с помощью методов обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) был диагностирован COVID-19 (32 мужчины и 16 женщин). В каждую из двух контрольных групп вошли пациенты одного пола, отрицавшие наличие в анамнезе диагностированного COVID-19 (27 мужчин и 16 женщин). Все больные перед поступлением в стационар прошли обследование на наличие РНК SARS-CoV-2 методами ОТ-ПЦР с отрицательным результатом.

Возраст мужчин и женщин, принимавших участие в исследовании, находился в диапазоне 50–75 лет и 36–71 года соответственно. Возрастной диапазон основного контингента больных (50 % и более) во всех группах составил 50–60 лет. В большинстве случаев у больных исследованных групп (56–78 %) была верифицирована аденокарцинома. Все пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Более 80 % пациентов каждой группы имели коморбидные заболевания, связанные с нарушениями в сердечно-сосудистой системе (в большинстве случаев отмечены гипер-

тоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца). Основные этапы лечения включали оперативное вмешательство и, при необходимости (st. III), лучевую терапию и адъювантную химиотерапию.

Изучение общего анализа крови (ОАК), полученного сразу при поступлении в стационар, проводили с акцентом на процентное число лимфоцитов в крови как показатель характера АР, отражающий состояния адаптационного статуса больных РЛ разного пола до начала противоопухолевого лечения [15, 17]. При этом учитывали наличие и выраженность признаков лейкоцитоза и лейкопении, а также отклонений от референсных значений абсолютного и относительного содержания моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов, и присутствие незрелых форм гранулоцитов.

В ходе лечения и по его окончании оценивали динамику состояния и продолжительность жизни исследованных пациентов, учитывали относительное число больных, отнесенных по результатам лечения к третьей клинической группе.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Для выявления статистически значимых межгрупповых различий использовали критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед анализом показателей в основных и контрольных группах исследованных пациентов необходимо остановиться на половых различиях у больных РЛ контрольных групп. Так, у мужчин контрольной группы наблюдалась заметно более высокая распространенность злокачественного процесса, чем у женщин. У этих пациентов в подавляющем большинстве случаев (70 %) был отмечен РЛ st. III A, B, тогда как ранние стадии заболевания встречались всего в 15 % случаев (табл. 1). У большинства пациентов контрольной группы (62 %), напротив, распространенность процесса не превышала st. I A, B, а РЛ st. III A, B встречался только у четвертой части больных (табл. 1). Половые различия в распространенности РЛ у пациентов контрольных групп, очевидно, в дальнейшем могли обусловить разницу в результате лечения и частоте прогрессирования процесса. Так в конце противоопухолевого лечения в стационаре доля пациенток, отнесенных к третьей клинической группе (50 %), в 4,5 раза превышала соответствующий показатель у мужчин (11 %, $p < 0,01$) (табл. 1). Годичная летальность составила в обеих контрольных группах 19 %, однако случаи прогрессирования

процесса в течение года после противоопухолевого лечения в стационаре у больных мужского пола встречались в 2,5 раза чаще, чем у женщин (48 и 19 % соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1). Состояние остальных больных исследованных групп в конце лечения в онкологическом стационаре соответствовало 2-й клинической группе.

По нашему мнению, на данном этапе не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение отмеченным половым различиям в распространенности РЛ у больных контрольных групп. Известно о заметно более низкой заболеваемости РЛ и более высокой выживаемости при РЛ у женщин, чем у мужчин, а также о некоторых отличиях в клиническом течении РЛ у больных женского пола [1, 3]. Это отчасти может быть связано с тем, что женщины более внимательно относятся к своему здоровью, что приводит к более раннему обращению за медицинской помощью по сравнению с мужчинами. В то же время признается, что до настоящего времени РЛ у пациентов женского пола остается менее исследованным, чем у мужчин. Однако полученные сведения отличаются противоречивостью, особенно если речь идет о некурящих женщинах [29]. Именно такие пациентки составляли подавляющее большинство среди больных женщин контрольной и основной групп.

У больных основных групп течение РЛ имело свои особенности. Так, у женщин основной группы наблюдалось нивелирование различий между частотой случаев РЛ st. I и РЛ st. III, отмеченных у пациенток контрольной группы. При этом закономерно наблюдалась статистическая тенденция к снижению результатов лечения (19 % пациенток с 3-й клинической группой против 50 % случаев в контрольной группе, $p < 0,1$) и росту годичной летальности (с 19 до 44 %, $p < 0,1$) (табл. 1). У мужчин основной группы также имело место заметное «выравнивание» относительного числа пациентов с различной распространенностью РЛ. В отличие от более чем четырехкратного преобладания частоты случаев РЛ st. III над частотой случаев РЛ st. I в контрольной группе, у пациентов-мужчин основной группы частота этих случаев, практически, не различалась (37 и 44 % соответственно для РЛ st. I и РЛ st. III) (табл. 1). Обращало на себя внимание значительное увеличение доли больных РЛ начальных стадий по сравнению с наблюдавшимся в контрольной группе (в 2,7 раз, $p < 0,05$). Это, очевидно, обусловило и повышение по сравнению с референсным показателем относительного числа пациентов, которые к концу лечения были отнесены к третьей клинической группе (с 15 до 41 %, $p < 0,05$) (табл. 1). В то же время, несмотря на снижение процента случаев распространенного РЛ в 1,9 раз (с 70 до 37 %, $p < 0,05$), в основной

Таблица 1. Характеристики распространенности и динамики злокачественного процесса у больных немелкоклеточным РЛ исследованных групп
Table 1. Characteristics of the spread and dynamics of the malignant process in patients with non-small cell LC among the studied groups

Группы больных / Patients' groups		St. I, случаи / St. I, cases, %	St. III, случаи / St. III, cases, %	Клиническая группа 3, случаи / Clinical group 3, cases, %	В течение года после лечения РЛ / One year LC treatment follow up		РЛ выявлен в связи с COVID-19, случаи / LC detected due to COVID-19, cases, %
					прогрессирование процесса, случаи / Tumor process progression, cases, %	летальность, случаи / Death cases, %	
Основные / Main	мужчины / men, n = 32	41 ²	37 ²	34 ²	37	41 ^{T2}	91
	женщины / women, n = 16	37	44	19 ^{T3}	44	44 ^{T2, T3}	87
Контрольные / Controls	мужчины / men, n = 27	15	70 ¹	11	48	19	-
	женщины / women n = 16	62 ²	25 ^{1,2}	50 ²	19 ²	19	-

Примечание: ¹ – отличается от показателя при РЛ st. I в той же группе; ² – отличается от показателя у мужчин контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ^{T2} – отличается от показателя у мужчин контрольной группы на уровне статистической тенденции, $p < 0,1$; ^{T3} – отличается от показателя у женщин контрольной группы на уровне статистической тенденции, $p < 0,1$. Критерий χ^2 .

Note: ¹ – differs from the indicator for LC st. I in the same group; ² – differs from the indicator in men from the control group, $p < 0,05-0,01$; ^{T2} – differs from the indicator in men from the control group on a level of statistical tendency, $p < 0,1$; ^{T3} – differs from the indicator in women of the control group on a level of statistical tendency, $p < 0,1$. Criterion χ^2 .

группе мужчин наблюдалась четкая тенденция к росту годичной летальности (с 19 до 41 %, $p < 0,064$) (табл. 1). Такая динамика рассматриваемых показателей могла быть обусловлена усугублением состояния пациентов с распространенным процессом в легких под влиянием местных и системных изменений (нейроэндокринных, иммунных), вызванных COVID-19 [4, 5, 11].

Помимо отмеченных особенностей обращало на себя внимание то обстоятельство, что у подавляющего большинства больных РЛ основных групп (у 87 % женщин и 91 % мужчин), выявление опухолей было связано с рентгенологическими исследованиями по поводу COVID-19, что согласуется со сведениями литературы об улучшении выявляемости РЛ в связи с рентгенологическим скринингом по поводу коронавирусной инфекции [7, 8, 14]. В то же время, резкий рост случаев РЛ ранних стадий у мужчин при отсутствии такого роста у женщин мог свидетельствовать о возможности ускорения перехода под влиянием COVID-19 предопухолевого состояния в злокачественный процесс у пациентов мужского пола.

Вопрос о влиянии COVID-19 на диагностическую и прогностическую значимость гематологических показателей перед началом противоопухолевого лечения вызывал особый интерес. В табл. 2 представлены сведения о распространенности в исследованных группах больных лейкоцитарных формул, отличающихся нормальным (зона референсных значений) и несколько повышенным процентным числом лимфоцитов, то есть, в любом случае, существенно превышающим значения показателя при АР стресс, характеризующейся относительной лимфоцитопенией. Как уже было указано, гематологические показатели, соответствующие АР стресс, часто отмечаются как при злокачественном процессе [15, 17, 18], так и при COVID-19 [22, 23]. Улучше-

ние показателей, включающее повышение процентного содержания лимфоцитов до верхней половины референсной зоны и несколько выше, как правило, сопровождалось улучшением адаптационного статуса и активизацией механизмов неспецифической противоопухолевой резистентности [17–19], а также было связано с благоприятным прогнозом при заболевании COVID-19 [26].

В настоящем исследовании были проанализированы случаи достижения процентным числом лимфоцитов в крови больных непосредственно перед началом противоопухолевого лечения значений, попадающих в диапазон «28–45 %» при отсутствии заметных отклонений остальных показателей ОАК от референсных значений. Нижняя граница этого диапазона совпадала с показателем, соответствующим АР тренировки, близкой к переходу в АР спокойной активации [16, 17]. В обозначенный диапазон также вошли значения, соответствующие АР спокойной и повышенной активации, развитие которых связано с мобилизацией нейроэндокринной и иммунной систем и улучшением адаптационного статуса [16, 17]. Максимальные значения рассматриваемого диапазона (40–45 %) соответствовали значениям процентного числа лимфоцитов крови при умеренном относительном лимфоцитозе. Как известно, такие изменения в лейкоцитарной формуле крови могут быть обусловлены активизацией иммунных процессов при вирусных и других инфекционных заболеваниях [24], а также в случае развития COVID-19 без онкологической патологии рассматриваются некоторыми авторами как благоприятный прогностический признак [26].

Как видно из табл. 2, наиболее часто относительное число лимфоцитов, попадающее в диапазон «28–45 %», наблюдалось у больных женского пола.

Таблица 2. Частота случаев достижения процентным числом лимфоцитов в крови больных РЛ значений в диапазоне «28–45 %» перед началом противоопухолевого лечения
Table 2. The frequency of cases when the percentage of lymphocytes in the blood of patients with LC reaches values in the range of 28–45 % before the start of antitumor treatment

Группы больных / Patients' groups		Случаи / Cases, %			
		в целом / overall	St. I	St. III	среди пациентов, умерших в течение года после лечения / among the patients who died within a year after treatment
Основные / Main	мужчины / men, $n = 32$	44	36	58	56 ¹
	женщины / women, $n = 16$	69	100 ^{1,2}	86 ¹	57 ¹
Контрольные / Controls	мужчины / men, $n = 27$	30	25	37	14
	женщины / women, $n = 16$	87 ^{1,2}	91 ^{1,2}	75 ¹	67 ¹

Примечание:¹ – отличается от показателя у мужчин контрольной группы, $p < 0,05–0,01$; ² – отличается от показателя у мужчин основной группы, $p < 0,05$.
 Note:¹ – differs from the indicator in men from the control group, $p < 0,05–0,01$; ² – differs from the indicator in men from the main group, $p < 0,05$.

При этом не было отмечено статистически значимых различий между пациентками контрольной и основной групп по частоте таких случаев. В том числе, не было отмечено межгрупповых различий в распространенности нормальных и повышенных значений процентного числа лимфоцитов перед операцией у женщин, умерших затем в течение года после лечения (67 и 57 % в контрольной и основной группе соответственно).

У мужчин контрольной группы значения диапазона «28–45 %» встречались реже, чем у женщин (табл. 2). При этом в контрольных группах разница, обусловленная половой принадлежностью, была более заметной, чем в основных группах. Так, в контрольной группе больных РЛ мужского пола значения выбранного диапазона в целом встречались в 2,9 раз реже, чем у женщин (30 против 87 %, $p < 0,05$). Кратная разница между больными разного пола в частоте случаев, когда процентное число лимфоцитов в крови достигало 28 % и выше, сохранялось при РЛ st. I и st. III, а для умерших в течение года после лечения она была максимальной и составила 4,8 раза (14 против 67 % у женщин, $p < 0,01$) (табл. 2). Таким образом, в контрольных группах больных РЛ направленность половых различий в процентном содержании лимфоцитов в крови соответствовала различиям в распространенности злокачественного процесса у мужчин и женщин. Показатели, отличные от гематологических признаков АР стресс, у женщин, характеризуются в целом меньшей распространенностью РЛ, встречались чаще, чем у мужчин (табл. 1, 2). У пациентов мужского пола информативность процентного числа лимфоцитов перед началом противоопухолевого лечения, очевидно, была выше, чем у женщин, поскольку значения показателя в диапазоне «28–45 %» перед лечением были отмечены только у незначительной доли больных с годичной летальностью (табл. 2). Таким образом, большинство пациентов мужского пола контрольной группы, умерших в течение года после лечения, уже на предоперационном этапе имели низкое (характерное для АР стресс) или относительно невысокое (в пределах нижней трети зоны референсных значений) процентное содержание лимфоцитов в крови, что свидетельствовало о сниженном адаптационном статусе этих больных перед началом противоопухолевого лечения.

В отличие от пациентов разного пола контрольных групп, у мужчин и женщин основных групп половые различия в частоте случаев достижения процентным числом лимфоцитов значений диапазона «28–45 %» были отмечены только при РЛ начальных стадий (табл. 2). При этом распространенность таких случаев у мужчин и женщин с годичной летальностью практически совпадала (56 и 57 % соответственно). Таким образом, в основных группах в отношении частоты случаев с показателями в пределах 28–45 %

лимфоцитов, аналогично отмеченному в отношении распространенности процесса, его генерализации и летальности больных, имело место нивелирование половых различий, отмеченных у пациентов контрольных групп (табл. 1, 2).

Обращал на себя внимание результат, полученный при сравнении процентного содержания лимфоцитов у мужчин основной и контрольной групп, умерших в течение года после лечения. В отличие от женщин с годичной летальностью, у больных РЛ мужского пола была отмечена резкая межгрупповая разница в частоте случаев достижения этим показателем значений 28–45 %. Так, у пациентов, переболевших диагностированным COVID-19, частота таких случаев увеличивалась в 4 раза по сравнению с наблюдавшимся в контрольной группе (с 14 до 56 %, $p < 0,01$) (табл. 2). Таким образом, противоположно тому, что отмечалось у мужчин контрольной группы, у пациентов основной группы происходило снижение информативности процентного числа лимфоцитов в крови перед началом противоопухолевого лечения как показателя адаптационного статуса, то есть как бы «обесценивание» этого показателя в случаях достижения им «антистрессорных» значений, характерных для АР спокойной и повышенной активации или близких к ним, а также показателей, находившихся в диапазоне умеренного лимфоцитоза, которые в случае инфицирования коронавирусом в отсутствии онкологической патологии также рассматривались некоторыми авторами в качестве благоприятного признака [26]. Таким образом, в ряде случаев у мужчин основной группы процентное содержание лимфоцитов в крови, соответствующее антистрессорным адаптационным реакциям и нижним значениям зоны умеренного лимфоцитоза, вероятно, переставало отражать реальный адаптационный статус пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на заметное влияние предшествующего инфицирования бета-коронавирусом SARS-CoV-2 на течение немелкоклеточного РЛ и информативность процентного числа лимфоцитов как показателя адаптационного статуса, отражающего характер общих неспецифических адаптационных реакций и состояние системных механизмов противоопухолевой резистентности. Проявление такого влияния зависело от пола пациентов и приводило к нивелированию различий в состоянии злокачественного процесса и информативности процентного числа лимфоцитов в крови у больных мужского и женского пола, отмеченных в случаях отсутствия диагностированного COVID-19 до начала противоопухолевого лечения.

У женщин наблюдавшиеся изменения свидетельствовали об усугублении течения РЛ и системных нарушений, а также о снижении эффективности лечения. У мужчин рост числа случаев РЛ начальных стадий сопровождался тенденцией к повышению частоты прогрессирования процесса и годичной летальности, а также резким увеличением по сравнению с пациентами без диагностированного COVID-19 в анамнезе числа случаев сохранения нормальных и высоких значений процентного числа лимфоцитов до начала лечения при последующей годичной летальности. Это указывало на утрату информативности относительного числа лимфоцитов в крови как показателя адаптационного статуса у части больных РЛ мужского пола, что могло быть связано с изменением функционального состояния этих иммунокомпетентных вследствие инфицирования бетакоронавирусом SARS-CoV-2 на предшествующих этапах.

Практически у всех больных РЛ, переболевших COVID-19, выявление опухолей произошло при рентгенологических исследованиях по поводу коронавирусной инфекции. При этом резкий рост случаев РЛ ранних стадий по сравнению с наблюдавшимся в контрольных группах был отмечен только у мужчин. Это не позволяет исключить возможность ускорения перехода под влиянием COVID-19 предопухолевого состояния в легких в злокачественный процесс у пациентов мужского пола.

Результаты проведенного исследования расширяют имеющиеся представления о влиянии COVID-19 на течение злокачественного процесса в легких и состояние пациентов разного пола. Полученные сведения необходимо учитывать при оптимизации комплексного противоопухолевого лечения онкологических больных с помощью активационной терапии.

Список источников

1. Мерабишвили В. М., Арсеньев А. И., Тарков С. А., Барчук А. А., Щербakov А. М., Демин Е. В., Мерабишвили Э. Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15–26. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
2. Сибилева О. Ю., Ромашкина Н. В. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в терапии заболевания (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2023;30(2):92–96.
3. Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al.; WELCA study group. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. BMC Public Health. 2017 Apr 17;17(1):324. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4191-1>
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
6. Levine RL. Addressing the Long-term Effects of COVID-19. JAMA. 2022 Sep 6;328(9):823–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14089>
7. Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Поляков А. А., Корниецкая А. Л., Рубцова Н. А., Феденко А. А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
8. Zhang Y, Li J, Li ZK, Yang X, Bai J, Liu L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Clinical Characteristics in Patients With Lung Cancer: A Large Single-Centre Retrospective Study. Front Oncol. 2021 Aug 16;11:693002. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693002>
9. Wang Z, Wang J, He J. Active and Effective Measures for the Care of Patients With Cancer During the COVID-19 Spread in China. JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):631–632. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1198>
10. Cioffi U, Chiarelli M, Testori A, De Simone M, Ciulla MM, Calderoni M, et al. Editorial on research topic: Surgery and COVID-19 in oncologic patients: What does the recent coronavirus pandemic taught us? Front Surg. 2023 Jan 10;9:1081959. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1081959>
11. Aramini B, Masciale V, Samarelli AV, Tonelli R, Cerri S, Clini E, et al. Biological effects of COVID-19 on lung cancer: Can we drive our decisions. Front Oncol. 2022 Oct 10;12:1029830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029830>
12. Yasumi M, Yamamoto Y, Kamijo K, Kamae T, Yamato M, Karasuno T. Tumor lysis syndrome followed by tumor regression after COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Int Cancer Conf J. 2023 Aug 23;13(1):22–25. <https://doi.org/10.1007/s13691-023-00631-9>
13. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol. 2020;21(8):1023–1034. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30388-0)

14. Шадрова О. М., Гребенкина Е. В., Гамаюнов С. В. Влияние пандемии COVID-19 на основные показатели состояния онкологической службы. *Онкология. Журнал им. П.А Герцена*. 2022;11(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101134>
15. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit J Exp Path.* 1936;17:234–248.
16. Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма. *Диплом на открытие №158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР. М., 1975, с. 56–61.*
17. Гаркави Л. Х. Активационная терапия: антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. *Сборник лекций. М., 2006, 254 с.*
18. Гаркави Л. Х., Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Евстратова О. Ф., Бартенева Т. А., Гудцова Т. Н., и др. Противоопухолевое действие и другие регуляторные эффекты низкоинтенсивных факторов электромагнитной и химической природы в эксперименте. *Биофизика*. 2014;59(6):1161–1172.
19. Шихлярова А. И., Марьяновская Г. Ю., Барсукова Л. П., Захарюта Ф. М., Жукова Г. В., Коробейникова Е. П., и др. Методологические основы экспериментальной магнитотерапии опухолей (исторический очерк). *Cardiometry*. 2015;7:42–46. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
20. Кит О. И., Шихлярова А. И., Жукова Г. В., Марьяновская Г. Ю., Барсукова Л. П., Коробейникова Е. П., и др. Теоретические и прикладные аспекты активационной терапии. *Cardiometry*. 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
21. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухолосенителей старческого возраста. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
23. Вечорко В. И., Евсиков Е. М., Байкова О. А., Левчук Н. Н. Характер изменения гематологических показателей у больных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):57–63. <https://doi.org/10.17116/profmed20202308157>
24. Naeim F, Rao NP, Song SX, Grody WW. Lymphocytopenia and Lymphocytosis. In: *Atlas of Hematopathology*. Academic Press Publ., 2013, pp. 627–633. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385183-3.00057-7>
25. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Apr 29;5(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0159-1>
26. Ish P, Malhotra N, Agrawal S, Gupta N. Relative lymphocytosis in COVID-19 - a ray of hope. *Adv Respir Med*. 2020;88(3):287–288. <https://doi.org/10.5603/arm.a2020.0098>
27. Бережная Н. М., Чехун В. М. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова Думка; 2005, 791 с.
28. Di Ceglie I, Carnevale S, Rigatelli A, Grieco G, Molisso P, Jaillon S. Immune cell networking in solid tumors: focus on macrophages and neutrophils. *Front Immunol*. 2024 Feb 14;15:1341390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341390>
29. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Jan 31;13(1):163–178. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-744>

References

1. Merabishvili VM, Arseniev AI, Tarkov SA, Barchuk AA, Shcherbakov AM, Demin EV, Merabishvili EN. Lung cancer morbidity and mortality. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):15–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
2. Sibileva OY, Romashkina NV. Lung cancer epidemiology and the role of molecular genetic testing in the therapy of the disease (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2023;30(2):92–96. (In Russ.).
3. Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al.; WELCA study group. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health*. 2017 Apr 17;17(1):324. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4191-1>
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
6. Levine RL. Addressing the Long-term Effects of COVID-19. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):823–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14089>
7. Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornietskaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>

8. Zhang Y, Li J, Li ZK, Yang X, Bai J, Liu L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Clinical Characteristics in Patients With Lung Cancer: A Large Single-Centre Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021 Aug 16;11:693002. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693002>
9. Wang Z, Wang J, He J. Active and Effective Measures for the Care of Patients With Cancer During the COVID-19 Spread in China. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):631–632. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1198>
10. Cioffi U, Chiarelli M, Testori A, De Simone M, Ciulla MM, Calderoni M, et al. Editorial on research topic: Surgery and COVID-19 in oncologic patients: What does the recent coronavirus pandemic taught us? *Front Surg*. 2023 Jan 10;9:1081959. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1081959>
11. Aramini B, Masciale V, Samarelli AV, Tonelli R, Cerri S, Clini E, et al. Biological effects of COVID-19 on lung cancer: Can we drive our decisions. *Front Oncol*. 2022 Oct 10;12:1029830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029830>
12. Yasumi M, Yamamoto Y, Kamijo K, Kamae T, Yamato M, Karasuno T. Tumor lysis syndrome followed by tumor regression after COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Int Cancer Conf J*. 2023 Aug 23;13(1):22–25. <https://doi.org/10.1007/s13691-023-00631-9>
13. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023–1034. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30388-0)
14. Shadrova OM, Grebenkina EV, Gamayunov SV. Impact of the COVID-19 pandemic on the main indicators of cancer service. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(1):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101134>
15. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit J Exp Path*. 1936;17:234–248.
16. Garkavi LKh, Ukolova MA, Kvakina EB. Regularity of development of qualitatively different general non-specific adaptive reactions of the organism. *Discovery Diploma No. 158 of the Committee of the Council of Ministers of the USSR on inventions and discoveries. Discoveries in the USSR. Moscow, 1975, pp. 56–61. (In Russ.)*.
17. Garkavi LKh. Activation therapy: Antistress reactions of activation and training, and their use for health improvement, prevention and treatment. *Moscow, 2006, 254 p. (In Russ.)*.
18. Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI, Evstratova OF, Barteneva TA, Gudzkova TN, et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment. *Biophysics*. 2014;59(6):944–953.
19. Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Zakharyuta FM, Zhukova GV, Korobeinikova EP, et al. Methodological fundamentals of experimental magnetotherapy of tumors (historical essay). *Cardiometry*. 2015;7:42–46. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
20. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Korobeinikova EP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
21. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
23. Vechorko VI, Evsikov EM, Baikova OA, Levchuk NN. Character of hematological parameters change in patients with COVID-19. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(8):57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202308157>
24. Naeim F, Rao NP, Song SX, Grody WW. Lymphocytopenia and Lymphocytosis. In: *Atlas of Hematopathology*. Academic Press Publ., 2013, pp. 627–633. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385183-3.00057-7>
25. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Apr 29;5(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0159-1>
26. Ish P, Malhotra N, Agrawal S, Gupta N. Relative lymphocytosis in COVID-19 - a ray of hope. *Adv Respir Med*. 2020;88(3):287–288. <https://doi.org/10.5603/arm.a2020.0098>
27. Berezhnaya NM, Chekhun VM. Immunology of malignant growth. *Kyiv: «Naukova Dumka» Publ., 2005, 791 p. (In Russ.)*.
28. Di Ceglie I, Carnevale S, Rigatelli A, Grieco G, Molisso P, Jaillon S. Immune cell networking in solid tumors: focus on macrophages and neutrophils. *Front Immunol*. 2024 Feb 14;15:1341390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341390>
29. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Jan 31;13(1):163–178. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-744>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Web of Science ResearcherID: AAZ-3638-2021

Шихлырова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, Scopus Author ID: 57221118516, Web of Science Researcher ID: AAZ-2780-2021

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, Author ID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Лисунова Зинаида Павловна – врач клинко-лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-1987>, SPIN: 5490-3199, AuthorID: 1248067

Аванесова Кристина Александровна – врач клинко-лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1324-6125>, SPIN: 6078-1650, AuthorID: 1209124

Information about authors:

Galina V. Zhukova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Dmitriy A. Kharagezov – Cand. Sci. (Medicine), MD, Head of the Thoracic Surgery Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Web of Science ResearcherID: AAZ-3638-2021

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Ellada A. Mirzoyan – Cand. Sci. (Medicine), MD, Researcher at the Thoracic Department, oncologist at the Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, Scopus Author ID: 57221118516, Web of Science Researcher ID: AAZ-2780-2021

Anton G. Milakin – MD, oncologist at the Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, Author ID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Zinaida P. Lisunova – MD, doctor at the clinical and laboratory diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-1987>, SPIN: 5490-3199, AuthorID: 1248067

Kristina A. Avanesova – MD, doctor at the clinical and laboratory diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1324-6125>, SPIN: 6078-1650, AuthorID: 1209124

Участие авторов:

Жукова Г. В. – анализ результатов исследования, поиск и анализ литературы по теме исследования, написание текста;
Франциянц Е. М. – инициация исследования в соответствии с темами госзадания, общее руководство, научное редактирование;
Харагезов Д. А. – анализ течения рака легкого у больных контрольных и основных групп;
Шихлярова А. И. – участие в анализе гематологических показателей исследованных больных, научное редактирование;
Каплиева И. В. – участие в анализе литературы по теме исследований, научное редактирование;
Мирзоян Э. А. – подготовка первичного материала исследований для анализа, оценка течения рака легких у отдельных больных;
Милакин А. Г. – участие в подготовке первичного материала исследований, в том числе, подготовка сведений о годичной выживаемости пациентов исследованных групп;
Лисунова З. П. – исследование гематологических показателей больных основных и контрольных групп;
Аванесова К. А. – исследование гематологических показателей больных основных и контрольных групп.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zhukova G. V. – analysis of research results, search and analysis of literature on the research topic, writing the text;
Frantsiyants E. M. – initiation of research in accordance with the topics of the state task, general guidance, scientific editing;
Kharagezov D. A. – analysis of the course of lung cancer in patients of control and main groups;
Shikhlyarova A. I. – participation in the analysis of hematological parameters of the studied patients, scientific editing;
Kapliva I. V. – participation in the analysis of literature on the research topic, scientific editing;
Mirzoyan E. A. – preparation of primary research material for analysis, assessment of the course of lung cancer in individual patients;
Milakin A. G. – participation in the preparation of primary research material, including the preparation of information on the annual survival rate of patients in the studied groups;
Lisunova Z. P. – investigation of hematological parameters of patients of the main and control groups;
Avanesova K. A. – the study of hematological parameters of patients of the main and control groups.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Саркома матки: возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание

Е. М. Франциянц¹, А. И. Шихлярова¹, И. В. Нескубина^{1✉}, И. В. Каплиева¹, Л. К. Трепитак¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Погорелова¹, Е. И. Сурикова¹, Т. И. Моисеенко¹, Н. Д. Черярина¹, Е. Р. Толмах², А. А. Верескунова², О. Г. Ишонина^{1,2}, Е. В. Вереникина¹, А. П. Меньшенина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Создание модели саркомы матки у самок белых беспородных крыс и описание ее морфологических особенностей.

Материалы и методы. В эксперименте *in vivo* были использованы белые беспородные лабораторные крысы-самки ($n = 20$) массой 250 ± 25 г, в качестве экспериментальной модели опухоли использовали штамм крысиной саркомы М1. Исследуемые группы животных: 1-я группа ($n = 10$) – введение 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G, $0,9 \times 25$ мм; 2-я группа ($n = 10$) – доноры опухолевого материала с подкожной перевивкой М1 по стандартной методике. При оперативных вмешательствах был использован ксилазин-золетиловый наркоз. Продолжительность эксперимента 21 сут. После умерщвления животных изготавливали срединные продольные гистологические срезы с опухолевого узла толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином.

Результаты. В отличие от подкожной перевивки саркомы М1 опухоль, растущая в роге матки, характеризовалась наличием в брюшной полости большого количества узловых образований и опухолевых отсеков на брыжейке – лимфоузлов. По клеточному составу опухоли, образованные из взвеси клеток саркомы М1, введенных в правый рог матки, характеризовались полиморфноклеточным типом строения на фоне выраженного неопластического роста. На отдельных участках препаратов с полиповидной формой опухоли были отмечены некроз и кровоизлияния, что соответствует деструктивным признакам быстрого роста и развития саркомы матки.

Заключение. Установлена возможность моделирования относительно редкой опухоли при введении в правый рог матки крыс-самок взвеси клеток саркомы М1. Характер многоузлового роста опухоли с выраженной полиморфностью клеточного состава, участками некроза и кровоизлияния, демонстрирует адекватность модели саркомы матки для реализации исследовательских задач клинической онкологии.

Ключевые слова:

экспериментальная модель, злокачественный рост, саркома М1, опухолевый узел, крысы-самки, морфологическое исследование

Для цитирования: Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Трепитак Л. К., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Черярина Н. Д., Толмах Е. Р., Верескунова А. А., Ишонина О. Г., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П. Саркома матки: возможность моделирования редкой опухоли и ее морфологическое описание. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 58-72. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-5> EDN: PBLKYM

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581–8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731–2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 06.02.2024 был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 1/219).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 07.06.2024; одобрена после рецензирования 12.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Каплиева И. В., Трепитак Л. К., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Сурикова Е. И., Моисеенко Т. И., Черярина Н. Д., Толмах Е. Р., Верескунова А. А., Ишонина О. Г., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., 2024

Uterine sarcoma: the possibility of modeling a rare tumor and providing its morphological description

E. M. Frantsiyants¹, A. I. Shikhlyarova¹, I. V. Neskubina^{1✉}, I. V. Kaplieva¹, L. K. Trepitaki¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Pogorelova¹, E. I. Surikova¹, T. I. Moiseenko¹, N. D. Cheryarina¹, E. R. Tolmakh², A. A. Vereskunova², O. G. Ishonina^{1,2}, E. V. Verenikina¹, A. P. Menshenina¹

¹ National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To create a model of uterine sarcoma in female white mongrel rats and provide description of its morphological features.

Materials and methods. In the in vivo experiment, white mongrel female laboratory rats ($n = 20$) weighing 250 ± 25 g were used, and the M1 strain of rat sarcoma was used as an experimental tumor model. The studied groups of animals: Group 1 ($n = 10$) – administration of 0.5 ml of tumor suspension containing $2.5\text{--}3.5 \times 10^6$ cells using an intravenous catheter with an injection port 22G, 0.9×25 mm; group 2 ($n = 10$) – donors of tumor material with subcutaneous M1 grafting according to the standard method. Xylazine-zoletyl anesthesia was used during surgical interventions. The duration of the experiment was 21 days. After killing the animals, median longitudinal histological sections were made from the tumor node, 5–7 microns thick, stained with hematoxylin-eosin.

Results. Unlike subcutaneous grafting of sarcoma M1, the tumor growing in the uterine horn was characterized by the presence in the abdominal cavity of many nodules and tumor dropouts on the mesentery, i.e. lymph nodes. According to the cellular composition, tumors formed from a suspension of M1 sarcoma cells injected into the right horn of the uterus were characterized by a polymorphocellular type of structure against the background of pronounced neoangiogenesis. Necrosis and hemorrhages were noted in certain sections of the preparations with a polyp-like tumor form, which corresponds to destructive signs of rapid growth and development of uterine sarcoma.

Conclusion. The possibility of modeling a relatively rare tumor by introducing a suspension of M1 sarcoma cells into the right uterine horn of female rats has been established. The nature of multinodular tumor growth with pronounced polymorphism of the cellular composition, areas of necrotization and hemorrhage demonstrates the adequacy of the uterine sarcoma model for the implementation of research tasks in clinical oncology.

Keywords:

experimental model, malignant growth, M1 sarcoma, tumor node, female rats, morphological examination

For citation: Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., Pogorelova Yu. A., Surikova E. I., Moiseenko T. I., Cheryarina N. D., Tolmakh E. R., Vereskunova A. A., Ishonina O. G., Verenikina E. V., Menshenina A. P. Uterine sarcoma: the possibility of modeling a rare tumor and providing its morphological description. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 58-72. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-5> EDN: PBLKYM

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments» (Directive 86/609/EEC) and the Helsinki Declaration, as well as in accordance with the «International Recommendations for conducting Biomedical research using animals» and Order No. 267 of the Russian Federation Ministry of Health dated June 19, 2003 «On approval of the rules of laboratory practice». The Bioethics Commission of the NMRC for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health on 02/06/2024 approved the research protocol (Protocol of the Ethics Committee No. 1/219).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 07.06.2024; approved after reviewing 12.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Принятие решения о создании новой экспериментальной модели саркомы матки было обусловлено ограниченными возможностями в области онкогинекологии в раскрытии особенностей патогенеза, сложностями в исследовании новых подходов терапии и в заборе материала при формировании однородных групп больных в связи с достаточно редкой встречаемостью сарком матки.

Действительно, обзор современных источников информации свидетельствует о том, что саркомы матки представляют собой группу относительно редких злокачественных опухолей, происходящих из тканей матки, с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом выживаемости [1, 2]. Ежегодная заболеваемость саркомами матки составляет примерно 1,7 на 100 000 женщин, при этом пик заболеваемости приходится на молодой возраст с данной онкопатологией, на долю которой приходится 3–10 % злокачественных новообразований матки [2, 3]. Подтипами сарком матки являются лейомиосаркомы (LMS), эндометриальные стромальные саркомы (ESS) и аденосаркомы (AS). Факторы риска связаны с ожирением, приемом эстрогена и прогестерона в период менопаузы, оральных контрацептивов, лучевой терапией органов малого таза в анамнезе, генетическими дефектами и приемом тамоксифена [1].

LMS является наиболее распространенным типом сарком матки, на долю которой приходится более 60 % случаев, средний возраст начала заболевания – 48 лет. Опухоль в основном представляет собой единичные крупные образования с мягкими, «рыбообразными» на разрезе поверхностями, зачастую расположенными в миометрии [4].

Эндометриальные саркомы подразделяются на стромальные саркомы эндометрия низкой степени злокачественности (LG-ESS), стромальные саркомы эндометрия высокой степени злокачественности (HG-ESS) и недифференцированные стромальные саркомы эндометрия (USS). Являясь вторым по распространенности типом саркомы матки, LG-ESS менее злокачественна, возраст начала заболевания в последние годы стал моложе, более 50 % случаев приходится на женщин в пременопаузе. Опухоли могут располагаться в эндометрии, миометрии, яичник является наиболее частым местом внематочных поражений, обычно связанных с эндометриозом [5].

HG-ESS была вновь включена в качестве отдельного объекта в классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г. как редкая форма злокачественного роста, со средним возрастом пациентов 50 лет. Обсуждаются клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности этих

эндометриальных стромальных новообразований, их биологическое поведение и сложность диагностики, промежуточной между LG-ESS и недифференцированной саркомой матки (UUS) [6]. Эти опухоли часто проявляются в виде внутриматочных полипоподобных выпуклостей или узелков миометрия. Разрезанные участки опухолей имеют вид «рыбьей мякоти», а кровоизлияния и некроз являются обычным явлением.

UUS представляет собой высокогетерогенную интерстициальную опухоль матки с высокой злокачественностью, встречается редко и, как правило, у женщин в постменопаузе. Патологический анализ проводится без специфического дифференциального диагноза и требует диагностики путем исключения [7].

AS представляет собой смешанную опухоль с низким злокачественным потенциалом, состоящую из смеси доброкачественного железистого эпителия и саркомы низкой степени злокачественности, с широким возрастным диапазоном начала заболевания, встречающуюся, в основном, у женщин в постменопаузе. Подавляющее большинство аденосарком происходит из эндометрия (85 %), тогда как другие происходят из шейки матки или вне матки. Опухоли часто имеют полиповидный вид, средний диаметр 5 см [8].

Согласно современным исследованиям, редкие формы злокачественных опухолей матки, к которым относятся саркомы, являются биологически агрессивными с неблагоприятным прогнозом течения заболеваниями [9]. Необходимость создания экспериментальных моделей на животных связана с тем, что неудовлетворительные результаты, полученные на клеточных линиях, культивируемых в монослое, не отражают всю сложность живого организма [10–12]. Экспериментальные модели могут улучшить понимание заболеваний высокого риска и дать оценку новых методов лечения в доклинических исследованиях. Важную роль в экспериментальных исследованиях противораковой терапии играют опухолевые модели *in vivo*. Модели рака, полученные от пациента, такие как 3D-сфероиды/органоиды и модели ксенотрансплантата (PDX), стали отличным вариантом для преодоления предыдущих ограничений [13]. PDX-модели обеспечивают ряд преимуществ, таких как сохранение экспрессии генов и мутационного статуса, сохранение архитектуры ткани за счет сохранения молекулярных и гистологических особенностей опухоли, а также возможность создания «идентичной» когорты мышей с опухолями, которая может быть использована при проведении доклинических исследований для возможности тестирования и прогнозирования специфического ответа пациента на противоопухолевые препараты [14, 15]. К недостаткам таких моделей относятся: длительное время, необходимое для их разработки, постепенная потеря

микроокружения опухоли человека, отсутствие компетентной иммунной системы хозяина и возможность накопления случайных мутаций, отличных от исходных у пациента [16].

