ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

ШУМЕЙКИНА
Анастасия Олеговна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Красильников Сергей Эдуардович
доктор медицинских наук, профессор

Новосибирск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19

1.1 Эпидемиология рака шейки матки 19

1.2 Клинико-морфологические прогностические факторы при раке шейки матки 20

1.3 Современные подходы к диагностике рецидивов рака шейки матки 23

1.4 Современные подходы к лечению рецидивов рака шейки матки 28

1.5 Молекулярно-генетические и предиктивные маркёры эффективности терапии при рецидивах рака шейки матки 31

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 35

2.1 Дизайн исследования 35

2.2 Критерии включения, исключения в проспективный этап исследования 39

2.3 Характеристика исследуемых групп 40

2.4 Методики лечения рецидивов рака шейки матки 51

2.4.1 Лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки 52

2.4.2 Противоопухолевая лекарственная терапия 53

2.4.3 Хирургическое лечение рецидивов рака шейки матки 54

2.5 Оценка результатов лечения рецидивов рака шейки матки 55

2.6 Исследование морфологических и молекулярно-генетических маркеров в ткани опухоли шейки матки 56

2.6.1 Исследование ангиогенеза (CD34) в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 57

2.6.2 Исследование экспрессии интегринов α3, α5 в первичных опухолях рака шейки матки 60

2.6.3 Иммуногистохимическое исследование маркеров пролиферации и онкогенных изменений в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 65

2.6.4 Исследование экспрессии HER2 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 67
2.6.5 Исследование микросателлитной нестабильности (MSI) в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 69
2.6.6 Исследование экспрессии PD-L1 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 71
2.7 Статистическая обработка данных 72
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 76
3.1 Отдалённые результаты в ретроспективной группе пациенток с рецидивами рака шейки матки 76
3.2 Отдалённые результаты в проспективной группе 79
3.3 Клинико-морфологические предикторы развития каждого из типов рецидивов рака шейки матки 102
3.3.1 Прогнозирование риска возникновения местного рецидива 102
3.3.2 Прогнозирование риска возникновения локорегионарного рецидива 103
3.3.3 Прогнозирование риска развития отдалённого рецидива 104
3.3.4 Предикторы летальности у пациенток с рецидивами рака шейки матки 105
3.4 Сравнение групп пациенток с наступлением летального исхода и без в проспективной группе 106
3.5 Результаты иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований 109
3.5.1 Исследование ангиогенеза (CD34) 109
3.5.1.1 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от стадии процесса 116
3.5.1.2 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от наличия метастазов в лимфатических узлах 117

3.5.1.3 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от длительности безрецидивного периода 119
3.5.2 Экспрессия генов интегринов ITGA3 и ITGA5 при раке шейки матки и её связь с рецидивированием заболевания 125
3.5.3 Ki-67 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 131
3.5.4 Иммуногистохимическая оценка экспрессии p16 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 133
3.5.5 Иммуногистохимическая оценка HER2-статуса при рецидивирующем раке шейки матки 134
3.5.6 Иммуногистохимическая оценка статуса микросателлитной нестабильности при рецидивирующем раке шейки матки 135
3.5.7 Иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки 136
3.6 Разработка эндоцервикального резектора и способа эндоцервикальной резекции 142
3.7 Практический риск-адаптированный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим раком шейки матки 146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 156
ВЫВОДЫ 179
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 181
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 187
ПРИЛОЖЕНИЯ 202
Приложение А (справочное). Патент № 234202 202
Приложение Б (справочное). Патент № 2852537 203
Приложение В (справочное). Патент № 2863200 204

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из наиболее значимых онкологических проблем женского здоровья. По данным GLOBOCAN 2022, в мире зарегистрировано 662 301 новых случаев заболевания и 348 874 летальных исходов за год [24, 119]. В 2023 г. в Российской Федерации было выявлено 16 356 больных со злокачественными новообразованиями шейки матки, что на 5,5% больше, чем десятилетие назад, в 2013 г. (15 457 наблюдений) [1, 2, 21]. РШМ занимает первое место по заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации, оказывая существенное влияние на демографические показатели страны [1, 2, 21].

В литературе отмечается, что при локально-распространённом раке шейки матки, соответствующем FIGO стадиям II-III, пятилетняя общая выживаемость составляет порядка 62-75% в зависимости от популяции и применяемых методов лечения [19, 20, 99, 108]. Данные о выживаемости пациентов с рецидивами демонстрируют неблагоприятный прогноз: пятилетняя выживаемость после рецидива составляет около 30% по результатам крупных клинических исследований, тогда как у пациентов с повторным распространением и метастазами она может быть ещё ниже (~17%) [86, 94, 98]. Вместе с тем современные исследования подтверждают возможность выявления неблагоприятных факторов течения заболевания, ранней диагностики рецидивов и применения комбинированных подходов (хирургия, химио- и лучевая терапия, иммунотерапия). Персонализированное мультидисциплинарное ведение пациенток с рецидивами способно улучшить клинические исходы. Особое значение имеет изучение состояния сосудистого русла опухоли и механизмов ангиогенеза. Показано, что химио- и химиолучевая терапия сопровождаются изменением васкуляризации опухоли и подавлением ангиогенеза [11, 16, 42, 65].

Изменения показателей васкуляризации в процессе лечения имеют прогностическое значение.

По данным клинических исследований и мета-анализов, повышенные показатели микрососудистой плотности (MVD) коррелируют с клиническими факторами агрессивности опухоли и неблагоприятным прогнозом, включая снижение общей и безрецидивной выживаемости [11, 42]. Следует учитывать, что подавление ангиогенеза может сопровождаться усилением гипоксии опухоли и компенсаторной активацией проангиогенных сигнальных путей, включая VEGF [34, 100], в связи с чем таргетирование неоангиогенеза рассматривается как перспективное направление противоопухолевой терапии [8, 67, 85].

Отдельной клинической проблемой является ранняя диагностика рецидивов рака шейки матки, локализованных в цервикальном канале, особенно при начальных стадиях заболевания (FIGO 0-IA1). Такие рецидивы часто протекают бессимптомно и недостаточно визуализируются при стандартных методах обследования, что приводит к их поздней диагностике и ограничивает возможности органосохраняющего лечения [16, 65].

Ранняя верификация рецидивного процесса в цервикальном канале необходима для обоснованного выбора объёма хирургического вмешательства – органосохраняющего или радикального – у пациенток, в том числе репродуктивного возраста.

Таким образом, комплексное изучение клинико-морфологических характеристик, состояния сосудистого русла и молекулярно-генетического статуса опухоли (PD-L1, HER2, MSI, p16, Ki-67, интегрины α3, α5) у пациенток с рецидивами РШМ, а также разработка прогностических моделей и алгоритмов ведения, представляется крайне актуальной задачей современной онкогинекологии.

Степень разработанности темы исследования

Рецидивы рака шейки матки остаются одной из ключевых проблем онкогинекологии. По данным международных и отечественных исследований,

частота рецидивов варьирует от 10-20% при ранних стадиях заболевания до 64-70% при наличии метастазов в лимфатических узлах или местно-распространённом процессе [95]. Лечение рецидивного РШМ ограничивается, как правило, паллиативной химиотерапией и лучевой терапией [93]. Показано, что включение полихимиотерапии повышает показатели выживаемости по сравнению с лучевой или исключительно симптоматической терапией, однако медиана общей выживаемости редко превышает 7-12 месяцев [69, 88, 97]. Таким образом, проблема выбора оптимальной лечебной тактики при рецидивах РШМ до настоящего времени далека от окончательного решения. Химиотерапия и лучевая терапия оказывают выраженное влияние на ангиогенез, снижая васкуляризацию опухоли [11, 42, 65, 104]. Антиангиогенные препараты в комбинации со стандартной терапией демонстрируют увеличение безрецидивной выживаемости, однако их использование сопровождается выраженными токсическими эффектами и формированием лекарственной устойчивости [8, 67, 85]. При этом в литературе отсутствуют данные о сравнении состояния сосудистого русла в первичных и рецидивных опухолях, что существенно ограничивает возможности обоснованного применения антиангиогенной терапии у пациенток данной категории [93].

В последние годы активно исследуются молекулярные маркеры, имеющие прогностическое и предиктивное значение при РШМ. Так, экспрессия PD-L1 варьирует от 17 до 80% в зависимости от стадии и биологических особенностей опухоли и рассматривается как ключевой маркер для назначения иммуноонкологических препаратов [90, 118]. HER2 и MSI изучены ограниченно, но могут служить потенциальными мишенями для таргетной терапии. p16 и Ki-67 широко применяются как диагностические и прогностические маркеры, однако их роль в прогнозировании рецидивов изучена недостаточно [101, 104]. Интегрины (α3, α5) привлекают внимание как молекулы, влияющие на инвазию и метастазирование, но в клинической практике пока не используются. Таким образом, комплексная оценка молекулярно-генетических факторов у пациенток с рецидивами РШМ в научной литературе фактически отсутствует.

Попытки создания прогностических моделей рецидивов РШМ предпринимались в ряде работ, однако они базировались преимущественно на клинических факторах (стадия, наличие метастазов, объём операции). Использование математических моделей с включением клинико-морфологических, молекулярно-генетических и ангиогенных характеристик до настоящего времени не реализовано, хотя именно этот подход открывает возможности индивидуализированного прогнозирования течения болезни и персонализации терапии. Таким образом, несмотря на значительное число исследований, посвящённых лечению РШМ, ряд ключевых аспектов остаётся недостаточно изученным:

- отсутствуют данные о состоянии сосудистого русла в рецидивных опухолях и его влиянии на прогноз;
- комплексная оценка молекулярно-генетического статуса (PD-L1, HER2, MSI, p16, Ki-67, интегрины α3, α5) у пациенток с рецидивами не проводилась;
- не разработаны математические модели прогнозирования рецидивов и летальности с учётом морфологических, сосудистых и молекулярных параметров;
- не создан алгоритм лечебно-диагностического процесса для пациенток с рецидивами РШМ.

Все это определяет необходимость выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки на основе комплексной оценки клинических, морфологических и молекулярно-генетических предикторов течения заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить отдалённые результаты лечения пациенток с диагнозом рак шейки матки и определить клинико-морфологические факторы, ассоциированные с развитием и характером рецидивирования заболевания.

2. Изучить особенности ангиогенеза первичной и рецидивной опухоли рака шейки матки и оценить взаимосвязь показателей васкуляризации с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

3. Изучить экспрессию генов интегринов ITGA3 и ITGA5 и иммуногистохимический профиль первичной и рецидивной опухоли по показателям Ki-67, p16, PD-L1, HER2 и MMR и оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками и рецидивированием заболевания.

4. Разработать способ эндоцервикальной резекции и оригинальный эндоцервикальный резектор для уточняющей морфологической диагностики поражений цервикального канала и определения объёма хирургического лечения.

5. Разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки с учётом клинико-морфологических и биологических характеристик опухоли.

Научная новизна

1. Показано, что при рецидивировании рака шейки матки происходит изменение молекулярного профиля опухоли, характеризующееся повышением пролиферативной активности по данным Ki-67 и вариабельностью экспрессии PD-L1 при сохранении стабильной экспрессии p16.

2. Установлено, что изменения сосудистой плотности при рецидивном раке шейки матки носят индивидуальный характер и могут сопровождаться как увеличением, так и снижением показателей ангиогенеза по сравнению с первичной опухолью у одной и той же пациентки.

3. Установлена ассоциация повышенной экспрессии интегринов α3 и α5 с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками рака шейки матки, включая распространённые стадии заболевания, размер первичной опухоли и наличие метастатического поражения лимфатических узлов.

4. Установлено, что местные, локорегионарные и отдалённые рецидивы рака шейки матки характеризуются различными клинико-морфологическими

предикторами развития. Впервые выявлены предикторы повторного рецидивирования, связанные с особенностями первого рецидива заболевания.