На данный момент многообразие моделей экспериментальной онкологии предлагает к воспроизведению спонтанные и индуцированные перевиваемые опухоли с помощью гомотрансплантации (аутотрансплантация, сингенная) гетеротрансплантации (алло- и ксенотрансплантация) различными способами [17]. Перевиваемые опухоли имеют ряд значительных преимуществ перед спонтанными и индуцированными. Во-первых, они делают возможной постановку массовых экспериментов, так как относительно легко и быстро могут быть получены в большом количестве. Другим преимуществом штаммов перевиваемых опухолей является относительное постоянство их строения и биологических свойств [11, 12].

В то же время для изучения механизмов канцерогенеза крайне важно подобрать соответствующую модель. Для исследования онкогенеза наиболее часто используют мышинные и крысиные модели. Известны различные способы моделирования опухолевого процесса в эксперименте, каждый из которых благодаря своим особенностям имеет преимущества для решения тех или иных поставленных задач. Так, для изучения рака эндометрия доступны пять основных классов экспериментальных моделей: 1-й – модели спонтанного онкогенеза эндометрия у инбредных животных (крысы Donryu, крысы DA/Han, крысы BDII/Han), 2-й – инокуляционные опухоли из фрагментов опухолей (эндоопухоль крысы, опухоль EnCa 101 человека) или из инокулированных линий опухолевых клеток (крыса Клетки RUCA-I, клетки Ишикавы и ECC-1 человека), 3-й – эстрогенное воздействие или воздействие химического канцерогена на мышей CD-1 и ICR, 4-й – трансгенные подходы, т.е. мыши, гетерозиготные по гену-супрессору опухоли PTEN (pten +/-) мыши), 5-й – линии опухолевых клеток эндометрия, культивируемые в условиях, способствующих морфологии и функциям, подобным *in vivo*, например, культура клеток на восстановленной базальной мембране [18]. Ряд исследователей использовали клеточные линии саркомы матки человека (SK-LMS-1, SK-UT-1, MES-SA и SKN) и подкожные трансплантаты человеческих клеток LMS у различных линий мышей-самок с ослабленным иммунитетом (NMRI Nude, NOD-SCID, NOG и SCID-beige (Taconic) и CD-1 Nude и NOD-SCID) для оценки эффекта противоопухолевых препаратов, в частности ингибиторов пути Hedgehog [19–22].

Было отмечено, что ортотопические модели лучше воспроизводят клинический злокачественный процесс, особенно в отношении микроокружения

опухоли, по сравнению с подкожными моделями, но использование иммунодефицитных животных затрудняет истинную оценку патогномических факторов [23]. Поэтому создание модели ортотопического роста саркомы M1 в матке у самок белых беспородных крыс, обладающих полноценным иммунитетом, является актуальной и необходимой задачей для экспериментальной онкологии.

Следует обратить внимание, какие критерии выбора именно саркомы M1 могли служить особо важными аргументами для использования в качестве источника моделирования злокачественного процесса в матке.

Штамм был получен в 1943–1947 гг. в лаборатории проф. Л. М. Шабада в результате перевивки саркомы, возникшей у крысы после введения 3,4-бензпирена [24]. В настоящее время саркома M1 стандартно прививается подкожно на беспородных крысах в 90–100 %. Опухоль появляется на 5–6-й день после прививки и к 20–25-му дню достигает среднего веса 40,5 г. Основная масса животных с опухолью гибнет между 25-м и 35-м днем. Прививаемость и скорость роста саркомы M1 выше в весенне-летний период. Самопроизвольного рассасывания опухолей при тщательной отмывке опухолевого материала не наблюдалось. Подкожно саркома M1 растет в виде относительно мягких узлов, вначале хорошо отграниченных от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, но в поздние сроки она прорастает в окружающие ткани и даже врастает в брюшную полость. Эта саркома обладает выраженной склонностью к распаду и кровоизлияниям. Уже в 10–12-дневных опухолях можно видеть хорошо выраженный центральный некроз. При микроскопическом исследовании опухоль состоит из крупных полиморфных и веретенообразных клеток. Часто встречаются гигантские одноядерные клетки и лентовидные структуры со многими ядрами, отдаленно напоминающие опухолевые миобласты. Митотическая активность опухоли велика и на различных участках может значительно варьировать. Часто встречаются атипичные митозы. Значительную часть опухоли занимает некротическая ткань в виде обширных участков, мелких очажков и микронекрозов, захватывающих небольшие группы клеток. Нередко отмечаются доля дегенеративных изменений опухолевых клеток. Строма саркомы M1 при подкожной перевивке представлена крайне скудным количеством соединительной ткани, располагающейся вдоль сосудов. Саркома M1 является примером быстрорастущей нематазирующей саркомы крыс и может служить моделью соединительнотканной опухоли, в первую очередь при экспериментальной терапии опухолей. Таким образом, саркома M1 относится к числу быстрорастущих,

агрессивных опухолей с достаточно коротким инкубационным периодом, отличается большой биомассой и высокой степенью перевиваемости (90–100 %), что и определяет возможность ее использования в качестве исходного материала для моделирования ортотопического роста в матке.

Цель исследования – создание модели саркомы матки у самок белых беспородных крыс и описание ее морфологических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на беспородных крысах-самках, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Штамм опухоли саркомы М1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей Банки опухолевых штаммов НМИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Животных содержали в стандартных условиях.

Трансплантация саркомы М1 в матку самок крыс. В качестве объекта оперативного вмешательства использовали самок нелинейных белых лабораторных крыс ($n = 10$) массой 250 ± 25 г, в качестве животных-доноров опухолевого материала было использовано 10 самок с перевитой подкожно саркомой М1. Все оперативные вмешательства сопровождалось с применением золетил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золетил 0,3 мг в/м («Virbac» Франция), ксиланит 0,8 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия, г. Саратов). Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговичного рефлекса. Золетил-ксилазиновый наркоз использовался для сопровождения крупных оперативных вмешательств, средней продолжительностью от 30 мин. до 2 ч.

Подготовка саркомы М1 к трансплантации в рог матки. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали обычным способом. После декапитации крысы-самки с растущей под кожей саркомой М1 обрабатывали кожу животного над опухолью 70 %

спиртом. Отступив от опухоли 1–2 см отсепаивали кожу и отгибали ее таким образом, чтобы шерсть не попала внутрь. Выделяли подкожный опухолевый узел саркомы М1, промывали стерильным физиологическим раствором и разрезали вдоль. Вырезали кусочки жизнеспособной ткани, имеющей серовато-розовый цвет, и переносили в стерильную чашку Петри, после чего иссекали оставшиеся мелкие участки некроза, прослойки соединительной ткани, сгустки крови, наличие которых ухудшает условия последующего приживления; кусочки ополаскивали стерильным физиологическим раствором. Опухолевую ткань измельчали механическим гомогенизатором и разводили стерильным физиологическим раствором.

Белым беспородным крысам-самкам в условиях наркоза в асептических условиях (удаление шерсти и двукратная обработка дезинфицирующим раствором операционного поля) скальпелем проводилась лапаротомия. Длина разреза 2 см. Мочевой пузырь, как правило, наполненный, выводился в рану и отклонялся кпереди. Осторожно потягивая за дольки сальника, в рану выводились маточные рога. Правый маточный рог фиксировался мягким пинцетом. В просвет правого маточного рога вводили с помощью внутривенного катетера с инъекционным портом 22G, $0,9 \times 25$ мм 0,5 мл опухолевой взвеси, содержащей $2,5\text{--}3,5 \times 10^6$ клеток (подсчет и оценку жизнеспособности опухолевых клеток производился на клеточном анализаторе ADAMIILS (Nano Entek, Korea). Рог матки перевязывали кетгутом для предотвращения излития взвеси в брюшную полость. После этого рана трижды обрабатывалась антисептическим раствором (фурациллин 1: 5000). Матка с ее рогами, мочевой пузырь, доли сальника возвращались в брюшную полость. Кетгутом 4/0 на атравматической игле тремя одиночными узловыми швами ушивался дефект брюшины. Таким же способом ушивалась кожа, операционная рана обрабатывалась 2 % раствором H_2O_2 . Повязку на рану не накладывали в связи со сложностью ее фиксации и низким риском нагноения раны.

Наблюдение за развитием опухолевого процесса проводилось на 7-е, 14-е и 21-е сутки с окончательным определением размера опухолевого узла после декапитации на 21-е сутки (оценивали площадь опухолевого узла в двух перпендикулярных направлениях $S = a \times b \text{ см}^2$). После умерщвления животных под действием CO_2 по стандартной методике были изготовлены срединные продольные гистологические срезы опухолевого узла толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином. Микроскопия осуществлялась с использованием компьютерного программного комплекса с микроскопом «LEICA DM LS2», ок. $\times 10$, об. $\times 5$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 10 сут. с момента перевивки саркомы M1 в виде взвеси клеток 3 крысы-самки были подвергнуты эвтаназии для контроля роста саркомы. В этот срок макроскопически определялся опухолевый узел в правом роге матки крыс, его размеры в среднем составляли $2,5 \times 1,9 \text{ см}^2$.

Через 21 сут. у оставшихся животных диагностировано увеличение живота в объеме. Животные были подвергнуты эвтаназии. При вскрытии: в брюшной полости определялось большое количество узловых образований. На брыжейке определялись пораженные опухолевыми отсевами участки – лимфоузлы, а также выявлены опухолевые образования в печени (рис. 1).

Макроскопически матка была представлена опухолевыми узлами (рис. 2), имеющими на разрезе вид «рыбьего мяса».

Таким образом, воспроизведение модели путем ортотопической трансплантации опухолевой взвеси

саркомы M1 обеспечивает быстрый злокачественный рост саркомы в матке самок крыс в сроки 21 ± 2 сут. с выраженным метастатическим компонентом в брюшной полости, что было зарегистрировано как новый и необходимый инструмент для изучения патогенеза злокачественного роста (Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024).

Рост подкожно перевитой саркомы M1 у самок крыс (используемых далее как доноров опухолевого материала) начал определяться через 4 дня после перевивки, ее средний объем в этот период составил $0,23 \pm 0,020 \text{ см}^3$. Опухоль выходила в 100 % случаев. Через 1 нед. объем опухоли возрастал в 4,8 раза по сравнению с 4 днями роста и составил $1,1 \pm 0,10 \text{ см}^3$, через 10 дней – $3,08 \pm 0,31 \text{ см}^3$, через 2 нед. – $5,42 \pm 0,50 \text{ см}^3$, а через 21 день – $7,32 \text{ см}^3$. Вскрытие животных через 21 день показало отсутствие метастазирования саркомы M1 во внутренние органы. Отсутствие объективной микрокартины новой экспериментальной модели саркомы M1, растущей

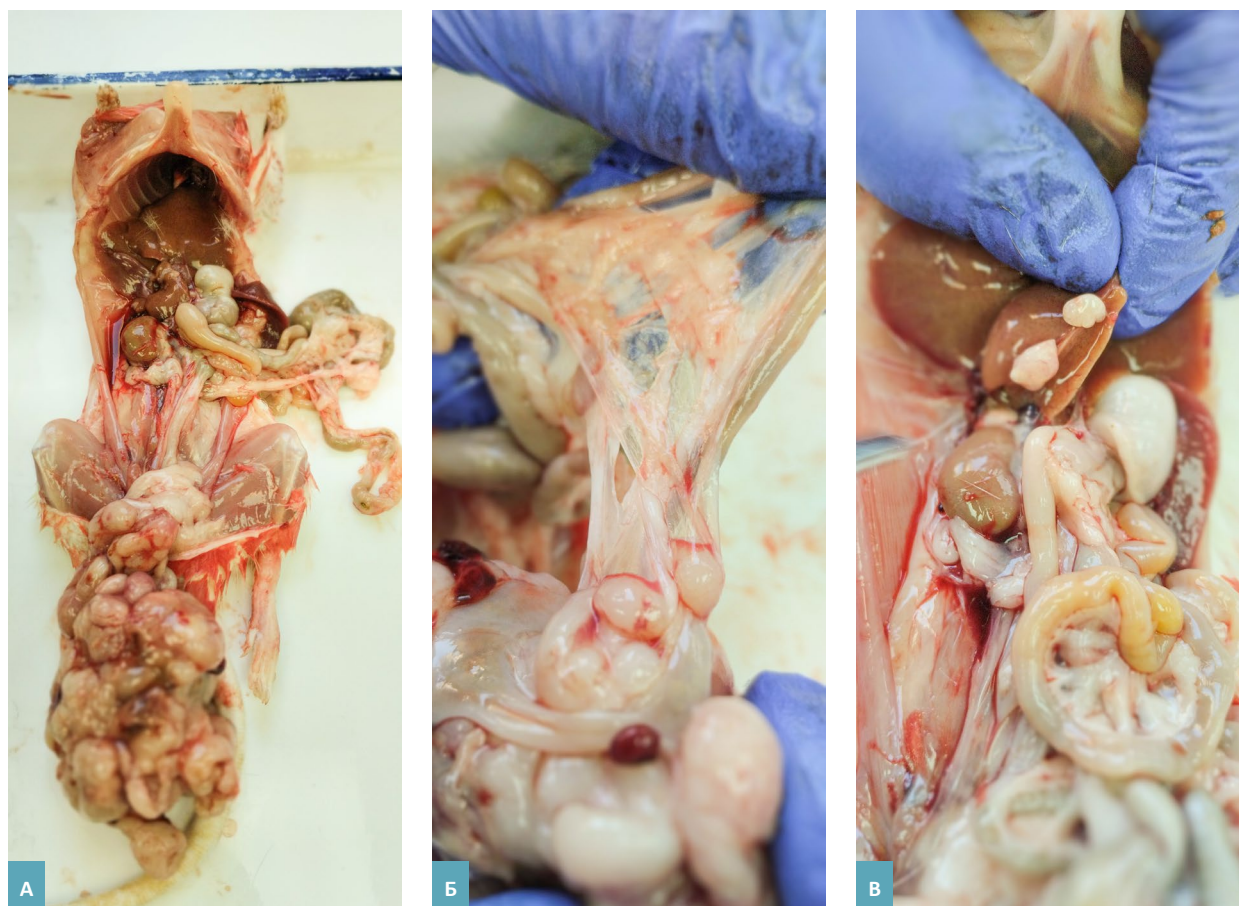


Рис. 1. Макроскопические изменения в брюшной полости крыс-самок: А – опухолевые образования из полости матки; Б – опухолевое поражение брыжейки (лимфоузлы); В – опухолевые образования в печени.

Fig. 1. Macroscopic changes in the abdominal cavity of female rats: A – tumor formations from the uterine cavity; Б – tumor lesion of the mesentery (lymph nodes); В – tumor formations in the liver.

в матке, указывало на необходимость проведения первоочередных морфологических исследований исходной опухоли, традиционно перевиваемой под кожу животного.

Морфологический контроль подкожного образца выявил, что препарат представлял собой объемный опухолевый узел полиповидной формы, который полностью соответствовал традиционной структуре саркомы M1 с участками, плотно заселенными ати-

пичными клетками, со склонностью к разряжению, дегенеративным изменениям, распаду, формированию очагов некроза, кровоизлияниям (рис. 3).

Клеточный состав атипичных клеток отличался разнообразием форм и размеров, что характеризует полиморфный характер роста. Проллиферативная активность клеток довольно высока и проявлялась в различных патологических видах от моноцентрического, ассиметричного до колхицинового. (рис. 4А, Б).



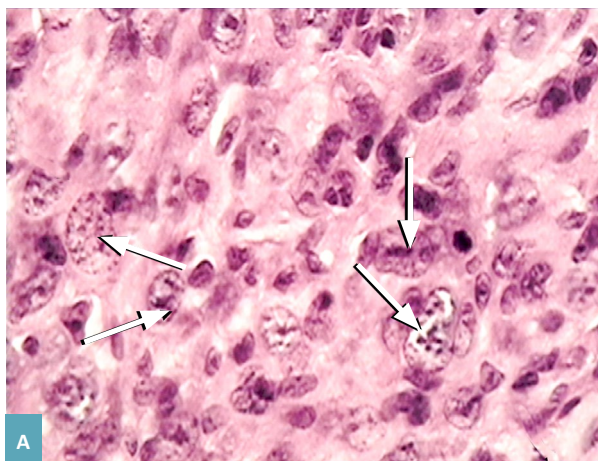
Рис. 2. Опухолевое образование в правом роге матки.

Fig. 2. Tumor formation in the right horn of the uterus.

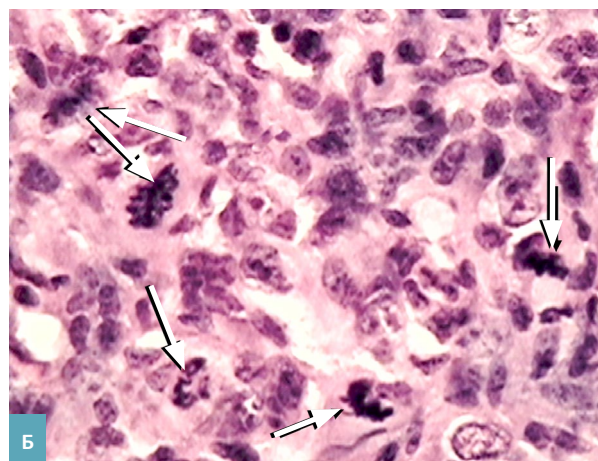


Рис. 3. Фрагмент саркомы M1, перевитой под кожу крысы-самки: гистологическая структура опухолевого узла с плотной упаковкой атипичных клеток, с участками разряжения, дистрофии, некроза опухолевых клеток, кровоизлияниями. Ув. $\times 50$.

Fig. 3. Fragment of sarcoma M1, intertwined under the skin of a female rat: histological structure of a tumor node with a dense packing of atypical cells, with areas of discharge, dystrophy, necrosis of tumor cells, hemorrhages. Magnification $\times 50$.



А



Б

Рис. 4. Фрагменты саркомы M1, перевитой под кожу крысы-самки: А – рост клеток различной формы и размеров, наличие крупных и мелких зерен хроматина; Б – многообразие фигур патологического митоза (отмечено стрелками). Ув. $\times 1000$.

Fig. 4. Fragments of sarcoma M1, intertwined under the skin of a female rat: А – the growth of cells of various shapes and sizes, the presence of large and small grains of chromatin; Б – the variety of shapes of pathological mitosis (marked with arrows). Magnification $\times 1000$.

В ядрах наблюдалось множество крупных и мелких зерен хроматина, рассеяние которых могло служить признаком дистрофии опухолевых клеток.

При сравнении роста М1 в подкожном пространстве с ростом после перевивки клеточной взвеси М1 в правый рог матки было установлено, что уже на 10-е сут. в области матки формировался крупный узел. Микрокартина новообразования в матке характеризовалась полипоподобной формой с высокой степенью плотности атипичных клеток, окруженных по периферии рыхлой соединительной тканью, пронизанной кровеносными сосудами. Внутри опухолевой конгломерации можно было видеть значительное число сосудов с геморрагическим содержимым, а также области кровоизлияний и некротические очаги, занимающие ориентировочно до 30 % опухолевого узла (рис. 5).

Микрокартина саркомы М1, растущей в матке, отражала полиморфный характер и включала разного рода клетки: крупные и мелкие, округлые, овальные, вытянутые и других форм. Параллельно с этим, варьировала и конфигурация ядер, часть которых характеризовалась гиперхромностью, множеством крупных зерен ядерного хроматина, наличием светлой зоны в околоядерном пространстве (рис. 6). В поле зрения встречались различные фигуры патологического митоза, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале злокачественных клеток (рис. 6, 7). Крупные клетки могли содержать одно кариопикнотичное ядро округлой или вытянутой формы с конденсированными 2–3 зернами хроматина. Цитоплазма была светлая, иногда в поле зрения – вакуолизирована.

На препаратах саркомы М1, перевитой в правый рог матки, можно было обнаружить участки, демон-

стрирующие тонкие лентовидные структуры, по ходу которых были ориентированы мелкие опухолевые клетки, что наблюдалось и при подкожном росте саркомы М1 (рис. 7).

Встречались отдельные участки опухоли, где цитоплазма мелких клеток не имела четких границ и при плотном расположении клетки сливалась, образуя единое поле. Иногда в поле зрения разброс размерности клеток был настолько велик, что можно было видеть гигантские одноядерные клетки с крупными

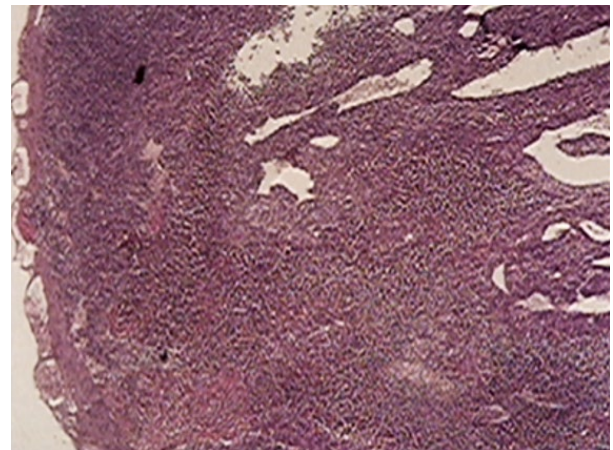


Рис. 5. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: полипоподобный узел с плотным ростом опухолевой ткани, пронизанной кровеносными сосудами разного калибра, участками кровоизлияния и некротических изменений. Ув. $\times 50$.

Fig. 5. Fragment of sarcoma M1, intertwined in the right horn of the uterus of a female rat: a polyp-like node with dense growth of tumor tissue permeated with blood vessels of different caliber, areas of hemorrhage and necrotic changes. Magnification $\times 50$.

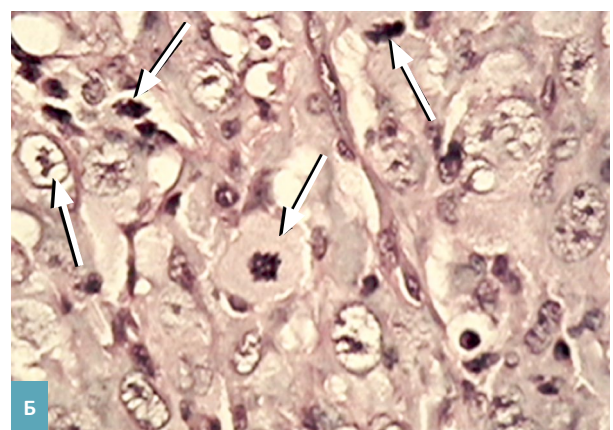
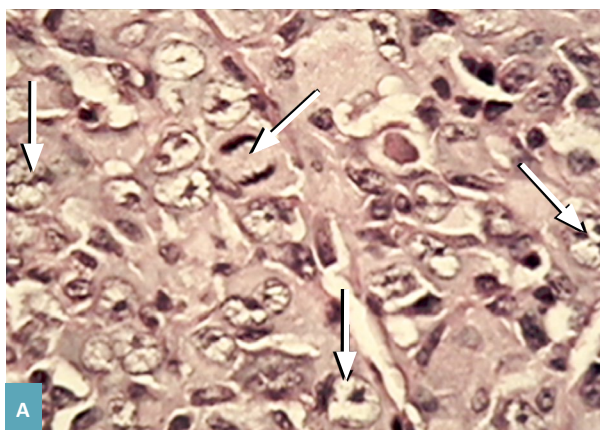


Рис. 6. Фрагменты саркомы М1 (А, Б), перевитой в правый рог матки крысы-самки: атипичные клетки, широко варьирующие по форме и размерам с плотным контактным прилежанием, ядрами причудливой формы, содержащими нити и конденсаты хроматина, множество фигур патологического митоза (указано стрелками). Ув. $\times 1000$.

Fig. 6. Fragments of sarcoma M1 (A, B), intertwined in the right horn of the uterus of a female rat: atypical cells, widely varying in shape and size with dense contact diligence, oddly shaped nuclei containing filaments and condensates of chromatin, many figures of pathological mitosis (indicated by arrows). Magnification $\times 1000$.

или мелкими ядрами (рис. 8). Эти клетки были свойственны штамму М1, использованному в традиционном подкожном росте.

Таким образом, судя по сравнительной описательной морфологической картине препаратов саркомы М1, полученной при трансплантации взвеси клеток в матку от исходной опухоли, стандартно растущей подкожно, можно констатировать сохранение присущих типологических особенностей М1.

Как отмечалось ранее, к 21-м суткам обнаруживались множественные мелкие узлы с распространением в брюшную полость с поражением брыжейки, печени, лимфатических узлов, т.е. метастазированием, что не было характерным для исходного под-

кожного роста М1. Был проведен гистологический анализ одного из таких узлов, расположенного в паранефральной клетчатке. Эта конгломерация имела вытянутую форму с неровными краями и обрывами клеточной структуры. Между ним и слоем клетчатки располагался еще один мелкий фрагмент с идентичными клетками (рис. 9).

Как видно на рис. 9б, метастатический узел, выявленный в паранефральной клетчатке, был представлен типичным для саркомы М1 полиморфным клеточным составом. Многие из клеток находились в состоянии пролиферативной активности, о чем свидетельствовало значительное количество фигур патологического митоза. Следует отметить, что пара-

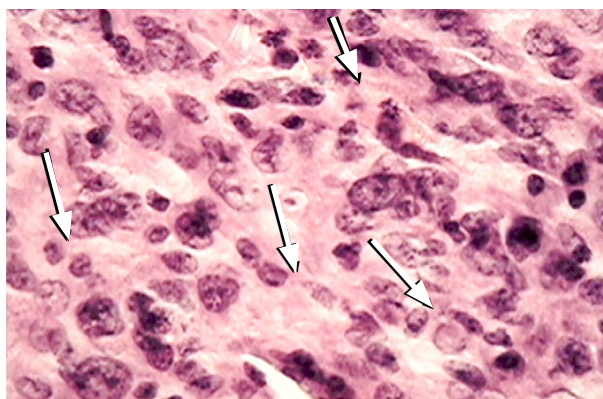


Рис. 7. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: мелкие клетки образуют тонкую лентовидную структуру по ходу волокон соединительной ткани (указано стрелками). Ув. ×1000.

Fig. 7. Fragment of sarcoma M1, intertwined in the right horn of the uterus of a female rat: small cells form a thin ribbon-like structure along the fibers of connective tissue (indicated by arrows). Magnification ×1000.

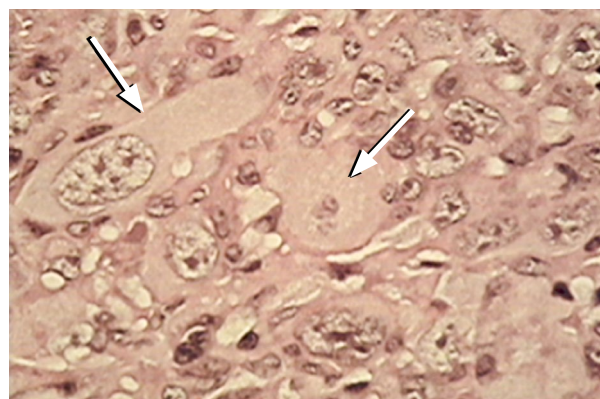


Рис. 8. Фрагмент саркомы М1, перевитой в правый рог матки крысы-самки: гигантские опухолевые клетки с крупным или мелкими ядрами (указано стрелками). Ув. ×1000.

Fig. 8. Fragment of sarcoma M1, transplanted into the right horn of the uterus of a female rat: giant tumor cells with large or small nuclei (indicated by arrows). Magnification ×1000.

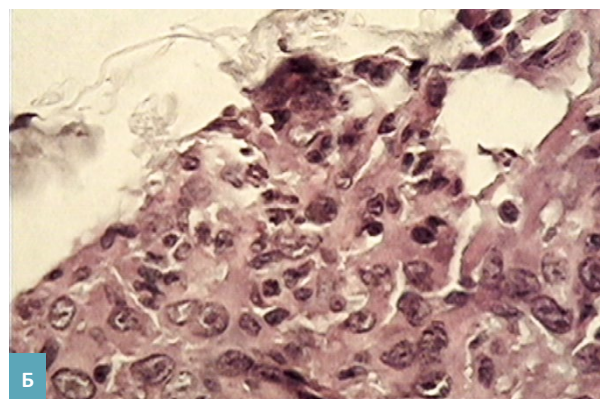
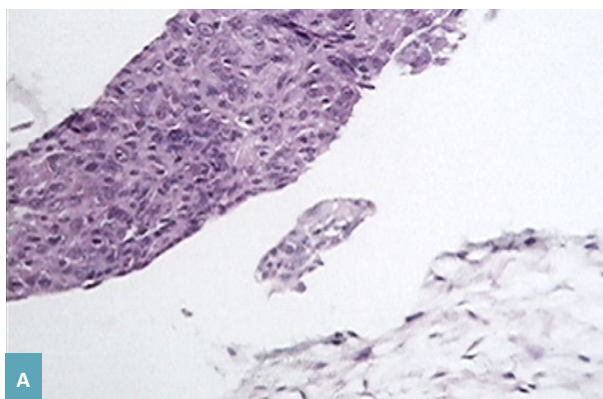


Рис. 9. Метастатический отсев и образование опухолевой конгломерации в паранефральной клетчатке у крысы с ортотопическим ростом саркомы М1 в матке: А – крупный и мелкий фрагменты опухолевого роста, расположенные в клетчатке (×400); Б – типичная для саркомы М1 полиморфная структура клеток с фигурами патологического митоза (×1000).

Fig. 9. Metastatic screening and formation of tumor conglomeration in paranephral tissue in a rat with orthotopic growth of sarcoma M1 in the uterus: А – large and small fragments of tumor growth located in the fiber (×400); Б – polymorphic cell structure typical of sarcoma M1 with figures of pathological mitosis (×1000).

нефральная клетчатка представляет одну из ниш, благоприятных для развития вторичных опухолей, в стенках которой имеются сосуды, нервы, значимые клеточные метаболиты и клетки типа фибробластов, гистиоцитов и др. Поэтому попадающие на эту основу клетки опухоли могут найти необходимые условия развития метастазов.

Остается вопрос, каковы причины, определяющие ранее неизвестные биологические свойства саркомы M1, растущей в матке, т.е. в иных условиях, иной метаболической нише? Факт об индукции возможности перехода из нематазирующей опухоли в метастазирующую значительным образом менял представление о функциональности данной экспериментальной модели. Мы полагаем, что новая особенность данной модели – метастатический рост опухоли, нуждается в дальнейших пристальных исследованиях, прежде всего связанных с особенностями матки.

По этому поводу можно высказать предположение, что матка как орган с особым гормональным обеспечением и множеством факторов, специализирующихся на развитии клеточных систем, возможно, напрямую включает триггерные механизмы биологической жизни даже злокачественного характера. Возможно, что в реализации приобретенного ранее метастатического потенциала саркомы M1 задействованы и более тонкие молекулярно-генетические механизмы, изучение которых потребует применения иных технологических подходов, включая генетические, ДНК-цитометрические, ультраструктурные методы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя полученное в ходе исследований морфологическое описание модели роста в матке M1, необходимо указать на степень соответствия экспериментальных данных клиническим, имеющимся в литературе. Во-первых, это формирование опухолевых узлов, крупные конгломерации атипичных клеток, развитая сосудистая сеть, варьирующие по размерам участки кровоизлияния и некроза. Обнаруженные нами поля некрозов при росте саркомы в матке согласуются с данными литературы с описаниями клинического материала. В частности, в работе Mbatani N. и соавт. (2018) было показано, что саркомы матки в значительной степени демонстрируют обширные участки кровоизлияния и некроза [25]. Во-вторых, сохраняется крайне выраженный полиморфизм клеток, ядра которых варьируют по форме и содержанию хроматина в виде нитей или конденсированных глыбок. Важным обстоятельством, выявленным при микроскопии, является часто встречающиеся в поле зрения признаки пролифе-

ративной активности: множество фигур патологического митоза различного типа от моноцентрического, ассиметричного до колхицинового. Т.е. быстрота многоузлового роста и развития саркомы M1 в матке при введении взвеси донорских клеток была напрямую связана не только с фактором пролиферативной активности, но, возможно, с большим включением сосудистых элементов и выраженностью транспортировки клеток в близлежащие и отдаленные участки. Hoang L. и соавт. (2018) сообщал о том, что саркомы матки гистологически часто демонстрируют однородные или плеоморфные высокодифференцированные мезенхимальные клетки с активной митотической активностью [26]. Гистологическое исследование таких опухолей показывало круглые или веретенообразные клетки с инвазией в миометрий и соответствующую сосудистую сеть, часто описываемые как языки или островки [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность воспроизведения роста саркомы матки при трансплантации клеточной взвеси саркомы M1 в правый рог матки крыс-самок является новым и необходимым для изучения патогенеза злокачественного роста инструментом (Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024) [28]. Данная экспериментальная модель имеет теоретическое значение, поскольку позволяет изучить патогенез злокачественного процесса и новые, ранее неизвестные способности к метастазированию. Практическое значение данной модели связано с возможностью оценки послеоперационного риска местного и отдаленного рецидива, распространению инфекции в условиях, близких к реальным клиническим, обусловленным распространением коморбидной патологии, а также поиску мишеней для таргетной терапии. Адекватная модель может позволить подобрать основной и вспомогательный путь лечения, проводя испытания дозовой зависимости лекарственных препаратов, ранее не оказывающих выраженного противоопухолевого влияния. Кроме того, многократно могут быть расширены разработки и апробации новых онкомаркеров раннего выявления, улучшающих предоперационную дифференциацию и прогноз выживаемости пациенток.

Таким образом, реализация ортотопического злокачественного роста саркомы M1 в матке значительно расширяет рамки поисковых исследований как для фундаментальной онкологии в отношении выяснения причин его перехода в метастазирующую форму опухоли, так и для диагностики и лечения редких форм опухолей матки, что отвечает задачам современной онкологии.

Список источников

1. Liu J, Wang Z. Advances in the Preoperative Identification of Uterine Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 20;14(14):3517. <https://doi.org/10.3390/cancers14143517>
2. He X, Dong Q, Weng C, Gu J, Yang Q, Yang G. Trends in incidence, survival and initial treatments of gynecological sarcoma: a retrospective analysis of the United States subpopulation. *BMC Womens Health*. 2023 Jan 9;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02161-1>
3. Mallmann P. Uterine Sarcoma—Difficult to Diagnose, Hard to Treat. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):674. <https://doi.org/10.1159/000494393>
4. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec;151(3):562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
5. Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23(5):531–536. [10.1097/CCO.0b013e328349a45b](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328349a45b)
6. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol*. 2014 Nov;21(6):383–393. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000046>
7. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, Oliva E, Felix A, Ferreira J, et al. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):662–669. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001215>
8. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Nov;18(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>
9. Нечушкина В. М., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Новикова О. В., и др. Рак тела матки и саркомы матки. Злокачественные опухоли. 2023;13(3S2-1):263–279. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>
10. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
11. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трипитаки Л. К., и др. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Трипитаки Л. К., Нескубина И. В., Лесовая Н. С. Способ отмены генетически детерминированного ингибирования роста злокачественной опухоли в эксперименте. Патент на изобретение RU 2718671 C1, 13.04.2020. Заявка № 2019124739 от 01.08.2019.
13. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>
14. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
15. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
16. Guerin MV, Finisguerra V, Van den Eynde BJ, Bercovici N, Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife*. 2020 Jan 28;9:e50740. <https://doi.org/10.7554/elife.50740>
17. Побяржин В. В., Пашинская Е. С., Семенов В. М., Гончаров А. Е. Методологические аспекты постановки онкологических моделей в условиях эксперимента. Вестник ВГМУ. 2018;17(6):32–45. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.6.32>
18. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
19. Kawabe S, Mizutani T, Ishikane S, Martinez ME, Kiyono Y, Miura K, et al. Establishment and characterization of a novel orthotopic mouse model for human uterine sarcoma with different metastatic potentials. *Cancer Lett*. 2015 Oct 1;366(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.018>
20. Cuppens T, Depreeuw J, Annibali D, Thomas D, Hermans E, Gommé E, et al. Establishment and characterization of uterine sarcoma and carcinosarcoma patient-derived xenograft models. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):538–545. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.005>
21. Garcia N, Ulin M, Ali M, Al-Hendy A, Carvalho KC, Yang Q. Evaluation of Hedgehog Pathway Inhibitors as a Therapeutic Option for Uterine Leiomyosarcoma Using the Xenograft Model. *Reprod Sci*. 2022 Mar;29(3):781–790. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00731-y>
22. Noh JJ, Cho YJ, Ryu JY, Choi JJ, Hwang JR, Choi JY, Lee JW. Anticancer Activity of the Combination of Cabozantinib and Temozolomide in Uterine Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2022 Sep 1;28(17):3850–3861. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0985>
23. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>

24. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А. Д. Тимофеевского. М.: «Медгиз»; 1960 г.
25. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
26. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*. 2018 Feb;50(2):162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
27. Lewis D, Liang A, Mason T, Ferriss JS. Current Treatment Options: Uterine Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2024 Jul;25(7):829–853. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01214-3>
28. Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., и др. Способ создания модели саркомы матки. Патент на изобретение RU 2820404 C1, 03.06.2024. Заявка № 2024104813 от 27.02.2024.

References

1. Liu J, Wang Z. Advances in the Preoperative Identification of Uterine Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 20;14(14):3517. <https://doi.org/10.3390/cancers14143517>
2. He X, Dong Q, Weng C, Gu J, Yang Q, Yang G. Trends in incidence, survival and initial treatments of gynecological sarcoma: a retrospective analysis of the United States subpopulation. *BMC Womens Health*. 2023 Jan 9;23(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02161-1>
3. Mallmann P. Uterine Sarcoma—Difficult to Diagnose, Hard to Treat. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):674. <https://doi.org/10.1159/000494393>
4. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec;151(3):562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
5. Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23(5):531–536. [10.1097/CCO.0b013e328349a45b](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328349a45b)
6. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol*. 2014 Nov;21(6):383–393. <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000046>
7. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, Oliva E, Felix A, Ferreira J, et al. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):662–669. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001215>
8. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Nov;18(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>
9. Nechushkina VM, Kolomiets LA, Kravets OA, Morkhov KYu, Novikova EG, Novikova OV, et al. Uterine body cancer and uterine sarcomas. *Malignant Tumours*. 2023;13(3S2-1):263–279. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>
10. Daniel VC, Marchionni L, Hierman JS, Rhodes JT, Devereux WL, Rudin CM, et al. A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture in vitro. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3364–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4210>
11. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bondovkina VA, Surikova EI, Neskubina IV, Trepitaki LK, et al. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):14–21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Trepitaki LK, Neskubina IV, Lesovaya NS. A method for canceling genetically determined inhibition of malignant tumor growth in an experiment. The patent for the invention RU 2718671 C1, 04/13/2020. Application № 2019124739 from 08/01/2019. (In Russ.).
13. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Apr 17;9(6):338–350. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.61>
14. Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, Sloma I, Katz A, Vasquez-Dunddel D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2595–2605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx416>
15. Moiola CP, Lopez-Gil C, Cabrera S, Garcia A, Van Nyen T, Annibali D, et al. Patient-Derived Xenograft Models for Endometrial Cancer Research. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 17;19(8):2431. <https://doi.org/10.3390/ijms19082431>
16. Guerin MV, Finisguerra V, Van den Eynde BJ, Bercovici N, Trautmann A. Preclinical murine tumor models: a structural and functional perspective. *Elife*. 2020 Jan 28;9:e50740. <https://doi.org/10.7554/elife.50740>
17. Pabiarzhyn VV, Pashinskaya ES, Semenov VM, Hancharou AY. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions. *Vitebsk Medical Journal*. 2018;17(6):32–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.6.32>
18. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Mar;10(1):23–42. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100023>
19. Kawabe S, Mizutani T, Ishikane S, Martinez ME, Kiyono Y, Miura K, et al. Establishment and characterization of a novel orthotopic mouse model for human uterine sarcoma with different metastatic potentials. *Cancer Lett*. 2015 Oct 1;366(2):182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.018>
20. Cuppens T, Depreeuw J, Annibali D, Thomas D, Hermans E, Gommé E, et al. Establishment and characterization of uterine sarcoma and carcinosarcoma patient-derived xenograft models. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):538–545. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.005>

21. Garcia N, Ulin M, Ali M, Al-Hendy A, Carvalho KC, Yang Q. Evaluation of Hedgehog Pathway Inhibitors as a Therapeutic Option for Uterine Leiomyosarcoma Using the Xenograft Model. *Reprod Sci.* 2022 Mar;29(3):781–790. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00731-y>
22. Noh JJ, Cho YJ, Ryu JY, Choi JJ, Hwang JR, Choi JY, Lee JW. Anticancer Activity of the Combination of Cabozantinib and Temozolomide in Uterine Sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2022 Sep 1;28(17):3850–3861. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0985>
23. Zhang W, Fan W, Rachagani S, Zhou Z, Lele SM, Batra SK, Garrison JC. Comparative Study of Subcutaneous and Orthotopic Mouse Models of Prostate Cancer: Vascular Perfusion, Vasculature Density, Hypoxic Burden and BB2r-Targeting Efficacy. *Sci Rep.* 2019 Jul 31;9(1):11117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47308-z>
24. Models and methods in experimental oncology. Edited by A.D. Timofeevsky. M.: "Medgiz";1960. (In Russ.).
25. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
26. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology.* 2018 Feb;50(2):162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
27. Lewis D, Liang A, Mason T, Ferriss JS. Current Treatment Options: Uterine Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2024 Jul;25(7):829–853. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01214-3>
28. Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Pogorelova YuA, Neskubina IV, et al. The method of creating a model of uterine sarcoma. The patent for the invention RU 2820404 C1, 03.06.2024. Application № 2024104813 from 27.02.2024 (In Russ.).

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID WoS: AAE-4168-2022

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Толмах Есения Романовна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-8769-6875>, SPIN: 2198-6184, AuthorID: 1250567

Верескунова Александра Алексеевна – студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Ишонина Оксана Георгиевна – к.б.н., заведующий отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5300-1213>, SPIN: 4051-5165, Author ID: 612417, Scopus Author ID: 37115461900

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Меньшенина Анна Петровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID WoS: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Researcher ID WoS: AAG-8731-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Researcher ID WoS: AAG-9218-2019

Valerija A. Bandoikina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Researcher ID: AAE-4168-2022

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Researcher ID WoS: AAG-8748-2019

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, Chief Researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Eseniya R. Tolmakh – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-8769-6875>, SPIN: 2198-6184, AuthorID: 1250567

Aleksandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7017-3781>, SPIN: 9337-9697, AuthorID: 1161679

Oksana G. Ishonina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Training and Retraining of Specialists, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ekaterina V. Verenikina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Department of Oncogenecology National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Anna P. Menshenina – Dr. Sci. (Medicine), MD, Leading researcher at the Department of Tumors of the Reproductive System, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Шихлырова А. И. – написание текста, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии;
Каплиева И. В. – анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Трепитакки Л. К. – анализ данных, техническое редактирование;
Бандовкина В. А. – интерпретация данных, итоговые выводы;
Погорелова Ю. А. – анализ данных, техническое редактирование;
Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация данных, доработка текста;
Моисеенко Т. И. – анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
Черярина Н. Д. – анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии;
Толмах Е. Р. – интерпретация данных, развитие методологии;
Верескунова А. А. – интерпретация данных, развитие методологии;
Ишонина О. Г. – анализ данных, научное редактирование;
Вереникина Е. В. – интерпретация данных, научное редактирование;
Меньшенина А. П. – проверка критически важного интеллектуального содержания.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, text writing, data analysis and interpretation;
Shikhlyarova A. I. – text writing, data analysis and interpretation, scientific editing;
Neskubina I. V. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography design;
Kaplieva I. V. – data analysis, verification of critical intellectual content;
Trepitaki L. K. – data analysis, technical editing;
Bandovkina V. A. – data analysis and interpretation, final conclusion;
Pogorelova Yu. A. – data analysis and interpretation, technical editing;
Surikova E. I. – data analysis and interpretation, revision of the text;
Moiseenko T. I. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Cheryarina N. D. – data analysis and interpretation, technical editing, bibliography arrangement;
Tolmakh E. R. – data analysis and interpretation, development of the methodology;
Vereskunova A. A. – data analysis and interpretation, development of the methodology;
Ishonina O. G. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Verenikina E. V. – data analysis and interpretation, scientific editing;
Menshenina A. P. – verification of critical intellectual content.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Анализ программных методов подавления артефактов от металла при компьютерной томографии: экспериментальное исследование

А. В. Петрайкин^{1✉}, Ю. А. Васильев¹, З. Р. Артюкова¹, А. К. Сморгчова¹, Д. С. Семенов¹,
А. А. Баулин¹, А. А. Алиханов², Р. А. Ерижиков¹, О. В. Омелянская¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ alexeypetraikin@gmail.com

Аннотация

Металлоконструкции в области КТ-сканирования искажают рентгеновскую плотность (РП), создавая артефакты. Эндопротезы тазобедренного сустава (ТБС) ухудшают визуализацию структур малого таза, что затрудняет качественную и количественную оценку распространенности онкологического процесса. Металлоконструкции вызывают трудности при планировании лучевой терапии. Корректировать эти искажения возможно программными методами, при этом РП (в единицах Хаунсфилда, HU) приближается к истинным.

Цель исследования. Провести визуальную (качественную) и количественную оценку артефактов от металла на КТ-изображениях при применении программных методов их подавления.

Материалы и методы. Для количественной оценки использовался фантом: цилиндр из оргстекла с эндопротезом ТБС в центре и пробирками с раствором гидроортофосфата калия вокруг него. Исследование проводилось на компьютерном томографе с разными алгоритмами реконструкции (FBP, iDose, iMR) и технологией O-MAR для подавления артефактов от металла. Измерялись средние значения и среднеквадратичное отклонение (СКО) HU, степень подверженности артефактам. Качество изображения визуально оценивалось по пятибалльной шкале Ликерта.

Результаты. Применение алгоритма O-MAR не изменяет HU при отсутствии эндопротеза. Отклонение РП от заданных значений на уровне шейки эндопротеза снизилось с 32–36 HU без O-MAR до –1,5 – –4,7 HU с O-MAR. Минимальный шум наблюдался для iMR с O-MAR на уровне шейки (31,6 HU) и ножки (6,2 HU) эндопротеза, максимальный – для FBP без O-MAR (77,0 и 33,2 HU соответственно). Качественная оценка была наилучшей для iMR с O-MAR (3 балла), наихудшей для FBP без O-MAR (1,4 балла). Показано, что O-MAR формирует дополнительные артефакты вблизи эндопротеза, что согласуется с данными других источников.

Заключение. Фантомные исследования показали, в случае отсутствия металла данные КТ-сканирования не подвергаются изменениям при использовании алгоритмов подавления артефактов от металла. При наличии металлоконструкций алгоритмы снижают отклонения HU и улучшают визуализацию, однако могут формировать дополнительные артефакты, поэтому необходимо комбинировать их с реконструкцией без подавления артефактов. Для снижения уровня шума, а также повышения контрастной чувствительности, эффективно применение технологии итеративной модельной реконструкции. Данные результаты актуальны для корректной оценки опухолей и их динамики на фоне проводимой терапии, а также при проведении дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова:

компьютерная томография, итеративная модельная реконструкция, артефакты от металла при компьютерной томографии, подавление артефактов от металла, фантомное исследование, имплант тазобедренного сустава

Для цитирования: Петрайкин А. В., Васильев Ю. А., Артюкова З. Р., Сморгчова А. К., Семенов Д. С., Баулин А. А., Алиханов А. А., Ерижиков Р. А., Омелянская О. В. Анализ программных методов подавления артефактов от металла при компьютерной томографии: экспериментальное исследование. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 73-87. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-6> EDN: QIVEWA

Для корреспонденции: Петрайкин Алексей Владимирович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 127051, Российская Федерация, г. Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1
E-mail: alexeypetraikin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>, SPIN: 6193-1656, AuthorID: 568598, Scopus Author ID: 7801330975, Web of Science ResearcherIDP-7759-2017

Соблюдение этических стандартов: этическая экспертиза не применима и не проводилась (исследование без участия пациентов и лабораторных животных).

Финансирование: данная работа подготовлена автором в рамках НИОКР «Разработка и создание аппаратно-программного комплекса для оппортунистического скрининга остеопороза» (№ ЕГИСУ: 123031400007–7) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 20.09.2024; одобрена после рецензирования 02.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Петрайкин А. В., Васильев Ю. А., Артюкова З. Р., Сморгчова А. К., Семенов Д. С., Баулин А. А., Алиханов А. А., Ерижиков Р. А., Омелянская О. В., 2024

Analysis of software methods for metal computed tomography artifact reduction: experimental research

A. V. Petraikin^{1✉}, Yu. A. Vasilev¹, Z. R. Artyukova¹, A. K. Smorchkova¹, D. S. Semenov¹, A. A. Baulin¹, A. A. Alikhanov², R. A. Erizhkov¹, O. V. Omelyanskaya¹

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

✉ alexeypetraikin@gmail.com

Abstract

X-ray density of biological tissues is an important diagnostic parameter. Metal structures in the CT scanning area distort it, creating artifacts. Thus, hip joint endoprotheses (HJE) often complicate visualization of nearby soft tissue structures of the pelvic organs, which can interfere with the qualitative and quantitative analysis of changes when assessing the prevalence of the oncological process in this area. It is possible to correct these distortions using software methods, bringing the Hounsfield units (HU) values closer to the true ones.

Purpose of the study. To conduct a visual (qualitative) and quantitative assessment of metal artifacts in CT images using software methods for their reduction.

Materials and methods. A phantom was used for quantitative assessment: a plexiglass cylinder with a HJE in the center and test tubes with potassium hydrophosphate solution around it. The study was performed on a CT scanner with (FBP, iDose, iMR) reconstruction algorithms and O-MAR technology for artifact suppression. The mean values and standard deviation of HU, the degree of susceptibility to artifacts were measured. Image quality was visually assessed using a five-point Likert scale.

Results. The use of the O-MAR algorithm does not distort HU in the absence of an HJE and smoothens the HU distribution in its presence. Deviation from the specified values at the level of the HJE neck decreased from 32–36 HU without O-MAR to -1.5 – -4.7 HU with O-MAR. The minimum noise was observed for iMR with O-MAR at the level of the neck (31.6 HU) and stem (6.2 HU) of the HJE, the maximum – for FBP without O-MAR (77.0 and 33.2 HU, respectively). The quality assessment was best for iMR with O-MAR (3 points), the worst for FBP without O-MAR (1.4 points). It was also shown that O-MAR forms additional artifacts near the HJE.

Conclusion. Metal artifact reduction algorithms do not distort the X-ray density without an artifact source. In the presence of metal structures, the algorithms reduce HU deviations and improve visualization, but they can form additional artifacts in the form of areas of increased and decreased density, so it is necessary to combine them with reconstruction without artifact reduction. To reduce the noise level, as well as to increase the contrast sensitivity, the use of model iterative reconstruction technology is optimal.

Keywords:

computed tomography, iterative model reconstruction, metal artifacts on CT scans, metal artifact reduction, phantom study, hip implant

For citation: Petraikin A. V., Vasilev Yu. A., Artyukova Z. R., Smorchkova A. K., Semenov D. S., Baulin A. A., Alikhanov A. A., Erizhkov R. A., Omelyanskaya O. V. Analysis of software methods for metal computed tomography artifact reduction: experimental research. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 73-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-6> EDN: QIVEWA

For correspondence: Alexey V. Petraikin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Chief Researcher of the Department of Standardization and Quality Control, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation

Address: 24/1 Petrovka str., Moscow, 127051, Russian Federation

E-mail: alexeypetraikin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>, SPIN: 6193-1656, AuthorID: 568598, Scopus Author ID: 7801330975, Web of Science ResearcherID: 7759-2017

Compliance with ethical standards: ethical expertise is not applicable and has not been conducted (a study without the participation of patients and laboratory animals).

Funding: this work was prepared by the author in terms of R&D "Development and creation of a hardware and software complex for opportunistic screening of osteoporosis" (EGISU No.: 123031400007-7) in accordance with Order No. 1196 dated 21.12.2022 "On Approval of state assignments, financial support of which is carried out at the expense of the budget of the Moscow to state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow City Health Department, for 2023 and the planning period of 2024 and 2025", Moscow City Health Department.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 20.09.2024; approved after reviewing 02.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из ключевых методов медицинской визуализации является компьютерная томография (КТ) [1]. Однако при проведении КТ пациентам после эндопротезирования возникают артефакты от металла, включая эффект усиления жесткости луча (beam hardening), эффект рассеивания (scattering), квантовый шум (quantum noise), фотонное голодание (photon starvation), артефакты в виде полос (streak artifacts) [2, 3]. В результате образуются светлые и темные полосы, которые перекрывают прилежащие ткани и органы, тем самым нарушая их визуализацию [4, 5]. Выраженность артефактов зависит от размера, формы и состава металлических имплантов [6], что становится значимой проблемой при оценке распространенности онкологического процесса и сопутствующих изменений в мягкотканых структурах и органах, находящихся в области сканирования. Наиболее часто с этим сталкиваются при проведении КТ органов малого таза при наличии одного, а в ряде случаев – и двух эндопротезов тазобедренного сустава (ТБС).

Данные артефакты вызывают затруднения при планировании дистанционной лучевой терапии. Наличие искажений приводят к ошибочному определению границы «опухоль–здоровая ткань», вследствие чего, объем облучения и дозовая нагрузка на здоровую ткань могут быть превышены. Искажение чисел HU вблизи импланта может привести к повышению неопределенности расчета дозы. При невозможности точного определения чисел HU в области искажения, для зоны артефакта задается плотность воды, а для импланта – плотность материала [7, 8].

Артефакты от металла характерны не только для имплантов, но и для металлических инородных тел, находящихся в тканях и органах в следствии ранений, производственной травмы. Это делает данную работу еще более своевременной и актуальной.

С целью минимизации артефактов от металла производители рентгеновской техники предлагают аппаратные и программные методы их подавления. К первым относится двухэнергетическая компьютерная томография – Dual Energy CT (DECT), ко вторым – итерационные алгоритмы Metal Artifact Reduction (MAR) [9, 10]. В отличие от тканей пациента, внутренняя структура фантома известна, что дает возможность рассчитать абсолютную погрешность измерения рентгеновской плотности (РП), объективизировать результаты работы технологий подавления артефактов от металла.

Ряд исследований показал улучшение визуализации КТ-изображений при применении методов DECT и/или MAR относительно стандартных КТ-изображений [11, 12]. Тем не менее в ряде случаев сохра-

няются количественные изменения в изображении прилежащих к эндопротезу тканей, которые возникают под действием артефактов от металла [13]. Для интерпретации клинических результатов КТ-исследований зачатую важно точное значение РП, измененные данные могут привести к ошибочной трактовке.

Учитывая вышеизложенное, а также неуклонный рост числа имплантаций различных металлоконструкций как в России, так и за рубежом, предлагается более детально подойти к изучению количественных КТ-изображений с применением методов подавления артефактов от металла в целях повышения качества и эффективности диагностических исследований. Для данных целей оптимально применение фантомного моделирования [13, 14]. Данный подход, помимо очевидных этических преимуществ (без облучения пациентов), позволяет оценить количественные изменения в ходе сопоставления с заданными значениями в фантоме. Кроме того, появляется возможность имитировать различные состояния (с/без импланта) при тех же технических условиях сканирования.

Цель исследования – провести визуальную (качественную) и количественную оценку артефактов от металла на КТ-изображениях при применении программных методов их подавления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании применялся ранее разработанный фантом [14], представляющий собой полый цилиндр из полиметилметакрилата (оргстекла), в центре которого расположен эндопротез ТБС, с закрепленными вокруг него пробирками с различной концентрацией гидрофосфата калия ($K_2HPO_4 \times 3H_2O$) (рис. 1). Фантом имеет форму цилиндра с внутренним диаметром $d = 190$ мм и толщиной стенок – 5 мм. Эндопротез представлен бесцементной диафизарной частью, т.н. ножкой, из сплава на основе титана (Zimmer Alloclassic Zweymüller SLL Stem), и вертлужной системы (Zimmer Alloclassic Trilogy), включающей в себя металлическую чашку и вкладыш из сверхвысокомолекулярного полиэтилена (рис. 1В). Плотность пробилок, расположенных на разном расстоянии от эндопротеза, соответствует диапазону РП биологических тканей в соответствии со шкалой Хаунсфилда. Соседние пробирки 1–9 имеют среднее различие на 5 HU. Точные значения заданных единиц Хаунсфилда (HU) для соответствующих пробилок следующие: 4,6 HU (номер пробирки 1); 9,2 (2); 13,8 (3); 18,4 (4); 23,0 (5); 27,6 (6); 32,2 (7); 36,8 (8); 41,4 (9); 86 (11); 172 (12). Номера пробилок соответствуют аксиальному изображению, приведенному на рис. 1С. Моделируемый диапазон плотностей соответствует структурам, содержащим жидкость (от 0 HU), парен-

химатозным органам (20–60 HU), а также трабекулярному слою кости и тканям с контрастным усилением (до 170 HU). Большие плотности не моделировались во избежание артефактов, которые затруднили бы достижение цели исследования».

Пробирка 10 исключена из анализа из-за технологического дефекта. Внутреннее свободное пространство фантома было заполнено дистиллированной водой. Для имитации подкожно-жировой клетчатки использовались парафиновые накладки толщиной 38 мм (рис 1 А, В).

Сканирование фантома проводилось на 128-срезовом компьютерном томографе PHILIPS Ingenuity с программным обеспечением (ПО) для подавления артефактов от металла. Применялся стандартный клинический протокол сканирования для брюшной полости и таза с использованием стандартного индекса дозы компьютерной томографии (CTDI_{vol}) 4,7 МГр повышенного CTDI_{vol} 13 МГр при неизменном напряжении 120 кВ, толщина среза реконструкции 1 мм (перекрытие – 0,5 мм).

В исследовании использовались следующие алгоритмы реконструкции:

- 1) FBP (filtered back projection) – обратная проекция с фильтрацией – выбран в качестве стандартного при дальнейшей количественной оценке;
- 2) iDose – алгоритм итеративной реконструкции, направленный на повышение пространственного разрешения и подавление артефактов при низкой лучевой нагрузке;
- 3) iMR (iterative model reconstruction) – итеративная модельная реконструкция, усовершенствованный, оптимизированный вариант итеративной реконструкции.

В качестве метода подавления артефактов от металлоконструкций использовалась технология O-MAR (Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants – по-

давление артефактов от металла для ортопедических имплантов) применяемая к ранее полученному изображению.

В зависимости от индекса качества изображения для системы автоматического контроля экспозиции DoseRight были получены серии КТ-изображений с параметрами, приведенными в табл. 1.

Проводился анализ изображений сканирования фантома с эндопротезом ТБС и без. Количественная оценка производилась с учетом методического подхода, описанного Selles M. и соавт. [15]. На всех полученных КТ-изображениях проводились измерения в области интереса (Region of interest – ROI), для 11 пробирок на уровне шейки и ножки (диафизарной части) эндопротеза. Данные области были выбраны ввиду важности их КТ-оценки (в особенности – ацетабулярного компонента, шейки протеза) в послеоперационном периоде. ROI – окружность радиусом 8 мм. Измерялось среднее значение и среднеквадратичное отклонение (СКО) ROI в единицах HU. Измерения проводили в программе RadiAnt DICOM Viewer.

Согласно методике Selles M. рассчитывалась степень подверженности артефактам (P) по формуле 1:

$$P = (SD_m - SD_n / SD_n) \times 100 \% ; (1),$$

где SD_m – СКО ROI для пробирок в исследованиях с эндопротезом, SD_n – СКО ROI для пробирок в исследованиях без эндопротеза.

В результате пробирки подразделялись на 3 категории: на сильно подверженные ($p > 200 \%$), средне подверженные ($50 \% < p < 200 \%$) и слабо подверженные ($p < 50 \%$) артефактам от металлоконструкций.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся путем попарного сравнения медианного отклонения измеренных

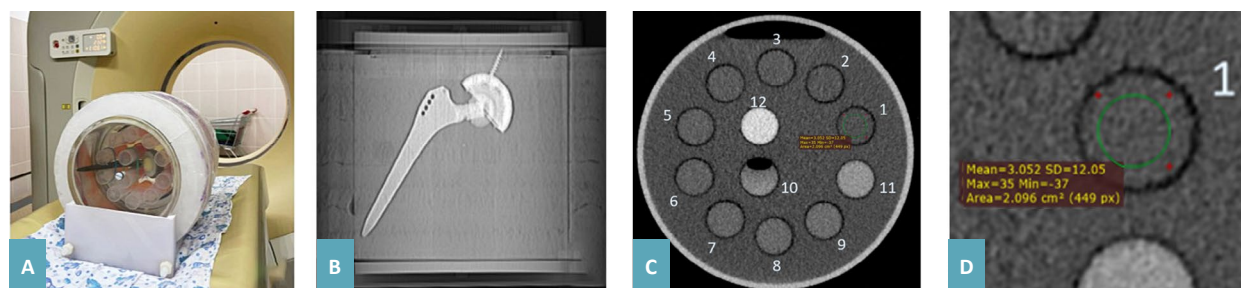


Рис. 1. Фантом с пробирками: А – внешний вид фантома; В – КТ изображение фантома в режиме предварительного сканирования, показывающее расположение тазобедренного имплантата; С – расположение пробирок в фантоме на КТ, аксиальное изображение (iDose 1 мм), а также схема расположения области интереса ROI радиусом 8 мм для пробирки 1, D – увеличенная схема расположения области интереса.

Fig. 1. Phantom with test tubes: A – phantom appearance; B – CT prescan of the phantom showing the hip implant placement; C – the location of the tubes in the phantom on CT, the axial image (iDose 1 mm), as well as the layout of the ROI area of interest with a radius of 8 mm for tube 1; D – magnified region of interest (ROI) placement.

Таблица 1. Параметры сканирования и реконструкции полученных КТ-изображений
Table 1. Parameters of scanning and reconstruction of the obtained CT images

Название серии / The session name	Основной алгоритм реконструкции / The main reconstruction algorithm	Применение O-MAR/ O-MAR application	Индекс DoseRight / DoseRight index	CTDIvol (мГр) ¹ / CTDIvol (mGy) ¹	Количество тока, мАс ² / The amount of current, mA ²	DLP (мГр*см) ³ / DLP (mGy*cm) ³
FBP (16) standard	FBP	–	16	4,7	34–116	128
iDose (16)	iDose	–	16	4,7	34–116	128
iDose (25)	iDose	–	25	13	98–321	351,7
iMR (16)	iMR	–	16	4,7	34–116	128
iMR (25)	iMR	–	25	13	98–321	351,7
FBP (16) + O-MAR	FBP	+	16	4,7	34–116	128
iMR (16) + O-MAR	iMR	+	16	4,7	34–116	128
iMR (25) + O-MAR	iMR	+	25	13	98–321	351,7

¹ – объемный КТ-дозиметрический индекс / Computer tomography dose index (volume);

² – произведение силы тока на аноде на секунду / The product of the current strength at the anode per second;

³ – произведение дозы на длину / Dose-length product.

Таблица 2. Критерии качественной оценки КТ-изображения
Table 2. Criteria for the qualitative assessment of CT images

	Шум / Noise	Интенсивность артефактов / The intensity of artifacts	Контрастная чувстви- тельность для низкоконтрастных структур / Contrast sensitivity for low- contrast structures	Контрастная чувствительность для высококонтрастных структур / Contrast sensitivity for high- contrast structures	Способность различить детали структур на фоне артефактов / The ability to recognize the details of structures against the background of artifacts
1 балл / 1 point	Критически интенсивный / Critically intensive	Критически интенсивный / Critically intensive	Критически низкая (невозможно отличить) / Critically low (impossible to distinguish)	Критически низкая (невозможно отличить) / Critically low (impossible to distinguish)	Критически низкая (невозможно различить) / Eng Critically low (impossible to distinguish)
2 балла / 2 points	Достаточно интенсивный / Enough intensive	Достаточно интенсивный / Enough intensive	Достаточно низкая / Low enough	Достаточно низкая / Low enough	Достаточно низкая / Low enough
3 балла / 3 points	Умеренной интенсив- ности / Moderate intensity	Умеренной интенсивности / Moderate intensity	Умеренно низкая / Moderately low	Умеренно низкая / Moderately low	Умеренно низкая / Moderately low
4 балла / 4 points	Слабой интенсив- ности / Low intensity	Слабой интенсивности / Low intensity	Достаточно высокая / High enough	Достаточно высокая / High enough	Достаточно высокая / High enough
5 баллов / 5 points	Очень слабой интенсивности/ отсутствует / Very low intensity/ missing	Очень слабой интенсивности/ отсутствует / Very low intensity / missing	Высокая (возможно распознать разницу в плотности во всех случаях) / High (possible to recognize the difference in density in all cases)	Высокая (возможно распознать разницу в плотности во всех случаях) / High (possible to recognize the difference in density in all cases)	Высокая (возможно различить детали структур во всех случаях) / High (possible to recognize the difference in density in all cases)

показателей от заданных по непараметрическому критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Для качественной оценки изображений каждой серии проводился опрос трех врачей-рентгенологов с использованием опросника, включающего в себя шкалу Ликерта (табл. 2), учитывалась согласительная оценка. По пятибалльной шкале от 1 (наихудший балл) до 5 (наилучший балл) оценивались следующие параметры: шум, интенсивность артефактов, контрастная чувствительность – способность эксперта визуально отличить пробирки по плотности между собой для низкоконтрастных относительно воды объектов (пробирки № 1–5: 9,2–23,0 HU) и высококонтрастных объектов (пробирки № 6–9: 27,8–41,4 HU). Также оценивалась способность различить крупные детали на фоне выраженных артефактов (границы пробирок, эндопротез).

Отдельно от балльной оценки учитывались дополнительные комментарии по КТ-изображениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После проведения КТ-сканирования фантома с использованием всех изложенных выше протоколов были получены изображения на уровне шейки и на уровне ножки эндопротеза (рис. 2). Визуально КТ-изображения, полученные с использованием различных алгоритмов реконструкции, показали больше линейных streak артефактов по сравнению с КТ-изо-

бражениями при реконструкции O-MAR. В обоих режимах реконструкции с O-MAR отмечено уменьшение артефактов темных полос без появления ярких.

Результаты измерений РП в ROI представлены на рис. 3. Для всех режимов сканирования и реконструкций измеренные значения хорошо соответствовали заданным. Как видно из зависимостей, реконструкции с O-MAR не влияли на значения РП в диапазоне до 200 HU при отсутствии металла в зоне интереса (рис. 3 А, В), различия отклонений измеренных значений от заданных не превышали -4,7 HU (относительная погрешность 2,7 % FBP + O-MAR) различия отклонений относительно режима FBP были недостоверны $p > 0,05$ (наименьшее $p = 0,108$ iDOSE).

При наличии импланта как на уровне шейки импланта, так и на уровне диафизарной части импланта отмечается выраженное отличие РП HU за счет измененных КТ-данных в следствии возникновения артефактов (рис. 3 С, D).

На уровне шейки протеза наиболее подвержена артефактам была пробирка 12 (нумерация на рис. 1С), поскольку она располагалась вблизи импланта в неблагоприятной с точки зрения формирования артефактов области (между шейкой импланта и ацетабулярным компонентом (рис. 2 А, С). Для данного варианта визуализации площадь металла в срезе была наибольшей. Измеренные плотности в данной пробирке наиболее выражено отличаются

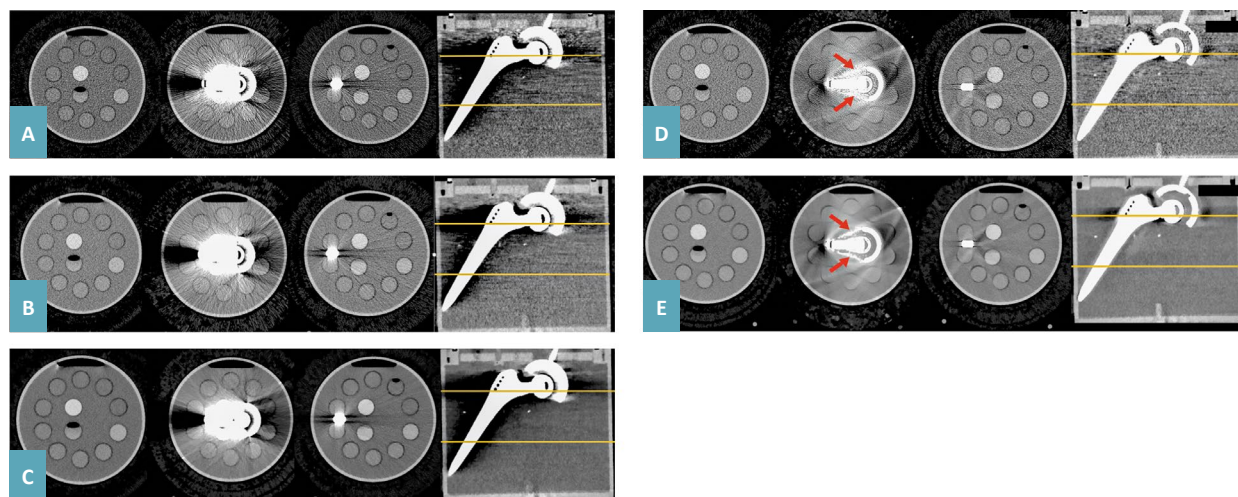


Рис. 2. КТ-изображения, полученные с использованием различных алгоритмов реконструкции, для серий со значением индекса DoseRight 16: А – FBP; В – iDose; С – iMR; D – FBP + O-MAR, Е – iMR + O-MAR. Во всех случаях, слева направо: аксиальный срез без эндопротеза ТБС, аксиальный срез с эндопротезом на уровне шейки, аксиальный срез с эндопротезом на уровне ножки, сагиттальная реконструкция. Желтыми линиями обозначены уровни аксиальных срезов. Красные стрелки на изображениях с алгоритмом O-MAR указывают на дополнительные артефактные «структуры», возникающие при использовании алгоритма.

Fig. 2. CT images obtained using various reconstruction algorithms for series with a DoseRight 16 index value: А – FBP; В – iDose; С – iMR; D – FBP + O-MAR, Е – iMR + O-MAR. In all cases, from left to right: axial slice without a hip implant, axial slice with a hip implant at the femoral neck level, axial slice with a hip implant at the femoral stem level, sagittal reconstruction. Yellow lines indicate the levels of the axial slices. Red arrows in images with the O-MAR algorithm indicate additional artifactual “structures” that arise when using the algorithm.

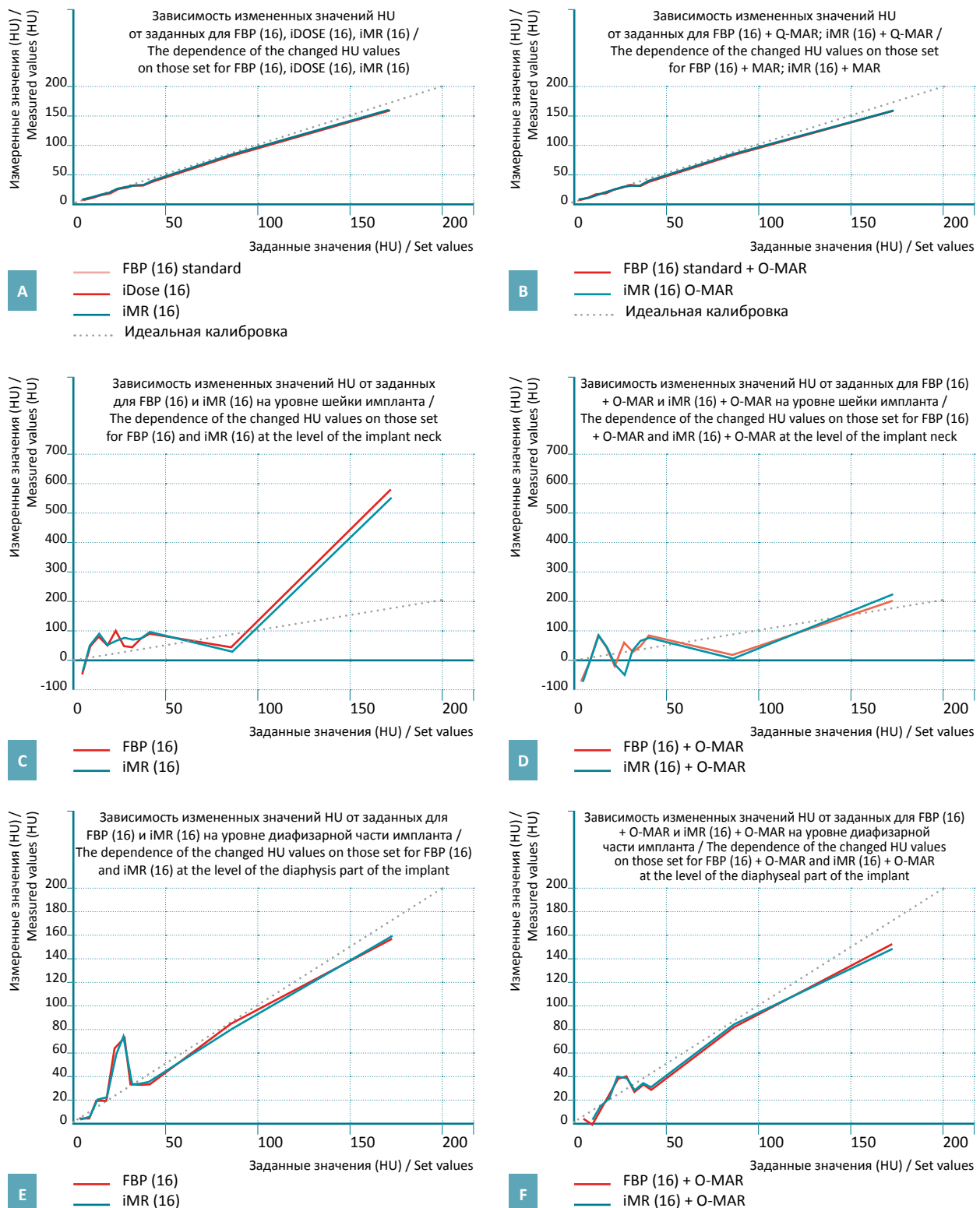


Рис. 3. Результаты измерений РП в зависимости от заданных показателей: А – FBP, iDose, iMR; Б – FBP + O-MAR и iMR + O-MAR; В – FBP и iMR на уровне шейки импланта; Г – FBP + O-MAR и iMR + O-MAR на уровне шейки; Е – FBP и iMR на уровне ножки; Ж – FBP + O-MAR и iMR + O-MAR на уровне ножки.

Fig. 3. The results of X-ray density measurements depending on the specified parameters: А – FBP, iDose, iMR; Б – FBP + O-MAR and iMR + O-MAR; В – FBP and iMR at the level of the implant neck; Г – FBP + O-MAR and iMR + O-MAR at the level of the implant neck; Е – FBP and iMR at the femoral stem level; Ж – FBP + O-MAR and iMR + O-MAR at the femoral stem level.

от заданных величин среди всех (на 242 % от заданных для алгоритма iMR и 258 % для алгоритма FBP, рис. 3C) без применения алгоритма O-MAR.

Применение алгоритма подавления артефактов от металла O-MAR привело к существенному снижению отклонения измеренной величины для данной пробирки 12 от заданной, однако сохранялось превышение на 36 % для алгоритма iMR и на 24 % для FBP (рис. 3D). Данные отклонения обусловлены вторичными артефактами после применения O-MAR – формирование светлых полос, несуществующих компонентов протеза (рис. 2D, E – указано красными стрелочками).

Различие отклонений при попарном сравнении с режимами без импланта было достоверным для сканирования на уровне шейки, где артефакты макси-

мальны, $p < 0,05$ (наибольшее $p = 0,017$ FBP + O-MAR) для всех режимов как без, так и с O-MAR.

Применение алгоритма O-MAR привело к значительному сглаживанию картины распределения чисел HU при наличии импланта. Среднее отклонение находилось в диапазоне 32–36 HU без O-MAR (рис. 3E, F) и –1,5–4,7 с алгоритмом O-MAR.

На уровне диафизарной части, где артефакты менее выражены, различия измеренных показателей HU от заданных были недостоверны относительно режимов сканирования без импланта как для режимов как без-, так и с алгоритмом O-MAR ($p > 0,05$, наименьшее $p = 0,108$ iMR+ O-MAR).