5. Разработан новый способ диагностики патологических процессов цервикального канала с использованием оригинального эндоцервикального резектора, обеспечивающий получение материала для морфологического и молекулярно-генетического исследования.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования определяется получением новых данных о клинико-морфологической и молекулярно-биологической неоднородности рецидивирующего рака шейки матки и закономерностях его прогрессирования.

Установлены различия клинико-морфологических факторов, ассоциированных с развитием местных, локорегионарных и отдалённых рецидивов, что расширяет представления о неоднородности клинических сценариев прогрессирования рака шейки матки и их взаимосвязи с исходными характеристиками опухолевого процесса.

Получены данные об изменении биологических характеристик опухолевой ткани при рецидивировании, включающих особенности сосудистого микроокружения, пролиферативной активности и молекулярного профиля опухоли. Выявленная вариабельность исследованных показателей свидетельствует о биологической неоднородности рецидивного опухолевого процесса.

Установлена взаимосвязь молекулярных характеристик опухоли с распространённостью заболевания, размером первичной опухоли и лимфогенным метастазированием, что расширяет представления о биологических особенностях, ассоциированных с агрессивным течением рака шейки матки.

Совокупность полученных данных формирует теоретическую основу для дальнейшего изучения клинико-биологических закономерностей рецидивирования рака шейки матки, изменений опухолевой ткани при прогрессировании заболевания и факторов, определяющих различные варианты его дальнейшего течения.

Практическая значимость работы

1. Выявленная гетерогенность молекулярно-генетического профиля рецидивного рака шейки матки (PD-L1, HER2, MSI, p16, Ki-67) позволяет учитывать молекулярные особенности опухоли при стратификации пациенток и выборе направлений системной терапии, включая иммуно- и таргетные подходы.

2. Оценка сосудистой плотности опухоли и экспрессии интегринов α3 и α5 позволяет дополнить клинико-морфологическую характеристику рака шейки матки, способствует более точной стратификации пациенток по риску прогрессирования заболевания и может использоваться при выборе индивидуализированной лечебной тактики.

3. Выявленные клинико-морфологические предикторы различных типов рецидивов используются для прогноза характера рецидивирования заболевания и определения тактики наблюдения пациенток с раком шейки матки.

4. Разработка эндоцервикального резектора и способа эндоцервикальной резекции расширяет возможности морфологической диагностики патологических процессов цервикального канала, включая локальные рецидивы рака шейки матки, и может использоваться для уточнения объёма хирургического лечения у отдельных пациенток.

5. На основе совокупной оценки клинических, морфологических, молекулярно-генетических и сосудистых характеристик опухоли разработан алгоритм лечебно-диагностического ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки, обеспечивающий персонализированный выбор лечебной тактики.

Методология и методы исследования

В исследование включены ретроспективная и проспективная группы пациенток с раком шейки матки.

Ретроспективный анализ проведён у 100 пациенток с рецидивами рака шейки матки и включал оценку отдалённых результатов лечения, общей

и безрецидивной выживаемости, а также выявление клинико-морфологических предикторов различных типов рецидивов и летальности на основании клинических и морфологических данных.

В проспективное исследование включены 296 пациенток, из которых 158 пациенток с первичным раком шейки матки без признаков рецидивирования и 138 пациенток с рецидивами рака шейки матки. В проспективной группе выполнена оценка клинического течения заболевания и отдалённых результатов лечения.

Морфологическое исследование опухолевой ткани выполнено во всех группах с использованием методов световой микроскопии. Морфометрическая оценка васкуляризации с использованием антител к CD34 проведена в образцах первичных и рецидивных опухолей (45 первичных опухоли и 24 рецидивных опухоли РШМ).

Иммуногистохимическое исследование молекулярных маркеров PD-L1, HER2, MSI, p16 и Ki-67 выполнено в подгруппе пациенток с рецидивами рака шейки матки (24 рецидивных опухоли и 6 первичных опухолей РШМ), отобранной для углублённого молекулярного анализа с учетом выявленных клинико-морфологических предикторов.

Экспрессия интегринов α3, α5 исследована методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в опухолевой ткани первичных пациенток (45 первичных опухолей РШМ).

В работе использованы методы световой микроскопии, иммуногистохимии, молекулярно-генетического анализа (ПЦР), морфометрии, статистической обработки данных и многофакторного математического моделирования.

Проведено сопоставление клинико-морфологических характеристик, показателей васкуляризации и молекулярно-генетических параметров опухоли с клиническими вариантами рецидивирования и исходами заболевания. На основании данных ретроспективного анализа разработана многофакторная прогностическая модель рецидивов и летальности, которая легла в основу алгоритма лечебно-диагностического ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, протокол № 7 от 27.09.2023г.

Положения, выносимые на защиту

1. Рецидивы рака шейки матки характеризуются клинической неоднородностью: местные, локорегионарные и отдалённые варианты прогрессирования имеют различные клинико-морфологические предикторы, определяющие характер последующего течения заболевания и отдалённый прогноз.

2. Рецидивирование рака шейки матки сопровождается индивидуальной перестройкой сосудистого микроокружения опухоли: изменения сосудистой плотности рецидивной опухоли разнонаправлены и не определяются характеристиками васкуляризации первичной опухоли, что свидетельствует о динамичности ангиогенного профиля в процессе опухолевой прогрессии.

3. Рецидивный рак шейки матки характеризуется молекулярной неоднородностью, проявляющейся изменением пролиферативной активности и вариабельностью экспрессии PD-L1 при относительной стабильности экспрессии p16 и отсутствии в исследованной выборке гиперэкспрессии HER2 и MSI/MMR-дефицита. Повышенная экспрессия интегринов α3 и α5 ассоциирована с клинико-морфологическими признаками агрессивного течения заболевания.

4. Эндоцервикальная резекция с использованием оригинального эндоцервикального резектора разработана как способ получения материала цервикального канала для морфологической верификации патологического процесса и обоснования последующей лечебной тактики.

5. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки основан на комплексной оценке выявленных клинико-морфологических предикторов прогрессирования, варианта и распространённости рецидива и биологических характеристик опухоли.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале – 100 пациентов в ретроспективной группе и 296 пациентов в проспективной группе, использованные современные иммуногистохимические, молекулярные, морфологические, статистические методы позволяют получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы.

Результаты проведенного исследования докладывались и обсуждались на LXXXIII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022» (Санкт-Петербург, 1-29 апреля 2022); 60-й Международной научной студенческой конференции «МНСК-2022» (Новосибирск, 11 апреля 2022); конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 26-27 мая 2022); IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2022); международной научно-практической конференции «Эксперимент в хирургии и онкологии» (Курск, 14-16 сентября 2022); V Инновационном Петербургском медицинском форуме, Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 18-21 мая 2022); VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2022» (Санкт-Петербург, 27 июня – 3 июля 2022); 95-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Мечниковские чтения – 2022» (Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2022: Молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины» (Самара, 23 ноября 2022); VI Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 20-22 апреля 2023); 80-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 27-29 апреля 2023).

Результаты исследования также были представлены на научных и научно-практических мероприятиях в 2024-2026 гг.: VIII Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 7-9 февраля 2024); Всероссийском онкологическом форуме с международным участием «Белые ночи – 2024» (Санкт-Петербург, 3-7 июля 2024); Международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради жизни» (Москва, 16-20 сентября 2024); XXV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 1-3 октября 2024); межрегиональной научно-практической конференции «Рак шейки матки. Современные реалии» (Тюмень, 20 сентября 2024); Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 24-26 октября 2024).

Доклады по теме исследования были также представлены на IX Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 12-14 февраля 2025); VII Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 3-5 апреля 2025); Всероссийском онкологическом форуме с международным участием «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2-5 июля 2025); а также на международных научных мероприятиях, включая 2nd International Cancer and Oncology Research Conference (Лондон, Великобритания, 15-16 апреля 2025).

Отдельные результаты исследования докладывались на Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 20-23 января 2026).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования отражены в научных публикациях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (акт внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность от 25.06.2026), ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (акт внедрения результатов научно-

исследовательской работы в практическую деятельность от 25.06.2026), а также ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ (акт внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность от 25.06.2026, № 1532).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Получены 3 патента: патент на полезную модель «Эндоцервикальный резектор» (RU 234202 U1, Российская Федерация, МПК A61B 17/42; заявка № 2024123456 от 06.12.2024, опубликован 22.05.2025, Бюл. № 14) (приложение А), а также патенты на изобретения «Способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки» (№ 2852537 C1, Российская Федерация, МПК A61B 17/42, A61B 17/32; заявлен 14.03.2025, опубликован 09.12.2025, Бюл. № 34) (приложение Б) и «Способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки» (№ 2863200 C1, Российская Федерация; заявлен 08.09.2025, опубликован 29.05.2026, Бюл. № 16) (приложение В).

Личный вклад автора

Автором проведены планирование и разработка дизайна исследования, сформулированы цель и задачи, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены методологические подходы и сформированы исследуемые группы пациенток. Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациенток с первичным и рецидивирующим раком шейки матки, самостоятельно проводила консультативные приёмы, динамическое наблюдение и курацию пациенток, участвовала в хирургическом лечении и оценке непосредственных и отдалённых результатов терапии.

Автором самостоятельно проведены сбор, систематизация и анализ клинико-анамнестических, морфологических и лечебных данных, сформирована база исследования, осуществлялся отбор опухолевого материала для иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. Автор принимала непосредственное участие в разработке эндоцервикального резектора и способа эндоцервикальной резекции.

При непосредственном участии автора выполнены иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани с оценкой экспрессии CD34, Ki-67, p16, PD-L1, HER2, белков системы MMR и интегринов. Автором проведены анализ и клиническая интерпретация полученных результатов, выполнено сопоставление молекулярно-биологических показателей с клинико-морфологическими характеристиками и исходами заболевания. Автор участвовала в статистической обработке результатов, сформулировала основные положения, выводы и практические рекомендации исследования. Основные результаты работы представлены автором на научных мероприятиях и опубликованы в научных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Клинико-морфологическое и молекулярно-генетическое обоснование лечения рецидивов рака шейки матки», её научные положения, результаты и выводы соответствуют пунктам 2 и 10 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 204 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 125 источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 68 многокомпонентными комбинированными рисунками.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.м.н., профессору С.Э. Красильникову за научно-методическую помощь и консультации в ходе выполнения работы, профессору Л.Ф. Гуляевой, к.м.н. И.В. Качесову, профессору И.В. Майбородину, В.В. Кононучуку, А.Г. Пономаренко, к.м.н. Е.А. Самойловой, К.В. Вавилову, профессору А.Г. Кедровой, д.м.н. З.Н. Макияну.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из наиболее значимых онкологических проблем женского здоровья в мире и в Российской Федерации. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) и проекта GLOBOCAN 2022, в мире в 2022 году зарегистрировано 662 301 новый случай рака шейки матки и 348 874 летальных исхода (рисунок 1), при этом РШМ занимает четвёртое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин [24, 119]. Возрасто-стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в мире составляют 14,1 и 7,1 на 100 000 женщин соответственно, с выраженными географическими различиями и преобладанием бремени заболевания в странах с низким и средним уровнем дохода [7, 24, 119]. В Российской Федерации рак шейки матки также сохраняет высокую эпидемиологическую значимость. Согласно данным клинических рекомендаций Минздрава РФ и федеральной онкологической статистики, в 2023 году выявлено 16 356 новых случаев злокачественных новообразований шейки матки, что составляет около 4,5% всех онкологических заболеваний у женщин; ежегодное число летальных исходов достигает 5 700-5 900 [1, 2, 21]. Несмотря на некоторое снижение стандартизованных показателей смертности за последнее десятилетие, уровень заболеваемости РШМ в Российской Федерации остаётся стабильным и превышает аналогичные показатели ряда стран Западной и Северной Европы, что подчёркивает актуальность дальнейших исследований, направленных на совершенствование ранней диагностики, лечения и профилактики рецидивов заболевания [2, 21].