По методике Selles M. было выполнено распределение пробирок по степени подверженности артефактам от металлоконструкции отдельно на уровне

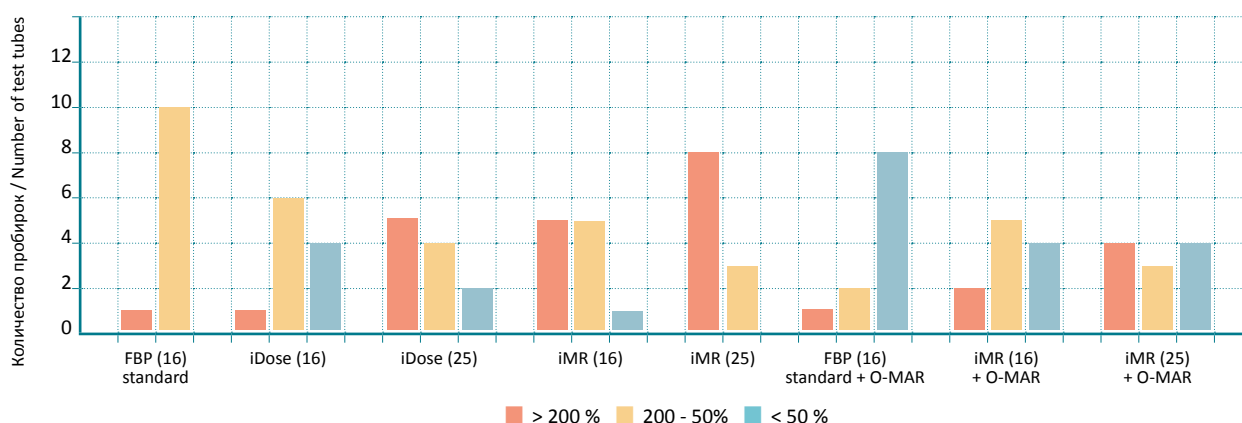


Рис. 4а. Диаграмма распределения количества пробирок по степени подверженности артефактам Р от металлоконструкций по каждому алгоритму реконструкции (на уровне шейки)

Fig. 4a. The distribution diagram of the test tubes according to the degree of susceptibility to artifacts P from metal structures for each reconstruction algorithm (level of the femoral neck)

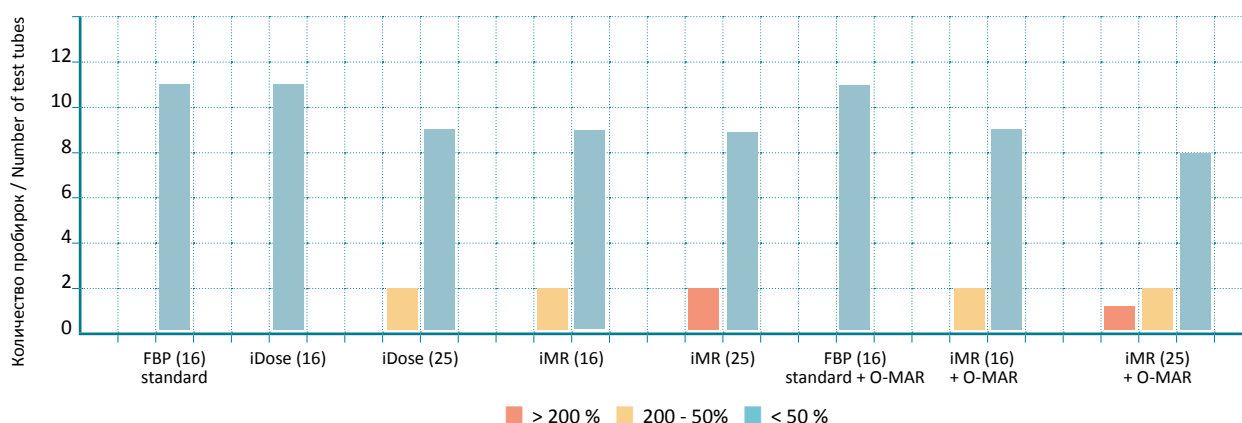


Рис. 4б. Диаграмма распределения количества пробирок по степени подверженности артефактам Р от металлоконструкций по каждому алгоритму реконструкции (на уровне ножки)

Fig. 4b. The distribution diagram of the test tubes according to the degree of susceptibility to artifacts P from metal structures for each reconstruction algorithm (level of the femoral stem)

шейки и на уровне ножки эндопротеза ТБС. Наибольшее влияние артефактов от металлоконструкций отмечено на уровне шейки эндопротеза, с худшими результатами у пробирок № 1, 11 и 12 (рис. 1В, 2А, 2В, 4А, 4В). На уровне ножки подверженность артефактам от металлоконструкций была низкая.

Средние значения шума, оцененного как СКО, а также подверженность артефактам, рассчитанная как разница количества пробирок с артефактами менее 50 % и пробирок с артефактами более 50 %, представлены в табл. 3. Анализ СКО как индикатора шума показал, что минимальное среднее значение шума наблюдалось для серии iMR в сочетании с O-MAR на уровне шейки (31,6 HU) и ножки (6,2 HU) протеза и максимальное для FBP (16) без O-MAR на уровне шейки (77,0 HU) и ножки (33,2 HU). Кроме этого, рассчитанная разница подверженности артефактам на основе показателя Р для пробирок выявила, что на уровне шейки протеза, где наблюдается значительное изменение чисел HU, применение алгоритма коррекции артефактов O-MAR снижает число пробирок с артефактами более 50 % для обеих реконструкций (FBP и iMR). Таким образом, результат количественной оценки показывает существенное снижение значения шума при использовании технологии подавления артефактов O-MAR в сочетании с реконструкцией iMR.

По вышеописанной методике был проведен опрос 5 врачей-рентгенологов. КТ-изображения, подвергнутые анализу, а также распределение пробирок в фантоме представлены на рис. 3 и 4.

Стандартная реконструкция (FBP 01) показывает наихудший результат как в общей оценке (средний балл 1,4), так и по ряду отдельных параметров (интенсивность артефактов, контрастная чувствительность для высококонтрастных структур, способность различать детали отображаемых на фоне артефактов структур). Для остальных серий были получены следующие результаты. Наилучшая общая оценка качества изображения отмечается для серий O-MAR (16 и 25) со средним баллом 3,0. Наименьший уровень шума отмечался в серии O-MAR (25) (средний балл 4,4), в то время как наибольший уровень шума (средний балл 1,0) отмечается для FBP даже при применении O-MAR (серия FBP 02). Наименьшая интенсивность артефактов от эндопротеза ТБС отмечается в серии O-MAR (25) (средний балл 3,4), наибольшая – в серии iDose (16). Наихудшая контрастная чувствительность для низкоконтрастных и высококонтрастных структур отмечается в серии FBP 02 (1,4 и 1,8 баллов), в то время как наилучшая – для серий iDose (25) и iMR (25) (2,6 и 3,0 баллов соответственно для каждой серии и характеристики). Наилучшую способность для дифференцировки деталей

Таблица 3. Количественные характеристики пробирок для различных режимов сканирования
Table 3. Quantitative characteristics of test tubes for various scanning modes

Название серии / Session number	ШУМ _{ср} ± СКО для различных исследованных состояний, HU ¹ / NOISE _{ave} ± STDEV for the various studied states, HU ¹			Подверженность артефактам на основе показателя Р / Exposure to artifacts based on the P parameter	
	Без импланта / Without implant	На уровне шейки протеза / At the level of the prosthetic neck	На уровне ножки протеза / At the level of the prosthetic stem	На уровне шейки протеза / At the level of the prosthetic neck	На уровне ножки протеза / At the level of the prosthetic stem
FBP (16) standard	38,1 ± 6,3	77,0 ± 31,1	33,2 ± 2,8	-11	11
iDose (16)	22,3 ± 4,1	42,2 ± 20,0	20,7 ± 1,7	-3	11
iDose (25)	16,4 ± 7,3	47,2 ± 39,9	13,2 ± 1,2	-7	9
iMR (16)	11,3 ± 6,1	39,3 ± 41,3	9,2 ± 0,7	-9	9
iMR (25)	8,5 ± 6,2	37,7 ± 31,6	6,2 ± 0,5	-11	9
FBP 16 (standard) + O-MAR	33,4 ± 3,0	58,2 ± 30,8	33,3 ± 2,9	5	11
iMR (16) + O-MAR	10,3 ± 4,3	32,7 ± 43,5	9,1 ± 0,7	-3	9
iMR (25) + O-MAR	8,6 ± 5,4	31,6 ± 45,5	6,2 ± 0,5	-3	8

¹ – показано среднее СКО_{ср} (ШУМ_{ср}) измеренное для всех пробирок и рассчитанные для данного среднего значения СКО / The STDEV_{ave} (NOISE_{ave}) measured for all tubes and calculated for this average value of the average STDEV is shown.

отображаемых структур отмечается для серии O-MAR (16) (средний балл 3,6), в то время как наихудшая – для серии iDose (16) (средний балл 2,6). Полные результаты для каждой серии представлены в табл. 4.

Из дополнительных комментариев, полученных от врачей-рентгенологов в процессе анализа, наиболее важным отмечается появление дополнительных артефактов – гиперденсных и гиподенсных полос между компонентами протеза, появляющихся в результате работы алгоритма реконструкции O-MAR. Пример представленных артефактов представлен на рис. 2D, E.

Таким образом, при совмещении результатов качественной и количественной оценки наименьший уровень шума, а также эффективность подавления артефактов отмечается для режима iMR +O-MAR, наихудшие результаты демонстрировали алгоритмы FBP.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время объем устанавливаемых эндопротезов суставов увеличивается с каждым годом: по данным реестра Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, в период с 2007 по 2020 г. было выполнено около 74 тыс. артропластик, из которых 67 тыс. являлись первичными, а 7,7 тыс. – реви-

зионными [16]. Для оценки положения компонентов эндопротеза после операции, а также состояния окружающей костной ткани (положение и количество цементирующего материала, наличие областей разрежения) широко распространена рентгенография. Получение более полной информации, включая оценку состояния окружающих мягких тканей, возможно с помощью КТ, где одним из главных преимуществ является возможность мультипланарной реконструкции. Тем не менее, существенным недостатком применения КТ в данном случае является наличие выраженных артефактов от металлических компонентов эндопротеза, в особенности при одновременной установке эндопротезов пары суставов. Артефакты от металла возникают по ряду причин: эффект усиления жесткости луча, эффекты рассеивания, а также эффекты частичного объема по краям плотного объекта. На выраженность искажений влияют технические параметры сканирования, такие как напряжение, сила тока на рентгеновской трубке и параметры сканирования и реконструкции.

Артефакты от металлоконструкций при выполнении КТ возникают не только вблизи эндопротезов, но также окружают металлические импланты и инородные тела любых локализаций и причин (металлоостеосинтез, элементы протезов клапанов сердца, ранения, и др.).

Таблица 4. Средняя качественная оценка КТ-изображений экспертами (низкая величина оценки отражает низкое качество по рассматриваемому параметру)

Table 4. The average qualitative assessment of CT images by experts (the low value of the assessment reflects the low quality of the parameter under consideration)

	Шум ¹ / Noise ¹	Интенсивность артефактов ² / Artifact intensity ²	Контрастная чувствительность для низкоконтрастных структур / Contrast sensitivity for low-contrast structures	Контрастная чувствительность для высококонтрастных структур / Contrast sensitivity for high-contrast structures	Способность различить детали структур на фоне артефактов / The ability to recognize the details of structures against the background of artifacts	Общая оценка / Overall score
FBP (16) standard	1,0	1,2	1,6	1,6	1,6	1,4
iDose (16)	2,2	1,4	2,4	2,6	2,6	2,2
iDose (25)	2,6	3,0	2,6	3,0	3,0	2,8
iMR (16)	3,4	2,6	2,2	2,6	3,0	2,8
iMR (25)	3,2	2,2	2,6	3,0	3,0	2,8
FBP (16) standard + O-MAR	1,0	2,8	1,4	1,8	3,2	2,0
iMR (16) + O-MAR	4,0	3,0	2,2	2,2	3,6	3,0
iMR (25) + O-MAR	4,4	3,4	1,8	2,2	3,4	3,0

¹ – чем ниже балл, тем более шумное изображение / the lower the score the more noise in the picture;

² – чем ниже балл, тем выше интенсивность артефактов / the lower the score the higher the artifact intensity level.

Анализ полученных экспериментальных данных показал преимущество одного из рассмотренных алгоритмов по результатам комплексной оценки. Однако следует отметить, что указанное программное решение продемонстрировало наибольшее искажение РП, что в очередной раз подчеркивает необходимость применения нескольких инструментов одновременно с целью получения лучшей рентгенологической картины.

Существует ряд способов снижения выраженности артефактов от металла – как при сканировании, так и при постобработке. Программные алгоритмы подавления артефактов от металла относятся к последним и представлены у каждого крупного производителя компьютерных томографов [17–20]. Отмечены работы, в которых выполнено визуальное сравнение применяемых алгоритмов [21, 22]. Существуют работы, использующие технологии глубокого обучения для подавления артефактов от металла [23, 24]. В качестве наборов данных для обучения авторы большинства из имеющихся работ используют КТ-изображения с искусственно созданными артефактами от металла, что снижает их эффективность в реальных условиях.

Ранее соавторами уже проводилось исследование качества снижения артефактов от металла в КТ с апробацией собственного метода оценки их влияния на количественные характеристики изображения [14]. Принципиальными отличиями данной работы от предыдущей является использование усовершенствованного фантома, а также использование иного метода (предложенного Selles M. и соавт.) оценки влияния на количественные характеристики изображения. По сравнению с предыдущим фантомом, где в качестве источника артефактов использовался металлический стержень, в нынешней модели использовался эндопротез ТБС, что позволило воспроизвести идентичность артефактов при сканировании соответствующей анатомической области. Используемая количественная методика показывает хорошую согласованность с качественной оценкой для общего анализа всех пробирок на изображении по совокупности параметров включая низко- и высококонтрастной разрешающей способности.

Результаты данной работы согласуются с предыдущей: отмечено появление дополнительных гиперденсных полос, также как и занижение истинной РП в зоне интереса. Это может иметь принципиальное значение для оценки наличия лизиса костной ткани после установки эндопротеза, т.к. работа алгоритмов подавления артефактов от металла способна потенциально создать изменения КТ-изображения с псевдо-разрежением перипротезной костной ткани. Данный факт находит подтверждение в литературе, в особенности для плечевого сустава [25]. Допол-

нительные гиперденсные полосы могут произвести обратный эффект и привести к появлению эффекта псевдоцементации. Оба этих эффекта и ранее отмечались при использовании технологии O-MAR [26].

У нашей работы есть ряд ограничений. Текущая версия фантома не является анатомически точной копией области ТБС, поэтому клинические условия с помощью данной методологии не были полностью воспроизведены. Не были изучены другие анатомические области, режимы сканирования и типы протезов, не проведено их сравнение. Ограничением является применение томографа только одного производителя, что ограничивает использование данных результатов для других типов компьютерных томографов. В будущих исследованиях перспективной может являться более точная оценка влияния артефактов на отображение минеральной плотности кости окружающих металлические конструкции костных структур, например – с использованием рентгенконтрастных шаблонов [27], при изготовлении которых будет выдержана соответствующая методология получения имитирующих растворов [28]. Также ограничением исследования является относительно узкий диапазон значений РП от 0 до 172 HU отличный от диапазона, используемого в клинической практике. Данные ограничения будут учтены при планировании дальнейших перспективных исследований по данной теме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фантомные исследования показали, в случае отсутствия металла, данные КТ-сканирования не подвергаются изменениям при использовании алгоритмов подавления артефактов от металла. При наличии металлоконструкции применение алгоритмов подавления артефактов от металла для КТ-исследований снижают отклонения измеренных показателей относительно заданных. Использование программных алгоритмов подавления артефактов от металла улучшает качество оценки КТ-изображений у пациентов с металлоконструкциями, такими как ортопедические эндопротезы суставов. Алгоритмы подавления артефактов от металла могут имитировать как уплотнение, так и снижение плотности окружающих структур, поэтому оценку результатов КТ-исследования необходимо проводить совместно с алгоритмами реконструкции без технологии подавления артефактов от металла. Для снижения уровня шума, а также повышения контрастной чувствительности, эффективно применение технологии итеративной модельной реконструкции. Полученные результаты актуальны для корректной оценки опухолей и их динамики на фоне проводимой терапии, а также при проведении дистанционной лучевой терапии.

Список источников

1. Computed tomography (CT) imaging units per million people, 2021. World Health Organisation: 2023. Режим доступа: <https://ourworldindata.org/grapher/availability-of-computed-tomography-ct-imaging>.
2. Meyer E, Raupach R, Lell M, Schmidt B, Kachelrieß M. Normalized metal artifact reduction (NMAR) in computed tomography. *Med. Phys.* 2010;37:5482–5493. <https://doi.org/10.1118/1.3484090>
3. Charles A. Kelsey. The Physics of Radiology, 4th Edited by H.E.Johns, J.R.Cunningham. *Med Phys.* 1984; pp. 731–732. <https://doi.org/10.1118/1.595545>
4. Wellenberg RHH, Hakvoort ET, Slump CH, Boomsma MF, Maas M, Streekstra GJ. Metal artifact reduction techniques in musculoskeletal CT-imaging. *Eur J Radiol.* 2018 Oct;107:60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.08.010>
5. Kosmas C, Hojjati M, Young P, Abedi A, Gholamrezanezhad A, Rajiah P. Dual-layer spectral computerized tomography for metal artifact reduction: small versus large orthopedic devices. *Skeletal Radiol.* 2019;48(12):1981–1990. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03248-3>
6. Bolstad K, Flatabø S, Aadnevik D, Dalehaug I, Vetti N. Metal artifact reduction in CT, a phantom study: Subjective and objective evaluation of four commercial metal artifact reduction algorithms when used on three different orthopedic metal implants. *Acta Radiol.* 2018;59(9):1110–1118. <https://doi.org/10.1177/0284185117751278>
7. King J, Whittam S, Smith D, Al-Qaisieh B. The impact of a metal artefact reduction algorithm on treatment planning for patients undergoing radiotherapy of the pelvis. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2022 Nov 12;24:138–143. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2022.11.007>
8. Li B, Huang J, Ruan J, Peng Q, Huang S, Li Y, Li F. Dosimetric impact of CT metal artifact reduction for spinal implants in stereotactic body radiotherapy planning. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Dec 1;13(12):8290–8302. <https://doi.org/10.21037/qims-23-442>
9. Vellarackal AJ, Kaim AH. Metal artefact reduction of different alloys with dual energy computed tomography (DECT). *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2211. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81600-1>
10. Zhang H, Wang L, Li L, Cai A, Hu G, Yan B. Iterative metal artifact reduction for x-ray computed tomography using unmatched projector/backprojector pairs. *Med Phys.* 2016 Jun;43(6):3019–3033. <https://doi.org/10.1118/1.4950722>
11. Huflage H, Grunz JP, Hackenbroch C, Halt D, Luetkens KS, Alfred Schmidt AM, et al. Metal artefact reduction in low-dose computed tomography: Benefits of tin prefiltration versus postprocessing of dual-energy datasets over conventional CT imaging. *Radiography (Lond).* 2022 Aug;28(3):690–696. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2022.05.006>
12. Mohammadinejad P, Baffour FI, Adkins MC, Yu L, McCollough CH, Fletcher JG, Glazebrook KN. Benefits of iterative metal artifact reduction and dual-energy CT towards mitigating artifact in the setting of total shoulder prostheses. *Skeletal Radiol.* 2021 Jan;50(1):51–58. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03528-3>
13. Roth TD, Maertz NA, Parr JA, Buckwalter KA, Choplin RH. CT of the hip prosthesis: appearance of components, fixation, and complications. *Radiographics.* 2012 Jul-Aug;32(4):1089–1107. <https://doi.org/10.1148/rg.324115183>
14. Васильев Ю. А., Семенов Д. С., Ахмад Е. С., Панина О. Ю., Сергунова К. А., Петрайкин А. В. Метод оценки влияния алгоритмов подавления артефактов от металлов в КТ на количественные характеристики изображений. *Медицинская техника.* 2020;4(322):43–45.
15. Selles M, Stuivenberg VH, Wellenberg RHH, van de Riet L, Nijholt IM, van Osch JAC, et al. Quantitative analysis of metal artifact reduction in total hip arthroplasty using virtual monochromatic imaging and orthopedic metal artifact reduction, a phantom study. *Insights Imaging.* 2021 Nov 24;12(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01111-5>
16. Шубняков И. И., Риахи А., Денисова А. О., Корыткин А. А., Алиев А. Г., Вебер Е. В., и др. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(3):119–142. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142>
17. Metal artifact reduction for orthopedic implants. Philips Professional healthcare. Режим доступа: <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCNOCTN192/omar-metal-artifact-reduction-for-orthopedic-implants>.
18. Iterative Metal Artifact Reduction (iMAR): Technical Principles and Clinical Results in Radiation Therapy. Siemens-healthineers. Режим доступа: https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000004904518/83085a287878/RO_Internet_Whitepaper_iMAR_1800000004904518.pdf.
19. Smart Metal Artifact Reduction (MAR). GE Healthcare: 10 июля 2024. Режим доступа: https://www.gehealthcare.com/en-sg/-/jssmedia/widen/2018/01/25/0204/gehealthcarecom/migrated/2018/02/19/0836/omography-abstracts-metal-artifact-reduction-gehc-brochure_ct-metal-artifact-reduction_pdf.pdf?rev=-1&hash=31ACF01E996A0E76CD1BE595E9DEE697
20. Single Energy Metal Artifact Reduction. Toshiba Medical. Режим доступа: <https://us.medical.canon/download/ct-aq-one-genesis-wp-semar>.
21. Andersson KM, Norrman E, Geijer H, Krauss W, Cao Y, Jendeberg J, et al. Visual grading evaluation of commercially available metal artefact reduction techniques in hip prosthesis computed tomography. *Br J Radiol.* 2016 Jul;89(1063):20150993. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150993>

22. Selles M, van Osch JAC, Maas M, Boomsma MF, Wellenberg RHH. Advances in metal artifact reduction in CT images: A review of traditional and novel metal artifact reduction techniques. *Eur J Radiol.* 2024 Jan;170:111276. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111276>
23. Selles M, Slotman DJ, van Osch JAC, Nijholt IM, Wellenberg RHH, Maas M, Boomsma MF. Is AI the way forward for reducing metal artifacts in CT? Development of a generic deep learning-based method and initial evaluation in patients with sacroiliac joint implants. *Eur J Radiol.* 2023 Jun;163:110844. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.110844>
24. Arabi H, Zaidi H. Deep learning-based metal artefact reduction in PET/CT imaging. *Eur Radiol.* 2021 Aug;31(8):6384–6396. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07709-z>
25. Feldhaus FW, Böning G, Kahn J, Fehrenbach U, Maurer M, Renz D, Streitharth F. Improvement of image quality and diagnostic confidence using Smart MAR - a projection-based CT protocol in patients with orthopedic metallic implants in hip, spine, and shoulder. *Acta Radiol.* 2020 Oct;61(10):1421–1430. <https://doi.org/10.1177/0284185120903446>
26. Shim E, Kang Y, Ahn JM, Lee E, Lee JW, Oh JH, Kang HS. Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants (O-MAR): Usefulness in CT Evaluation of Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Oct;209(4):860–866. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17684>
27. Хоссаин, Ш. Д., Петрайкин, А. В., Мураев, А. А., Данаев, А. Б., Буренчев, Д. В., Долгалева, А. А., и др. Рентгеноконтрастные шаблоны для определения минеральной плотности кости по данным конусно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии. *Digital Diagnostics.* 2023;4(3):292–305. <https://doi.org/10.17816/dd501771>
28. Методика приготовления и использования стандартных образцов гидроортофосфата калия в средствах контроля рентгеновских методов остеоденситометрии. 2е изд. М.: ГБУЗ “НПКЦ ДиТ ДЗМ”; 2020, 20 с.

References

1. Computed tomography (CT) imaging units per million people, 2021. World Health Organisation: 2023. Available at: <https://ourworldindata.org/grapher/availability-of-computed-tomography-ct-imaging>.
2. Meyer E, Raupach R, Lell M, Schmidt B, Kachelrieß M. Normalized metal artifact reduction (NMAR) in computed tomography. *Med. Phys.* 2010;37:5482–5493. <https://doi.org/10.1118/1.3484090>
3. Charles A. Kelsey. The Physics of Radiology, 4th Edited by H.E. Johns, J.R. Cunningham. *Med Phys.* 1984; pp. 731–732. <https://doi.org/10.1118/1.595545>
4. Wellenberg RHH, Hakvoort ET, Slump CH, Boomsma MF, Maas M, Streekstra GJ. Metal artifact reduction techniques in musculoskeletal CT-imaging. *Eur J Radiol.* 2018 Oct;107:60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.08.010>
5. Kosmas C, Hojjati M, Young P, Abedi A, Gholamrezanezhad A, Rajiah P. Dual-layer spectral computerized tomography for metal artifact reduction: small versus large orthopedic devices. *Skeletal Radiol.* 2019;48(12):1981–1990. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03248-3>
6. Bolstad K, Flatabø S, Aadnevik D, Dalehaug I, Vetti N. Metal artifact reduction in CT, a phantom study: Subjective and objective evaluation of four commercial metal artifact reduction algorithms when used on three different orthopedic metal implants. *Acta Radiol.* 2018;59(9):1110–1118. <https://doi.org/10.1177/0284185117751278>
7. King J, Whittam S, Smith D, Al-Qaisieh B. The impact of a metal artefact reduction algorithm on treatment planning for patients undergoing radiotherapy of the pelvis. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2022 Nov 12;24:138–143. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2022.11.007>
8. Li B, Huang J, Ruan J, Peng Q, Huang S, Li Y, Li F. Dosimetric impact of CT metal artifact reduction for spinal implants in stereotactic body radiotherapy planning. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Dec 1;13(12):8290–8302. <https://doi.org/10.21037/qims-23-442>
9. Vellarackal AJ, Kaim AH. Metal artefact reduction of different alloys with dual energy computed tomography (DECT). *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2211. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81600-1>
10. Zhang H, Wang L, Li L, Cai A, Hu G, Yan B. Iterative metal artifact reduction for x-ray computed tomography using unmatched projector/backprojector pairs. *Med Phys.* 2016 Jun;43(6):3019–3033. <https://doi.org/10.1118/1.4950722>
11. Huflage H, Grunz JP, Hackenbroch C, Halt D, Luetkens KS, Alfred Schmidt AM, et al. Metal artefact reduction in low-dose computed tomography: Benefits of tin prefiltration versus postprocessing of dual-energy datasets over conventional CT imaging. *Radiography (Lond).* 2022 Aug;28(3):690–696. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2022.05.006>
12. Mohammadinejad P, Baffour FI, Adkins MC, Yu L, McCollough CH, Fletcher JG, Glazebrook KN. Benefits of iterative metal artifact reduction and dual-energy CT towards mitigating artifact in the setting of total shoulder prostheses. *Skeletal Radiol.* 2021 Jan;50(1):51–58. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03528-3>
13. Roth TD, Maertz NA, Parr JA, Buckwalter KA, Choplin RH. CT of the hip prosthesis: appearance of components, fixation, and complications. *Radiographics.* 2012 Jul-Aug;32(4):1089–1107. <https://doi.org/10.1148/rg.324115183>
14. Vasilev YA, Semenov DS, Akhmad ES, Panina OY, Sergunova KA, Petraiikn AV. A method for assessing the effect of metal artifact reduction algorithms on quantitative characteristics of CT images. *Biomedical Engineering.* 2020;54(4):285–288. (In Russ.).

15. Selles M, Stuivenberg VH, Wellenberg RHH, van de Riet L, Nijholt IM, van Osch JAC, et al. Quantitative analysis of metal artifact reduction in total hip arthroplasty using virtual monochromatic imaging and orthopedic metal artifact reduction, a phantom study. *Insights Imaging*. 2021 Nov 24;12(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01111-5>
16. Shubnyakov II, Riahi A, Denisov AO, Korytkin AA, Aliev AG, Veber EV, et al. The main trends in hip arthroplasty based on the data in the Vreden's arthroplasty register from 2007 to 2020. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):119–142. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142>
17. Metal artifact reduction for orthopedic implants. Philips Professional healthcare. Available at: <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCNOCTN192/omar-metal-artifact-reduction-for-orthopedic-implants>.
18. Iterative Metal Artifact Reduction (iMAR): Technical Principles and Clinical Results in Radiation Therapy. Siemens-healthineers. Available at: https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/1800000004904518/83085a287878/RO_Internet_White-paper_iMAR_1800000004904518.pdf
19. Smart Metal Artifact Reduction (MAR). GE Healthcare: 10 Jul 2024. Available at: https://www.gehealthcare.com/en-sg/-/jssmedia/widen/2018/01/25/0204/gehealthcarecom/migrated/2018/02/19/0836/omography-abstracts-metal-artifact-reduction-gehc-brochure_ct-metal-artifact-reduction_.pdf?rev=-1&hash=31ACF01E996A0E76CD1BE595E9DEE697
20. Single Energy Metal Artifact Reduction. Toshiba Medical. Available at: <https://us.medical.canon/download/ct-aq-one-genesis-wp-semar>.
21. Andersson KM, Norrman E, Geijer H, Krauss W, Cao Y, Jendeberg J, et al. Visual grading evaluation of commercially available metal artefact reduction techniques in hip prosthesis computed tomography. *Br J Radiol*. 2016 Jul;89(1063):20150993. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150993>
22. Selles M, van Osch JAC, Maas M, Boomsma MF, Wellenberg RHH. Advances in metal artifact reduction in CT images: A review of traditional and novel metal artifact reduction techniques. *Eur J Radiol*. 2024 Jan;170:111276. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111276>
23. Selles M, Slotman DJ, van Osch JAC, Nijholt IM, Wellenberg RHH, Maas M, Boomsma MF. Is AI the way forward for reducing metal artifacts in CT? Development of a generic deep learning-based method and initial evaluation in patients with sacroiliac joint implants. *Eur J Radiol*. 2023 Jun;163:110844. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.110844>
24. Arabi H, Zaidi H. Deep learning-based metal artefact reduction in PET/CT imaging. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):6384–6396. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07709-z>
25. Feldhaus FW, Böning G, Kahn J, Fehrenbach U, Maurer M, Renz D, Streitharth F. Improvement of image quality and diagnostic confidence using Smart MAR - a projection-based CT protocol in patients with orthopedic metallic implants in hip, spine, and shoulder. *Acta Radiol*. 2020 Oct;61(10):1421–1430. <https://doi.org/10.1177/0284185120903446>
26. Shim E, Kang Y, Ahn JM, Lee E, Lee JW, Oh JH, Kang HS. Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants (O-MAR): Usefulness in CT Evaluation of Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Oct;209(4):860–866. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17684>
27. Hossain ShD, Petraikin AV, Muraev AA, Danaev AB, Burenchev DV, Dolgalev AA, et al. Bone mineral density radiopaque templates for cone beam computed tomography and multidetector computed tomography. *Digital Diagnostics*. 2023;4(3):292–305. <https://doi.org/10.17816/dd501771>
28. Methods of preparation and use of standard samples of potassium hydroorthophosphate in the means of control of X-ray methods of osteodensitometry. 2nd ed. Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 2020, 20 p.

Информация об авторах:

Петраикин Алексей Владимирович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>, SPIN: 6193-1656, AuthorID: 568598, Scopus Author ID: 7801330975, Web of Science Researcher ID: P-7759-2017

Васильев Юрий Александрович – к.м.н., директор ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>, SPIN: 4458-5608, AuthorID: 798326, Scopus Author ID: 57216631624

Артюкова Злата Романовна – младший научный сотрудник отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2960-9787>, SPIN: 7550-2441, AuthorID: 1065545, Scopus Author ID: 57221433873

Сморчкова Анастасия Кирилловна – младший научный сотрудник отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-3390>, SPIN: 4345-8568, AuthorID: 1034484, Scopus Author ID: 57213145638

Семенов Дмитрий Сергеевич – к.т.н., ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2514>, SPIN: 2278-7290, AuthorID: 906394, Scopus Author ID: 57213154475

Баулин Анатолий Анатольевич – эксперт отдела медицинской информатики, радиомиики и радиогеномики ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8112-8043>, SPIN: 5650-4613, AuthorID: 1263390

Алиханов Алихан Амруллахович – д.м.н., профессор, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики Российской детской клинической больницы – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-7919>, SPIN: 2033-7090, AuthorID: 531685, Scopus Author ID: 6701764629

Ерижиков Рустам Арсеньевич – руководитель отдела стандартизации и контроля качества ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3636-2889>, SPIN: 2274-6428, AuthorID: 1252143

Омелянская Ольга Васильевна – руководитель по управлению подразделениями Дирекции наука ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>, SPIN: 8948-6152, AuthorID: 1156879, Scopus Author ID: 57443458100, Web of Science ResearcherID: ADY-4470-2022

Information about authors:

Alexey V. Petraikin ✉ – Dr. Sci. (Medicine), MD, Chief Researcher at the Department of Standardization and Quality Control, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>, SPIN: 6193-1656, AuthorID: 568598, Scopus Author ID: 7801330975, Web of Science Researcher ID: P-7759-2017

Yuriy A. Vasilev – Cand. Sci. (Medicine), MD, Director of the Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>, SPIN: 4458-5608, AuthorID: 798326, Scopus Author ID: 57216631624

Zlata R. Artyukova – Junior Researcher at the Department of Standardization and Quality Control, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2960-9787>, SPIN: 7550-2441, AuthorID: 1065545, Scopus Author ID: 57221433873

Anastasia K. Smorchkova – Junior Researcher at the Department of Standardization and Quality Control, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-3390>, SPIN: 4345-8568, AuthorID: 1034484, Scopus Author ID: 57213145638

Dmitry S. Semenov – Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher at the Department of Standardization and Quality Control, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2514>, SPIN: 2278-7290, AuthorID: 906394, Scopus Author ID: 57213154475

Anatoly A. Baulin – Expert at the Department of Medical Informatics, Radionics and Radio Genomics, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8112-8043>, SPIN: 5650-4613, AuthorID: 1263390

Alikhan A. Alikhanov – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, radiologist, Head of the Radiology Department, Russian Children's Clinical Hospital, Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-7919>, SPIN: 2033-7090, AuthorID: 531685, Scopus Author ID: 6701764629

Rustam A. Erizhkov – Head of the Standardization and Quality Control Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3636-2889>, SPIN: 2274-6428, AuthorID: 1252143

Olga V. Omelyanskaya – Head of Department Management of the Science Directorate, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>, SPIN: 8948-6152, AuthorID: 1156879, Scopus Author ID: 57443458100, Web of Science ResearcherID: ADY-4470-2022

Участие авторов:

Петрайкин А. В. – написание текста статьи, выполнение экспериментальной части исследований, общий и статистический анализ полученных данных;
Васильев Ю. А. – создание методологии, концепции и дизайна исследования;
Артюкова З. Р. – обзор литературы, написание текста статьи, выполнение экспериментальной части исследований;
Смorchкова А. К. – написание текста статьи, обработка полученных данных;
Семенов Д. С. – анализ полученных данных;
Баулин А. А. – редактирование текста статьи, экспертная оценка;
Алиханов А. А. – написание текста статьи, обработка полученных данных;
Ерижиков Р. А. – создание методологии, концепции и дизайна исследования;
Омелянская О. В. – редактирование текста статьи.

Contribution of the authors:

Petraikin A. V. – writing the text of the article, performing the experimental part of the research, general and statistical analysis of the obtained data;
Vasilev Yu. A. – creation of methodology, concept and design of research;
Artyukova Z. R. – literature review, writing the text of the article, performing the experimental part of the research;
Smorchkova A. K. – writing the text of the article, processing the received data;
Semenov D. S. – analysis of the received data;
Baulin A. A. – editing the text of the article, expert assessment;
Alikhanov A. A. – writing the text of the article, processing the received data;
Erizhkov R. A. – creation of methodology, concept and design of research;
Omelyanskaya O. V. – editing the text of the article.



Возможности использования высокочастотного ультразвукового исследования кожи в диагностике цирроза печени

Д. Ю. Шестакова[✉], А. В. Борсуков



Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Российская Федерация

✉ daria@venidiktova.ru

Аннотация

Цирроз печени (ЦП) является серьезным заболеванием, которое сопровождается нарушениями микроциркуляции. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи позволяет выявить изменения в ее структуре и кровоснабжении, что может быть использовано в качестве неинвазивного метода для дополнительной диагностики ЦП.

Цель исследования. Оценить возможности использования высокочастотного ультразвукового исследования кожи ладони в комплексном диагностическом алгоритме у пациентов с ЦП.

Пациенты и методы. В период 2019–2024 гг. проведено исследование с участием 216 пациентов гастроэнтерологического профиля с ЦП. Контрольную группу составили 204 пациента без ЦП, группу сравнения – 50 пациентов без цирроза и без фиброза печени. Все пациенты обследованы по единому диагностическому алгоритму, состоящему из 2 этапов – клинико-лабораторный, мультипараметрический ультразвуковой (с исследованием паренхимы печени в В-режиме, режиме двумерной эластографии сдвиговой волной и высокочастотным исследованием кожи датчиками 24 и 48 МГц). Оценены параметры: толщина эпидермиса, дермы, пиксель-индекс. Для дополнительной полуколичественной оценки эхограмм использовался искусственный интеллект.

Результаты. По данным эластографии сдвиговой волной процентное соотношение цветовых импульсов от сосудистого русла у пациентов без ЦП в 7,4 раз больше, чем у пациентов с ЦП при исследовании кожи датчиком 24 МГц. У пациентов без ЦП при исследовании датчиком 48 МГц пиксель-индекс выше в большинстве слоев кожи, что может указывать на отсутствие микроциркуляторных нарушений. Это особенно заметно в слоях, включающих эпидермис, где средние значения показателей выше, а вариативность результатов больше по сравнению с пациентами с ЦП. Пациенты с ЦП демонстрируют более низкие и нестабильные значения пиксель-индекса, с большим разбросом между показателями, особенно в области измерения дермы (сосочковый и сетчатый слои), что может говорить о преимущественных нарушениях микроциркуляции в этой области.

Заключение. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи в области тенара (зоны с наиболее значимыми различиями в качественных, полуколичественных и количественных показателях) может быть использовано в качестве основного метода в комплексной диагностике цирроза печени с учетом показателя пиксель-индекс в зоне дермы (сосочкового и сетчатого слоев) при использовании датчика 48 МГц и выше и в качестве дополнительного метода с учетом качественного анализа микроциркуляторного русла с использованием датчика 24 МГц и выше, и искусственного интеллекта.

Ключевые слова:

цирроз печени, микроциркуляция, ультразвук, кожа, эластография, искусственный интеллект, пиксель-индекс

Для цитирования: Шестакова Д. Ю., Борсуков А. В. Возможности использования высокочастотного ультразвукового исследования кожи в диагностике цирроза печени. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 88–100. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-7> EDN: QIXPAC

Для корреспонденции: Шестакова Дарья Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Российская Федерация

Адрес: 214019, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

E-mail: daria@venidiktova.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>, SPIN: 8489-0188, AuthorID: 937544, Scopus Author ID: 58199203500, ResearcherID: ABG-7839-2021

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска (выписка из протокола заседания №23 от 12.03.2019). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 12.10.2024; одобрена после рецензирования 19.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Шестакова Д. Ю., Борсуков А. В., 2024

High-frequency skin ultrasound possibilities in terms of diagnosing liver cirrhosis

D. Yu. Shestakova[✉], A. V. Borsukov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation
✉ daria@venidiktova.ru

Abstract

Liver cirrhosis is a serious disease that is accompanied by microcirculatory disorders. High-frequency ultrasound examination of the skin allows for the detection of changes in its structure and blood supply, which can be used as a non-invasive method for additional diagnosis of liver cirrhosis.

Purpose of the study. To assess the potential of using high-frequency ultrasound examination of the palm skin in a comprehensive diagnostic algorithm for patients with liver cirrhosis.

Patients and methods. The study was conducted involving 216 gastroenterology patients with liver cirrhosis in 2019–2024. The control group included 204 patients without liver cirrhosis, the comparison group included 50 patients without liver cirrhosis and fibrosis. All patients were examined according to a unified diagnostic algorithm consisting of 2 stages – clinical and laboratory, multiparametric ultrasound (including liver parenchyma examination in B-mode, two-dimensional shear-wave elastography, and high-frequency skin examination using 24 and 48 MHz probes). The following parameters were evaluated: epidermal thickness, dermal thickness, pixel-index. Artificial intelligence was used for additional semi-quantitative assessment of echograms.

Results. According to shear wave elastography data, the percentage of color impulses from the vascular bed in patients without liver cirrhosis was 7.4 times higher than in patients with cirrhosis during skin examination with a 24 MHz probe. In patients without liver cirrhosis, the Pixel-index was higher in most skin layers, suggesting the absence of microcirculatory disturbances. This is especially evident in the layers that include the epidermis, where the average values were higher, and the variability of the results was greater compared to patients with cirrhosis. Patients with liver cirrhosis demonstrated lower and more unstable Pixel-index values, with greater variability between measurements, especially in the dermis (papillary and reticular layers), which may indicate predominant microcirculatory disorders in this area.

Conclusion. High-frequency ultrasound examination of the skin in the thenar region (region with the most significant differences in qualitative, semi-quantitative, and quantitative parameters) can be used as a main method in the comprehensive diagnosis of liver cirrhosis, considering the Pixel-index in the dermal area (papillary and reticular layers) with a probe of 48 MHz or higher, and an additional method with qualitative analysis of the microcirculatory bed using a probe of 24 MHz or higher and artificial intelligence.

Keywords:

liver cirrhosis, microcirculation, ultrasound, skin, elastography, artificial intelligence, pixel-index

For citation: Shestakova D. Yu., Borsukov A. V. High-frequency skin ultrasound possibilities in terms of diagnosing liver cirrhosis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 88–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-7> EDN: QIXPAC

For correspondence: Daria Yu. Shestakova – Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Problem Scientific Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Address: 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation

E-mail: daria@venidiktova.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>, SPIN: 8489-0188, AuthorID: 937544, Scopus Author ID: 58199203500, ResearcherID: ABG-7839-2021

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the Declaration of the World Medical Association of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the local Ethics committee at the Clinical Hospital No. 1 in Smolensk (extract from the protocol of the meeting No. 23 dated 12.03.2019). Informed consents were obtained from all participants in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 12.10.2024; approved after reviewing 19.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цирроз печени (ЦП) является глобальной проблемой здравоохранения, становясь причиной около 1,5 млн смертей ежегодно. По информации на 2019 г., цирроз и другие хронические заболевания печени стали причиной 1,47 млн смертей, что на 45 % превышает показатели 1990 г. Основные факторы, приводящие к ЦП, включают вирусные гепатиты (особенно гепатит В и С), злоупотребление алкоголем и метаболически ассоциированную стеатозную болезнь печени. Благодаря улучшению диагностики и лечения ЦП возрастная стандартизованная смертность от этого заболевания снизилась, однако общее количество случаев продолжает расти, особенно в регионах с высоким уровнем алкоголизма и ожирения [1].

«Золотым стандартом» диагностики ЦП остается биопсия печени с последующим гистологическим анализом, однако с учетом ее инвазивности и возможности осложнений, а также низкого уровня комплаентности пациентов, она активно заменяется неинвазивными методами диагностики, в том числе ультразвуковой двумерной эластографией печени сдвиговой волной (2D-SWE). В то же время продолжается исследование новых методов диагностики ЦП, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [2–4].

У пациентов с ЦП нередко наблюдаются изменения кожи на кистях, которые могут быть связаны с нарушениями микроциркуляции. Ладони имеют более плотную капиллярную сеть по сравнению с другими частями тела, так как они играют важную роль в терморегуляции и тактильной чувствительности. В коже ладоней есть как поверхностные, так и глубокие сосуды, которые соединяются между собой и образуют сложные сосудистые сети, включая петли. Поверхностные сосуды расположены непосредственно под эпидермисом, в дерме, и включают мелкие артериолы, капилляры и вены. Они играют важную роль в питании кожи и в теплообмене и создают плотную сеть, обеспечивая хорошее кровоснабжение ладоней. Глубокие сосуды находятся в подкожной жировой клетчатке и между мышцами. Это более крупные артерии и вены, которые питают не только кожу, но и более глубокие структуры ладоней, такие как мышцы, сухожилия и кости. Два слоя сосудов соединяются между собой через анастомозы – сосудистые соединения, которые позволяют перераспределять кровь между глубокими и поверхностными слоями. Такая связь важна для поддержания нормального кровообращения в различных условиях: при изменениях температуры окружающей среды или механическом давлении на ладони. Также в ладонях существуют сосудистые петли, которые соединяются в капиллярной

сети. Эти петли особенно хорошо заметны в области возвышений большого пальца и мизинца, их можно увидеть при капилляроскопии – методе визуализации мелких сосудов кожи [5].

При ЦП происходят значительные изменения в сосудистой системе, в том числе в микроциркуляторных сосудистых петлях на ладонях. К основным изменениям сосудистых петель на ладонях при ЦП относятся:

1. Замедление кровотока. Из-за повышенного сосудистого сопротивления и нарушения функции капилляров кровь может течь медленнее, это связано с тем, что печень не справляется с удалением токсинов и метаболитов, что вызывает повреждение эндотелия (внутренней стенки сосудов).

2. Расширение капилляров. При ЦП часто наблюдается расширение мелких сосудов, приводящее к развитию телеангиэктазий и покраснению ладоней. Такое расширение капилляров увеличивает количество крови в поверхностных слоях кожи, создавая впечатление усиленного кровообращения, хотя на самом деле кровоток может быть замедлен.

3. Нарушение сосудистого тонуса. Изменения в регуляции сосудистого тонуса могут вызвать хаотичное расширение и сужение сосудов и усугублять проблему микроциркуляции. Сосудистые петли могут терять свою структурную целостность, что приводит к нарушению равномерности кровообращения.

Таким образом, при ЦП сосудистые петли на ладонях расширяются, но кровоток в них может замедляться или становиться менее эффективным из-за нарушений микроциркуляции, вызванных общими изменениями в сосудистой системе организма [6–8].

В настоящее время существует ряд исследований, посвященных взаимосвязи ЦП и изменений в микроциркуляторном русле кожи, и изобретение, позволяющее оценивать патологию внутренних органов по изменениям ультразвуковых показателей кожи при контрастном усилении, что демонстрирует перспективы развития данного направления [9, 10].

Выбранные авторами зоны исследования – тенар, гипотенар, дистальная фаланга среднего пальца – в теории являются оптимальными для оценки ультразвуковых показателей по нескольким причинам: кожа в этих областях имеет выраженную васкуляризацию и представленную сеть мелких сосудов, позволяя объективно оценить микроциркуляцию и изменения кровоснабжения; зоны тенара и гипотенара включают значительные мышечные группы и имеют богатое капиллярное русло, что делает их чувствительными к изменениям микроциркуляции, возникающим при заболеваниях, сопровождающихся сосудистой дисфункцией, таких как ЦП; дистальная фаланга среднего пальца используется в клинической

практике как одна из референтных точек для оценки периферической микроциркуляции и состояния капиллярного русла, и это дополнительно обосновывает ее включение в исследование. Таким образом, комплексный анализ этих трех областей кисти дает возможность наиболее полно отразить состояние микроциркуляции кожи у пациентов с ЦП и выявить потенциальные изменения, связанные с патологией.

Цель исследования – оценить возможности использования высокочастотного ультразвукового исследования кожи ладони в комплексном диагностическом алгоритме у пациентов с ЦП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (ОГБУЗ «Клиническая больница № 1») в период 2019–2024 гг. проведено исследование с участием 216 пациентов гастроэнтерологического профиля, из них 126 мужчин (58,3 %), 90 женщин (41,7 %) в возрасте от 37 до 65 лет, европеоидной расы (основная груп-

па – группа 1). Критерии включения: наличие ЦП (согласно клиническому диагнозу при поступлении); профессиональная деятельность не связана с тяжелым физическим трудом [11]. Критерии досрочного исключения пациента из исследования: отсутствие ЦП согласно данным двумерной ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной – 2D-SWE.

В контрольную группу (группа 2) включены пациенты многопрофильного стационара гастроэнтерологического профиля (с диагнозами: гастрит, колит, дискинезия желчевыводящих путей) без ЦП по данным клинического диагноза при поступлении ($n = 202$), из них 95 мужчин (46,6 %), 107 женщин (52,4 %) в возрасте от 18 до 68 лет, европеоидной расы. Контрольная группа в полном составе проходила этапы обследования с последующей проверкой гипотезы.

Группу сравнения (группа 3) составили 50 здоровых молодых пациентов – 25 мужчин, 25 женщин в возрасте от 18 до 34 лет без фиброза или ЦП (по данным врача-гастроэнтеролога на основании анализа клинико-лабораторно-инструментальных данных).

Исследование проводилось по единому для основной и контрольной групп пациентов диагностическому алгоритму для проверки достоверности получаемых ультразвуковых данных (в В-режиме,

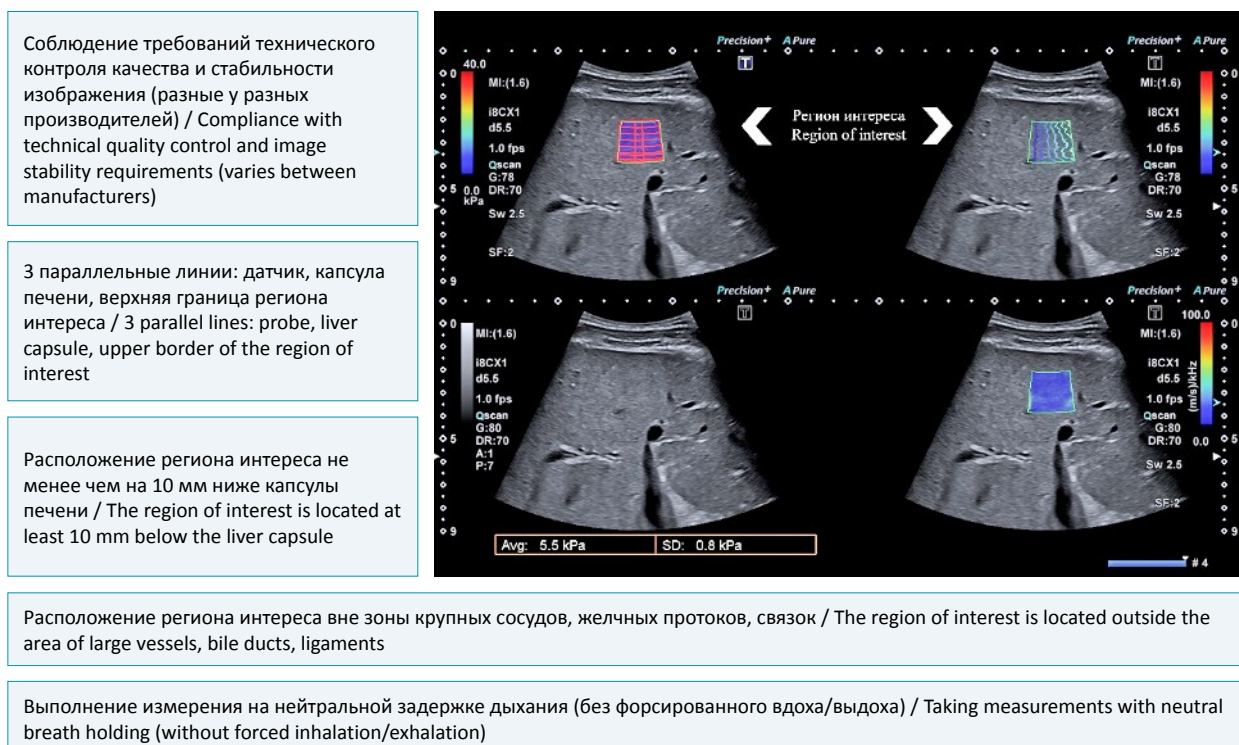


Рис. 1. Правила проведения двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговых волн (2D-SWE) печени с определением стадии фиброза печени [19, 20, 21]

Fig. 1. Rules for performing two-dimensional ultrasound shear wave elastography (2D-SWE) of the liver with determination of liver fibrosis stage [19, 20, 21]

в режиме доплеровского картирования и в режиме эластографии сдвиговой волной).

1-й этап (клинико-лабораторный – для определения этиологии и класса ЦП). Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, ответов на опросники (CAGE, AUDIT), общие анализы крови и мочи, анализ крови на вирусные гепатиты, биохимический анализ крови [12, 13].

2-й этап (ультразвуковой). Ультразвуковое исследование было выполнено на оборудовании разных фирм-производителей и разного уровня экспертности для снижения уровня субъективизма за счет аппаратозависимых факторов – БИОСС Ангиодин-Соно/П-Ультра (Россия), конвексный датчик 3,5 МГц, DermaView (Польша), механический высокочастотный датчик 48 МГц, Esaote (Италия), линейный датчик 24 МГц, Mindray Resona 7 (Китай), конвексный датчик 5 МГц, Canon Aplio i800 (Япония), конвексный датчик 3,5 МГц, Fujifilm Arietta 850 (Япония), конвексный датчик 3,5 МГц и TELEMED, MLS (Литва), конвексный датчик 3,5 МГц.

На 2-м этапе были проведены представленные ниже исследования.

- Исследование печени в В-режиме в рамках классического протокола ультразвукового исследования органов брюшной полости (с определением косвен-

ных признаков ЦП: неровность, бугристость контуров, уменьшение органов в размере, неоднородность паренхимы за счет наличия узлов-регенератов, расширение диаметра воротной вены, наличие асцита) [14, 15].

- Двумерная ультразвуковая эластография сдвиговой волной (2D-SWE) печени с определением жесткости (кПа) и последующим соотносением со стадией фиброза печени по шкале METAVIR (F0–F4, где F0 оценивался как отсутствие фиброза, F1 – клинически незначимый фиброз, F2 – клинически значимый фиброз печени, F3 – выраженный фиброз печени, F4 – ЦП); интерпретация данных по «правилу четырех». Исследование принято за референтный метод [16–18]. Процедура проводилась натощак, в положении пациента лежа на спине, с запрокинутой за голову правой рукой, после 20-минутного отдыха в горизонтальном положении с соблюдением основных правил проведения исследования (рис. 1). Далее полученные количественные измерения показателя жесткости (кПа) в размере не менее 3 фиксировались в отчете с последующим вычислением среднего значения с учетом соотношения интерквартильного размаха к медиане (IQR/Med) – критерия, характеризующего достоверность и воспроизводимость измерений жесткости ткани печени, не более 30 %.

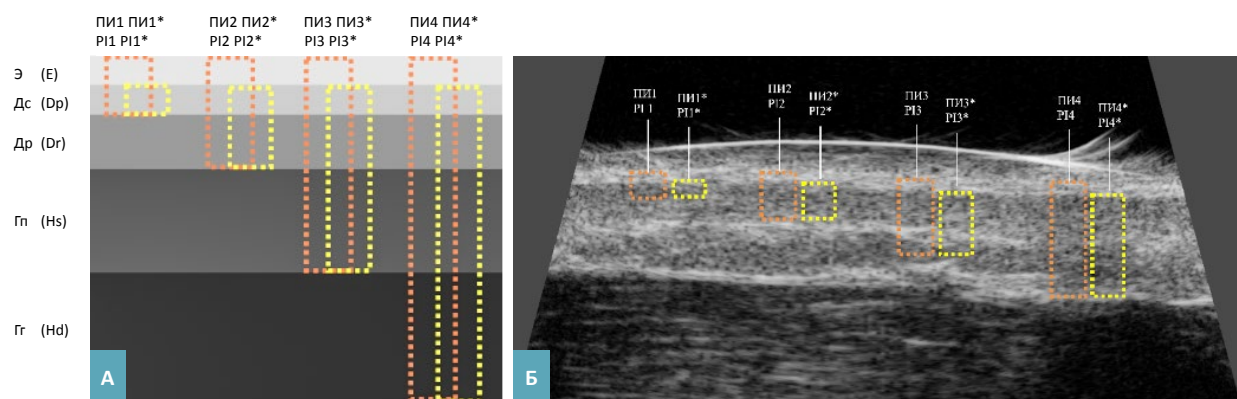


Рис. 2. Зоны определения показателя пиксель-индекса при проведении высокочастотного ультразвукового исследования кожи (датчик 48 МГц). А – схема кожи, Б – эхограмма кожи.

Примечание: Э – эпидермис, Дс – сосочковый слой дермы, Др – ретикулярный (сетчатый) слой дермы, Гп – поверхностные отделы гиподермы, Гг – глубокие отделы гиподермы, ПИ1 – пиксель-индекс, измеренный в зоне эпидермис-дерма (сосочковый слой), ПИ2 – пиксель-индекс, измеренный в зоне эпидермис-дерма (поверхностные отделы), ПИ3 – пиксель-индекс, измеренный в зоне эпидермис-дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4 – пиксель-индекс, измеренный в зоне эпидермис-дерма-гиподерма (глубокие отделы), ПИ1* – пиксель-индекс, измеренный в зоне дерма (сосочковый слой), ПИ2* – пиксель-индекс, измеренный в зоне дерма, ПИ3* – пиксель-индекс, измеренный в зоне дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4* – пиксель-индекс, измеренный в зоне дерма-гиподерма.

Fig. 2. Zones for determining the Pixel-index during high-frequency ultrasound examination of the skin (48 MHz sensor). А – skin scheme, Б – skin echogram.

Note: E – epidermis, Dp – papillary layer of the dermis, Dr – reticular (net) layer of the dermis, Hs – superficial parts of the hypodermis, Hd – deep parts of the hypodermis, PI1 – Pixel-index measured in the epidermis-dermis zone (papillary layer), PI2 – Pixel-index measured in the epidermis-dermis zone (superficial parts), PI3 – Pixel-index measured in the epidermis-dermis-hypodermis zone (superficial parts), PI4 – Pixel-index measured in the epidermis-dermis-hypodermis zone (deep parts), PI1* – Pixel-index measured in the dermis zone (papillary layer), PI2* – Pixel-index measured in the dermis zone, PI3* – Pixel-index measured in the dermis-hypodermis zone (superficial parts), PI4* – Pixel-index measured in the dermis-hypodermis zone.

- Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи (24 МГц) в области тенар, гипотенар и дистальной фаланги среднего пальца на обеих кистях с оценкой параметров: толщина эпидермиса, дермы, доплеровская оценка микроциркуляции (качественная), компрессионная эластография. Для дополнительной полуколичественной оценки эхограмм использовался искусственный интеллект (онлайн платформа ChatGPT).

- Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи (48 МГц) в области тенар, гипотенар и дистальной фаланги среднего пальца на обеих кистях с оценкой параметров: толщина эпидермиса, дермы, пиксель-индекс (ПИ) в зонах ПИ1 – эпидермис-дерма (сосочковый слой), ПИ2 – эпидермис-дерма (сосочковый и сетчатый слой), ПИ3 – эпидермис-дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4 – эпидермис-дерма-гиподерма (поверхностный и глубокий

отделы), а также в зонах ПИ1* – дерма (сосочковый слой), ПИ2* – дерма (сосочковый и сетчатый слой), ПИ3* – дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4* – дерма-гиподерма (поверхностный и глубокий отделы) (рис. 2) [22–24].

Высокочастотное исследование кожи датчиками частотой 24 и 48 МГц проводилось следующим образом: на кожу пациента наносился гель для ультразвуковых исследований, датчик ставился продольно в области тенара, гипотенара и дистальной фаланги среднего пальца продольно так, чтобы рабочая поверхность максимально захватывала исследуемую область в едином акустическом окне. После выведения на экран эхограммы изображение фиксировалось с последующим измерением всех параметров.

Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF пациентам с учетом

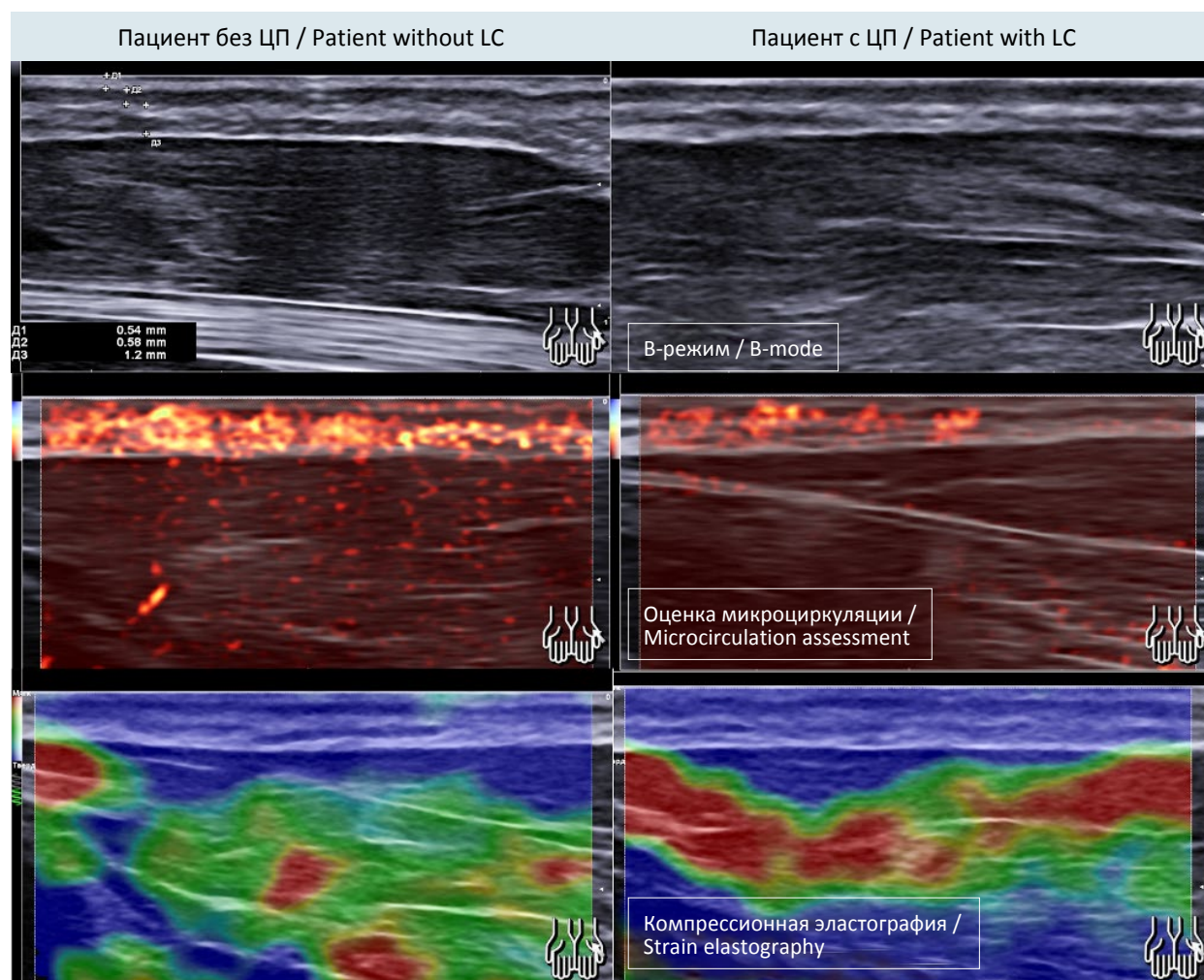


Рис. 3. Качественная сравнительная характеристика эхограмм кожи в области тенар (датчик 24 МГц) в В-режиме, режиме оценки микроциркуляции, режиме компрессионной эластографии у пациентов с и без ЦП

Fig. 3. Qualitative comparative characteristics of skin echograms in the thenar region (24 MHz sensor) in B-mode, in microcirculation assessment mode, in compression elastography mode in patients with and without liver cirrhosis (LC)

инвазивности процедуры, низкой комплаентностью пациентов, возможностью возникновения осложнений, превышения размера потенциального риска над потенциальной пользой, высокой корреляции с двумерной ультразвуковой эластографией сдвиговых волн – не проводилась [25, 26].

Статистический анализ был проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Уровень значимости $p < 0,05$. Данные отражены в формате: среднее $\pm$ стандартное отклонение для непрерывных переменных и как частоты для категориальных переменных. Различия в описательных характеристиках между пациентами сравнивались с использованием независимого t-критерия, критерия Манна–Уитни или критерия хи-квадрат для непрерывных и категориальных переменных [27]. Были исследованы различия в параметрах: жесткость печени по данным двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной, параметры толщины и ПИ слоев кожи по данным высокочастотного ультразвукового исследования кожи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение пациентов с учетом класса ЦП по Чайлд – Пью (на основании оценки параметров билирубин, альбумин, протромбиновое время, асцит, печеночная энцефалопатия): класс А: 5–6 баллов ($n = 91$) – 43,9 %, класс В: 7–9 баллов ($n = 72$) – 34,7 %, класс С: 10–15 баллов ($n = 44$) – 21,4 %.

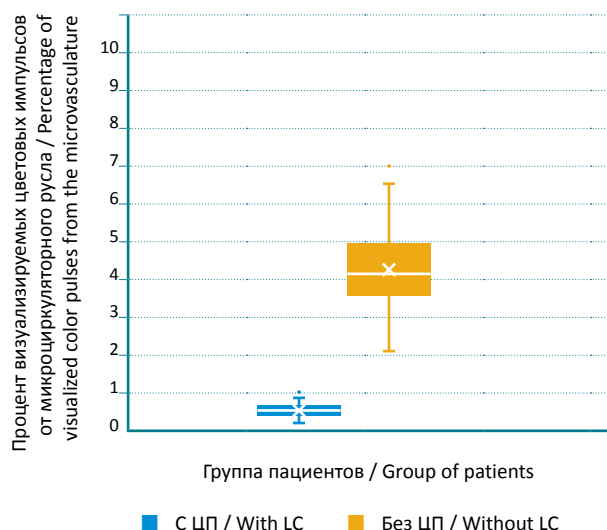


Рис. 4. Доля цветных сигналов микроциркуляторного русла в регионе интереса у пациентов основной и контрольной групп по данным полуколичественной оценки искусственным интеллектом

Fig. 4. The proportion of color signals of the microcirculatory in the region of interest in patients of the main and control groups according to semi-quantitative assessment by artificial intelligence

По результатам ультразвукового исследования печени в В-режиме у 188 пациентов (87 %) основной группы определены косвенные признаки ЦП (один и более): неровность, бугристость контуров ($n = 84$) у 39 %, уменьшение органов в размере ($n = 99$) – 45,8 %, неоднородность паренхимы за счет наличия узлов-регенератов ($n = 118$) – 54,6 %, расширение диаметра воротной вены ($n = 188$) – 87 %, наличие асцита ($n = 157$) – 72,7 %.

По результатам двумерной ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной 2D-SWE из исследования были исключены 9 пациентов (4,2 %) основной группы, у которых не был выявлен ЦП. Из них у 8 был выявлен F3 – выраженный фиброз печени (3,7 %), у 1 – F2 – клинически значимый фиброз печени (0,5 %). У пациентов контрольной группы (без ЦП по данным клинического диагноза при поступлении) ЦП не подтвердился и по данным двумерной ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной 2D-SWE, показатели жесткости печени варьировали в пределах F1–F3. У всех пациентов группы сравнения ($n = 50$) фиброз печени не обнаружен (F0).

При проведении ультразвукового исследования кожи датчиком частотой 24 МГц с визуализацией всех слоев кожи (эпидермиса, дермы, гиподермы и мышечного слоя) у пациентов основной и контрольной групп качественно были выявлены различия только в режиме оценки микроциркуляции (рис. 3).

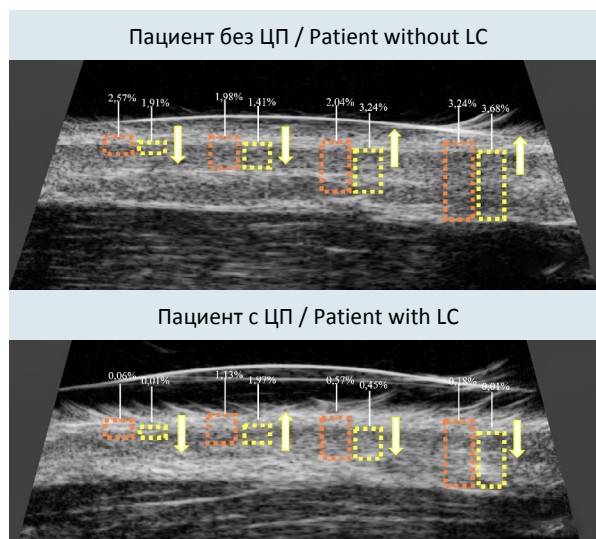


Рис. 5. Показатель пиксель-индекс (ПИ1-4, ПИ1*-4*), измеренный в разных отделах кожи у пациентов основной и контрольной групп (пример на отдельных пациентах)

Fig. 5. Pixel-index (PI1-4, PI1*-4*) measured in different parts of the skin of the main and control groups (example on individual patients)

С использованием аналитических способностей искусственного интеллекта была выполнена полуквантитативная оценка сигналов от микроциркуляторного русла, по результатам которой процентное соотношение цветовых импульсов от сосудистого русла у пациентов без ЦП было зафиксировано, в среднем, в 7,4 раз больше, чем цветовых импульсов у пациентов с ЦП (рис. 4). У здоровых пациентов группы сравнения процентное соотношение цветовых импульсов от сосудистого русла было зафиксировано, в среднем, в 11,2 раза больше, чем цветовых импульсов у пациентов с ЦП. Максимальные изменения отмечались в области тенара на уровне сосочкового и сетчатого слоев дермы. При ультразвуковом исследовании кожи в В-режиме не выявлено статистически значимых параметров, которые возможно было бы

использовать в диагностике ЦП; при компрессионной эластографии кожи – аналогично не выявлено статистически значимых параметров, которые возможно было бы использовать в диагностике ЦП. Изменения толщины эпидермиса и дермы у пациентов с ЦП не достигают статистической значимости.

Таким образом, подтверждена и обоснована необходимость высокочастотного ультразвукового исследования кожи датчиком с большей частотой для более детальной оценки показателей микроциркуляции с использованием ПИ в зонах ПИ1 – эпидермис-дерма (сосочковый слой), ПИ2 – эпидермис-дерма (сосочковый и сетчатый слой), ПИ3 – эпидермис-дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4 – эпидермис-дерма-гиподерма (поверхностный и глубокий отделы), а также в зонах ПИ1* – дерма (сосочковый

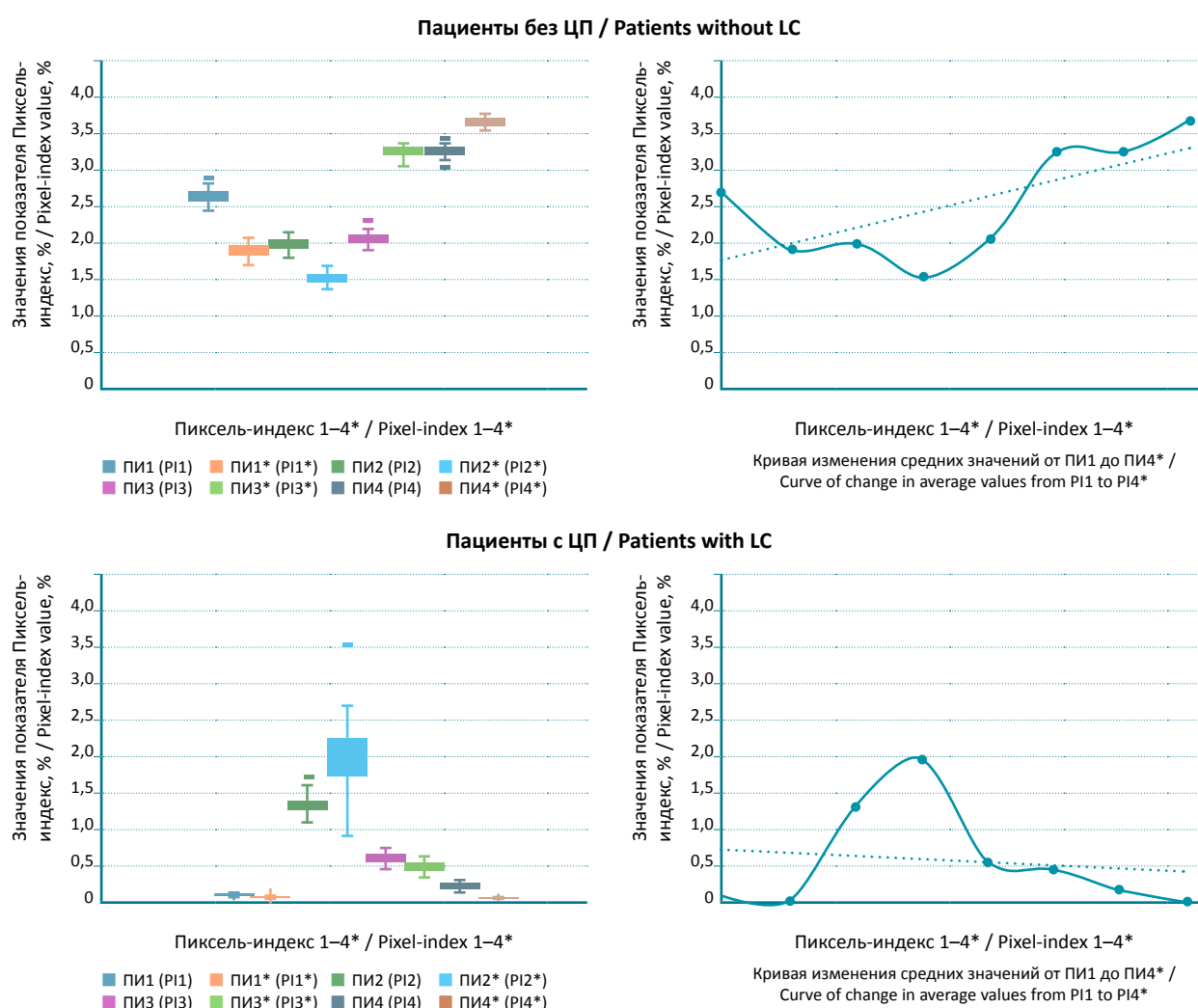


Рис. 6. Показатель пиксель-индекс (ПИ1-4, ПИ1*-4*), измеренный в разных отделах кожи в области тенара у пациентов основной и контрольной групп (анализ показателей всех пациентов)

Fig. 6. Pixel-index (PI1-4, PI1*-4*) measured in different parts of the skin in the thenar region of the main and control groups (analysis of the indices of all patients)

слой), ПИ2* – дерма (сосочковый и сетчатый слой), ПИ3* – дерма-гиподерма (поверхностные отделы), ПИ4* – дерма-гиподерма (поверхностный и глубокий отделы) (рис. 5).

На рис. 6 видны различия в определенных значениях параметра ПИ у пациентов основной и контрольной групп в различных слоях кожи, включая эпидермис. Для всех зон исследования (ПИ1–ПИ4, ПИ1*–ПИ4*) наблюдаются значительные отличия в косвенных показателях микроциркуляции.

У пациентов без ЦП ПИ выше в большинстве слоев кожи, что может указывать на отсутствие микроциркуляторных нарушений. Это особенно заметно в слоях, включающих эпидермис (ПИ1–ПИ4), где средние значения показателей выше, а вариативность результатов больше по сравнению с пациентами с ЦП. Пациенты с ЦП демонстрируют более низкие и нестабильные значения ПИ, с большим разбросом между показателями, особенно в области измерения ПИ2* (дерма), что может говорить о нарушениях микроциркуляции в этой области. Отдельно стоит отметить, что значения ПИ в слоях без эпидермиса (ПИ1*–ПИ4*) также демонстрируют различия между группами. При этом у пациентов с разными классами ЦП по Чайлд – Пью вектор изменения показателей сохраняется (табл. 1).

Эти данные могут свидетельствовать о том, что ЦП влияет на глубокие слои кожи, нарушая микроциркуляцию в дермальном слое у пациентов с разным классом ЦП по Чайлд – Пью, однако степень выраженности этих изменений варьирует в зависимости от включения эпидермиса в анализ. Максимальные изменения отмечались в области тенара на уровне

сосочкового и сетчатого слоев дермы. При исследовании всех пациентов с ЦП лишь у 8,7 % ($n = 19$) были выявлены признаки ЦП по данным ультразвукового исследования в В-режиме, у всех из них – класс С по Чайлд – Пью, стадия декомпенсации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ЦП наблюдаются значительные изменения в косвенных показателях микроциркуляции кожи ПИ, которые могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев при использовании высокочастотного ультразвукового исследования в выявлении пациентов с ЦП. Погрешности измерений ПИ у пациентов разного пола – статистически незначимы. Наиболее явные различия в значениях показателя ПИ выявлены в области тенара с сохранением общей тенденции измерений. Выбор зоны тенара в качестве основной области для высокочастотного ультразвукового исследования кожи в данном случае оптимален и обусловлен выявленными в ходе исследования наиболее значимыми различиями в качественных, полуколичественных и количественных показателях. Область тенара характеризуется выраженной сосудистой сетью, что позволяет более точно оценивать микроциркуляцию и проводить анализ показателя ПИ. В отличие от гипотенара, где сосудистая сеть может быть менее выраженной и демонстрирует большую вариабельность из-за анатомических особенностей, зона тенара предоставляет более стабильные параметры за счет равномерного кровоснабжения. Измерения в области дистальной фаланги среднего

Таблица 1. Изменения показателя пиксель-индекс у пациентов с классами цирроза печени А, В, С по Чайлд-Пью
Table 1. Changes in the pixel index in patients with liver cirrhosis classes A, B, C according to Child-Pugh

Признак / Parameter	Пациенты с ЦП, класс А по Чайлд-Пью / Patients with LC, Child-Pugh class A, ($n = 91$), 43,9 %	Пациенты с ЦП, класс В по Чайлд-Пью / Patients with LC, Child-Pugh class B, ($n = 72$), 34,7 %	Пациенты с ЦП, класс С по Чайлд-Пью / Patients with LC, Child-Pugh class C, ($n = 44$), 21,4 %
ПИ1 медиана / PI1 median, %	0,24	0,14	0,07
ПИ1* медиана / PI1* median, %	0,15	0,1	0,01
ПИ2 медиана / PI2 median, %	1,8	1,4	1,3
ПИ2* медиана / PI2* median, %	1,59	1,68	1,96
ПИ3 медиана / PI3 median, %	0,74	0,58	0,56
ПИ3* медиана / PI3* median, %	0,61	0,53	0,45
ПИ4 медиана / PI4 median, %	0,38	0,22	0,17
ПИ4* медиана / PI4* median, %	0,23	0,12	0,01

ПИ – пиксель-индекс, PI – pixel-index, ЦП – цирроз печени, LC – liver cirrhosis; $p < 0,05$.

пальца также имеют свои ограничения: из-за тонкой кожи и периферического расположения затруднены стабильные измерения и выше риск артефактов, связанных с давлением датчика и изменением кровотока. В целом, зона тенара продемонстрировала высокую воспроизводимость и точность результатов, что делает ее предпочтительной для высокочастотного ультразвукового исследования кожи, особенно в контексте пациентов с ЦП, где изменения микроциркуляторного русла могут служить важным диагностическим маркером.

В результате проведенного статистического анализа установлено, что ультразвуковой показатель ПИ, получаемый при высокочастотном ультразвуковом исследовании кожи, демонстрирует высокую корреляцию с показателями жесткости печени, определяемыми с помощью двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной ($r = 0,86$). Эта корреляция позволяет использовать ПИ в качестве надежного неинвазивного маркера для выявления ЦП, что существенно расширяет возможности ранней диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания. Наиболее репрезентативные результаты были получены при исследовании кожи в области тенар, что может быть связано с анатомическими особенностями микроциркуляции и повышенной чувствительностью данного региона к изменениям, связанным с патологиями печени. Эти находки подчеркивают значимость высокочастотного ультразвукового исследования кожи как перспективного метода оценки микроциркуляторных нарушений при ЦП (чувствительность 85 %, специфичность 88 %, точность 86 %). Между параметрами толщины эпидермиса и дермы у пациентов с ЦП и без ЦП статистически значимых различий не обнаружено.