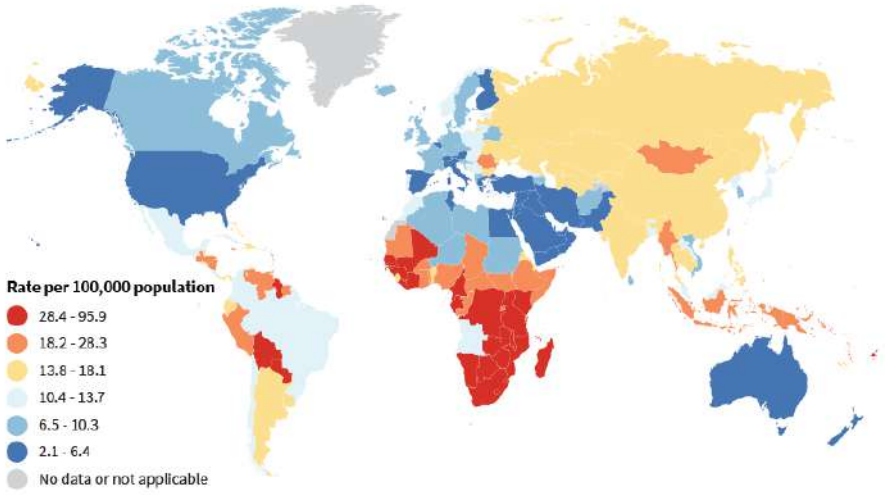


Рисунок 1 – Смертность от рака шейки матки в мире на 2022 год

1.2 Клинико-морфологические прогностические факторы при раке шейки матки

Клинико-морфологические прогностические факторы при раке шейки матки (РШМ) представляют собой комплекс клинических и гистопатологических характеристик опухоли, имеющих значение для оценки риска рецидива, безрецидивной и общей выживаемости, а также выбора оптимальной лечебной стратегии и режима наблюдения. Согласно обновлённым международным рекомендациям Европейского общества гинекологической онкологии, Европейского общества радиотерапии и Европейского общества патологии (ESGO/ESTRO/ESP), клинико-морфологическая стратификация пациентов должна быть основана на интегральной оценке как стадийных характеристик, так и морфологических особенностей первичной опухоли [19, 20, 48].

Стадия заболевания остаётся одним из наиболее значимых клинических факторов прогноза при раке шейки матки. По мере увеличения распространённости опухолевого процесса возрастает вероятность развития рецидива. Так, при ранних стадиях заболевания риск рецидивирования составляет в среднем 16-30%, тогда как у пациенток с локально-распространёнными формами

он может достигать 70% [35, 41]. Большинство рецидивов диагностируется в течение первых двух лет после завершения лечения.

Согласно данным многоцентровых исследований, основанных на классификации FIGO 2018, частота рецидивов возрастает от 2-7% при стадиях IA-IB1 до 19-26% при стадиях IB2-IB3. Для пациенток со стадиями IIB-IVA отмечается последовательное ухудшение показателей безрецидивной выживаемости: пятилетняя безрецидивная выживаемость снижается с 73% при стадии IIB до 47% при стадии IVA [28]. Особого внимания заслуживает группа пациенток со стадией IIIC. Показано, что поражение парааортальных лимфатических узлов (IIIC2) сопровождается существенно более высоким риском рецидива по сравнению с вовлечением только тазовых лимфатических узлов (IIIC1), что подчёркивает неблагоприятное прогностическое значение лимфогенного метастазирования.

Временные характеристики рецидивирования также имеют важное клиническое значение. По данным современных исследований, от 60 до 75% рецидивов выявляются в течение первых двух лет после окончания первичного лечения, а к трём годам наблюдения их доля достигает 85-90% [43, 84, 86, 98]. Медиана времени до развития рецидива зависит от стадии заболевания и проведённого лечения. При локально-распространённых формах она обычно составляет 11-18 месяцев, тогда как у пациенток с ранними стадиями и отсутствием поражения лимфатических узлов может превышать 36-60 месяцев [43, 84, 98]. Более раннее рецидивирование характерно для больных со стадиями FIGO ≥IIB и лимфогенным метастазированием, что определяет необходимость наиболее тщательного наблюдения именно в первые годы после завершения лечения [28, 41, 43].

Существенное влияние на прогноз оказывают и морфологические особенности опухоли. К факторам, ассоциированным с повышенным риском рецидива и снижением выживаемости, относят глубокую инвазию в строму шейки матки, наличие лимфоваскулярной инвазии (LVSI), вовлечение параметральной клетчатки, а также положительный статус краёв резекции после хирургического

лечения [19, 20, 22, 41]. Перечисленные признаки отражают высокую биологическую активность опухоли и её способность к локальному распространению и метастазированию.

Несмотря на то что плоскоклеточный рак является наиболее распространённым гистологическим вариантом РШМ, отдельные исследования свидетельствуют о более агрессивном течении аденокарциномы и аденоплоскоклеточного рака, которые могут сопровождаться худшими показателями выживаемости и более высокой частотой рецидивов [1, 19, 20, 22]. В связи с этим гистологический тип опухоли также рассматривается как один из элементов прогностической стратификации пациенток.

В последние годы значительное внимание уделяется изучению опухолевого микроокружения [11]. Одним из наиболее перспективных направлений является оценка ангиогенеза. Плотность микрососудов (microvessel density, MVD), определяемая с использованием эндотелиальных маркёров, в частности CD31 и CD34, отражает интенсивность процессов неоваскуляризации в опухоли. Повышенная васкуляризация рассматривается как проявление биологически более агрессивного фенотипа и в ряде исследований ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, снижением показателей выживаемости и повышенным риском прогрессирования заболевания [16, 42, 65, 95].

Таким образом, к основным прогностически неблагоприятным клинико-морфологическим факторам при раке шейки матки относятся:

- поздняя стадия заболевания (FIGO ≥IIB), особенно при наличии метастатического поражения лимфатических узлов (FIGO IIIC1-IIIC2);
- поражение парааортальных лимфатических узлов;
- раннее развитие рецидива после завершения первичного лечения (в течение первых 24 месяцев);
- большая глубина стромальной инвазии опухоли;
- наличие лимфоваскулярной инвазии (LVSI);
- вовлечение параметральной клетчатки;
- положительный статус краёв резекции после хирургического лечения;

- аденокарцинома и аденоплоскоклеточный вариант рака шейки матки;
- высокая плотность микрососудов опухоли и признаки активного ангиогенеза;
- наличие признаков локорегионарного и отдалённого метастатического распространения опухолевого процесса.

Перечисленные факторы ассоциированы с повышенным риском рецидива заболевания, снижением безрецидивной и общей выживаемости и должны учитываться при стратификации пациенток по группам риска, выборе лечебной тактики и планировании последующего наблюдения.

1.3 Современные подходы к диагностике рецидивов рака шейки матки

Диагностика рецидивов рака шейки матки (РШМ) представляет собой одну из наиболее сложных задач в клинической онкогинекологии, что обусловлено выраженной гетерогенностью рецидивных форм, разнообразием анатомической локализации опухолевого процесса и значительными посттерапевтическими изменениями тканей после хирургического, лучевого или комбинированного лечения [101]. Рецидивы РШМ характеризуются клинической и морфологической гетерогенностью. В зависимости от локализации различают локальные тазовые рецидивы, регионарные лимфогенные формы и отдалённые метастатические поражения. Отдалённые рецидивы чаще возникают в лёгких, печени и кости, а регионарные – в тазовых и парааортальных лимфатических узлах [93, 104]. В зависимости от типа распространения для РШМ выделяют гематогенные (в легкие, печень, кости, головной мозг) и лимфогенные (в лимфатические узлы) метастазы. В литературе отсутствует единая общепринятая классификация рецидивов РШМ. Наиболее часто используется подразделение рецидивов по анатомической локализации на местные (локальные), локорегионарные и отдалённые формы. Дополнительно применяется классификация по путям распространения опухолевого процесса с выделением лимфогенных и гематогенных метастазов [90, 100].

С учётом существующих подходов к систематизации рецидивов РШМ и особенностей клинического материала настоящего исследования была разработана интегрированная классификационная схема, объединяющая анатомическую локализацию рецидива и тип метастатического распространения опухоли (таблица 1). К отдалённым рецидивам отнесены случаи рецидивного заболевания, проявляющиеся лимфогенным или гематогенным метастатическим поражением за пределами малого таза [56, 100].

Таблица 1 – Классификация рецидивов рака шейки матки (по локализации и типу распространения опухоли)

Тип рецидива	Подтип	Анатомическая локализация / зоны поражения
Местные (локальные)	–	Культя шейки матки (после органосохраняющих вмешательств), купол влагалища, параметрии, парацервикальные ткани, малый таз (центральные и боковые рецидивы)
Локорегионарные	Тазовые лимфатические узлы	Обтураторные, внутренние подвздошные, наружные подвздошные, общие подвздошные лимфатические узлы
	Парааортальные лимфатические узлы	Парааортальные лимфатические узлы (инфра- и супраренальные)
	Комбинированные	Одновременное поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов
Отдалённые	Лимфогенные	Надключичные лимфатические узлы, медиастинальные лимфатические узлы, ретрокруральные лимфатические узлы, паховые, отдалённые забрюшинные лимфатические узлы
	Гематогенные	Лёгкие, печень, кости, реже – головной мозг и другие органы
Комбинированные	–	Сочетание местных, локорегионарных и/или отдалённых рецидивов

Согласно данным клинических исследований, местные (локальные) рецидивы рака шейки матки, локализующиеся в пределах малого таза, составляют от 30 до 32% всех случаев рецидивирования [35, 47, 84, 86]. Локорегионарные рецидивы, характеризующиеся поражением тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов, выявляются у 15-20% пациенток; при этом среди узловых форм поражение тазовых лимфатических узлов отмечается в 55-60% случаев, тогда как вовлечение парааортальных лимфатических узлов – в 30-40% случаев [15, 26, 28, 43]. Отдалённые рецидивы (отдаленное метастатическое прогрессирование) регистрируются более чем у 30% больных и подразделяются на лимфогенные и гематогенные: лимфогенные формы представлены преимущественно поражением надключичных и медиастинальных лимфатических узлов, тогда как при гематогенном распространении наиболее часто выявляются метастазы в лёгкие (35-40%), печень (15-20%) и кости (10-15%) [6, 62, 98]. Указанное распределение локализаций рецидивов определяет необходимость комплексного лучевого обследования с оценкой органов малого таза, лимфатических коллекторов и отдалённых органов.

Локальные рецидивы в области культи влагалища, цервикального канала и параметрия являются наиболее частыми, но одновременно и наиболее трудными для диагностики. Клиническое обследование и бимануальная пальпация имеют ограниченную информативность, особенно у пациенток, ранее получавших лучевую терапию, вследствие выраженного фиброза и рубцовой деформации тканей. Морфологическая верификация при центральных рецидивах зачастую затруднена из-за стеноза цервикального канала и постлучевых изменений. Стандартные методы эндоцервикального забора материала, включая кюретаж или забор щёткой, нередко приводят к получению неудовлетворительных или ложнонегативных образцов. В литературе подчёркивается отсутствие стандартизированного и воспроизводимого эндоцервикального метода, обеспечивающего высокую диагностическую чувствительность в условиях подозрения на рецидив РШМ, что требует опоры на совокупность морфологических и визуализационных данных [9, 13, 23, 33].

В настоящее время магнитно-резонансная томография органов малого таза считается основным методом визуализации при подозрении на локальный рецидив рака шейки матки. Высокая контрастность мягких тканей позволяет более точно определять границы опухолевого процесса и дифференцировать рецидивную опухоль от постлучевых и фиброзных изменений. Дополнительное использование диффузионно-взвешенных последовательностей способствует повышению диагностической точности исследования. Тем не менее даже современные МР-протоколы не исключают вероятность диагностических ошибок, особенно у пациенток после ранее проведённой лучевой терапии [27, 92, 123].