Возможность косвенной оценки микроциркуляции с помощью ультразвуковых технологий открывает новые перспективы для клинической практики, особенно в контексте ранней диагностики и мониторинга прогрессирования заболеваний печени. Одним из ключевых аспектов данной работы является использование ПИ, который позволяет оценить состояние микроциркуляции на уровне дермально-гиподермального соединения. Исследования показывают, что при ЦП происходит изменение микроциркуляторной сети, выражающееся в расширении капилляров и нарушении их функции. Высокочастот-

ное ультразвуковое исследование кожи может быть использовано для выявления этих изменений, что, в свою очередь, может помочь в определении степени тяжести ЦП и прогноза заболевания.

Сравнение данных высокочастотного ультразвукового исследования кожи с другими методами оценки микроциркуляции, такими как капилляроскопия и лазерная доплеровская флоуметрия, позволяет установить высокую степень корреляции между ними [28]. Также данные высокочастотного ультразвукового исследования кожи имеют высокий уровень корреляции (0,86) с данными метода двумерной ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной 2D-SWE в решении вопроса о различии пациентов с ЦП и без этого заболевания. Тем не менее, необходимо учитывать, что результаты, полученные с помощью высокочастотного ультразвукового исследования, могут зависеть от многих факторов, включая опыт оператора, настройку оборудования и состояние кожи пациента. Дальнейшее развитие исследования планируется в сфере оценки возможности использования данного метода в дифференциальной диагностике различных стадий фиброза печени (F1–F4). Важно отметить, что высокочастотное ультразвуковое исследование имеет свои преимущества: оно является менее инвазивным, доступным и быстро выполняемым методом. Это особенно актуально для пациентов с ЦП, у которых могут быть противопоказания к более инвазивным исследованиям, а также для медицинских организаций, в оснащении которых отсутствует ультразвуковое оборудование с режимом 2D-SWE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи в области тенара может быть использовано как основной метод в определении изменений микроциркуляции кожи с учетом полуколичественного показателя пиксель-индекс в зоне сосочкового и сетчатого слоев дермы в качестве прогностического фактора цирроза печени (при использовании датчика частотой 48 МГц); и как дополнительный метод в комплексной диагностике цирроза печени с учетом качественного анализа микроциркуляторного русла с использованием искусственного интеллекта (при использовании датчика частотой 24 МГц).

Список источников

1. Wu X, Xue F, Zhang N, Zhang W, Hou J, Yi Lv. et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. 2024 Feb 3;24(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17948-6>
2. Венидиктова Д. Ю., Борсуков А. В. К вопросу о биопсии печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Acta Medica Eurasica. 2022;4:12–26. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-4-12-26>

3. Жирков И. И., Гордиенко А. В. Эластография в диагностике хронических невирусных диффузных заболеваний печени. Методические рекомендации. М.: Новый формат; 2021, 90 с.
4. Ветшева Н. Н., Солдатов И. В., Лантух З. А., Киреев С. Г., Гуревич А. И., Мухортова А. Н. Минимальный стандарт оснащения поликлиник города Москвы ультразвуковыми диагностическими приборами. *Digital Diagnostics*. 2022;3(4):362–372. <https://doi.org/10.17816/dd111194>
5. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2000;5(1):3–9. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x>
6. Bhandari A, Mahajan R. Skin changes in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022;12(4):1215–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013>
7. Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Yao-Chon H et al. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: a narrative review. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):3016–3028. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961>
8. Naeem AS, Samreen DS, Shumaila S, Zahid AS, Irfan AS, Sham L. Dermatological manifestations of chronic liver disease. *Journal of Health Science and Medical Research*. 2022;16:1149–1150. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22161149>
9. Гельт Т. Д., Борсуков А. В. Возможности неинвазивной лазерной доплерографии в определении нарушений микроциркуляции у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014;8(1):21–27. <https://doi.org/10.12737/2906>
10. Роспатент. Зарегистрировано 28.04.2021. Патент на изобретение. Способ оценки клинически значимой хронической болезни почек. Борсуков А. В., Венидиктова Д. Ю., Горбатенко О. А., Борсуков С. А. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2747159C1>
11. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 11;11(1):22075. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01573-z>
12. Addolorato G, Vassallo GA, Mirijello A, Gasbarrini A. Diagnosis and Management of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Lights and Shadows. *Neurotherapeutics*. 2020 Jan;17(1):127–141. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00802-8>
13. Kulkarni AV, Singal AK. Screening for alcohol use disorder and monitoring for alcohol use in the liver clinic. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 Jun 19;22(6):219–224. <https://doi.org/10.1097/cld.0000000000000053>
14. Lee CM, Yoon EL, Nakajima A, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, et al. A Reappraisal of the Diagnostic Performance of B-Mode Ultrasonography for Mild Liver Steatosis. *Am J Gastroenterol*. 2023 May 1;118(5):840–847. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002020>
15. Petzold G, Lasser J, Ruhl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, et al. Diagnostic accuracy of B-mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One*. 2020;15(5): e0231044 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231044>
16. Chimoriya R, Piya MK, Simmons D, Ahlenstiel G, Ho V. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;10(1):95. <https://doi.org/10.3390/jcm10010095>
17. Фазылов А. А., Саипова Г. Г. Инновационные технологии ультразвуковой эластографии печени: обзор состояния и перспективы. *Клиническая и экспериментальная онкология*. 2021;1:51–60.
18. Жирков И. И., Гордиенко А. В., Павлович И. М., Яковлев В. В., Сердюков Д. Ю. Возможности транзиентной и двухмерной сдвиговой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;7(179):86–91. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-86-91>
19. Борсуков А. В., Амосов В. И., Александров Ю. К., Арабачян М. И., Бобров Е. И., Бусько Е. А., и др. Ультразвуковая эластография: как делать правильно (учебно-методическое пособие). 2-е изд., перераб. и доп. Смоленск: «Смоленская городская типография»; 2023, 104 с.
20. Борсуков А. В. (общая редакция). Эластография сдвиговых волн. Анализ клинических примеров (практическое руководство для последипломной профессиональной переподготовки врачей). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «СИМК»; 2022, 468 с.
21. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2024 Aug;50(8):1071–1087. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.013>
22. Santiago T, Santos EJF, Luis M, Gaspar C, Lima J, Caramelo F et al. Normal percentile reference curves for skin ultrasound thickness and stiffness at Rodnan sites. *RMD Open*. 2022;8(2):e002577. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002577>
23. Catalano O, Wortsman X. Dermatology ultrasound: Imaging technique, tips and tricks, high-resolution anatomy. *Ultrasound Quarterly*. 2020;36(4):321–327. <https://doi.org/10.1097/ruq.0000000000000520>
24. Бондаренко И. Н. Сравнительный анализ ультразвукового исследования кожи высокочастотными датчиками. *Радиология–практика*. 2021;6:22–30. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-6-22-30>
25. Jain D, Torres R, Celli R, Koelme J, Charkoftaki G, Vasilou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:20. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.04.01>

26. Жирков И. И., Гордиенко А. В., Павлович И. М., Чумак Б. А., Яковлев В. В. Диагностика фиброза печени: акцент на эластографию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;10(194):72–81. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81>
27. Баврина А. П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах*. 2020;2(63):95–105.
28. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N, Papp M, Egorkina A, Girina M, Skedina M, Kovaleva A. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373–381. <https://doi.org/10.3233/ch-16204>

References

1. Wu X, Xue F, Zhang N, Zhang W, Hou J, Yi Lv. et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. 2024 Feb 3;24(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17948-6>
2. Venidiktova DYU, Borsukov AV. On the Issue of Liver Biopsy in Patients with Metabolically Associated Fatty Liver Disease. *Acta Medica Eurasica*. 2022;4:12–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-4-12-26>
3. Zhirkov II, Gordienko AV. Elastography in the diagnosis of chronic non-viral diffuse liver diseases. Guidelines. Moscow: "Noviy format" Publ.; 2021, 90 p. (In Russ.).
4. Vetsheva NN, Soldatov IV, Lantukh ZA, Kireev SG, Gurevich AI, Mukhortova AN. Minimum standard for equipping Moscow clinics with ultrasound diagnostic devices. *Digital Diagnostics*. 2022;3(4):362–372. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/dd111194>
5. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2000;5(1):3–9. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x>
6. Bhandari A, Mahajan R. Skin changes in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2022;12(4):1215–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.013>
7. Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Yao-Chon H et al. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: a narrative review. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):3016–3028. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2138961>
8. Naeem AS, Samreen DS, Shumaila S, Zahid AS, Irfan AS, Sham L. Dermatological manifestations of chronic liver disease. *Journal of Health Science and Medical Research*. 2022;16:1149–1150. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22161149>
9. Gelt TD, Borsukov AV. Non-invasive laser doppler opportunities in the determination of microcirculation disturbances in the patients with diffuse liver disease. *Journal of New Medical Technologies*. 2014;8(1):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/2906>
10. Ruspatent. Registered on 28.04.2021. Patent for invention. Method for assessing clinically significant chronic kidney disease. Borsukov AV, Venidiktova DY, Gorbatenko OA, Borsukov SA. (In Russ.). Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2747159C1>
11. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 11;11(1):22075. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01573-z>
12. Addolorato G, Vassallo GA, Mirijello A, Gasbarrini A. Diagnosis and Management of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Lights and Shadows. *Neurotherapeutics*. 2020 Jan;17(1):127–141. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00802-8>
13. Kulkarni AV, Singal AK. Screening for alcohol use disorder and monitoring for alcohol use in the liver clinic. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 Jun 19;22(6):219–224. <https://doi.org/10.1097/cld.0000000000000053>
14. Lee CM, Yoon EL, Nakajima A, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, et al. A Reappraisal of the Diagnostic Performance of B-Mode Ultrasonography for Mild Liver Steatosis. *Am J Gastroenterol*. 2023 May 1;118(5):840–847. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002020>
15. Petzold G, Lasser J, Ruhl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, et al. Diagnostic accuracy of B-mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One*. 2020;15(5): e0231044 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231044>
16. Chimoriya R, Piya MK, Simmons D, Ahlenstiel G, Ho V. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;10(1):95. <https://doi.org/10.3390/jcm10010095>
17. Fazylov AA, Saipova GG. Innovative technologies of ultrasound elastography of the liver: a review of the state and prospects. *Clinical and Experimental Oncology*. 2021;1:51–60. (In Russ.).
18. Zhirkov II, Gordienko AV, Pavlovich IM, Yakovlev VV, Serdyukov DYU. Possibilities of transient and two-dimensional shear wave elastography in the diagnosis of fibrosis in chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;7(179):86–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-86-91>
19. Borsukov AV, Amosov VI, Aleksandrov Yu. K., Arabachyan MI, Bobrov EI, Busko EA, et al. *Ultrasound elastography*. 2nd ed. Smolensk, 2023, 104 p. (In Russ.).
20. Borsukov AV. *Shear-Wave Elastography. Analysis of Clinical Cases*. 2nd ed. Moscow: "SIMK" Publ., 2022, 468 p. (In Russ.).

21. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2024 Aug;50(8):1071–1087. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.013>
22. Santiago T, Santos EJF, Luis M, Gaspar C, Lima J, Caramelo F et al. Normal percentile reference curves for skin ultrasound thickness and stiffness at Rodnan sites. *RMD Open*. 2022;8(2):e002577. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002577>
23. Catalano O, Wortsman X. Dermatology ultrasound: Imaging technique, tips and tricks, high-resolution anatomy. *Ultrasound Quarterly*. 2020;36(4):321–327. <https://doi.org/10.1097/ruq.0000000000000520>
24. Bondarenko IN. Comparative Analysis of Ultrasound Examination of the Skin High Frequency Transducers. *Radiology - Practice*. 2021;6:22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-6-22-30>
25. Jain D, Torres R, Celli R, Koelmel J, Charkoftaki G, Vasiliou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:20. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.04.01>
26. Zhirkov II, Gordienko AV, Pavlovich IM, Chumak BA, Yakovlev VV. Diagnosis of liver fibrosis: an emphasis on elastography. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;10(194):72–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81>
27. Bavrina AP. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medical Almanac*. 2020;2(63):95–105. (In Russ.).
28. Lenasi H, Potočník N, Petrishchev N, Papp M, Egorkina A, Girina M, Skedina M, Kovaleva A. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373–381. <https://doi.org/10.3233/ch-16204>

Информация об авторах:

Шестакова Дарья Юрьевна ✉ – к.м.н., старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>, SPIN: 8489-0188, AuthorID: 937544, Scopus Author ID: 58199203500, ResearcherID: ABG-7839-2021

Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>, SPIN: 9412-4149, AuthorID: 525146, Scopus Author ID: 7801311680, ResearcherID: AAG-1693-2019

Information about authors:

Daria Yu. Shestakova ✉ – Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Problem Scientific Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>, SPIN: 8489-0188, AuthorID: 937544, Scopus Author ID: 58199203500, ResearcherID: ABG-7839-2021

Alexey V. Borsukov – Dr. Sci (Medicine), Professor, Head of the Problem Scientific Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>, SPIN: 9412-4149, AuthorID: 525146, Scopus Author ID: 7801311680, ResearcherID: AAG-1693-2019

Участие авторов:

Шестакова Д. Ю. – проведение исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;

Борсуков А. В. – научное руководство, концепция исследования.

Contribution of the authors:

Shestakova D. Yu. – conducting the research, writing the original text, final conclusions.

Borsukov A. V. – scientific supervision, research concept.



Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном

О. В. Совпель^{1,2}, А. В. Малик¹, Ю. И. Стрельченко², И. В. Совпель^{1,2},
В. Ю. Михайличенко³, Д. С. Паршин^{4✉}

¹ Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

² Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

³ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

⁴ Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация

✉ parshin.doc@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Изучить патоморфологическую и патогистологическую характеристику рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном.

Пациенты и методы. В исследование были включены 73 пациентки, проходившие обследование и лечение в Республиканском онкологическом центре им. Г. В. Бондаря в период с 2002 по 2019 г. Выполнено комплексное морфологическое исследование, включающее оценку удельного объема сосудов микрогемодикуляторного русла и клеточных инфильтратов.

Результаты. Опухоль чаще всего локализовалась в области больших половых губ (57,5 %), с вовлечением клитора (12,3 %) и мочеиспускательного канала (6,8 %), иногда поражая малые и большие половые губы (23,3 %). Макроскопически преобладала инфильтративно-отечная форма (63 %), затем эндофитная (20,6 %) и экзофитная форма (16,4 %). У больных с инвазивной карциномой вульвы, ассоциированной со склерозирующим лихеном, часто выявлялись недифференцированные типы вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN): из 73 наблюдений в 52 случаях (71,2 ± 5,3 %). VIN1 был отмечен в 11 (15,1 ± 4,2 %), VIN2 в 16 (21,9 ± 4,8 %) и VIN3 в 25 (34,2 ± 5,5 %) случаях. Так, при VIN3, ассоциированной со склерозирующим лихеном (СЛ), удельный объем сосудов составил 0,1104 ± 0,0103. В высоко дифференцированной инвазивной плоскоклеточной карциноме у пациенток со СЛ этот показатель был статистически значимо больше – 0,1677 ± 0,0090 ($p < 0,001$). Количество клеток на 1 мм² стромы увеличивалось с уменьшением степени дифференцировки: при G1–1439 ± 56, при G2–1550 ± 74, и при G3–1729 ± 138. Среднее число клеток в поле зрения также возрастало: при G1–356 ± 05, при G2–396 ± 30, при G3–520 ± 35. Удельный объем лимфоцитов снижался с повышением злокачественности опухоли: G1–96,3 ± 2,1 %, G3–78,4 ± 3,9 %. Содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда увеличивалось: нейтрофилы G1–3,3 ± 0,5 %, G3–5,9 ± 0,2 %; макрофаги G1–2,6 ± 0,13 %, G3–4,8 ± 0,3 %. Удельный объем паренхимы при G1 составлял 0,3501 ± 0,0194, при G2–0,3711 ± 0,0203, и при G3–0,4030 ± 0,0219. Удельный объем стромы, напротив, снижался: G1–0,2052 ± 0,0218, G2–0,1650 ± 0,0206, G3–0,1477 ± 0,0198.

Заключение. Исследование показало значительное влияние степени дифференцировки рака вульвы на морфологические характеристики опухоли и сосудов микрогемодикуляторного русла, что может быть использовано для улучшения диагностических и лечебных подходов.

Ключевые слова:

рак вульвы, склерозирующий лихен, вульварная внутриэпителиальная неоплазия, патоморфология, патогистология

Для цитирования: Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С. Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 101-110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-8> EDN: JKNYUH

Для корреспонденции: Паршин Дмитрий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация
Адрес: 414000, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
E-mail: parshin.doc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания №14 от 07.02.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 03.10.2024; одобрена после рецензирования 05.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С., 2024

Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosus

O. V. Sovpel^{1,2}, A. V. Malik¹, Yu. I. Strelchenko², I. V. Sovpel^{1,2}, V. Yu. Mikhailichenko³, D. S. Parshin⁴✉

¹ G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

² M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

⁴ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

✉ parshin.doc@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To study the pathomorphological and pathophysiological characteristics of vulvar cancer associated with sclerosing lichen.

Patients and methods. The study included 73 patients who underwent examination and treatment at the G. V. Bondar Republican Cancer Center in the period from 2002 to 2019. We performed a comprehensive morphological study, including an assessment of the specific volume of microhemocirculatory vessels and cellular infiltrates.

Results. The tumor was most often localized in the area of the labia majora (57.5 %), with affected of the clitoris (12.3 %) and urethra (6.8 %), sometimes affecting both the labia minora and labia majora (23.3 %). Macroscopically, the infiltrative-edematous form predominates (63 %), followed by endophytic (20.6 %) and exophytic forms (16.4 %). In patients with invasive vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus, undifferentiated types of VIN are often detected: in 52 cases out of 73 observations (71.2 ± 5.3 %). VIN1 was noted in 11 (15.1 ± 4.2 %), VIN2 in 16 (21.9 ± 4.8 %) and VIN3 in 25 (34.2 ± 5.5 %) cases. Thus, in VIN3 associated with LS, the specific volume of vessels was on average 0.1104 ± 0.0103. In well-differentiated invasive squamous cell carcinoma in patients with LS, this indicator was statistically significantly higher – 0.1677 ± 0.0090 ($p < 0.001$). The number of cells per 1 mm² of stroma increased with decreasing differentiation degree: 1439 ± 56 in G1, 1550 ± 74 in G2, and 1729 ± 138 in G3. The average number of cells in the field of view also increased: 356 ± 05 in G1, 396 ± 30 in G2, and 520 ± 35 in G3. The specific volume of lymphocytes decreased with increasing tumor malignancy: G1–96.3 ± 2.1 %, G3–78.4 ± 3.9 %. The content of neutrophilic leukocytes and macrophage cells increased: neutrophils, G1–3.3 ± 0.5 %, G3–5.9 ± 0.2 %; macrophages, G1–2.6 ± 0.13 %, G3–4.8 ± 0.3 %. The specific volume of the parenchyma was 0.3501 ± 0.0194 in G1, 0.3711 ± 0.0203 in G2, and 0.4030 ± 0.0219 in G3. The specific volume of the stroma, on the contrary, decreased: G1–0.2052 ± 0.0218, G2–0.1650 ± 0.0206, G3–0.1477 ± 0.0198.

Conclusion. The study showed a significant impact of the degree of differentiation of vulvar cancer on the morphological characteristics of the tumor and vessels of the microhemocirculatory bed, which can be used to improve diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords:

vulvar cancer, lichen sclerosus, vulvar intraepithelial neoplasia, pathomorphology, pathohistology

For citation: Sovpel O. V., Malik A. V., Strelchenko Yu. I., Sovpel I. V., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S. Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosus. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 101-110. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-8> EDN: JKHYUH

For correspondence: Dmitry S. Parshin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of General Surgery with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Address: 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

E-mail: parshin.doc@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Compliance with ethical standards: The study was carried out in compliance with ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the DonGMU, the Russian Federation Ministry of Health (extract from the protocol of the meeting No. 14 dated 02/07/2023). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.03.2024; approved after reviewing 05.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак вульвы – одна из наиболее редко встречающихся злокачественных опухолей женских половых органов, распространенность которой составляет 4 % гинекологических злокачественных новообразований [1]. В 90 % наблюдений морфологически верифицируется плоскоклеточный рак, который разделяют на два клинико-патологических подтипа в зависимости от этиологии. Первый подтип связан с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), второй подтип ассоциирован со склерозирующим лишаем (лихеном) (СЛ) [2–4].

СЛ – хроническое воспалительное слизисто-кожное заболевание, поражающее генитальную и экстрагенитальную зону. Точная распространенность у женщин неизвестна: некоторые отчеты предполагают распространенность от 1: 300 до 1: 1000, также сообщается о распространенности 1,7 % в общей гинекологической практике [5]. СЛ чаще встречается после менопаузы (средний возраст постановки диагноза составляет от 52 до 60 лет) [6, 7]. Большинство исследователей предполагают аутоиммунную этиологию с генетической предрасположенностью [8, 9].

Онкогенный потенциал СЛ является предметом дискуссий. В отличие от более распространенных высокоградиентных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений вульвы, связанных с инфекцией ВПЧ и базалоидной плоскоклеточной карциномой вульвы, СЛ чаще связан с дифференцированной интраэпителиальной неоплазией вульвы, которая часто прогрессирует до ороговевающей базалоидной плоскоклеточной карциномы. Анализ всего генома показал генетические и эпигенетические доказательства клональной связи между лихеном, интраэпителиальной неоплазией вульвы и не связанной с ВПЧ плоскоклеточной карциномой вульвы. В частности, мутации с важным онкогенным потенциалом, такие как метилирование промотора TP53 и CDKN2A, были обнаружены в плоскоклеточной карциноме вульвы. Кроме того, как при СЛ, так и при плоскоклеточной карциноме вульвы наблюдалось снижение количества дендритных клеток (клеток Лангерганса), что указывает на возможное нарушение процессов иммунного распознавания, инициальных для развития иммунного ответа [10–13].

Детальный анализ патоморфологических и патогистологических характеристик опухолевого процесса может позволить выявить дополнительные признаки прогноза заболевания и способствовать разработке персонализированных методов диагностики и лечения рака вульвы.

Цель исследования: изучить патоморфологическую и патогистологическую характеристику рака вульвы, ассоциированного со СЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретро- и проспективное комплексное исследование были включены 73 пациентки, проходившие обследование и лечение в Республиканском онкологическом центре им. Г. В. Бондаря в период с 2002 по 2019 г. У всех пациентов рак вульвы был ассоциирован с хроническими воспалительными процессами и дистрофическими состояниями, объединенными в понятие «рак вульвы, ассоциированный со склерозирующим лихеном». Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания № 14 от 07.02.2023 г.).

Выполнено комплексное морфологическое исследование, включающее оценку удельного объема сосудов микрогемодикуляторного русла и клеточных инфильтратов. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Ткань заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме МПС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону, Вергоффом, толудиновым синим при pH 2,6 и 5,3, ставили ШИК-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой.

В основу морфометрического исследования положен точечный метод полей Глаголева. Определяли общий удельный объем клеток воспалительных инфильтратов; удельные объемы нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, лаброцитов. При проведении морфометрических исследований руководствовались основными принципами, изложенными в руководстве Г. Г. Автандилова [14].

Анализ изображения осуществлялся на универсальном микроскопе Hund H500 с телевизионной системой, соединенной с персональным компьютером OEM IBM PC/AT Pentium.

Морфологическое и морфометрическое исследование проведены на базе отдела патоморфологии ЦНИЛ Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

Статистический анализ

Для получения математических результатов были использованы программы Statistica 5.5 и MedStat v. 5.2, методы описательной статистики, для сравнения выборок использован U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых между собой выборок. Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоль чаще всего локализовалась в области больших половых губ (57,5 %), с вовлечением клитора (12,3 %) и мочеиспускательного канала (6,8 %), иногда поражая малые и большие половые губы (23,3 %). Макроскопически преобладает инфильтративно-отечная форма (63 %), затем эндофитная (20,6 %) и экзофитная форма (16,4 %).

Патоморфологический диагноз СЛ основан на выявлении атрофии эпидермиса, вакуольной дистрофии базальных кератиноцитов, потери эпидермальных выростов, гиперкератоза или акантоза и лимфоцитарной инфильтрации. Присутствует меланоз с пролиферацией меланоцитов в базальном, пара-базальном слое и дерме. В углублениях эпидермиса и устьях фолликулов наблюдается гиперкератоз и роговые пробки. В субэпидермальной зоне отмечаются отек, набухание, разрыхление коллагеновых волокон и гиалиноз. В дерме ниже зоны отека выявляются лимфоцитарные инфильтраты (рис. 1, табл. 1).

В эпидермисе преобладали атрофия, гиперплазия и дисплазия, вплоть до развития внутри-эпителиальной и инвазивной карциномы. В дерме

и строме опухоли доминировали пролиферативное воспаление. У больных с инвазивной карциномой вульвы, ассоциированной со СЛ, часто выявляются недифференцированные типы VIN – из 73 наблюдений в 52 случаях. Недифференцированные типы VIN характеризуются дезориентацией эпителиальной архитектуры и нарушением созревания кератиноцитов с клеточной атипией. При наличии очагов инвазии такие участки расценены как инвазивная карцинома. Отличительная характеристика инвазивного рака и VIN, ассоциированных со СЛ, – высокая плотность лимфоцитов по периферии роста и в ткани новообразования (рис. 2).

Независимо от степени дифференцировки инвазивной плоскоклеточной карциномы вульвы, ассоциированной со СЛ, показатели иммунных и воспалительных клеточных инфильтратов были высокими. С повышением злокачественности увеличивается количество иммунокомпетентных клеток на 1 мм² стромы. Разница между показателями G1 и G3 была статистически значимой ($p < 0,05$), что может быть показателем прогрессии опухоли (табл. 2).

При снижении степени дифференцировки рака вульвы (G1–G3) уменьшается удельный объем лим-

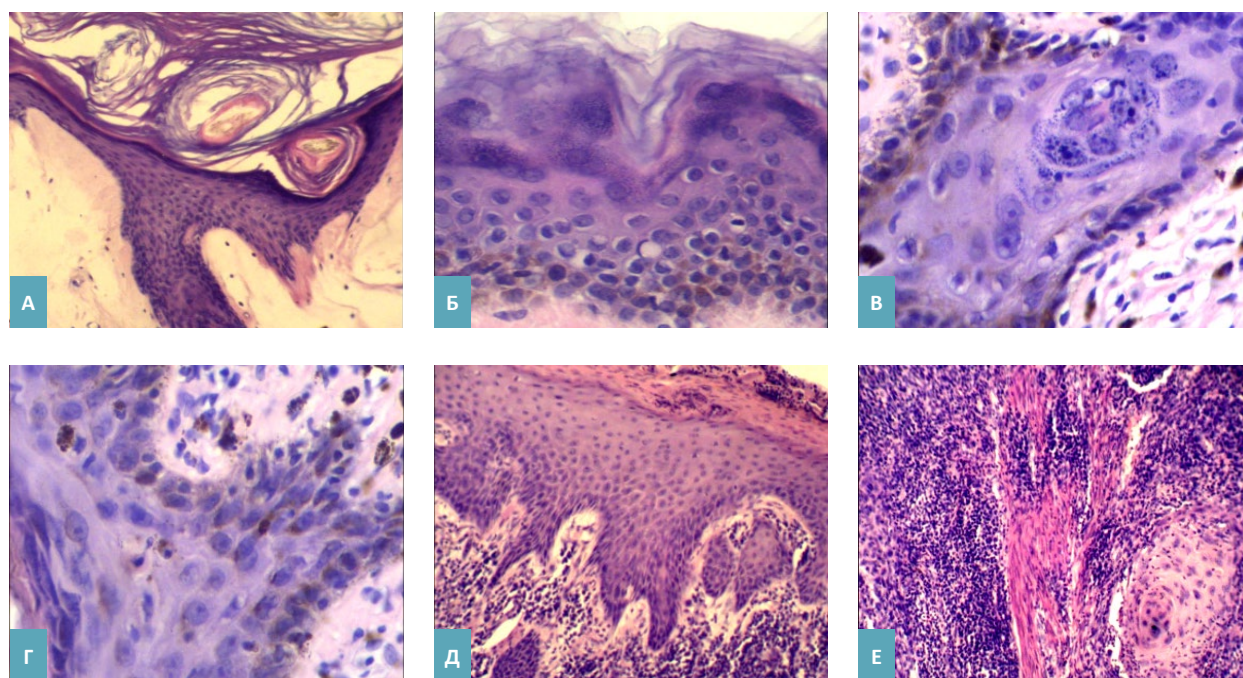


Рис. 1. Склерозирующий лихен: А – атрофия эпидермиса и гиперкератоз, формирование роговых кист; Б – дискератоз в клетках рогового слоя по типу «контагиозного моллюска»; В, Г – дисплазия клеток парабазаляльного слоя, увеличение количества меланоцитов; Д – выраженный акантоз и гиперкератоз, Е – обширные полосовидные инфильтраты. Окраска: А–Е – гематоксилином + эозином. Ув.: А–Г – $\times 400$, Д, Е – $\times 120$.

Fig. 1. Lichen sclerosus: А – epidermal atrophy and hyperkeratosis, formation of keratotic cysts; Б – dyskeratosis in the cells of the corneal layer in the form of "molluscum contagiosum"; В, Г – dysplasia of parabasal layer cells, increased number of melanocytes; Д – pronounced acanthosis and hyperkeratosis; Е – extensive strip-like infiltrates. Staining: А–Е – Hematoxylin & Eosin. Magnification: А–Г – $\times 400$, Д, Е – $\times 120$.

фоцитов и увеличивается содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда.

Показатель удельного объема сосудов микрогемокрикулярного русла может служить важным количественным дифференциально-диагностическим критерием между VIN 3 и инвазивной плоскоклеточной карциномой (рис. 3).

Таким образом, при VIN3, ассоциированной со СЛ, удельный объем сосудов статистически значимо снижался по сравнению с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой ($p \leq 0,001$). Количе-

ство клеток на 1 мм² стромы увеличивалось по мере снижения степени дифференцировки, как и среднее число клеток в поле зрения ($p \leq 0,05$).

При исследовании клеточного состава оказалось, что удельный объем лимфоцитов снижался с повышением злокачественности опухоли, а содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда увеличивалось ($p \leq 0,05$). Отмечено, что с повышением злокачественности опухоли удельный объем паренхимы увеличивался, а удельный объем стромы, напротив, снижался ($p \leq 0,05$).

Таблица 1. Морфометрические показатели паренхимы и стромы рака вульвы, ассоциированного с СЛ в зависимости от степени катаплазии			
Table 1. Morphometric parameters of parenchyma and stroma of vulvar cancer associated with LS depending on the degree of cataplasia			
Морфометрические показатели / Morphometric indicators	Инвазивная плоскоклеточная карцинома вульвы / Invasive squamous cell carcinoma of the vulva		
	G1 (n = 12)	G2 (n = 15)	G3 (n = 17)
Удельный объем паренхимы / Specific volume of parenchyma	0,3501 ± 0,0194 ¹	0,3711 ± 0,0203	0,4030 ± 0,0219 ¹
Удельный объем стромы / Specific volume of stroma	0,2052 ± 0,0218 ¹	0,1650 ± 0,0206	0,1477 ± 0,0198 ¹
Удельный объем сосудов / Specific volume of vessels	0,1677 ± 0,0090 ²	0,1422 ± 0,0128	0,1104 ± 0,0103 ²
Коэффициент васкуляризации / The coefficient of vascularization	0,3718 ± 0,0209	0,3831 ± 0,0179	0,3561 ± 0,0223
Удельный объем очагов некроза / Specific volume of necrotic foci	0,0401 ± 0,0133	0,0664 ± 0,0181	0,0941 ± 0,0139
Митотический индекс в ‰ / Mitotic index in ‰	15,01 ± 0,73	18,1,09 ± 0,85	20,04 ± 0,79
Апоптотический индекс в ‰ / The apoptotic index in ‰	6,10 ± 0,51	5,63 ± 0,71	6,31 ± 0,50

¹ – значения при $p \leq 0,05$ / values at $p \leq 0.05$;
² – значения при $p \leq 0,001$ / values at $p \leq 0.001$.

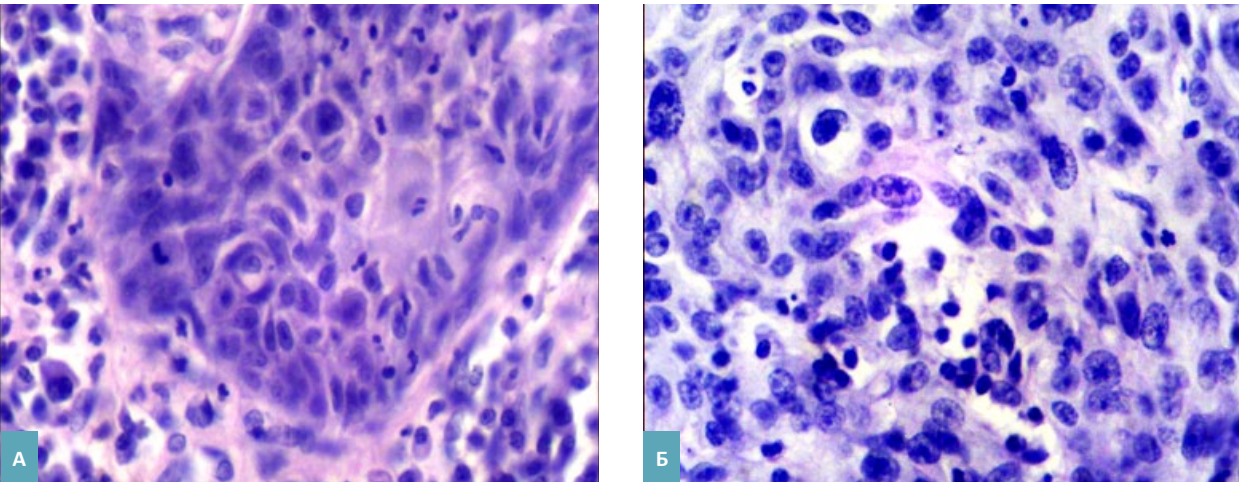


Рис. 2. Высокий удельный объем лимфоцитов по периферии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (А) и внутри ткани инвазивного рака вульвы (Б). Окраска гематоксилином + эозином, ув. ×400.

Fig. 2. High specific volume of lymphocytes at the periphery of severe vulvar intraepithelial neoplasia (A) and within the tissue of invasive vulvar cancer (B). Hematoxylin & Eosin staining, ×400.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическая оценка перитуморозных дерматозов и предшествующих поражений является сложной задачей и может привести к неправильной диагностике. Предыдущие исследования доказательно подтвердили, что дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN) может быть ошибочно диагностирована как СЛ и что сверхэкспрессия p53 может происходить как при доброкачественных, так и при неопластических состояниях [15].

Было установлено, что эпигенетические пути являются причиной или катализатором заболевания, в частности miR-155, downstream targets of ECM1, галектин-7, p53 и эпигенетические модификации CDKN2A [16].

Рецидивирующие варианты зародышевой линии в четырех генах были идентифицированы как вероятно пагубные для правильной функции белка в случаях СЛ. Гены с вариантами включают CD177 (активация нейтрофилов), CD200 (ингибиторный сигнал макрофагам), ANKRD18A (белок анкиринового повтора, эпигенетическая регуляция) и LATS2 (корепрессор

Таблица 2. Качественная и количественная характеристики клеточных инфильтратов в строме высоко-, умеренно-, и низкодифференцированного инвазивного плоскоклеточного рака вульвы, ассоциированной со СЛ
Table 2. Qualitative and quantitative characteristics of cellular infiltrates in the stroma of well, moderately, and poorly differentiated invasive squamous cell carcinoma of the vulva associated with lichen sclerosis

Наименование показателя / Parameter	Степень дифференцировки опухоли / The grade of tumor differentiation		
	G1, n = 20	G2, n = 24	G3, n = 29
Количество клеток на 1 мм ² / Number of cells per 1 mm ²	143,9 ± 5,6 ¹	155,0 ± 7,4 ¹	172,9 ± 13,8 ¹
Среднее число клеток в поле зрения / The average number of cells in the field of view	35,6 ± 0,5	39,6 ± 3,0	52,0 ± 3,5
Клеточный состав инфильтрата, % / Cellular composition of the infiltrate, %			
лимфоциты / lymphocytes	96,3 ± 2,1 ¹	92,8 ± 4,5	78,4 ± 3,9 ¹
плазмocyты / plasmacytes	0,11 ± 0,2	0,9 ± 0,4	3,2 ± 0,5
нейтрофилы / neutrophils	3,3 ± 0,5 ¹	4,3 ± 0,7	5,9 ± 0,2 ¹
макрофаги / macrophages	2,6 ± 0,13 ¹	4,6 ± 0,2	4,8 ± 0,3 ¹

¹ – значения при $p \leq 0,05$ / values at $p \leq 0.05$.

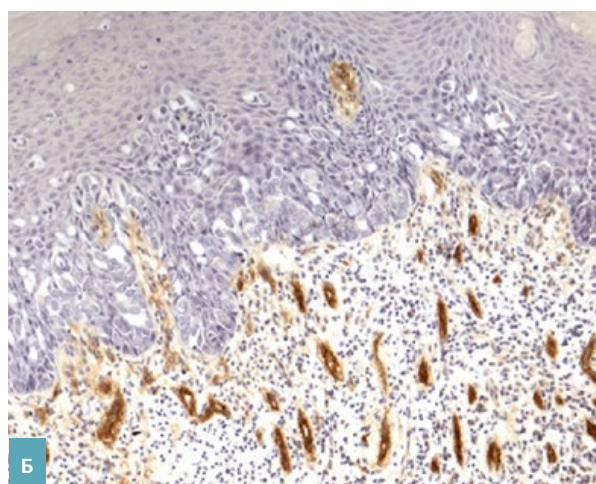
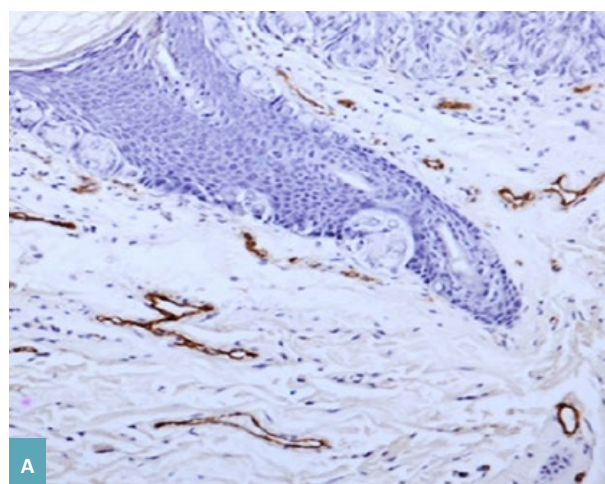


Рис. 3. Сосуды микрогемоциркуляторного русла: А – при вульварной внутриэпителиальной неоплазии тяжелой степени (VIN 3); Б – при высоко дифференцированной инвазивной плоскоклеточной карциноме со СЛ.