Наибольшие диагностические трудности возникают при латеральных тазовых рецидивах, распространяющихся на боковую стенку таза. Данная форма рецидивирования характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями лечения. В подобных ситуациях МРТ позволяет оценить вовлечение мышечных структур, сосудисто-нервных образований и костных элементов таза, однако разграничение опухолевой инфильтрации и посттерапевтических фиброзных изменений нередко остаётся сложной диагностической задачей.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией (FDG-PET/CT), значительно повышает чувствительность выявления активного опухолевого процесса за счёт оценки метаболической активности тканей и широко используется для уточнения диагноза при сомнительных МРТ-находках [92, 123].

Регионарные лимфогенные рецидивы с поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов часто протекают бессимптомно и выявляются преимущественно при инструментальном обследовании. FDG-PET/CT признана наиболее чувствительным методом выявления метастатического поражения лимфатических узлов, превосходя КТ и МРТ по способности обнаруживать опухолевые очаги нормального или минимально увеличенного размера. Этот метод играет ключевую роль в стадировании рецидивов и определении показаний к системной или комбинированной терапии [92, 123].

Отдалённые метастатические рецидивы чаще всего локализуются в лёгких, печени и костной системе. В этих ситуациях FDG-PET/CT используется для комплексной оценки опухолевой диссеминации и общей опухолевой нагрузки, тогда как КТ и МРТ применяются для уточнения анатомических характеристик выявленных очагов и оценки потенциальных осложнений. При подозрении на поражение костей или центральной нервной системы предпочтение отдаётся МРТ [6, 27, 92, 123].

Среди дополнительных прогностических факторов при раке шейки матки определённое значение имеет опухолевый маркёр SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen). Установлено, что его уровень связан со стадией заболевания, объёмом опухоли и наличием метастатического поражения лимфатических узлов. Повышение концентрации SCC ассоциируется с увеличением риска рецидива и ухудшением показателей выживаемости. Особый интерес представляет мониторинг данного показателя после завершения лечения, поскольку рост уровня SCC может предшествовать клиническим и инструментальным признакам прогрессирования заболевания на несколько месяцев.

Вместе с тем диагностические возможности SCC ограничены недостаточной чувствительностью и специфичностью, вследствие чего его использование целесообразно только в сочетании с данными клинического обследования и методов визуализации. В настоящее время SCC рассматривается преимущественно как дополнительный маркёр динамического наблюдения пациенток с раком шейки матки.

В ряде клинических ситуаций для уточнения характера и распространённости рецидивного процесса требуется применение инвазивных методов диагностики. При подозрении на вовлечение мочевого пузыря или прямой кишки выполняют цистоскопию и ректороманоскопию, а при труднодоступной локализации очагов используют биопсию под контролем методов визуализации. Следует отметить, что роль сывороточных онкомаркёров в диагностике рецидивов РШМ остаётся вспомогательной. Перспективные направления, в частности исследование циркулирующей опухолевой ДНК,

активно изучаются, однако в настоящее время данные технологии ещё не вошли в стандартные алгоритмы обследования пациенток и сохраняют статус методов клинических исследований [37, 60, 86].

Таким образом, диагностика рецидивов РШМ требует комплексного и индивидуализированного подхода, основанного на сочетании клинической оценки, морфологической верификации и многоуровневой визуализации. Интеграция данных МРТ и FDG-PET/CT позволяет повысить диагностическую точность, определить тип рецидива и оптимально спланировать последующую лечебную тактику.

1.4 Современные подходы к лечению рецидивов рака шейки матки

Лечение рецидивов рака шейки матки (РШМ) представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной онкогинекологии, что обусловлено клинической и биологической гетерогенностью рецидивных форм, ограниченными возможностями повторного локального воздействия после первичного лечения и неблагоприятным прогнозом при прогрессировании заболевания [118]. Современные терапевтические подходы основываются на индивидуализации лечения с учётом типа рецидива, его локализации, объёма ранее проведённой терапии, длительности безрецидивного периода и общего соматического статуса пациентки [1, 19, 22, 39].

Хирургическое лечение сохраняет ключевое значение при локализованных рецидивах, прежде всего центральных тазовых формах, при отсутствии отдалённых метастазов [39, 122]. У пациенток с центральными рецидивами рака шейки матки, возникшими после ранее проведённой лучевой или химиолучевой терапии, основным потенциально радикальным методом лечения остаётся тазовая экзентерация [86]. При правильном отборе больных данное вмешательство позволяет добиться длительного локального контроля заболевания

и удовлетворительных показателей долгосрочной выживаемости [20, 60]. Вместе с тем тазовая экзентерация относится к наиболее травматичным операциям в онкогинекологии, сопровождается высоким риском послеоперационных осложнений и требует выполнения в специализированных центрах с соответствующим хирургическим опытом [32, 121].

Лечение латеральных тазовых рецидивов представляет значительно большую проблему. В отдельных случаях возможно выполнение расширенных операций, включая латеральную эндопельвическую резекцию (LEER), однако их применение ограничивается распространением опухоли на сосудисто-нервные структуры боковой стенки таза и технической сложностью достижения отрицательных краёв резекции [32, 121].

Лучевая терапия продолжает играть важную роль в лечении рецидивов РШМ, однако возможности её повторного использования существенно ограничены ранее полученной лучевой нагрузкой и риском развития тяжёлых лучевых осложнений. Проведение повторного облучения возможно лишь у тщательно отобранных пациенток с использованием современных высокотехнологичных методик, таких как IMRT, стереотаксическая лучевая терапия и интраоперационная лучевая терапия (IORT), позволяющих повысить точность подведения дозы и уменьшить лучевое воздействие на окружающие здоровые ткани. Наибольшая эффективность лучевого воздействия достигается при минимальном объёме остаточной опухоли и в комбинации с хирургическим лечением [4, 5, 64, 96].

При нерезектабельных локальных, регионарных и отдалённых рецидивах основным методом лечения является системная терапия. Комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины длительное время оставалась стандартом лечения, однако её эффективность ограничена медианой общей выживаемости менее 1 года [20, 108]. Существенный прогресс в лечении рецидивирующего и метастатического РШМ был достигнут с внедрением антиангиогенной терапии. В рандомизированном исследовании GOG-240 добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии привело к статистически

значимому увеличению общей выживаемости и безрецидивной выживаемости, что подтвердило ключевую роль ангиогенеза в прогрессировании РШМ и обосновало включение анти-VEGF-терапии в стандарт лечения [67, 85].

Дальнейшее развитие системной терапии связано с внедрением ингибиторов иммунных контрольных точек. Комбинация пембролизумаба с химиотерапией с добавлением или без добавления бевацизумаба в первой линии лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ продемонстрировала значимое улучшение общей и безрецидивной выживаемости в исследовании KEYNOTE-826, особенно у пациенток с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1). Эти результаты привели к изменению стандартов первой линии терапии и закрепили роль иммунотерапии в лечении рецидивов РШМ [25, 32].

Во второй линии лечения значимым достижением стало внедрение цемиплимаба – ингибитора PD-1, эффективность которого была продемонстрирована в исследовании EMPOWER-Cervical 1. Препарат показал преимущество по общей выживаемости по сравнению с химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1, что расширило возможности иммунотерапии у пациенток с прогрессированием после платиносодержащих режимов [56, 58].

Перспективным направлением терапии рецидивов РШМ является использование антитело-лекарственных конъюгатов. Тисотумб ведотин, направленный против тканевого фактора, продемонстрировал клиническую активность у пациенток с прогрессирующим заболеванием после нескольких линий терапии [60, 121]. Результаты рандомизированных исследований подтвердили его эффективность и допустимый профиль токсичности, что позволяет рассматривать данный препарат как важную опцию последующих линий лечения [10, 57].

Таким образом, современные подходы к лечению рецидивов РШМ базируются на комплексной оценке клинической ситуации и включают хирургические методы, повторное лучевое воздействие, системную химиотерапию, антиангиогенную терапию, иммунотерапию и новые таргетные

препараты. Переход от универсальных схем лечения к персонализированным стратегиям, основанным на биологических характеристиках опухоли и типе рецидива, позволяет улучшить выживаемость и качество жизни пациенток, несмотря на сохраняющийся неблагоприятный прогноз при прогрессировании заболевания.

1.5 Молекулярно-генетические и предиктивные маркёры эффективности терапии при рецидивах рака шейки матки

Несмотря на развитие стандартизированных клинических алгоритмов лечения рецидивов рака шейки матки (РШМ), выраженная вариабельность ответа на системную терапию у пациенток с прогрессированием заболевания подчёркивает необходимость внедрения молекулярно-генетических и предиктивных маркёров в клиническую практику. Современная концепция персонализированного лечения рецидивов РШМ базируется на оценке ангиогенеза, иммунного микроокружения опухоли, нарушений регуляции клеточного цикла и молекулярных характеристик, ассоциированных с инвазивностью и лекарственной резистентностью [12, 17, 37, 60, 70].

Ангиогенез является одним из ключевых биологических механизмов прогрессирования и рецидивирования РШМ. Гиперэкспрессия VEGF, активация VEGFR-зависимых сигнальных путей и формирование патологической сосудистой сети способствуют инвазии, метастазированию и снижению чувствительности опухоли к системной терапии. Клиническая значимость ангиогенеза как терапевтической мишени подтверждена современными анализами, продемонстрировавшими увеличение общей выживаемости при добавлении анти-VEGF-терапии (бевацизумаб) к химиотерапии у пациенток с рецидивирующим и метастатическим РШМ. При этом подчёркивается,

что выраженность эффекта может зависеть от биологических характеристик опухоли и особенностей сосудистого микроокружения [8, 67, 85, 100].

Иммунное микроокружение опухоли и экспрессия PD-L1 в настоящее время являются наиболее клинически валидированными предиктивными маркёрами эффективности иммунотерапии. Экспрессия PD-L1, определяемая с использованием комбинированного показателя CPS, используется для отбора пациенток на терапию ингибиторами контрольных точек в первой линии лечения рецидивирующего и метастатического РШМ. В исследовании KEYNOTE-826 показано, что добавление пембролизумаба к стандартной химиотерапии с бевацизумабом или без него приводит к статистически значимому улучшению общей и безрецидивной выживаемости, преимущественно у пациенток с PD-L1-положительным статусом, что закрепило PD-L1 как клинически применимый предиктивный маркёр [25, 32, 60].

Вместе с тем результаты исследования EMPOWER-Cervical 1 показали, что применение цемиплимаба во второй линии терапии обеспечивает увеличение общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1. Полученные данные свидетельствуют о том, что PD-L1 не может рассматриваться как универсальный предиктор эффективности иммунотерапии и подтверждают необходимость поиска дополнительных биомаркёров, позволяющих более точно прогнозировать ответ на лечение [56, 58].

Одним из таких маркёров является микросателлитная нестабильность (MSI) и связанный с ней дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR). Хотя частота MSI-high при раке шейки матки невысока, наличие данного молекулярного фенотипа ассоциируется с повышенной иммуногенностью опухоли и может свидетельствовать о потенциальной чувствительности к ингибиторам PD-1 независимо от уровня экспрессии PD-L1. В связи с этим современные рекомендации предусматривают определение MSI/dMMR у пациенток с прогрессирующим заболеванием для выявления кандидаток на проведение иммунотерапии [17, 37, 60].

Важное место в оценке биологических свойств опухоли занимают маркёры клеточного цикла и пролиферативной активности. Наиболее изученными среди них являются p16INK4a и Ki-67. Экспрессия p16INK4a рассматривается как суррогатный признак трансформирующей ВПЧ-инфекции и отражает нарушение регуляции сигнального пути pRb, тогда как индекс Ki-67 характеризует интенсивность пролиферации опухолевых клеток. По данным современных исследований, высокий уровень Ki-67 связан с более агрессивным течением заболевания, увеличением риска рецидива и ухудшением показателей выживаемости. Совместная оценка p16INK4a и Ki-67 позволяет более полно характеризовать биологические особенности опухоли и рассматривается как дополнительный инструмент прогностической стратификации пациенток [40, 64, 78, 80].