Fig. 3. Vessels of the microhemocirculatory bed: A – in case of severe vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3); Б – in case of well-differentiated invasive squamous cell carcinoma with LS.

сигнализации андрогенов). Хотя клиническое значение этих геномных изменений в настоящее время не определено, предыдущие исследования показывают, что активация нейтрофилов и ингибирование макрофагов могут быть связаны с гранулематозными и аутоиммунными заболеваниями, тогда как белок анкиринового повтора и сигнализация андрогенов корепрессора были связаны с активностью супрессоров опухолей. Будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении того, присутствуют ли эти сходства в других семьях с вульварным СЛ, чтобы лучше понять патофизиологию этого состояния и определить лечение [17].

Ряд исследований подчеркивает несколько «диагностических ловушек» при оценке образцов. Базалоидный вариант dVIN встречался в 21 % случаев рака и иногда был единственным присутствующим предшествующим поражением; признаками, позволяющими отличить его от регенеративного эрозивного красного плоского лишая, является паракератоз, минимальное утолщение эпителия, аномальные митотические фигуры и большая ядерная гиперхроматизация [18].

Гипертрофический вариант dVIN наблюдался в 14 % случаев и является имитатором гипертрофического СЛ; наличие атипичных ядер вдали от воспаленного дермоэпидермального соединения является основной отличительной характеристикой. Другой признак, который может вызвать диагностическую неясность, – это псевдоэпителиоматозная гиперплазия, доброкачественное плоскоклеточное пролиферативное состояние, которое встречается при СЛ и узловатой почесухе и гистопатологически напоминает плоскоклеточную карциному. Ошибочное принятие псевдоэпителиоматозной гиперплазии за плоскоклеточную карциному приводит к ненужному хирургическому вмешательству. Наконец, случаи СЛ с отеком, фиброзным или локализованным изменением коллагена могут быть неверно истолкованы как неспецифическая лихеноидная реакция [19].

Следует также отметить, что СЛ часто ассоциируется с другими иммунными расстройствами, такими как локализованная склеродермия, системный склероз, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет 1-го типа и гнездная алопеция [20]. В серии клинических наблюдений из 211 пациентов с подтвержденным СЛ у 29,9 % было заболевание

щитовидной железы, что намного выше, чем в общей популяции [21]. В другом клиническом исследовании состоящим из серии 472 пациентов с локализованной склеродермией СЛ встречался чаще, на что указывает отношение шансов 18,1 [22]. Распространенность псориаза у женщин с СЛ (7,5 %) выше, чем в общей популяции; таким образом, также была зарегистрирована возможная связь между СЛ и псориазом.

СЛ – это недостаточно изученный и зачастую неправильно диагностируемый дерматоз, при этом его патогенез до сих пор не полностью понятен. Позднее распознавание СЛ может изменить качество жизни и увеличить риск рака половых органов. Периодический контроль необходим для раннего выявления характерных осложнений. Хотя лазерная регенеративная терапия и более инновационные подходы с топическими JAK-ингибиторами являются многообещающими, сверхмощные топические кортикостероиды по-прежнему являются наиболее часто используемым лечением первой линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью инвазивной карциномы вульвы, ассоциированной со СЛ, является частое выявление недифференцированных типов VIN, которые характеризовались дезориентацией эпителиальной архитектуры и нарушением созревания кератиноцитов с клеточной атипией. Отличительной характеристикой инвазивного рака и VIN, ассоциированных со СЛ, являлась высокая плотность лимфоцитов по периферии роста и в ткани новообразования, причем, с увеличением злокачественности она увеличивалась. И наоборот, при снижении степени дифференцировки рака вульвы (G1–G3) уменьшался удельный объем лимфоцитов и увеличивалось содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда. Примечательно, что при VIN3, ассоциированным со СЛ, удельный объем сосудов опухоли статистически значимо снижался по сравнению с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой. Исследование показало значительное влияние степени дифференцировки рака вульвы на морфологические характеристики опухоли и сосудов микрогемокрикулярного русла, что может быть использовано для улучшения диагностических и лечебных подходов.

Список источников

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Дата обращения: 10.11.2024.
2. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
3. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>

4. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
5. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosis or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis.* 2022 Jul 1;26(3):250–257. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000673>
6. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015 Mar 20;7:305–313. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s68979>
7. Адамян Л. В., Котова Е. Г., Протасова А. Э., Пивазян Л. Г., Папанова Е. К. Современная оперативная гериатрическая гинекология. Проблемы репродукции. 2024;30(1):10–25. <https://doi.org/10.17116/repro20243001110>
8. Mitra S, Sharma MK, Kaur I, Khurana R, Modi KB, Narang R, et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res.* 2018 Jan 9;10:61–68. <https://doi.org/10.2147/cmar.s143316>
9. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, Angleitner L, Barinoff J, Beckmann MW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No.032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019 Oct;79(10):1060–1078. <https://doi.org/10.1055/a-0919-4959>
10. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Jan;15(1):121–128. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0009>
11. Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 May;40(5):1217–1225. <https://doi.org/10.1111/jog.12352>
12. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer.* 2011 Oct 25;105(9):1279–1287. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.407>
13. Гребенкин Е. В., Кондрашова Л. М., Untesco М., Епишкина А. А., Кещьян К. С. Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища – редкий клинический случай. Вопросы онкологии. 2024;70(1):119–122. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-1225>
14. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Букинист; 1990, 384 с.
15. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosis: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int.* 2020 Apr 21;2020:7480754. <https://doi.org/10.1155/2020/7480754>
16. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosis: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci.* 2019 Jun 2;15(7):1429–1439. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34613>
17. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppe ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosis Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Jul;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000482>
18. Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Apr;22(2):159–165. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000384>
19. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2016 Sep;142(3):420–426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.06.019>
20. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008 Nov;144(11):1432–1435. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.11.1432>
21. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med.* 2007 Jan;52(1):28–30.
22. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1157–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.003>

References

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Accessed: 10.11.2024.
2. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
3. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>
4. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
5. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosis or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis.* 2022 Jul 1;26(3):250–257. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000673>

6. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015 Mar 20;7:305–313. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s68979>
7. Adamyan LV, Kotova EG, Protasova AE, Pivazyayn LG, Papanova EK. Modern operative gynecology in geriatric patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(1):10–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243001110>
8. Mitra S, Sharma MK, Kaur I, Khurana R, Modi KB, Narang R, et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res*. 2018 Jan 9;10:61–68. <https://doi.org/10.2147/cmar.s143316>
9. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, Angleitner L, Barinoff J, Beckmann MW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No.032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Oct;79(10):1060–1078. <https://doi.org/10.1055/a-0919-4959>
10. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121–128. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0009>
11. Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1217–1225. <https://doi.org/10.1111/jog.12352>
12. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1279–1287. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.407>
13. Grebenkin EV, Kondrashova LM, Untesco M, Epishkina AA, Keshchyan KS. Adenosquamous carcinoma in the epithelial inclusion cyst of the vagina – a rare clinical case report. *Problems in Oncology*. 2024;70(1):119–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-1225>
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow: «Bukinist» Publ., 1990, 384 p. (In Russ.).
15. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020 Apr 21;2020:7480754. <https://doi.org/10.1155/2020/7480754>
16. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019 Jun 2;15(7):1429–1439. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34613>
17. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppe ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jul;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000482>
18. Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Apr;22(2):159–165. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000384>
19. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):420–426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.06.019>
20. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1432–1435. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.11.1432>
21. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 2007 Jan;52(1):28–30.
22. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1157–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.003>

Информация об авторах:

Совпель Олег Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г. В. Бондаря ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; заведующий отделением онкохирургии № 6 Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, SPIN: 2862-6648, AuthorID: 1137259, Scopus Author ID: 55761617800

Малик Александр Владимирович – врач гинекологического отделения Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6316-7364>

Стрельченко Юрий Игоревич – д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3154-5509>, SPIN: 4891-6898, AuthorID: 793795, Web of Science Researcher ID: JMC-8009-2023

Совпель Игорь Владимирович – д.м.н., доцент кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г. В. Бондаря ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; заведующий операционным отделением Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Михайличенко Вячеслав Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>, SPIN: 4006-8664, AuthorID: 732294, Scopus Author ID: 57189299565, Web of Science Researcher ID: 0-6558-2014

Паршин Дмитрий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Information about authors:

Oleg V. Sovpel – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Professor at the Department of Oncology and Radiology named after Academician G. V. Bondar, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation; Head of the Oncosurgery Department No. 6 of the G. V. Bondar Republican Oncological Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, SPIN: 2862-6648, AuthorID: 1137259, Scopus Author ID: 55761617800

Aleksandr V. Malik – MD, physician at the Gynecological Department of the G. V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6316-7364>

Yuriy I. Strelchenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Professor at the Pathophysiology Department, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3154-5509>, SPIN: 4891-6898, AuthorID: 793795, Web of Science Researcher ID: JMC-8009-2023

Igor V. Sovpel – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of Oncology and Radiology named after Academician G. V. Bondar, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic; Head of the Operating Department of the G. V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Head of the General Surgery, Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine Department, S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Dmitriy S. Parshin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of General Surgery with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Участие авторов:

Совпель О. В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;

Малик А. В. – сбор, анализ, интерпретация данных;

Стрельченко Ю. И. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование;

Совпель И. В. – сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование;

Михайличенко В. Ю. – внесение принципиальных позиций в концепцию исследования, доработка текста;

Паршин Д. С. – формирование и работа со списком литературы, редактирование, подготовка текста к публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Sovpel O. V. – concept and design of the study, data collection and analysis, writing;

Malik A. V. – data collection, analysis, interpretation;

Strelchenko Yu. I. – concept and design of the study, data collection, analysis, interpretation, editing;

Sovpel I. V. – data collection, analysis, interpretation, editing;

Mikhailichenko V. Yu. – introducing fundamental positions into the concept of the study, finalizing the text;

Parshin D. S. – arrangement of the reference list, editing and preparing the text for publication.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Капсульная контрактура после выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы

С. В. Петросянц^{1✉}, Д. В. Иванов²

¹ Центр инновационной медицины «Damas Medical Center», г. Москва, Российская Федерация

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

✉ samuel.md@yandex.ru

Аннотация

Реконструктивная хирургия молочной железы, в том числе с использованием силиконовых эндопротезов после мастэктомии, является неотъемлемой частью комплексного лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Одним из серьезных отдаленных осложнений реконструктивных операций является капсульная контрактура (КК).

Цель исследования. Анализ данных мировых исследований, посвященных этиопатогенезу дефектов перипротезной капсулы (ППК) и возможностям снижения риска развития КК после реконструктивных операций на молочной железе.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился по базам данным PubMed, eLibrary, Cyberleninka за 2015–2024 гг. Ключевые слова для поиска: «breast reconstruction» (реконструкция молочной железы), «capsular contracture» (капсульная контрактура), «radiation therapy» (лучевая терапия), «polyurethane» (полиуретан), «breast implant» (эндопротез молочной железы), «mesh implant» (сетчатый имплант). Использованы оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры.

Результаты. Точная этиология развития КК до сих пор не установлена. Основным патогенетическим механизмом развития КК является хроническое воспаление с последующим формированием капсульного фиброза. Лучевая терапия существенно увеличивает риск развития КК вследствие развития фибротических изменений не только в ППК, но и возникновения фиброза большой грудной мышцы. Частота КК выше при использовании адъювантной лучевой терапии по сравнению с неoadъювантной или отсутствием лучевой терапии, а также при «dual-plane» реконструкции в сравнении с препекторальным размещением эндопротеза. Использование полиуретанового эндопротеза при одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы существенно снижает риск развития КК в случае адъювантной лучевой терапии, в сравнении с текстурированными эндопротезами. Одним из способов снижения риска возникновения КК при одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы является установка сетчатых имплантатов, что способствует аугментации покровных тканей и улучшению стабильности положения эндопротеза молочной железы в условиях тканевого дефицита.

Заключение. Одномоментная препекторальная реконструкция молочной железы на основе полиуретанового эндопротеза и сетчатых имплантатов может рассматриваться как перспективная методика для снижения риска развития КК. Наблюдается положительная тенденция в отношении снижения риска развития КК на фоне адъювантной лучевой терапии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение методов уменьшения риска развития КК.

Ключевые слова:

рак молочной железы, реконструкция молочной железы, капсульная контрактура, силиконовый эндопротез, лучевая терапия

Для цитирования: Петросянц С. В., Иванов Д. В. Капсульная контрактура после выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 111–126. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-9> EDN: LFGECX

Для корреспонденции: Петросянц Самвел Владимирович – врач-пластический хирург, врач-хирург Центра инновационной медицины «Damas Medical Center», г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115035, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовническая, д. 39/13
E-mail: samuel.md@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 01.10.2024; одобрена после рецензирования 28.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

Capsular contracture after performing reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer

S. V. Petrosyants^{1✉}, D. V. Ivanov²

¹ Center of Innovative Medicine "Damas Medical Center", Moscow, Russian Federation

² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

✉ samuel.md@yandex.ru

Abstract

Reconstructive breast surgery, including the use of silicone endoprosthesis after radical mastectomy, is an integral part of the comprehensive treatment of breast cancer patients. One of the serious long-term complications of reconstructive surgery is capsular contracture (CC).

Purpose of the study. To analyze the literature data on the etiopathogenesis of periprosthetic capsule (PC) defects and the possibilities of reducing the risk of CC after breast reconstructive surgery.

Materials and methods. The literature was searched using PubMed, eLibrary, Cyberleninka databases. The following keywords were used: "breast reconstruction", "capsular contracture", "radiation therapy", "polyurethane", "breast implant", "mesh implant". Original studies, meta-analyses, randomized controlled trials and systematic reviews were used.

Results. The exact etiology of the development of CC has not yet been established. The main pathogenetic mechanism of CC development is chronic inflammation followed by the formation of capsular fibrosis. Radiation therapy significantly increases the risk of developing CC due to the development of fibrotic changes not only in the PC, but also the occurrence of fibrosis of the pectoralis major muscle. The frequency of CC is higher when using adjuvant radiation therapy, compared with neoadjuvant or no radiation therapy, as well as with dual-plane reconstruction compared with pre-pectoral placement of the endoprosthesis. The use of a polyurethane endoprosthesis in simultaneous pre-pectoral breast reconstruction significantly reduces the risk of developing CC in the case of adjuvant radiation therapy, in comparison with textured endoprosthesis. One of the ways to reduce the risk of developing CC in breast cancer can be considered the installation of mesh implants, which contributes to the augmentation of the integumentary tissues and improves the stability of the breast endoprosthesis in conditions of tissue deficiency.

Conclusion. Simultaneous pre-pectoral breast reconstruction based on polyurethane endoprosthesis and mesh implants can be considered as a promising technique for reducing the risk of developing CC. There is a positive trend towards reducing the risk of developing CC against the background of adjuvant radiation therapy. Further research is needed related to the reduction of the risk of developing CC.

Keywords:

breast cancer, breast reconstruction, capsular contracture, silicone endoprosthesis, radiation therapy

For citation: Petrosyants S. V., Ivanov D. V. Capsular contracture after performing reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 111-126. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-9> EDN: LFGECX

For correspondence: Samuel V. Petrosyants – MD, plastic surgeon at the Center of Innovative Medicine "Damas Medical Center", Moscow, Russian Federation
Address: 39/13 Sadovnicheskaya str., Moscow, 115035, Russian Federation
E-mail: samuel.md@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 01.10.2024; approved after reviewing 28.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин не только в России, но в мире. Согласно статистическим данным, заболеваемость РМЖ и уровень смертности, связанный с этой болезнью, постоянно растут [1]. Лечение РМЖ является комплексным и включает оперативное вмешательство, полихимиотерапию, таргетную терапию, лучевую и антигормональную терапию. Однако хирургический метод лечения до сих пор остается одним из основных. Удаление молочной железы после радикального лечения значительно ухудшает качество жизни и оказывает серьезное воздействие на психологическое состояние, а также социальные и семейные аспекты жизни пациентов. Реконструкция молочных желез является одним из важных этапов при проведении комплексного лечения у больных РМЖ, который позволяет обеспечить медицинскую, психологическую и социальную реабилитацию у данной группы больных [2]. Наиболее распространенными способами воссоздания формы молочной железы являются реконструктивные операции с использованием силиконовых эндопротезов. Установка силиконового эндопротеза неизбежно влечет за собой реакцию соединительной ткани, в виде формирования перипротезной капсулы (ППК) – вариант взаимодействия организма и инородного тела.

Цель исследования: анализ данных мировых исследований, посвященных этиопатогенезу дефектов ППК и возможностям снижения риска развития капсульной контрактуры (КК) после реконструктивных операций на молочной железе и лучевой терапии.

Поиск литературы проводился по базам данным PubMed, eLibrary, Cyberleninka за 2015–2024 гг. по следующим ключевым словам: «breast reconstruction» (реконструкция молочной железы), «capsular contracture» (капсульная контрактура), «radiation therapy» (лучевая терапия), «polyurethane» (полиуретан), «breast implant» (эндопротез молочной железы), «mesh implant» (сетчатый имплант). Были отобраны полнотекстовые варианты оригинальных исследований, метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров. Публикации, посвященные реконструкциям с использованием перемещенных лоскутов, не рассматривались.

Этиология

В соответствии с определением Eisenmann-Klein M. (1999) КК представляет собой уплотнение ППК с утолщением ее фиброзного компонента. КК является тяжелым отдаленным осложнением после нелоскутных реконструкций с использованием сили-

коновых эндопротезов, при этом КК III–IV степени по классификации J. L. Baker является наиболее частым в отношении манифестации заболевания [3–6].

По классификации Baker J. L. I степень представляет собой мягкую молочную железу с характерным естественным видом, а установленный эндопротез практически незаметен. ППК в данном случае тонкая и эластичная, при пальпации не ощутима. При II степени форма молочной железы на вид не изменена, однако эндопротез и капсула вокруг него уплотнены, ощущаются при пальпации. Толщина ППК по данным ультразвукового исследования (УЗИ) составляет в среднем 1,14 мм. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) толщина ППК составляет для I степени от 1,1 до 1,2 мм, для II степени – от 1,2 до 1,34 мм [7, 8]. III степень включает выраженное искажение реконструированной молочной железы, при пальпации определяются уплотненные контуры эндопротеза. Эндопротез может иметь аномально шаровидную форму. С морфологической точки зрения КК III степени характеризуется наличием гигантских клеток во внутреннем слое капсулы в отличие от второй степени КК. IV степень представляет собой твердую и болезненную грудь с явно отмечаемой деформацией. Морфология капсулы при данной степени характеризуется воспалительными элементами с обильной васкуляризацией и гранулемами. Толщина перипротезной капсулы для III и IV степеней по данным УЗИ в среднем составляет 2,39 мм. По данным МРТ толщина капсулы для III степени варьируется от 1,3 мм до 1,4 мм, для IV – от 1,5 до 2,63 мм [7, 8].

Степень реактивности окружающих мягких тканей в отношении инородного тела и последующего формирования фиброза вокруг капсулы зависит от нескольких факторов: 1) плоскость установки эндопротеза, 2) оперативный доступ, 3) тип имплантата, 4) воздействие лучевой терапии (ЛТ).

В настоящий момент не установлена этиология КК и продолжается обсуждение возможных причин ее возникновения. В научном сообществе есть мнение о том, что КК возникает вследствие воспалительной реакции, а провоцирующие агенты, запускающие воспалительный каскад, в свою очередь являются многофакторными и труднопрогнозируемыми [6].

ППК формируется в результате воспалительной реакции организма на инородное тело и проходит несколько стадий развития: 1) контакт и взаимодействие инородного материала с тканями и кровью, 2) образование поверхностного временного матрикса, 3) фаза острого воспаления, 4) фаза хронического воспаления, 5) образование гигантских клеток инородных тел (клетки Пирогова – Лангханса), 6) формирование фиброзной капсулы.

Морфология сформированной капсулы была описана в исследовании de Bakker E. и соавт. [9] с выделением 3 слоев: 1) внутренний клеточный слой фибробластов, Т-клеток и макрофагов. Данный слой образует псевдоэпителиальную выстилку, в связи с чем в современной литературе именуется как синовиальная метаплазия; 2) средний слой васкуляризированной рыхлой волокнистой соединительной ткани; 3) внешний слой сосудов и плотной волокнистой соединительной ткани с коллагеновыми волокнами, что совпадает с описанием морфологии Scarra С. и соавт. [10]. Длительное воздействие внешних факторов, провоцирующих воспаление, приводит к формированию капсульного фиброза, или КК [11–14]. Отметим, что гистология КК отличается в зависимости от степени по классификации Baker J. L. выраженностью внешних плотных слоев [9].

Некоторые авторы в своих исследованиях сообщают о довольно частом возникновении КК после реконструкции молочной железы [15, 16]. Так, частота развития КК III и IV степени по классификации Baker J. L. при первичной реконструкции составляет 20 %, а при ревизионной – 30 %. Частота встречаемости КК варьирует от 9,8 до 11,8 %, при этом вероятность возникновения КК различна при применении лучевой терапии [3, 17–20], поскольку лучевой компонент лечения является одним из факторов риска усиления формирования капсульного фиброза [16, 21].

Согласно данным Hansen T. С. и соавт., экспрессия гена Thy1 (CD90) в фибробластах, отвечающего за формирование рубцовой ткани, увеличивается под воздействием радиации, что приводит к формированию КК у пациентов, прошедших лучевую терапию после мастэктомии [22]. В исследовании представлен эксперимент *in vitro* по ингибированию данного гена при помощи салиномицина, которое привело к снижению в фибробластах уровня α SMA (α -гладкомышечный актин) на 65 % и коллагена на 92 %, а также уменьшало образование миофибробластов. Утверждается, что блокада Thy1 *in vivo* приводит к снижению продукции соединительнотканного компонента матрикса и нарушению трансформации фибробластов в миофибробласты. Салиномицин также обладает противомикробной активностью [23, 24]. Однако клинических исследований в данном направлении не представлено в мировой научной литературе.

При реконструкции молочной железы возникает риск инфицирования области хирургического вмешательства, что повышает вероятность формирования КК согласно теории патологической биопленки [6, 21, 25, 26]. Бактериальная инфекция, провоцирующая образование биопленки вокруг эндопротеза, создает стойкое воспаление. Назначение

антибиотиков за 60 мин до операции снижает риск инфекции в послеоперационном периоде, а следовательно, и вероятность возникновения КК [23]. Также, согласно современным исследованиям, ирригация имплантата и его ложа антимикробными препаратами или повидон-йодом в значительной степени снижает частоту возникновения инфекций области хирургического вмешательства, инфицирования эндопротеза и, как следствие, снижают риск формирования КК [27, 28]. Однако в настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации по применению определенного антимикробного препарата для ирригации эндопротеза. Согласно исследованию Ngaage L. M. и соавт., повидон-йод приводит к снижению бактериальной нагрузки устойчивыми к метицилину исследуемыми штаммами *S. aureus* и *S. epidermidis* в 10^4 – 10^5 раз [29]. Таким образом, можно сделать вывод, что применение повидон-йода является оптимальным из-за его низкой гепатотоксичности и эффективности для предотвращения инфицирования эндопротеза и, как следствие, формирования КК.

В ряде источников сообщается об эффективном и безопасном по профилю побочных эффектов применении монтелукаста (в сравнении с зафирлукастом) для профилактики развития КК [30, 31]. Авторы представляют сведения об исследовании гетерогенной группы пациентов с абсолютно различными исходными ситуациями (общее состояние здоровья, сопутствующая патология, особенности локального статуса). В исследования включены пациенты, перенесшие эстетическую аугментацию молочных желез, мастопексии, реэндопротезирования и реконструкции молочных желез с использованием имплантатов. Включенные в данный метаанализ источники представлены в основном когортными исследованиями и лишь двумя рандомизированными контролируемые исследованиями. Таким образом, в настоящий момент нельзя сделать вывод о достоверной эффективности применения блокаторов лейкотриеновых рецепторов в отношении профилактики развития КК.

Техники реконструктивных операций

В зависимости от методики проведения реконструкции молочной железы могут быть одномоментные, двухэтапные и отсроченные. Одномоментные реконструкции молочной железы представляют собой установку эндопротеза сразу после мастэктомии. Двухэтапные включают в себя установку тканевого экспандера на первом этапе, с последующей заменой на силиконовый эндопротез на втором этапе. Отсроченные проводятся в два этапа – сначала производится мастэктомия, а через некоторое время после лучевой терапии устанавливается силиконо-

вый эндопротез молочной железы. В зависимости от плоскости установки эндопротеза выделяют препекторальную, субпекторальную и «dual-plane» или двуплоскостную локализацию эндопротеза. Субпекторальное размещение, именуемое в иностранной литературе как тотальное субмускулярное, подразумевает расположение эндопротеза полностью под большой грудной мышцей, в то время как «dual-plane» предполагает расположение эндопротеза верхней частью под мышцей, а нижней частью под кожей. Препекторальное размещение эндопротеза характеризуется его месторасположением в одноименном пространстве над большой грудной мышцей непосредственно под кожей.

Учитывая локальный тканевой дефицит после радикального этапа хирургического лечения РМЖ с использованием определенных методик мастэктомии, актуальным для обсуждения вопросом в онкопластической хирургии является использование аллогенных материалов для укрепления стенок ложа силиконового эндопротеза с целью минимизации возможных осложнений реконструктивного этапа.

Сетки, или сетчатые имплантаты, для реконструкции делятся на 2 основные категории. Биологический вариант, называется ацеллюлярным дермальным матриксом (АДМ) и формируется из тканей животных. Второй вид сеток – синтетические имплантаты делятся на резорбируемый тип и нерезорбируемый, что зависит от способности материала сетки к деградации [32, 33]. Синтетический сетчатый имплантат, также как и биологический, предназначен для надежного укрытия эндопротеза в случае тканевого дефицита [34].

АДМ играет важную роль в предотвращении образования КК. Капсула, прилегающая к АДМ, по сравнению с капсулой, прилегающей к большой грудной мышце, демонстрирует значительно меньшее воспаление и количество клеток в ППК [35, 36]. Некоторые авторы утверждают, что АДМ ингибирует формирование КК посредством двух механизмов: 1) нарушение взаимодействия клеток и медиаторов воспаления окружающих тканей с поверхностью имплантата, тем самым нивелируя постоянное воспаление; 2) препятствие сокращению капсульной ткани, уменьшая возможность возникновения контрактуры [36–38]. Liu J. и соавт. отмечают, что использование АДМ способствует формированию более тонкой ППК, снижая риск КК [39]. В исследовании Wagner R. D. и соавт. продемонстрировано, что частота КК III–IV степени по классификации Baker J. L. при использовании АДМ для пациентов с препекторальным размещением эндопротеза составляет 2,3 %, а без АДМ и любого дополнительного покрытия – 12,4 % [40]. В исследовании Bassetto F. и соавт. приводятся данные отно-

сительно частоты возникновения КК в контрольной группе, включающей 25 пациенток без использования АДМ, и в группе с использованием АДМ из 17 пациенток [41]. Частота формирования КК в контрольной группе составила 22,7 %, в группе с АДМ – 11,7 %. Вероятно, помимо положительного воздействия на формирование ППК, АДМ фактически способствует увеличению объема покровных тканей и улучшению стабильности положения эндопротеза молочной железы, что может вносить непосредственный вклад в снижение риска развития КК. Однако стоит отметить, что использование АДМ увеличивает риск серомы, инфекции ложа эндопротеза и стоимость процедуры [5, 42, 43].

В сетевом метаанализе и систематическом обзоре Choi Y. S. и соавт. при анализе 603 исследований отмечают, что использование нерассасывающихся сетчатых имплантатов имеет аналогичную частоту осложнений, в том числе вероятность возникновения КК [33]. Однако использование рассасывающихся синтетических имплантатов дает меньшую частоту инфицирования, серомы и КК. Тем не менее, Hansson E. и соавт. при рандомизированном контролируемом исследовании пришли к выводу, что частота формирования КК сопоставима как при использовании АДМ, так и сетчатых имплантатов и не имеет достоверных различий [44].

В обзоре Джабраилова Д. Ш. и соавт. было рассмотрено применение твердой мозговой оболочки в качестве аллоимплантата для укрытия эндопротеза [45]. В немногочисленных исследованиях упоминаются высокие показатели бисовместимости и биоинтеграции у аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки [19]. Авторы исследования, которое включало 164 пациентки с выполненными подкожной или кожесохраняющей мастэктомией с одномоментной реконструкцией, разделенных на группу с применением твердой мозговой оболочки ($n = 83$) и группу с применением сетчатого имплантата ($n = 81$), сообщают об отсутствии статистической значимости различий в эстетическом результате в зависимости от покрытия эндопротеза (полиуретновый или текстурированный эндопротез) и его размещения (препекторально или субпекторально). В исследовании подтверждаются выводы о статистически значимом ухудшении показателей опросника Breast-Q, измеряющего эстетические результаты и показатели удовлетворенности оперативными вмешательствами на молочной железе, а также отмечается повышение частоты КК III–IV степени (8,6 против 32,6 %, $p < 0,001$) при проведении лучевой терапии. На момент написания данного обзора авторами не было найдено дополнительных публикаций по ключевым словам «использование твердой мозговой оболочки для

реконструкции молочной железы» (*dura mater for breast reconstruction*), что подчеркивает необходимость дальнейшего исследования этого материала, его свойств и возможностей для применения.

Влияние лучевой терапии

Проведение лучевой терапии является одним из основных этапов терапевтического лечения РМЖ. Изучение ее влияния на хирургический этап лечения, различные методики реконструкции и возможные осложнения после реконструктивного этапа имеет высокую актуальность в онкопластической хирургии.

Du F. и соавт. представили анализ данных с включением 22 исследований (6964 пациенток) с достоверным подтверждением факта увеличения вероятности развития КК после одномоментных операций с применением лучевой терапии в сравнении с группой без ее применения (17,01 против 3,30 %) [46]. В метаанализе, проведенном Ricci J. A. и соавт., исследователи сообщают о независимости сроков проведения лучевой терапии при двухэтапной реконструкции молочной железы в отношении существенного повышения риска развития КК [47]. При применении лучевой терапии на этапе тканевой экспансии частота КК составила 24,5 %, а после установки эндопротеза – 49,4 %. В данном исследовании лучевая терапия применялась у 1479 пациенток (63 %) на этапе тканевой экспансии и у 869 (37 %) – после замены экспандера на эндопротез.

В исследовании Бересток Т. С. и соавт. также сравнивается частота развития КК у пациенток с одномоментной и двухэтапной препекторальной реконструкцией в зависимости от срока проведения лучевой терапии [5]. Клинически значимая, по мнению авторов, КК III–IV степени наиболее часто развивалась в группах с применением лучевой терапии. При двухэтапной реконструкции молочной железы с последующей лучевой терапией КК III–IV степени имела частоту встречаемости 11 %, а без ЛТ – 4,4 %. При одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы частота КК III–IV степени в подгруппе с лучевой терапией составила 9,5 %, в подгруппе без лучевой терапии – 5,1 %. Авторы отмечают наиболее длительный период развития КК в группе двухэтапной реконструкции молочной железы в связи с наличием на одном из этапов капсулэктомии (капсулотомии). При сравнительном анализе частоты КК у групп с двухэтапной и одномоментной препекторальной техниками статистически значимой разницы не получено ($p \geq 0,05$), однако внутри групп частота развития КК III–IV степени достоверно выше при использовании лучевой терапии в каждой группе ($p < 0,001$). Сравнивая влияние покрытия эндопротеза на формирование КК, авторы отмечают, что в обеих группах

с двухэтапном и одномоментной препекторальными техниками реконструкции использовались как текстурированные, так и полиуретановые эндопротезы. Тем не менее, при двухэтапной методике реконструкции КК возникала чаще при использовании полиуретанового эндопротеза: 30,8 и 24,3 %. Однако в группе с одномоментной препекторальной реконструкцией КК формировалась с большей частотой при использовании текстурированного эндопротеза: 32 и 26 % соответственно. Авторы отмечают, что достоверно значимой разницы между двумя поверхностями эндопротезов и развитием осложнений в обеих группах не выявлено ($p \geq 0,05$).

Размещение, технические особенности и выбор эндопротеза

Размещение эндопротеза в определенном ложе в процессе реконструкции молочной железы имеет особое влияние на формирование эстетических результатов, вероятность осложнений, в том числе КК, а также на качество жизни и удовлетворенность пациенток.

В исследовании Plachinski S. J. и соавт. сравнивалась частота формирования КК в группах с применением «dual-plane» и препекторальной техник. Исследование включало 186 пациенток, среди которых у 83 проводилась препекторальная установка эндопротеза, у 103 – «dual-plane» методика. В результате было установлено, что частота формирования КК в препекторальной составила 30,1 и 29,1 % соответственно [48]. Однако в мировой литературе имеются данные о меньшей встречаемости КК при препекторальной установке эндопротеза по сравнению с субпекторальной или «dual-plane» установкой силиконового эндопротеза. Так, Sobti N. и соавт. в своем исследовании, которое включало 47 пациенток, перенесших двустороннюю ($n = 34$) и одностороннюю ($n = 13$) мастэктомию и прошедших неоадьювантную и адьювантную лучевую терапию, представляют данные о формировании КК после одномоментной реконструкции с корреляцией контроля времени лучевой терапии и выбора места размещения эндопротеза в сочетании с использованием ацеллюлярного дермального матрикса. Частота формирования КК достоверно выше в случае выбора одномоментной «dual-plane»-реконструкцией молочной железы – 51,8 % в сравнении с одномоментной препекторальной реконструкцией – 30,0 %. В этом же исследовании отмечается, что частота общих осложнений (гематома, инфекция, с последующей эксплантацией) достоверно больше при одномоментной dual-plane-реконструкции молочной железы [49]. Эти наблюдения соответствуют патоморфологическому описанию, представленному Safran T. и со-

авт., которое включает особенности асептического перипротезного воспаления в зависимости от тканей окружающих эндопротез [6]. Данный результат сохраняется при контроле времени проведения лучевой терапии, что позволяет сделать вывод о низкой частоте формирования КК после одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы в сравнении с одномоментной «dual-plane»-реконструкцией. Вышеуказанные факты основываются на данных о частоте образования КК при следующих условиях: 1) в группе неoadъювантной лучевой терапии ($n = 11$) после одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы – 12,5 %, а после одномоментной «dual-plane»-реконструкции молочной железы – 64,3 %; 2) в группе адъювантной лучевой терапии ($n = 36$) – 34,4 %, после одномоментной «dual-plane»-реконструкции молочной железы – 50,0 %.

Sinnott C. J. и соавт. в исследовании 274 пациентов отмечают, что при препекторальной установке эндопротеза с использованием адъювантной лучевой терапии частота КК составила 16,1 %, а у пациенток без ее проведения – 3,5 %, в то время как в группе из 100 пациенток с «dual-plane» размещением эндопротеза с проведением адъювантной лучевой терапии – 52,2 %, а без нее – 2,9 % [50]. В обеих группах, как при одномоментной dual-plane-реконструкции молочной железы, так и при одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы использовался АДМ. Из четырех групп с препекторальным размещением эндопротеза и «dual-plane» наблюдается более высокая частота развития КК в подгруппах с лучевой терапией. Было отмечено, что у пациенток, перенесших «dual-plane»-реконструкцию груди с адъювантной лучевой терапией, частота возникновения КК в три раза выше, в сравнении с пациентами, перенесшими препекторальную реконструкцию молочной железы с последующей лучевой терапией, что связано с формирующимся фиброзом большой грудной мышцы при лучевом воздействии. Эти данные были сопоставлены с результатами исследования, представленными Власовой М. Ю. и соавт., с участием 208 пациенток, в котором частота КК III–IV степени составила 20,7 % после одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы [51]. В отношении лучевого лечения, частота КК в подгруппе без лучевой терапии составила 5,4 %, в подгруппе с лучевой терапией – 29,1 %.

Стоит отметить, что разница между группами с наличием и отсутствием адъювантной лучевой терапии, а также с «dual-plane» и препекторальной установкой эндопротеза отмечается во всех названных выше исследованиях [50, 51]. Из чего можно сделать вывод, что частота КК выше при использовании адъювант-

ной лучевой терапии, по сравнению с неoadъювантной или отсутствием лучевой терапии, а также при выборе «dual-plane» в сравнении с препекторальной техникой.

Важно обратить внимание на некоторые технические особенности реконструкции, которые способны провоцировать развитие КК. В случае размещения эндопротеза по способу одномоментного «dual-plane» и последующей лучевой терапии высока вероятность развития одного из главных патогенетических звеньев при формировании КК – фиброза большой грудной мышцы, что подразумевает повышение предрасположенности к деформации и КК в зоне облучения [49, 50, 52]. Заключение Sobti N. и соавт. [49] о целесообразности препекторального размещения эндопротеза для подлежащего мышечного каркаса согласуются с результатами других исследований [53, 54]. Однако в исследовании A. Loreti с соавт. с участием 312 пациенток не было получено достоверных данных возникновения КК в зависимости от размещения эндопротеза [17]. Также в данном исследовании авторы указывают, что при размещении 358 эндопротезов, из которых 186 (52,0 %) полиуретановые и 172 (48,0 %) текстурированные, достоверно снижалась частота возникновения КК в группе с полиуретановым эндопротезом, что связано с менее реактивным функционированием миофибробластов в тканях вокруг интегрированного эндопротеза. Оценивая влияние лучевой терапии, авторы пришли к выводу, что частота III–IV степени КК при использовании текстурированного эндопротеза составила 12,2 % у пациенток без адъювантной лучевой терапии и 62,5 % с адъювантной лучевой терапией, а при использовании полиуретанового эндопротеза существенно не отличалась и составляла 7,6 % без адъювантной лучевой терапии и 16,7 % с адъювантной лучевой терапией.

Ряд авторов сообщают о возникновении КК при реконструкции молочной железы у 8,7–9 % пациенток с препекторальным размещением эндопротеза при использовании ацеллюлярного дермального матрикса АДМ и до 12–13,9 % пациентов с «dual-plane» размещением [50, 55, 56].

В исследовании Байчорова Э. А. и соавт. представлены сравнительные данные качества жизни с использованием опросника Breast-Q и осложнений после одномоментных препекторальной и «dual-plane»-реконструкций с использованием АДМ, полипропиленовых и полиэфирных синтетических сеток [43]. Пациентки после подкожной и кожно-сосущей мастэктомии с реконструктивным этапом разделены на 2 группы: 49 пациенток в группе «dual-plane» и 42 – в группе с препекторальной реконструкций. Наблюдение составило $49,6 \pm 2,26$ мес.

Полученные данные свидетельствуют об увеличении частоты КК II и III степени при использовании АДМ по сравнению с синтетическим имплантатом: 22,7 против 10,2 % в «dual-plane» группе; 18,5 против 7,2 % в препекторальной группе. Появление IV степени КК в исследовании не выявлено. Авторы отмечают, что снижение частоты КК и возможного появления риплинга ассоциировано с отсутствием повреждения подлежащей большой грудной мышцы при препекторальном размещении эндопротеза.