Отдельное направление исследований связано с изучением роли интегринов и компонентов внеклеточного матрикса в прогрессировании рака шейки матки [49, 83]. Установлено, что изменение экспрессии интегринов участвует в процессах клеточной миграции, инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода и ремоделирования опухолевого микроокружения [59, 73]. Кроме того, активация интегрин-зависимых сигнальных путей может быть связана со снижением чувствительности опухоли к лекарственной и лучевой терапии [89]. В настоящее время интегрины рассматриваются как потенциальные прогностические маркёры и перспективные терапевтические мишени, однако их клиническое значение при раке шейки матки продолжает активно изучаться [12, 38, 44, 95]. Особый интерес представляют интегрины α3 и α5, участвующие в процессах клеточной адгезии, миграции и ангиогенеза [60].

Дополнительные молекулярные мишени, включая тканевой фактор (TF), приобрели клиническое значение в контексте внедрения антитело-лекарственных конъюгатов [63, 70, 121]. Экспрессия TF стала биологической основой для применения тисотумб ведотина у пациенток с прогрессирующим РШМ после нескольких линий терапии, что расширило спектр персонализированных

лечебных опций и подтвердило значимость молекулярного профилирования опухоли при выборе терапии [10, 57].

Таким образом, молекулярно-генетические и предиктивные маркёры играют ключевую роль в современной стратегии лечения рецидивов РШМ. Экспрессия PD-L1, параметры ангиогенеза, статус MSI/dMMR, маркёры пролиферации и регуляции клеточного цикла (p16, Ki-67), а также характеристики опухолевого микроокружения и поверхностных антигенов формируют основу персонализированного подхода к терапии, направленного на повышение эффективности лечения и улучшение прогноза пациенток с рецидивирующим раком шейки матки.

Глава 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено в формате двухэтапного клинико-морфологического исследования, включающего ретроспективный и проспективный этапы.

Первый этап – ретроспективное исследование

На первом этапе проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в которое включены 100 пациенток с рецидивами рака шейки матки, проходивших лечение в период с 2010 по 2023 год в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина».

В рамках ретроспективного этапа анализировались:

- непосредственная эффективность лечения первого рецидива заболевания;
- отдалённые результаты лечения;
- клинико-морфологические предикторы возникновения рецидивов;
- клинико-морфологические предикторы летальности.

Второй этап – проспективное исследование

На втором этапе проведено проспективное многоцентровое наблюдательное когортное исследование, включившее 296 пациенток, находившихся под наблюдением и лечением в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», «Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере», «Городской клинической больнице № 1» г. Новосибирска, «Сибирском центре онкологии и гинекологии» ООО «Ависмед», ООО «Здоровье», проходивших лечение в период 2022-2026 годы. Исследование не предусматривало распределения пациенток по лечебным группам или назначения терапевтических вмешательств в соответствии с протоколом

исследования; выбор лечебной тактики осуществлялся независимо от включения пациентки в исследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В проспективную группу вошли:

- 158 пациенток с первично выявленным раком шейки матки без признаков рецидивирования;
- 138 пациенток с рецидивирующим раком шейки матки.

В ходе проспективного этапа оценивались:

- клинические и анамнестические характеристики пациенток;
- особенности первичного лечения и лечения рецидивов;
- отдалённые результаты лечения;
- клинико-морфологические и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и прогноза заболевания.

У части пациенток проспективной группы были сформированы аналитические подгруппы для выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований опухолевой ткани.

Конечные точки и обоснование объёма выборки. Первичной конечной точкой клинической части исследования являлась общая выживаемость пациенток. В качестве вторичных конечных точек оценивались безрецидивная выживаемость, время до развития первого рецидива, характер и локализация рецидивного процесса, развитие повторного прогрессирования, летальный исход, а также результаты лечения рецидива. Для анализа времени до наступления события использовались методы Каплана-Майера и регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса; наблюдения пациенток, не достигших соответствующей конечной точки к завершению периода наблюдения, цензурировались на дату последнего контрольного осмотра или смерти в зависимости от анализируемого исхода. В проспективной когорте из 296 пациенток зарегистрировано 138 случаев первого рецидива и 83 летальных исхода; среди 138 пациенток с рецидивирующим течением заболевания повторное прогрессирование выявлено в 41 случае. Достаточность объёма выборки для

многофакторного анализа оценивалась с учётом числа зарегистрированных событий и количества параметров, включённых в итоговые регрессионные модели; соотношение числа событий к числу оцениваемых параметров составляло не менее 10:1, что обеспечивало достаточный объём данных для построения использованных моделей. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

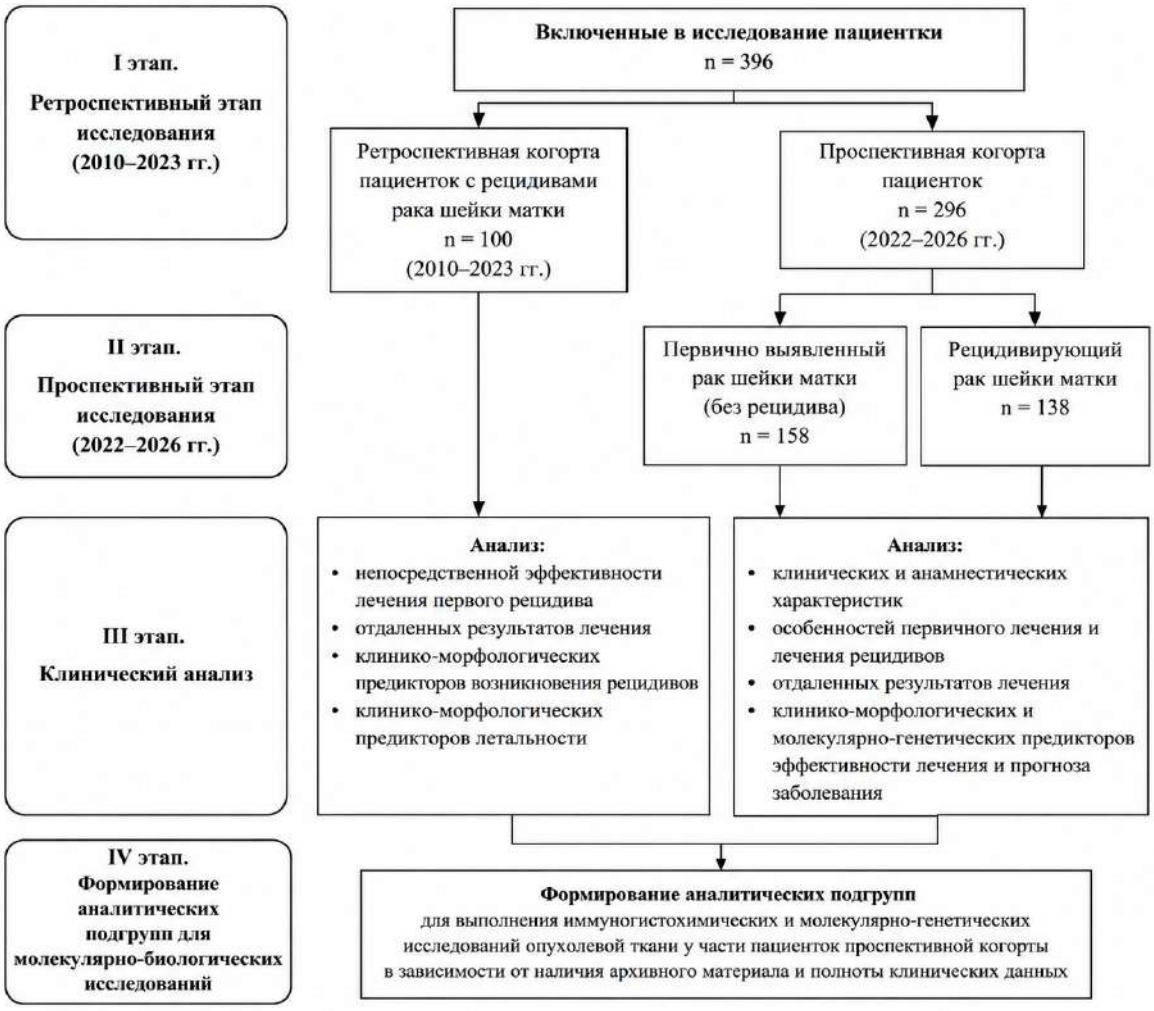


Рисунок 2 – Дизайн исследования и формирование исследуемых групп.

Отбор пациенток осуществлялся с учетом клинико-морфологических характеристик заболевания, наличия архивного опухолевого материала и полноты клинических данных.

Были сформированы следующие аналитические подгруппы:

1. Подгруппа исследования ангиогенеза включала 45 образцов первичных опухолей и 24 образца рецидивных опухолей. В данной подгруппе проводилось

иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34 с оценкой микрососудистой плотности опухоли.

2. Подгруппа исследования интегринов включала 45 образцов первичных опухолей. Проводилось исследование экспрессии генов ITGA3, ITGA5 методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

3. Подгруппа расширенного иммуногистохимического профилирования включала 30 пациенток, из которых 24 пациентки имели рецидивирующее течение заболевания и 6 пациенток не имели признаков рецидивирования. Проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67, p16, PD-L1, HER2, а также белков системы репарации неспаренных оснований MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Схема формирования аналитических подгрупп и методов молекулярно-биологического исследования представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Схема формирования аналитических подгрупп
и методов молекулярно-биологического исследования

2.2 Критерии включения, исключения в проспективный этап исследования

Критерии включения:

- женский пол;
- возраст 18 лет и старше;
- морфологически верифицированный диагноз рака шейки матки I-IV стадии;
- для группы пациенток с первичным раком шейки матки – отсутствие клинических и инструментальных признаков рецидивирования заболевания на момент включения в исследование;
- для группы пациенток с рецидивирующим раком шейки матки – наличие установленного рецидива и/или метастатического прогрессирования рака шейки матки, подтверждённого морфологически либо, при невозможности получения морфологического материала, на основании совокупности данных клинического и инструментального обследования;
- наличие клинических, анамнестических и морфологических данных о первичном заболевании и проведённом лечении, необходимых для выполнения предусмотренного исследованием анализа;
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании – для проспективного этапа.

Критерии невключения:

- возраст менее 18 лет;
- отсутствие морфологической верификации первичного рака шейки матки;
- отсутствие достаточного объёма клинико-анамнестических и инструментальных данных о первичном заболевании и проведённом лечении, необходимых для выполнения предусмотренного исследованием анализа;
- невозможность достоверной верификации рецидива и/или метастатического прогрессирования у пациенток, рассматриваемых для включения в группу рецидивирующего рака шейки матки;

– отказ пациентки от участия в проспективном этапе исследования и/или от подписания информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

– отзыв пациенткой информированного добровольного согласия на участие в исследовании после включения;
– выявление после включения в исследование несоответствия установленным критериям включения;
– выявление в процессе исследования обстоятельств, не позволяющих достоверно оценить основные анализируемые клинические исходы.

2.3 Характеристика исследуемых групп

Клинико-морфологическая характеристика пациенток, включённых в исследование, представлена в таблицах 2-5.

Ретроспективная группа включала пациенток с рецидивами рака шейки матки, у которых были проанализированы клинико-анамнестические данные, морфологические особенности опухоли, стадии заболевания в соответствии с классификациями FIGO (2018) и TNM (8-е издание), а также применявшиеся методы лечения.

Проспективная группа включала пациенток с первично выявленным и рецидивирующим раком шейки матки. Клинико-морфологическая характеристика данной группы представлена описательно, с использованием показателей, аналогичных применённым для ретроспективной группы, с целью наглядного представления структуры исследуемых когорт.

Таблица 2 – Клинико-морфологическая характеристика пациенток ретроспективной группы с рецидивами рака шейки матки (n=100)

Показатель	Абс. ч.	%
Медиана возраста, Me [Q1; Q3]	43 [36; 52,25]	–
Гистологический тип опухоли		
Плоскоклеточный рак	90	90,0
Аденокарцинома	10	10,0
Форма роста опухоли		
Экзофитная	33	33,0
Эндофитная	32	32,0
Смешанная	35	35,0
Вариант роста опухоли		
Влагалищный	11	11,8
Параметральный	27	29,0
Маточный	1	1,1
Маточно-параметральный	16	17,2
Маточно-влагалищно-параметральный	13	14,0
Влагалищно-параметральный	25	26,9

Стадия заболевания по FIGO (2018)	Абс. ч.	%	Стадия заболевания по TNM (8-е изд.)	Абс. ч.	%
0	2	2,0	TisN0M0	2	2,0
I	18	18,0	T1aN0M0	7	7,0
			T1bN0M0	11	11,0
II	36	36,0	T2aN0M0	4	4,0
			T2bN0M0	32	32,0
III	43	43,0	T1aN1M0	1	1,0
			T1bN1M0	4	4,0
			T2bN1M0	7	7,0
			T3aN0M0	1	1,0

Продолжение таблицы 2

Стадия заболевания по FIGO (2018)	Абс. ч.	%	Стадия заболевания по TNM (8-е изд.)	Абс. ч.	%
			T3bN1M0	8	8,0
			T3bN0M0	22	22,0
IV	1	1,0	T3bN1M1	1	1,0

Таблица 3 – Клинико-морфологическая характеристика проспективной группы – первичных пациенток РШМ и пациенток с рецидивами РШМ (n=296)

Показатель	Первичные пациентки РШМ, n=158, абс.ч (%)	Пациентки с рецидивом РШМ n=138, абс.ч (%)
Медиана возраста, Me (Q1; Q3)	46 (38;55)	43 (37;53)
Гистологический тип опухоли		
Плоскоклеточный рак	142 (89,9)	125 (90,6)
Аденокарцинома	16 (10,1)	13 (9,4)
Форма роста опухоли		
Экзофитная	63 (39,8)	90 (65,2)
Эндофитная	58 (36,7)	27 (19,5)
Смешанная	37 (23,5)	21 (15,3)
Вариант роста опухоли		
Распространение отсутствует	56 (35,4)	21 (15,2)
Влагалищный	11 (7,0)	4 (2,9)
Параметральный	33 (20,9)	38 (27,5)
Маточный	3 (1,9)	6 (4,3)
Маточно-параметральный	16 (10,1)	18 (13,0)
Маточно-влагалищно-параметральный	14 (8,9)	30 (21,7)
Влагалищно-параметральный	25 (15,8)	21 (15,2)

Продолжение таблицы 3

Стадия заболевания по FIGO (2018)	Первичные пациентки РШМ, n=158, абс.ч (%)	Пациентки с рецидивом РШМ n=138, абс.ч (%)	Стадия заболевания по TNM (8-е изд.)	Первичные пациентки РШМ, n=158, абс.ч (%)	Пациентки с рецидивом РШМ n=138, абс.ч (%)
0	10 (6,3)	2 (1,4)	TisN0M0	10 (6,3)	2 (1,4)
I	45 (28,5)	21 (15,2)	T1aN0M0	5 (3,2)	3 (2,2)
	–	–	T1a1N0M0	6 (3,8)	2 (1,4)
	–	–	T1a2N0M0	5 (3,2)	0
	–	–	T1bN0M0	4 (2,5)	1 (0,7)
	–	–	T1b1N0M0	15 (9,5)	9 (6,5)
	–	–	T1b2N0M0	8 (5)	3 (2,2)
	–	–	T1b3N0M0	3 (1,9)	2 (1,4)
II	64 (40,5)	49 (35,5)	T2aN0M0	5 (3,2)	3 (2,2)
	–	–	T2a1N0M0	2 (1,3)	–
	–	–	T2a2N0M0	1 (0,6)	–
	–	–	T2bN0M0	52 (32,9)	47 (34)
III	36 (22,8)	60 (43,5)	T3aN0M0	4 (2,5)	4 (2,9)
	–	–	T3bN0M0	4 (2,5)	24 (17,4)
	–	–	T1a2N1M0	0	1 (0,7)
	–	–	T1b1N1M0	3 (1,9)	2 (1,4)
	–	–	T1b2N1M0	1 (0,6)	2 (1,4)
	–	–	T1b3N1M0	0	1 (0,7)
	–	–	T2aN1M0	2 (1,3)	0
	–	–	T2bN1M0	14 (8,9)	14 (10,1)
	–	–	T3aN1M0	0	1 (0,7)
	–	–	T3bN1M0	9 (5,7)	14 (10,1)
	–	–	T3bN1M1	0	3 (2,2)
IV	3 (1,9)	6 (4,3)	T4aN0M0	3 (1,9)	2 (1,4)
	–	–	T4bN0M0	–	1 (0,7)

Пациентки с рецидивирующим и безрецидивным течением заболевания не различались по возрасту (p=0,224), гистологическому типу опухоли (p=0,838), форме роста опухоли (p=0,191), наличию лимфоваскулярной инвазии (p=0,972) и ряду сопутствующих клинических характеристик. В то же время в группе пациенток с рецидивирующим течением заболевания отмечалась большая распространённость первичного опухолевого процесса: выявлены статистически значимые различия по стадии заболевания, категории T и состоянию регионарных лимфатических узлов (для всех показателей p<0,001), а также по варианту распространения опухоли (p<0,001). Статистически значимые различия также установлены для отдельных вариантов первичного лечения (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациенток проспективной группы в зависимости от наличия рецидива

Показатель	Без рецидива, n=158	Рецидив, n=138	p
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	46 (38; 55)	43 (37; 53)	0,224
Стадия заболевания			<0,001
0	10 (6,3)	2 (1,4)	
I	45 (28,5)	21 (15,2)	
II	64 (40,5)	49 (35,5)	
III	3 (22,8)*	60 (43,5)	
IV	4 (1,9)*	3 (4,3)	
Категория T			<0,001
Tis	10 (6,3)	2 (1,4)	
T1	50 (31,6)	26 (18,8)	
T2	76 (48,1)	64 (46,4)	
T3	19 (12,0)	43 (31,2)	
T4	3 (1,9)	3 (2,0)	
Категория N			<0,001
N0	105 (66,5)	57 (41,3)	

Продолжение таблицы 4

Показатель	Без рецидива, n=158	Рецидив, n=138	p
N1	28 (17,7)	39 (28,3)	
Nx	25 (15,8)	42 (30,4)	
M1	0 (0,0)	3 (2,2)	0,100
Плоскоклеточный рак	142 (89,9)	125 (90,6)	0,838
Экзофитная форма роста опухоли	100 (63,3)	101 (73,2)	0,191
Лимфоваскулярная инвазия	7 (4,4)	6 (4,3)	0,972
ВПЧ	47 (29,7)	44 (41,1)	0,056
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	11 (7,0)	16 (11,6)	0,167
ВИЧ	1 (0,6)	5 (3,6)	0,101
НАПХТ	26 (16,5)	38 (27,5)	0,021
Расширенная радикальная гистерэктомия по PIVER III/IV	50 (31,6)	29 (21,0)	0,039
Тазовая лимфаденэктомия	47 (29,7)	29 (21,0)	0,086
ХЛТ	84 (53,2)	98 (71,0)	0,002

Таблица 5 – Типы и локализация рецидивов рака шейки матки

Вид первого рецидива	Ретроспективная группа (n=100), абс.ч (%)	Проспективная группа (n=138), абс.ч (%)
Местные рецидивы		
Местный (центральный)	31 (31,0)	48 (34,8)
Местный (культя влагалища)	12 (12,0)	14 (10,1)
Местный (влагалище)	2 (2,0)	5 (3,6)
Локорегионарные рецидивы		
Локорегиональный (парааортальные л/у)	17 (17,0)	26 (18,8)
Локорегиональный (подвздошные л/у)	7 (7,0)	14 (10,1)
Прочие локальные формы		

Продолжение таблицы 5

Вид первого рецидива	Ретроспективная группа (n=100), абс.ч (%)	Проспективная группа (n=138), абс.ч (%)
Канцероматоз	7 (7,0)	10 (7,2)
Поражение яичников	5 (5,0)	6 (4,3)
Метастатические гематогенные рецидивы		
Кости	8 (8,0)	13 (9,4)
Лёгкие	14 (14,0)	18 (13,0)
Печень	6 (6,0)	7 (5,1)
Головной мозг	3 (3,0)	4 (2,9)
Метастатические лимфогенные рецидивы		
Паховые лимфатические узлы	2 (2,0)	4 (2,9)
Надключичные лимфатические узлы	1 (1,0)	7 (5,1)
Абдоминальные и др. лимфатические узлы	2 (2,0)	4 (2,9)

Представленные в таблице локализации рецидивных очагов не являлись взаимоисключающими: у одной пациентки могло одновременно выявляться поражение нескольких анатомических областей. Для последующего анализа общей выживаемости в зависимости от характера рецидивного процесса использовали взаимоисключающую классификацию первого рецидива. В ретроспективной группе местный рецидив диагностирован у 26 (26,0%) пациенток, локорегионарный – у 21 (21,0%), отдалённый – у 10 (10,0%), множественный – у 43 (43,0%). К множественным относили рецидивы с одновременным поражением нескольких анатомических локализаций.

В исследуемых группах преобладал плоскоклеточный гистологический тип рака шейки матки: его доля составила 90,0% в ретроспективной группе, 89,9% среди пациенток проспективной группы с первичным раком шейки матки без признаков рецидивирования и 90,6% среди пациенток с рецидивирующим течением заболевания. Медиана возраста пациенток ретроспективной группы

составила 43 [36; 52,25] года, в проспективной группе – 46 (38; 55) лет среди пациенток без признаков рецидивирования и 43 (37; 53) года среди пациенток с рецидивирующим течением заболевания.

Пациентки проспективной группы с рецидивирующим течением характеризовались большей исходной распространённостью опухолевого процесса. III стадия заболевания по FIGO установлена у 43,5% пациенток с рецидивами и у 22,8% пациенток без признаков рецидивирования. Параметральный вариант распространения первичной опухоли выявлен соответственно в 27,5 и 20,9% случаев, маточно-влагалищно-параметральный – в 21,7 и 8,9% случаев. Таким образом, группа пациенток с рецидивирующим течением заболевания характеризовалась большей представленностью местнораспространённых вариантов первичного рака шейки матки.

В структуре первого рецидива в ретроспективной и проспективной группах значительную долю составляли местные и локорегионарные варианты прогрессирования. Центральный местный рецидив диагностирован соответственно у 31,0 и 34,8% пациенток, рецидив в культе влагалища – у 12,0 и 10,1%, поражение парааортальных лимфатических узлов – у 17,0 и 18,8%. Среди гематогенных локализаций наиболее часто выявлялось поражение лёгких – у 14,0% пациенток ретроспективной и 13,0% пациенток проспективной группы.

При включении в исследование проводилась комплексная оценка клинического и соматического статуса пациенток, включавшая сбор жалоб и анамнеза заболевания, анализ ранее проведённого противоопухолевого лечения, физикальное и гинекологическое обследование, оценку общего состояния и сопутствующей соматической патологии. Учитывались наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ВИЧ-инфекции, состояние мочевыделительной системы и наличие уретерогидронефроза. Функциональный статус пациенток оценивали по шкале ECOG.

Протокол обследования включал морфологическую верификацию первичной опухоли, общеклиническое лабораторное обследование и комплекс методов инструментальной диагностики. Для оценки локальной

распространённости опухолевого процесса и состояния органов малого таза применялись ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Для оценки регионарного лимфогенного и отдалённого распространения выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и магнито-резонансная томография малого таза. По клиническим показаниям проводилась позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, а при подозрении на метастатическое поражение костной системы – остеосцинтиграфия.

Диагноз рецидива рака шейки матки устанавливался на основании совокупности клинических, инструментальных и морфологических данных. При технической доступности опухолевого очага выполнялась его морфологическая верификация, в том числе при местных рецидивах и поражении доступных для биопсии лимфатических узлов. При невозможности получения морфологического материала диагноз рецидива устанавливался на основании результатов комплексного клинико-инструментального обследования. При наличии измеряемых опухолевых очагов оценку их размеров и динамики в процессе лечения проводили в соответствии с критериями RECIST 1.1.