В исследовании Ozgur I. и соавт. был произведен анализ одномоментных реконструкций с использованием полиглактиновой сетки, среди которых «dual-plane» применялась у 91 пациентки, а субмускулярное размещение эндопротеза – у 117 пациенток [57]. Согласно полученным данным, КК чаще встречалась в субмускулярной группе. Однако конкретные числовые значения в открытом доступе отсутствуют.

Выбор размера устанавливаемого эндопротеза с вариантом его размещения имеет связь с возможным возникновением КК. King C. A. и соавт. в своем исследовании приходят к выводу, что препекторальное размещение эндопротеза рекомендовано для снижения риска формирования КК пациенткам, проходящим адъювантную лучевую терапию и которым устанавливается эндопротез объемом < 400 мл или меньшего размера, чем исходный объем молочной железы [58]. Также авторы рекомендуют «dual-plane» вариант размещения для снижения вероятности формирования КК пациенткам с проведением неoadъювантной лучевой терапии, и пациенткам, которым устанавливается эндопротез более 400 мл в объеме или большего размера, чем исходный объем удаляемой молочной железы.

В современной литературе широко обсуждается влияние вида используемого силиконового эндопротеза в сочетании с проводимой лучевой терапией на частоту возникновения КК. Полиуретановое покрытие эндопротеза за счет своей оболочки с трехмерной микроструктурой встраивается в окружающие ткани, способствуя благоприятному формированию ППК, описание которой в данных условиях было предложено в 2015 г. Scarpa C. и соавт. в исследовании полиуретановых эндопротезов [10]. В норме, формирующаяся при описанных параметрах, ППК характеризуется синовиальной метаплазией внутреннего слоя с тонким хаотично локализованными в виде пучков коллагеновых волокон и повышенной степенью васкуляризации во внешних слоях. Благодаря интеграции в окружающие ткани и моделированию структуры соединительной ткани формирующейся ППК нивелируется ротация и смещение эндопротеза относительно исходного месторасположения, и значительно снижается риск возникновения КК [17, 53, 54, 59].

Lo Torto F. и соавт. сообщают о возможном снижении частоты возникновения КК после одномоментной реконструкции молочной железы с полиуретановым эндопротезом при использовании лучевой терапии, в сравнении с вариантом установки текстурированного силиконового эндопротеза без полиуретанового покрытия [60]. В данном исследовании оценивалось влияние гипофракционированной лучевой терапии на текстурированные и полиуретановые эндопротезы с последующей микроскопической оценкой структуры эндопротеза. Предполагается, что полиуретановый эндопротез более устойчив к повреждениям от гипофракционированной лучевой терапии. В исследовании Nebriel A. и соавт. при ретроспективном анализе 159 реконструкций у 102 женщин с использованием полиуретанового эндопротеза и одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы отмечают отсутствие формирования КК [54]. Однако, на наш взгляд, в данном исследовании полученные данные могут быть связаны с коротким периодом наблюдений и невозможности достоверной оценки динамики формирования перипротезной капсулы. В исследовании Тимошкиной Е. В. с соавт. [3] утверждается, что частота развития КК I–IV степени по Baker значительно ниже (8 %) при использовании гипофракционированного режима лучевой терапии по сравнению с режимами классического фракционирования.

При анализе зарубежной и отечественной литературы Власова М. Ю. и соавт. [61] приходят к выводу, что в последние годы имеет место рост препекторальных реконструкций, что связано со снижением болевого синдрома и ускорением реабилитационного периода. Авторы отмечают, что при одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы с использованием полиуретанового эндопротеза значительно снижается риск возникновения КК, а также повышается фиксация эндопротеза к местным тканям, что позволяет избежать дополнительного укрытия эндопротеза.

Headon H. и соавт. [62] подчеркивают, что частота КК при использовании силиконовых эндопротезов после реконструктивных вмешательств варьирует в пределах 2–10 %, что ниже указанного ими значения КК 20,8 % при использовании силиконового эндопротеза. Отмечается, что силиконовые эндопротезы нового поколения имеют более низкую вероятность формирования КК, поскольку силиконовые эндопротезы старого поколения имеют больший риск разрыва имплантата с последующим истечением силиконового геля, что является триггером для запуска механизмов формирования КК [63]. Показатели КК III–IV степени, согласно данным Carlin D. A. и соавт. [63], составляют при первичной реконструк-

ции силиконовыми имплантатами нового поколения 20,5 %, а при ревизионной реконструкции – 36,9 %; также были отмечены низкие показатели разрывов: 32,7 % – при первичной и 38,7 % – при ревизионной реконструкции.

В исследовании Зикийраходжаев А. Д. и соавт. представлены результаты лечения 132 пациенток с использованием полиуретановым эндопротезом. Сообщается о снижении частоты возникновения КК в случае применения полиуретанового эндопротеза, чем при использовании текстурированного эндопротеза [34]. Отмечается, что в группах с использованием лекарственной терапии и без нее результаты возникновения КК были сопоставимы независимо от режимов и схем химиотерапии. Данные о влиянии лучевой терапии согласуются с данными Zugasti A. и соавт. [64], в исследовании которых говорится о повышении риска КК в 6 раз (24,31 % при проведении лучевой терапии и 4,42 % без проведения лучевой терапии).

В исследовании Ульрих Д. Г. и соавт. [20] произведен сравнительный анализ факторов риска осложнений на пациенток с одномоментной одноэтапной ($n = 158$), одномоментной двухэтапной ($n = 210$) и отсроченной реконструкциями ($n = 98$). В 1-й, 2-й и 3-й группах прелекторально эндопротезы установлены у 52, 8 и 2 пациенток соответственно, в остальных случаях эндопротез устанавливался по технологии «dual-plane» (субпекторально). Все женщины получали комбинированное лечение с 2016 по 2021 гг. с проведением адъювантной лучевой терапии. По

результатам полученных данных, авторы приходят к выводу, что в 1-й группе частота всех тяжелых осложнений была самой низкой, однако КК была гораздо выше (15,2 %) в сравнении со 2-й и 3-й группами (2,9 % и 2,0 %) соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способ размещения силиконового эндопротеза может оказывать существенное влияние на частоту возникновения КК. Одномоментная прелекторальная реконструкция молочной железы с использованием силиконового эндопротеза с покрытием из вспененного полиуретана после мастэктомии по поводу рака является обнадеживающим методом. Установка полиуретанового эндопротеза в прелекторальное ложе является перспективной методикой в отношении снижения риска развития капсульной контрактуры даже в случае проведения адъювантной лучевой терапии, что является несомненно важным преимуществом методики при комплексном лечении пациентов со злокачественными опухолями молочной железы. Применение резорбируемых синтетических сетчатых имплантатов могут являться альтернативой применению АДМ, в том числе в отношении снижения риска развития КК. Требуются дальнейшие исследования динамики формирования перипротезной капсулы при одномоментной прелекторальной реконструкции молочной железы с использованием полиуретанового эндопротеза и сетчатых имплантатов.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
2. Fortunato L, Loreti A, Cortese G, Spallone D, Toto V, Cavaliere F, et al. Regret and Quality of Life After Mastectomy With or Without Reconstruction. *Clinical breast cancer*. 2021 Jun; 21(3):162–169. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.11.005>
3. Тимошкина Е. В., Ткачев С. И., Глебовская В. В., Трофимова О. П., Черных М. В., Иванов С. М. Влияние гипофракционного режима адъювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит*. 2023;(10):18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>
4. Pool SMW, Wolthuisen R, Mouës-Vink CM. Silicone breast prostheses: A cohort study of complaints, complications, and explanations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Nov;71(11):1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.07.010>
5. Бересток Т. С., Зикийраходжаев А. Д., Ермошенкова М. В., Аблицова Н. В., Онофрийчук И. М., Власова М. Ю., Трошенков Е. А. Осложнения после одномоментной одноэтапной и двухэтапной реконструкции имплантатами у больных раком молочной железы при проведении комбинированного/комплексного лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(3):54–61. <https://doi.org/10.17116/onkolog20231203154>
6. Safran T, Nepon H, Chu CK, Winocour S, Murphy AM, Davison PG, et al. Current Concepts in Capsular Contracture: Pathophysiology, Prevention, and Management. *Seminars in plastic surgery*. 2021 Aug;35(3):189–197. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731793>
7. Mohan AS, Sullivan J, Tenenbaum MM, Broderick KB, Mykатыn TM. Toward a Consensus Approach for Assessing Capsular Contracture Severity and Progression: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg*. 2024 Jan 1;153(1):7–22. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000010573>

8. de Bakker E, Rots M, Buncamper ME, Niessen FB, Smit JM, Winters HAH, et al. The Baker Classification for Capsular Contracture in Breast Implant Surgery Is Unreliable as a Diagnostic Tool. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):956–962. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000007238>
9. de Bakker E, van den Broek LJ, Ritt MJPF, Gibbs S, Niessen FB. The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Dec;42(6):1485–1491. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1211-1>
10. Scarpa C, Borso GF, Vindigni V, Bassetto F. Polyurethane foam-covered breast implants: a justified choice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2024 Aug 9];19(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004599/>
11. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy YB, Heo CY. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomater Res*. 2018 Dec 20;22:37. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0147-5>
12. Bachour Y, Poort L, Verweij SP, van Selms G, Winters HAH, Ritt MJPF, et al. PCR Characterization of Microbiota on Contracted and Non-Contracted Breast Capsules. *Aesthetic plastic surgery*. 2019 Aug;43(4):918–926. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01383-9>
13. Walker JN, Pinkner CL, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. The Detection of Bacteria and Matrix Proteins on Clinically Benign and Pathologic Implants. *Plastic and reconstructive surgery*. *Global open*. 2019 Feb 8;7(2):e2037. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002037>
14. Hallab NJ, Samelko L, Hammond D. The Inflammatory Effects of Breast Implant Particulate Shedding: Comparison With Orthopedic Implants. *Aesthet Surg J*. 2019 Jan 31;39(Suppl_1):S36–S48. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy335>
15. Tanner B. Low rate of capsular contracture in a series of 214 consecutive primary and revision breast augmentations using micro-textured implants. *JPRAS Open*. 2017 Dec 27;15:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpura.2017.10.007>
16. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, Francesca M, Pieretti G, D'Oriano V, et al. Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan;141(1):23–30. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000003915>
17. Loreti A, Siri G, De Carli M, Fanelli B, Arelli F, Spallone D, et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture. *Breast*. 2020 Dec;54:127–132. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.09.009>
18. Hammond JB, Kosiorek HE, Cronin PA, Rebecca AM, Casey WJ 3rd, Wong WW, Vargas CE, Vern-Gross TZ, McGee LA, Pockaj BA. Capsular contracture in the modern era: A multidisciplinary look at the incidence and risk factors after mastectomy and implant-based breast reconstruction. *Am J Surg*. 2021 May;221(5):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.020>
19. Джабраилова Д. Ш., Зикиряходжаев А. Д., Усов Ф. Н., Багдасарова Д. В., Дуадзе И. С., Каприн А. Д. Результаты применения аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(4):43–53. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-43-53>
20. Ульрих Д. Г., Криворотыко П. В., Брянцева Ж. В., Песоцкий Р. С., Бондарчук Я. И., Амиров Н. С., и др. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении рака молочной железы: факторы риска осложнений и реконструктивных неудач. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(3):13–19. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241303113>
21. Olinger TA, Berlin NL, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG, Momoh A, et al. Outcomes of Immediate Implant-Based Mastectomy Reconstruction in Women with Previous Breast Radiotherapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2020 Jun;145(6):1029e–1036e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006811>
22. Hansen TC, Woeller CF, Lacy SH, Koltz PF, Langstein HN, Phipps RP. Thy1 (CD90) Expression Is Elevated in Radiation-Induced Periprosthetic Capsular Contracture: Implication for Novel Therapeutics. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017 Aug;140(2):316–326. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003542>
23. Woeller CF, O'Loughlin CW, Roztocil E, Feldon SE, Phipps RP. Salinomycin and other polyether ionophores are a new class of anti-scarring agent. *J Biol Chem*. 2015 Feb 6;290(6):3563–3575. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.601872>
24. Antoszczak M, Huczyński A. Salinomycin and its derivatives - A new class of multiple-targeted "magic bullets". *Eur J Med Chem*. 2019 Aug 15;176:208–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.031>
25. Prantl L, Momeni A, Brebant V, Kuehlmann B, Heine N, Biermann N, Brix E. Recommendations for the Use of Antibiotics in Primary and Secondary Esthetic Breast Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Jan 24;8(1):e2590. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002590>
26. Luvsannyam E, Patel D, Hassan Z, Nukala S, Somagutta MR, Hamid P. Overview of Risk Factors and Prevention of Capsular Contracture Following Implant-Based Breast Reconstruction and Cosmetic Surgery: A Systematic Review. *Cureus*. 2020 Sep 9;12(9):e10341. <https://doi.org/10.7759/cureus.10341>
27. Samargandi OA, Joukhadar N, Al Youha S, Thoma A, Williams J. Antibiotic Irrigation of Pocket for Implant-Based Breast Augmentation to Prevent Capsular Contracture: A Systematic Review. *Plast Surg (Oakv)*. 2018 May;26(2):110–119. <https://doi.org/10.1177/2292550317747854>
28. Awad AN, Heiman AJ, Patel A. Implants and Breast Pocket Irrigation: Outcomes of Antibiotic, Antiseptic, and Saline Irrigation. *Aesthet Surg J*. 2022 Jan 12;42(2):NP102–NP111. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab181>

29. Ngaage LM, Elegbede A, Brao K, Chopra K, Gowda AU, Nam AJ, et al. The Efficacy of Breast Implant Irrigant Solutions: A Comparative Analysis Using an In Vitro Model. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Aug;146(2):301–308. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000007028>
30. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Apr;145(4):901–911. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006629>
31. Paşca A, Bonci EA, Chiuzan C, Jiboc NM, Gâta VA, Muntean MV, et al. Treatment and Prevention of Periprosthetic Capsular Contracture in Breast Surgery With Prosthesis Using Leukotriene Receptor Antagonists: A Meta-Analysis. *Aesthet Surg J.* 2022 Apr 12;42(5):4831–494. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab355>
32. Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunnert K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2599–2605. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13383>
33. Choi YS, You HJ, Lee TY, Kim DW. Comparing Complications of Biologic and Synthetic Mesh in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arch Plast Surg.* 2023 Feb 6;50(1):3–9. <https://doi.org/10.1055/a-1964-8181>
34. Зирияходжаев А. Д., Широких И. М., Аблицова Н. В., Ермошенкова М. В., Хакимова Ш. Г., Хакимова Г. Г., Тукмаков А. Ю. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры. *Вопросы онкологии.* 2019;65(3):374–385. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-374-385>
35. Tevlin R, Borrelli MR, Irizarry D, Nguyen D, Wan DC, Momeni A. Acellular Dermal Matrix Reduces Myofibroblast Presence in the Breast Capsule. *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* 2019 May 17;7(5):e2213. <https://doi.org/10.1097/gox.00000000000002213>
36. Kim IK, Park SO, Chang H, Jin US. Inhibition Mechanism of Acellular Dermal Matrix on Capsule Formation in Expander-Implant Breast Reconstruction After Postmastectomy Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Aug;25(8):2279–2287. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6549-8>
37. Lardi AM, Ho-Asjoe M, Junge K, Farhadi J. Capsular contracture in implant based breast reconstruction-the effect of porcine acellular dermal matrix. *Gland Surg.* 2017 Feb;6(1):49–56. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.01.02>
38. Hong HK, Kim YH, Lee JS, Lee J, Park HY, Yang JD. Prepectoral breast reconstruction with complete anterior implant coverage using a single, large, square-shaped acellular dermal matrix. *BMC Surg.* 2022 Jun 20;22(1):234. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01683-z>
39. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):735–742. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01603-2>
40. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS.* 2019 Jul;72(7):1051–1059. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.04.005>
41. Bassetto F, Pandis L, Azzena GP, De Antoni E, Crema A, Scortecci L, et al. Complete Implant Wrapping with Porcine-Derived Acellular Dermal Matrix for the Treatment of Capsular Contracture in Breast Reconstruction: A Case-Control Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Aug;46(4):1575–1584. <https://doi.org/10.1007/s00266-022-02826-6>
42. Safran T, Al-Halabi B, Viezel-Mathieu A, Boileau JF, Dionisopoulos T. Direct-to-Implant, Prepectoral Breast Reconstruction: A Single-Surgeon Experience with 201 Consecutive Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Apr;145(4):686e–696e. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000006654>
43. Байчоров Э. А., Зирияходжаев А. Д., Исмаилов А. Х., Ванесян А. С. Сравнительный анализ качества жизни связанного со здоровьем пациентов с раком молочной железы после одномоментной препекторальной реконструкции. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2022;2:25–32. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202202125>
44. Hansson E, Burian P, Hallberg H. Comparison of inflammatory response and synovial metaplasia in immediate breast reconstruction with a synthetic and a biological mesh: a randomized controlled clinical trial. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020 Jun;54(3):131–136. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2019.1704766>
45. Джабраилова Д. Ш., Зирияходжаев А. Д., Усов Ф. Н., Старкова М. В., Багдасарова Д. В., Дуадзе И. С. Использование аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;17(3):44–50. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50>
46. Du F, Liu R, Zhang H, Xiao Y, Long X. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Sep;75(9):3030–3040. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.06.063>
47. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res.* 2017 Oct;218:108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.05.072>
48. Plachinski SJ, Boehm LM, Adamson KA, LoGiudice JA, Doren EL. Comparative Analysis of Prepectoral versus Subpectoral Implant-based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 Jul 27;9(7):e3709. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003709>

49. Sobti N, Weitzman RE, Nealon KP, Jimenez RB, Gfrerer L, Mattos D, Ehrlichman RJ, Gadd M, Specht M, Austen WG, Liao EC. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep*. 2020 Jan 24;10(1):1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>
50. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, Hodyl C, McConnell D, Ott Young A. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(10):2899–2908. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6602-7>
51. Власова М. Ю., Зикийрохджаев А. Д., Решетов И. В., Усов Ф. Н., Сарибекян Э. К., Широких И. М., и др. Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):12–20. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20>
52. Sbitany H, Gomez-Sanchez C, Piper M, Lentz R. Prepectoral Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy: An Assessment of Clinical Outcomes and Benefits. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019 Jan;143(1):10–20. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000005140>
53. de Vita R, Buccheri EM, Villanucci A, Pozzi M. Breast Reconstruction Actualized in Nipple-sparing Mastectomy and Direct-to-implant, Prepectoral Polyurethane Positioning: Early Experience and Preliminary Results. *Clin Breast Cancer*. 2019 Apr;19(2):e358–e363. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.015>
54. Acea Nebril B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballada C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Immediate breast reconstruction by prepectoral polyurethane implant: Preliminary results of the prospective study PreQ-20. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023 Mar;101(3):187–197. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.09.021>
55. Ribuffo D, Berna G, De Vita R, Di Benedetto G, Cigna E, Greco M, et al. Dual-Plane Retro-pectoral Versus Pre-pectoral DTI Breast Reconstruction: An Italian Multicenter Experience. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Feb;45(1):51–60. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01892-y>
56. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Sep;71(9):e29–e48. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.05.022>
57. Ozgur I, Kurul S, Bademler S, Karanlik H. Comparison of subpectoral versus dual-plane implant based immediate breast reconstruction after nipple-areola sparing mastectomy. *Ann Chir Plast Esthet*. 2021 Dec;66(6):447–458. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2020.10.002>
58. King CA, Masanam MK, Tousimis EA, Salzberg CA. Literature review and guide for optimal position in implant-based breast reconstruction. *Gland Surgery*. 2023;12(8):1082–1093. <https://doi.org/10.21037/gs-23-78>
59. Hamdi M. Association Between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. *Aesthetic surgery journal*. 2019 Jan 31;39(Suppl_1):S49–S54. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy328>
60. Lo Torto F, Relucenti M, Familiari G, Vaia N, Casella D, Matassa R, et al. The effect of postmastectomy radiation therapy on breast implants: Material analysis on silicone and polyurethane prosthesis. *Ann Plast Surg*. 2018;81(2):228–234. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001461>
61. Власова М. Ю., Зикийрохджаев А. Д., Решетов И. В., Сухотько А. С., Сарибекян Э. К., Усов Ф. Н., и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(3):63–73. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-6>
62. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Archives of plastic surgery*. 2015 Sep;42(5):532–543. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.5.532>
63. Caplin DA, Calobrace MB, Wixtrom RN, Estes MM, Canady JW. MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plastic and reconstructive surgery*. 2021 Mar 1;147(3):556–566. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007635>
64. Zugasti A, Hontanilla B. The Impact of adjuvant radiotherapy on immediate implant-based breast reconstruction surgical and satisfaction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(11):e3910. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000003910>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
2. Fortunato L, Loreti A, Cortese G, Spallone D, Toto V, Cavaliere F, et al. Regret and Quality of Life After Mastectomy With or Without Reconstruction. *Clinical breast cancer*. 2021 Jun; 21(3):162–169. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.11.005>

3. Timoshkina EV, Tkachev SI, Glebovskaya VV, Trofimova OP, Chernykh MV, Ivanov SM. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction. *Medical Alphabet*. 2023;(10):18–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>
4. Pool SMW, Wolthuisen R, Mouës-Vink CM. Silicone breast prostheses: A cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Nov;71(11):1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.07.010>
5. Berestok TS, Zikiryakhodzaev AD, Ermoshchenkova MV, Ablitsova NV, Onofriychuk IM, Vlasova MYu, Troshenkov EA. Complications after simultaneous one-stage and two-stage reconstruction with implants in patients with breast cancer during combined/combi-nation treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(3):54–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20231203154>
6. Safran T, Nepon H, Chu CK, Winocour S, Murphy AM, Davison PG, et al. Current Concepts in Capsular Contracture: Pathophysiol-ogy, Prevention, and Management. *Seminars in plastic surgery*. 2021 Aug;35(3):189–197. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731793>
7. Mohan AS, Sullivan J, Tenenbaum MM, Broderick KB, Myckatyn TM. Toward a Consensus Approach for Assessing Capsular Con-tracture Severity and Progression: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg*. 2024 Jan 1;153(1):7–22. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000010573>
8. de Bakker E, Rots M, Buncamper ME, Niessen FB, Smit JM, Winters HAH, et al. The Baker Classification for Capsular Contracture in Breast Implant Surgery Is Unreliable as a Diagnostic Tool. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):956–962. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000007238>
9. de Bakker E, van den Broek LJ, Ritt MJPF, Gibbs S, Niessen FB. The Histological Composition of Capsular Contracture Focussed on the Inner Layer of the Capsule: An Intra-Donor Baker-I Versus Baker-IV Comparison. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Dec;42(6):1485–1491. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1211-1>
10. Scarpa C, Borso GF, Vindigni V, Bassetto F. Polyurethane foam-covered breast implants: a justified choice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2015 [cited 2024 Aug 9];19(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004599/>
11. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy YB, Heo CY. Silicone breast implant modification review: overcoming capsular contracture. *Biomater Res*. 2018 Dec 20;22:37. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0147-5>
12. Bachour Y, Poort L, Verweij SP, van Selms G, Winters HAH, Ritt MJPF, et al. PCR Characterization of Microbiota on Contracted and Non-Contracted Breast Capsules. *Aesthetic plastic surgery*. 2019 Aug;43(4):918–926. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01383-9>
13. Walker JN, Pinkner CL, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM. The Detection of Bacteria and Matrix Proteins on Clinically Benign and Pathologic Implants. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. 2019 Feb 8;7(2):e2037. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002037>
14. Hallab NJ, Samelko L, Hammond D. The Inflammatory Effects of Breast Implant Particulate Shedding: Comparison With Orthope-dic Implants. *Aesthet Surg J*. 2019 Jan 31;39(Suppl_1):S36–S48. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy335>
15. Tanner B. Low rate of capsular contracture in a series of 214 consecutive primary and revision breast augmentations using micro-textured implants. *JPRAS Open*. 2017 Dec 27;15:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jprra.2017.10.007>
16. Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, Francesca M, Pieretti G, D'Oriano V, et al. Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan;141(1):23–30. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000003915>
17. Loreti A, Siri G, De Carli M, Fanelli B, Arelli F, Spallone D, et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyure-thane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture. *Breast*. 2020 Dec;54:127–132. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.09.009>
18. Hammond JB, Kosiorek HE, Cronin PA, Rebecca AM, Casey WJ 3rd, Wong WW, Vargas CE, Vern-Gross TZ, McGee LA, Pockaj BA. Capsular contracture in the modern era: A multidisciplinary look at the incidence and risk factors after mastectomy and im-plant-based breast reconstruction. *Am J Surg*. 2021 May;221(5):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.020>
19. Dzhabrailova DSh, Zikiryakhodzaev AD, Usov FN, Bagdasarova DV, Duadze IS, Kaprin AD. Autologous dura mater grafts in recon-structive surgeries for breast cancer: surgical and aesthetic outcomes. *Tumors of female reproductive system*. 2023;19(4):43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-43-53>
20. Ulrikh DG, Krivorotko PV, Bryantseva ZhV, Pesotskiy RS, Bondarchuk YI, Amirov NS, et al. Reconstructive plastic surgery in com-bined treatment of breast cancer: predictive risk factors of complications and reconstruction failure. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(3):13–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20241303113>
21. Olinger TA, Berlin NL, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG, Momoh A, et al. Outcomes of Immediate Implant-Based Mastecto-my Reconstruction in Women with Previous Breast Radiotherapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2020 Jun;145(6):1029e–1036e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006811>
22. Hansen TC, Woeller CF, Lacy SH, Koltz PF, Langstein HN, Phipps RP. Thy1 (CD90) Expression Is Elevated in Radiation-Induced Peri-prosthetic Capsular Contracture: Implication for Novel Therapeutics. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017 Aug;140(2):316–326. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000003542>
23. Woeller CF, O'Loughlin CW, Roztocil E, Feldon SE, Phipps RP. Salinomycin and other polyether ionophores are a new class of anti-scarring agent. *J Biol Chem*. 2015 Feb 6;290(6):3563–3575. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.601872>

24. Antoszczak M, Huczyński A. Salinomycin and its derivatives - A new class of multiple-targeted "magic bullets". *Eur J Med Chem.* 2019 Aug 15;176:208–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.031>
25. Prantl L, Momeni A, Brebant V, Kuehlmann B, Heine N, Biermann N, Brix E. Recommendations for the Use of Antibiotics in Primary and Secondary Esthetic Breast Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020 Jan 24;8(1):e2590. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002590>
26. Luvsannyam E, Patel D, Hassan Z, Nukala S, Somagutta MR, Hamid P. Overview of Risk Factors and Prevention of Capsular Contracture Following Implant-Based Breast Reconstruction and Cosmetic Surgery: A Systematic Review. *Cureus.* 2020 Sep 9;12(9):e10341. <https://doi.org/10.7759/cureus.10341>
27. Samargandi OA, Joukhadar N, Al Youha S, Thoma A, Williams J. Antibiotic Irrigation of Pocket for Implant-Based Breast Augmentation to Prevent Capsular Contracture: A Systematic Review. *Plast Surg (Oakv).* 2018 May;26(2):110–119. <https://doi.org/10.1177/2292550317747854>
28. Awad AN, Heiman AJ, Patel A. Implants and Breast Pocket Irrigation: Outcomes of Antibiotic, Antiseptic, and Saline Irrigation. *Aesthet Surg J.* 2022 Jan 12;42(2):NP102–NP111. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab181>
29. Ngaage LM, Elegbede A, Brao K, Chopra K, Gowda AU, Nam AJ, et al. The Efficacy of Breast Implant Irrigant Solutions: A Comparative Analysis Using an In Vitro Model. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Aug;146(2):301–308. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000007028>
30. Wang Y, Tian J, Liu J. Suppressive Effect of Leukotriene Antagonists on Capsular Contracture in Patients Who Underwent Breast Surgery with Prosthesis: A Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Apr;145(4):901–911. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006629>
31. Paşca A, Bonci EA, Chiuza C, Jiboc NM, Gâta VA, Muntean MV, et al. Treatment and Prevention of Periprosthetic Capsular Contracture in Breast Surgery With Prosthesis Using Leukotriene Receptor Antagonists: A Meta-Analysis. *Aesthet Surg J.* 2022 Apr 12;42(5):4831–494. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab355>
32. Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunnert K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2599–2605. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13383>
33. Choi YS, You HJ, Lee TY, Kim DW. Comparing Complications of Biologic and Synthetic Mesh in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arch Plast Surg.* 2023 Feb 6;50(1):3–9. <https://doi.org/10.1055/a-1964-8181>
34. Zikiryahodzaev AD, Shirokikh IM, Ablitsova NV, Ermoshenkova MV, Khakimova ShG, Khakimova GG, Tukmakov AY. Effect of radiation therapy on breast immediate reconstruction in breast cancer patients. *Problems in Oncology.* 2019;65(3):374–385. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-374-385>
35. Tevlin R, Borrelli MR, Irizarry D, Nguyen D, Wan DC, Momeni A. Acellular Dermal Matrix Reduces Myofibroblast Presence in the Breast Capsule. *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* 2019 May 17;7(5):e2213. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002213>
36. Kim IK, Park SO, Chang H, Jin US. Inhibition Mechanism of Acellular Dermal Matrix on Capsule Formation in Expander-Implant Breast Reconstruction After Postmastectomy Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Aug;25(8):2279–2287. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6549-8>
37. Lardi AM, Ho-Asjoe M, Junge K, Farhadi J. Capsular contracture in implant based breast reconstruction-the effect of porcine acellular dermal matrix. *Gland Surg.* 2017 Feb;6(1):49–56. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.01.02>
38. Hong HK, Kim YH, Lee JS, Lee J, Park HY, Yang JD. Prepectoral breast reconstruction with complete anterior implant coverage using a single, large, square-shaped acellular dermal matrix. *BMC Surg.* 2022 Jun 20;22(1):234. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01683-z>
39. Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):735–742. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01603-2>
40. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, Winocour S. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS.* 2019 Jul;72(7):1051–1059. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.04.005>
41. Bassetto F, Pandis L, Azzena GP, De Antoni E, Crema A, Scortecci L, et al. Complete Implant Wrapping with Porcine-Derived Acellular Dermal Matrix for the Treatment of Capsular Contracture in Breast Reconstruction: A Case-Control Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Aug;46(4):1575–1584. <https://doi.org/10.1007/s00266-022-02826-6>
42. Safran T, Al-Halabi B, Viesel-Mathieu A, Boileau JF, Dionisopoulos T. Direct-to-Implant, Prepectoral Breast Reconstruction: A Single-Surgeon Experience with 201 Consecutive Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Apr;145(4):686e–696e. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000006654>
43. Baichorov EA, Zikiryahodzaev AD, Ismagilov AKh, Vanesyan AS. Comparative analysis of health-related quality of life in patients with breast cancer after immediate prepectoral breast reconstruction. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2022;2:25–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202202125>
44. Hansson E, Burian P, Hallberg H. Comparison of inflammatory response and synovial metaplasia in immediate breast reconstruction with a synthetic and a biological mesh: a randomized controlled clinical trial. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020 Jun;54(3):131–136. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2019.1704766>

45. Dzhabrailova DSh, Zikiryakhodzaev AD, Usov FN, Starkova MV, Bagdasarova DV, Duadze IS. Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer patients. Tumors of female reproductive system. 2021;17(3):44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50>
46. Du F, Liu R, Zhang H, Xiao Y, Long X. Post-mastectomy adjuvant radiotherapy for direct-to-implant and two-stage implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022 Sep;75(9):3030–3040. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.06.063>
47. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. J Surg Res. 2017 Oct;218:108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.05.072>
48. Plachinski SJ, Boehm LM, Adamson KA, LoGiudice JA, Doren EL. Comparative Analysis of Prepectoral versus Subpectoral Implant-based Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021 Jul 27;9(7):e3709. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003709>
49. Sobti N, Weitzman RE, Nealon KP, Jimenez RB, Gfrerer L, Mattos D, Ehrlichman RJ, Gadd M, Specht M, Austen WG, Liao EC. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. Sci Rep. 2020 Jan 24;10(1):1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58094-4>
50. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, Hodyl C, McConnell D, Ott Young A. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(10):2899–2908. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6602-7>
51. Vlasova MYu, Zikiryakhodzaev AD, Reshetov IV, Usov FN, Saribekyan EK, Shirokikh IM, et al. Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2020;16(4):12–20. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20>
52. Sbitany H, Gomez-Sanchez C, Piper M, Lentz R. Prepectoral Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy: An Assessment of Clinical Outcomes and Benefits. Plastic and reconstructive surgery. 2019 Jan;143(1):10–20. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000005140>
53. de Vita R, Buccheri EM, Villanucci A, Pozzi M. Breast Reconstruction Actualized in Nipple-sparing Mastectomy and Direct-to-implant, Prepectoral Polyurethane Positioning: Early Experience and Preliminary Results. Clin Breast Cancer. 2019 Apr;19(2):e358–e363. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.015>
54. Acea Nebril B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballada C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Immediate breast reconstruction by prepectoral polyurethane implant: Preliminary results of the prospective study PreQ-20. Cir Esp (Engl Ed). 2023 Mar;101(3):187–197. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.09.021>
55. Ribuffo D, Berna G, De Vita R, Di Benedetto G, Cigna E, Greco M, et al. Dual-Plane Retro-pectoral Versus Pre-pectoral DTI Breast Reconstruction: An Italian Multicenter Experience. Aesthetic Plast Surg. 2021 Feb;45(1):51–60. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01892-y>
56. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt MJPF, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018 Sep;71(9):e29–e48. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.05.022>
57. Ozgur I, Kurul S, Bademler S, Karanlik H. Comparison of subpectoral versus dual-plane implant based immediate breast reconstruction after nipple-areola sparing mastectomy. Ann Chir Plast Esthet. 2021 Dec;66(6):447–458. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2020.10.002>
58. King CA, Masanam MK, Tousimis EA, Salzberg CA. Literature review and guide for optimal position in implant-based breast reconstruction. Gland Surgery. 2023;12(8):1082–1093. <https://doi.org/10.21037/gs-23-78>
59. Hamdi M. Association Between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. Aesthetic surgery journal. 2019 Jan 31;39(Suppl_1):S49–S54. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy328>
60. Lo Torto F, Relucenti M, Familiari G, Vaia N, Casella D, Matassa R, et al. The effect of postmastectomy radiation therapy on breast implants: Material analysis on silicone and polyurethane prosthesis. Ann Plast Surg. 2018;81(2):228–234. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001461>
61. Vlasova MYu, Zikiryakhodzaev AD, Reshetov IV, Sukhotko AS, Saribekyan EK, Usov FN, et al. Prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implant after skin-sparing mastectomy in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(3):63–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-6>
62. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. Archives of plastic surgery. 2015 Sep;42(5):532–543. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.5.532>
63. Caplin DA, Calobrace MB, Wixtrom RN, Estes MM, Canady JW. MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. Plastic and reconstructive surgery. 2021 Mar 1;147(3):556–566. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007635>
64. Zugasti A, Hontanilla B. The Impact of adjuvant radiotherapy on immediate implant-based breast reconstruction surgical and satisfaction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021;9(11):e3910. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000003910>

Информация об авторах:

Петросянц Самвел Владимирович [✉] – врач-пластический хирург, врач-хирург Центра инновационной медицины «Damas Medical Center», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380

Иванов Дмитрий Владимирович – студент направления подготовки «Лечебное дело» ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9844-5210>

Information about authors:

Samvel V. Petrosyants [✉] – MD, plastic surgeon at the Center of Innovative Medicine "Damas Medical Center", Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>, SPIN: 6170-2360, AuthorID: 888380

Dmitry V. Ivanov – student, General Medicine faculty, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9844-5210>

Участие авторов:

Петросянц С. В. – научное руководство, концепция исследования, редактирование текста, итоговые выводы;

Иванов Д. В. – написание исходного текста, редактирование текста, формирование списка литературы.

Contribution of the authors:

Petrosyants S. V. – scientific guidance, research concept, text editing, final conclusions;

Ivanov D. V. – writing the source text, editing the text, creating a list of references.

ЮБИЛЕЙ

К 85-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА СИДОРЕНКО ЮРИЯ СЕРГЕЕВИЧА



Юрий Сергеевич Сидоренко – профессор, доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, Заслуженный деятель науки РФ – известный ученый-онкогинеколог и специалист в области клинической онкологии и патофизиологии.

Юрий Сергеевич родился 8 ноября 1939 г. в городе Херсон. После окончания Ужгородского государственного университета с 1968 по 1972 гг. работал в различных лечебных учреждениях Закарпатской области и в г. Новочеркасске Ростовской области. С 1972 г. – клинический ординатор, затем аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1978 г. Ю. С. Сидоренко защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки». С 1979 по 1982 гг. Юрий Сергеевич занимал должность главного врача Городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону. С 1982 г. по 2010 гг. был директором Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1988 г. Ю. С. Сидоренко защитил докторскую диссертацию на тему: «Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкогинекологических больных».

В период с 1986 по 2001 гг. на базе института были проведены: III Всероссийский съезд онкологов (1986), Совещание директоров научно-исследовательских институтов онкологии и радиологии СССР (1989), IV (1995) и VI (2005) Съезды онкологов России, Пленум правле-

ния научного онкологического общества (1999) и II Всероссийский съезд детских онкологов (2001). Научные исследования, проводимые академиком Ю. С. Сидоренко, включали разработку новых, нетрадиционных подходов к комплексному лечению злокачественных заболеваний, в частности, химиотерапия на аутобио-растворителях: аутогемохимиотерапии, аутолимфо-химиотерапии, гомогемохимиотерапии и гомолимфо-химиотерапии, эндолимфатической химиотерапии, внутривнутрибрюшинной перманентной и внутритканевой химиотерапии. Применение этих биологических компонентов позволило повысить эффективность химиотерапии. За данный цикл работ академик Ю. С. Сидоренко был удостоен Премии им. И. И. Мечникова Российской академии наук в области физиологии (2008 г.).

Ю. С. Сидоренко внедрена оригинальная система скрининга рака при неманифестированной форме и предложен ряд органосохраняющих и функционально-щадящих операций, за разработку которых автор удостоен Государственной премии РСФСР. Академик Ю. С. Сидоренко создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанную на психологическом принципе самоформирования групп повышенного онкологического риска с помощью самонаблюдения и самоконтроля.

Юрий Сергеевич награжден орденом «Знак Почета», орденом Дружбы, медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации «За заслуги перед отечественным здравоохранением». Он является автором более 800 научных работ, в том числе 30 монографий, имеет 398 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Юрий Сергеевич – человек энциклопедических знаний и эрудиции, является тонким ценителем и знатоком живописи, литературы и национальной культуры страны. Юрий Сергеевич Сидоренко отличается целостным жизненным восприятием, в нем сочетаются утонченная интеллигентность и широкая образованность, доброжелательность и самоотдача учителя, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и тонкое научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя, мудрость и уверенность организатора.

*Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии
и редакция журнала «Research and Practical Medicine Journal»
сердечно поздравляют Юрия Сергеевича с юбилеем и желают ему счастья,
крепкого здоровья, творческого долголетия, любви близких и родных.*

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