В рамках исследования разработаны оригинальный эндоцервикальный резектор и способ эндоцервикальной резекции, предназначенные для получения морфологически полноценного материала из цервикального канала. Метод предусматривает циркулярное удаление слизистой оболочки цервикального канала с сохранением архитектоники полученного материала, что обеспечивает возможность его последующего морфологического исследования. Разработки защищены **патентом РФ № 234202 «Эндоцервикальный резектор»** (приложение А) и **патентом РФ № 2852537 «Способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки»** (приложение Б).

Примеры лучевой диагностики различных вариантов рецидивирования представлены на рисунках 4-8.

А  Б 

А – в паховые лимфатические узлы; Б – в надключичные лимфатические узлы.

Рисунок 4 – Метастазы у пациенток с диагнозом рак шейки матки

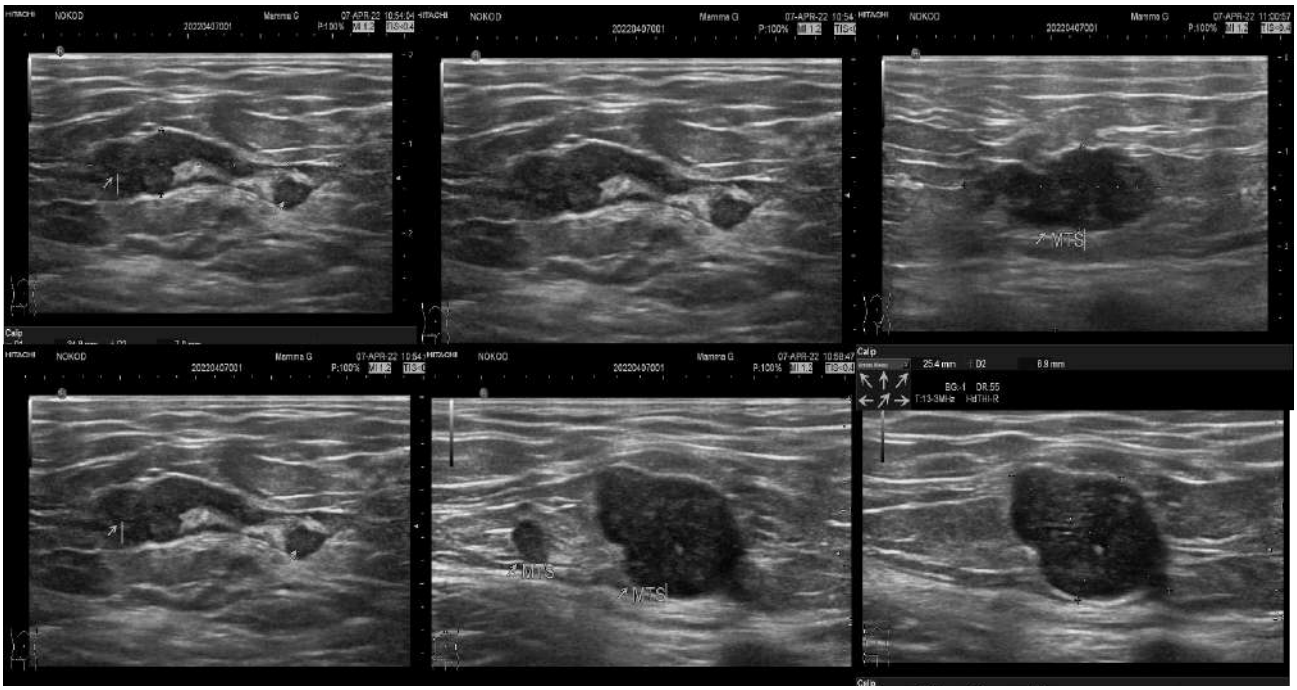


Рисунок 5 – Ультразвуковая диагностика метастазов РШМ
в паховые лимфатические узлы



Рисунок 6 – Ультразвуковая диагностика метастазов РШМ
в паховые лимфатические узлы



Рисунок 7 – Местный рецидив у пациентки с диагнозом рак шейки матки

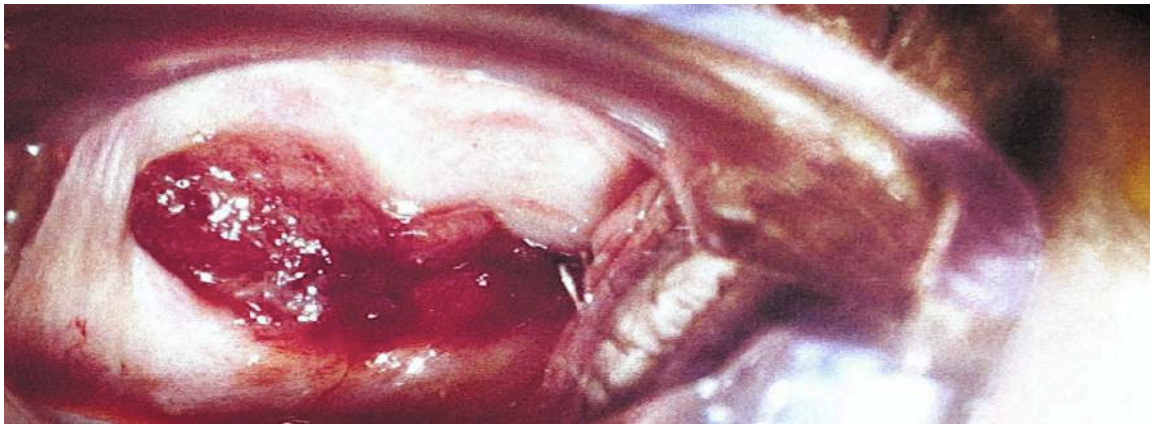


Рисунок 8 – Кольпоскопия, диагностика местного рецидива РШМ

2.4 Методики лечения рецидивов рака шейки матки

Методы лечения рецидивов рака шейки матки анализировали раздельно на ретроспективном и проспективном этапах исследования. В ретроспективной группе анализ лечения первого рецидива проведён у 100 пациенток; второй рецидив заболевания зарегистрирован у 18 пациенток. В проспективной группе первый рецидив анализировали у 138 пациенток; второй рецидив в процессе наблюдения развился у 41 пациентки. Распределение методов лечения первого и второго рецидивов в исследуемых группах представлено в таблицах 6, 7.

Таблица 6 – Распределение методов лечения первого и второго рецидивов в ретроспективной группе

Метод лечения	Первый рецидив, n=100, абс. ч. (%)	Второй рецидив, n=18, абс. ч. (%)
Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ)	60 (60,0)	6 (33,3)
Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия)	2 (2,0)	–
Дистанционная лучевая терапия	–	1 (5,6)
Стереотаксическая радиохирургия	–	1 (5,6)
Химиолучевая терапия	11 (11,0)	–
Системная полихимиотерапия (ПХТ)	33 (33,0)	7 (38,9)
Антиангиогенная терапия (бевацизумаб)	7 (7,0)	1 (5,6)
Иммунотерапия (пембролизумаб)	–	0
Хирургическое лечение	6 (6,0)	–
в том числе расширенная радикальная гистерэктомия	1 (1,0)	–
в том числе экзентерация малого таза	2 (2,0)	–
Локальная гипертермия	3 (3,0)	–
Эндоваскулярная эмболизация опухолевых сосудов	4 (4,0)	–

Таблица 7 – Распределение методов лечения первого и второго рецидивов в проспективной группе

Метод лечения	Первый рецидив, n=138, абс. ч. (%)	Второй рецидив, n=41, абс. ч. (%)
Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ)	30 (21,7)	6 (14,6)
Химиолучевая терапия	14 (10,1)	3 (7,3)
Системная полихимиотерапия (ПХТ)	92 (66,7)	31 (75,6)
Антиангиогенная терапия (бевацизумаб)	38 (27,5)	8 (19,5)
Иммунотерапия (пембролизумаб)	1 (0,7)	7 (17,5)
Таргетная терапия (ленватиниб)	1 (0,7)	–
Хирургическое лечение	16 (11,6)	1 (2,5)
в том числе расширенная радикальная гистерэктомия	5 (3,6)	–
в том числе экзентерация малого таза	7 (5,1)	1 (2,5)
в том числе удаление рецидивной опухоли	2 (1,5)	–
в том числе реконизация шейки матки	2 (1,5)	–

Выбор метода лечения рецидивного процесса осуществлялся с учётом локализации и распространённости рецидива, предшествующего противоопухолевого лечения, возможности радикального локального воздействия и соматического статуса пациентки. Применялись лучевые и химиолучевые методы, противоопухолевая лекарственная терапия и хирургическое лечение. Ниже представлены основные методические подходы к лечению рецидивов РШМ.

2.4.1 Лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки

Лучевая терапия применялась как самостоятельный метод либо в составе комбинированного лечения рецидивов РШМ. Стереотаксическую лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Elekta Axesse (Elekta AB, Швеция) с использованием технологий 3D-конформной лучевой терапии, IMRT и VMAT.

Для планирования лечения выполняли топометрическую компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию с последующим совмещением изображений; при необходимости использовали данные ПЭТ-КТ.

Применялись режимы гипофракционирования с разовой очаговой дозой от 4 до 8 Гр за 3-10 фракций. При метастатическом поражении лёгких применялась радиохирургия с подведением разовой очаговой дозы 18 Гр.

Химиолучевую терапию применяли преимущественно у пациенток с местными рецидивами, ранее не получавших лучевую терапию на область малого таза. Лечение включало дистанционную лучевую терапию в сочетании с внутриполостной лучевой терапией и еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м². Эффективность лечения оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании данных клинического обследования и методов лучевой визуализации [86].

2.4.2 Противоопухолевая лекарственная терапия

Противоопухолевая лекарственная терапия применялась у пациенток с рецидивирующим РШМ при распространённом опухолевом процессе, а также при невозможности проведения радикального локального лечения. Выбор схемы лечения определялся распространённостью заболевания, характером ранее проведённой терапии, общим состоянием пациентки и наличием противопоказаний к отдельным компонентам лечения.

Для проведения полихимиотерапии использовались платиносодержащие режимы: паклитаксел в дозе 135-175 мг/м² в сочетании с цисплатином 50 мг/м² или карбоплатином AUC 5-6. Лечение проводилось с интервалом 21 день. Количество циклов определялось с учётом эффективности и переносимости терапии.

В схемы системной противоопухолевой терапии включался бевацизумаб в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 21 день. Назначение препарата осуществлялось

с учётом распространённости опухолевого процесса, предшествующего лечения и противопоказаний к антиангиогенной терапии.

Иммунотерапия проводилась пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно один раз в 3 недели. При определении показаний к иммунотерапии учитывался молекулярно-биологический профиль опухоли, в том числе экспрессия PD-L1 с оценкой комбинированного показателя позитивности (CPS).

В единичном наблюдении применялся ленватиниб; ввиду малого числа наблюдений данный вариант лекарственной терапии отдельно не анализировался.

Эффективность противоопухолевой лекарственной терапии оценивали по данным клинического и инструментального обследования в соответствии с критериями RECIST 1.1.

2.4.3 Хирургическое лечение рецидивов рака шейки матки

Хирургическое лечение применялось у пациенток с локализованными формами рецидива РШМ при возможности радикального удаления опухоли. Выбор объёма хирургического вмешательства определялся локализацией и распространённостью рецидивного процесса, характером ранее проведённого лечения, вовлечением смежных органов и соматическим статусом пациентки.

При центральных рецидивах заболевания выполнялись радикальные хирургические вмешательства, включая расширенную тотальную гистерэктомию по PIVER IV и экзентерацию органов малого таза. Возможность выполнения экзентерации рассматривалась при изолированном рецидивном процессе в малом тазу и отсутствии признаков нерезектабельного распространения опухоли. Объём экзентеративного вмешательства определялся локализацией рецидива и степенью вовлечения смежных органов.

При ограниченном рецидивном процессе в отдельных случаях выполнялось удаление рецидивной опухоли, при необходимости – с резекцией вовлечённых смежных анатомических структур.

У пациенток с микроинвазивным рецидивом РШМ стадии IA1 после ранее проведённого органосохраняющего лечения при отсутствии противопоказаний и настойчивом желании сохранить репродуктивную функцию выполнялась повторная конизация шейки матки.

2.5 Оценка результатов лечения рецидивов рака шейки матки

Для оценки эффективности лечения рецидивов рака шейки матки использовались объективные критерии ответа опухоли и показатели безопасности проводимой терапии.

Оценка непосредственного противоопухолевого эффекта осуществлялась на основании данных методов лучевой визуализации (МРТ органов малого таза, компьютерная томография, ПЭТ-КТ по показаниям) в соответствии с критериями RECIST 1.1 [86]. Для диагностики метастатического поражения костной системы применялась остеосцинтиграфия. Дополнительно проводилось определение уровня опухолевого маркера SCC в сыворотке крови.

В соответствии с критериями RECIST 1.1 оценивались полный ответ, частичный ответ, стабилизация заболевания и прогрессирование опухолевого процесса.

Динамическое наблюдение пациенток после завершения лечения проводилось в течение всего периода диспансерного наблюдения. Контрольные обследования выполнялись каждые 3 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев на третьем и четвертом году наблюдения, далее – ежегодно.

Диспансерное наблюдение включало бимануальное гинекологическое исследование, осмотр шейки матки в зеркалах, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и лимфатических узлов, цитологическое исследование (Pap-тест) с поверхности шейки матки или из купола влагалища, рентгенографию органов грудной клетки либо компьютерную томографию по показаниям, а также определение уровня SCC в сыворотке крови.

2.6 Исследование морфологических и молекулярно-генетических маркеров в ткани опухоли шейки матки

Для изучения биологических особенностей рака шейки матки были сформированы аналитические подгруппы, в которых выполнены морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани.

Исследование ангиогенеза выполнено у 45 пациенток с анализом первичных опухолей и у 24 пациенток с исследованием рецидивных опухолей.

Исследование экспрессии генов ITGA3, ITGA5 методом количественной ПЦР выполнено в 45 образцах первичных опухолей.

Расширенное иммуногистохимическое исследование (Ki-67, p16, PD-L1, HER2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) выполнено у 30 пациенток, включая 24 пациентки с рецидивирующим течением заболевания и 6 пациенток без признаков рецидивирования. В таблице 8 представлены маркеры, используемые в исследовании.

Таблица 8 – Молекулярно-морфологические маркеры, использованные в исследовании

Маркер	Метод исследования	Биологическое значение
CD34	ИГХ	Ангиогенез
Ki-67	ИГХ	Пролиферативная активность
p16	ИГХ	HPV-ассоциированные изменения
HER2	ИГХ	Рецепторный статус
PD-L1	ИГХ	Иммунный статус опухоли
ITGA3	ПЦР	Клеточная адгезия и инвазия
ITGA5	ПЦР	Клеточная миграция и ангиогенез
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	ИГХ	MMR-статус

Использование комплекса морфологических и молекулярно-генетических маркеров позволило провести комплексную оценку биологических характеристик опухоли шейки матки.

2.6.1 Исследование ангиогенеза (CD34) в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Исследование ангиогенеза выполнено на базе Института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. Из парафиновых блоков (операционный материал, биоптаты) готовили срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, после чего выполняли иммуногистохимическое исследование с антителами к CD34 (class II, clone QBEnd-10, Dako) для выявления эндотелия сосудов. Исследовался морфологический материал первичной опухоли и материал опухоли после проведения неоадъювантной химиотерапии.

Морфометрический анализ проводили в соответствии с принципами стереологического анализа. Для получений необходимых морфометрических данных проводили измерения изображений, сделанных посредством цифровой видеокамеры, при увеличении ×400-×1200 на световом микроскопе AxioImager M1 (Carl Zeiss, Германия). На каждом препарате выполняли 3-5 измерений в участках с максимальной васкуляризацией («hot spots») при увеличении объектива ×40. Морфометрия проводилась в пределах тестового прямоугольника 350×250 мкм ($8{,}75\times10^3$ мкм^2). Результаты относительной плотности сосудов выражали в % от площади тестового прямоугольника, численную плотность сосудов пересчитывали на 1 мм^2 для сравнения с данными других исследователей.

Для иллюстрации принципа морфометрической оценки CD34-позитивных структур на рисунках 9, 10 представлены примеры анализа первичной и рецидивной опухоли рака шейки матки.

При анализе первичной опухоли тестовый прямоугольник состоял из 300 точек (20×15), при этом на CD34-позитивные структуры приходилось 9 точек из 300, что соответствовало относительной плотности сосудов 3% от площади исследуемого участка. При проведении серии измерений на различных участках препарата значения данного показателя варьировали от 2 до 4%, а итоговое среднее значение составило 2,93±0,523%. Численная плотность сосудов после пересчёта на 1 мм² ткани составила 134±30,3 сосуда.

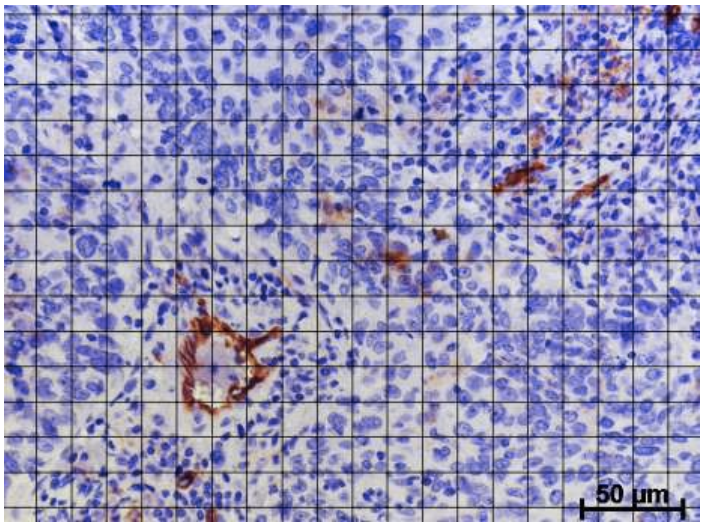


Рисунок 9 – Микрофотография гистологического среза первичного РШМ с иммуногистохимической реакцией с антителами к CD34-антигену с наложенной сеткой из 300 точек (20×15) с шагом 150 мкм, вся площадь тестового прямоугольника со срезом – 79 200 мкм^2. На окрашенные объекты попадает 9 точек сетки из 300. Весь тестовый прямоугольник содержит 8 сосудов

При анализе рецидивной опухоли тестовый прямоугольник включал 320 точек (20×16), из которых 117 приходились на CD34-позитивные структуры. Относительная плотность сосудов составила 36,6%, а при проведении серии измерений варьировала от 29 до 39%, со средним значением 34±2,58%. После пересчёта на 1 мм² численная плотность микрососудов составила 1395±181 сосуд.

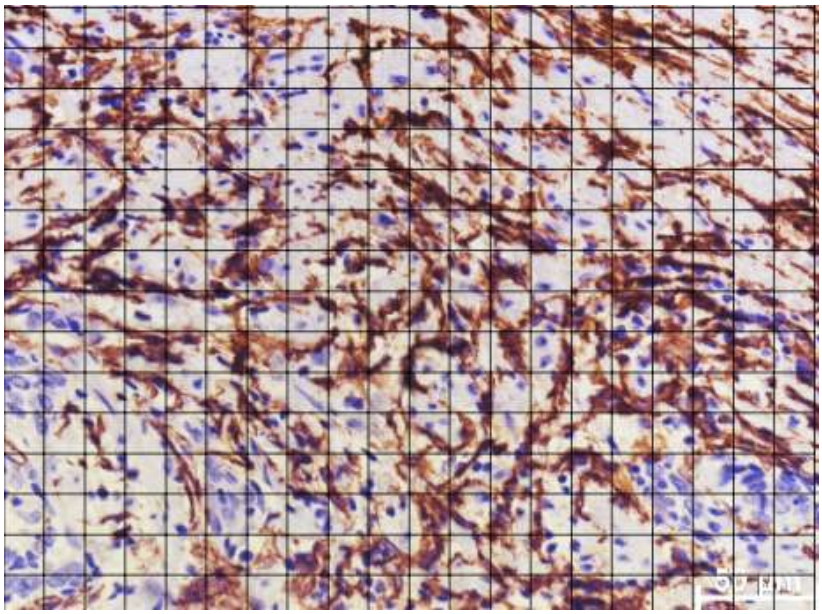


Рисунок 10 – Микрофотография гистологического среза рецидивного РШМ с иммуногистохимической реакцией с антителами к CD34-антигену с наложенной сеткой из 320 точек (20×16), с шагом 150 мкм, вся площадь тестового прямоугольника со срезом – 87 500 мкм^2. На окрашенные объекты попадает 117 точек сетки из 320. Весь тестовый прямоугольник содержит приблизительно, так как при такой значительной васкуляризации точный подсчет затруднен, 129 сосудов

Представленный пример демонстрирует принцип определения относительной и численной плотности CD34-позитивных микрососудов, использованный при проведении морфометрического анализа в исследовании. Сравнительная оценка данных показателей выполнялась для первичных и рецидивных опухолей рака шейки матки.

В рамках исследования разработан способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии при рецидивах РШМ, основанный на сравнительной оценке первичной и рецидивной опухоли. Способ включает иммуногистохимическую оценку CD34 и интегринов α3, α5 и β1, а при промежуточных результатах – оценку K^trans по данным динамической контрастной МРТ с последующей интегральной балльной оценкой. Разработанный способ

защищён **патентом РФ № 2863200 «Способ прогнозирования антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки»** (приложение В).

2.6.2 Исследование экспрессии интегринов α3, α5 в первичных опухолях рака шейки матки

Характеристика экспериментального материала

В работе использовались следующие реактивы: трис-ацетатный электродный (TAE) буфер (50X) (Thermo Fisher Scientific, США); 0,5М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты – ЭДТА (Медиген, Россия); изопропиловый спирт (База № 1 Химреактивов, Россия); β-меркаптоэтанол (PanReac Applichem, Германия); набор для проведения обратной транскрипции по матрице РНК и микроРНК – ОТ-М-MuLV-RH (БиоЛабМикс, Россия); набор реагентов для проведения ПЦР в реальном времени – БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2×) (БиоЛабМикс, Россия); цитрат натрия (PanReac Applichem, Германия); TRIzol Reagent (Invitrogen, США); хлороформ (База № 1 Химреактивов, Россия); этиловый спирт 70% (Кемеровская фармацевтическая фабрика, Россия); бромистый этидий (PanReac Applichem, Германия); акриламид (PanReac Applichem, Германия); ацетат натрия (Scharlau, Испания); 1М трис-буфер (Медиген, Россия); TEMED (PanReac Applichem, Германия); персульфат аммония (PanReac Applichem, Германия); сульфат аммония (PanReac Applichem, Германия).

Оборудование:

Термостат СН-100 (BioSan, Латвия); микроцентрифуга MiniSpin (Eppendorf, Германия); амплификатор CFX96 (BioRad Laboratories, США); микроцентрифуга-вортекс микроспин fv-2400 (BioSan, Латвия); термостат WB-4MS типа водяная баня (BioSan, Латвия); pH-метр ST2100-E (Ohaus, США); спектрофотометр NanoPhotometer P-360 (Implen, Германия).

Растворы:

РНК-сохраняющий раствор (5,3 М сульфат аммония, 25 мМ цитрат натрия, 20 мМ ЭДТА); линейный полиакриламид (1 мМ ЭДТА, 40 мМ Трис-буфер pH-8, 20 мМ ацетат натрия, 10% персульфат аммония (масс./об.), 0,01% TEMED (об./об.)).

Характеристики клинического материала

1) Биоинформатические методы исследования

Анализ выживаемости пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки по данным TCGA (https://www.cancer.gov/tcga) [22] в зависимости от уровня экспрессии интегринов (мРНК) проводился на платформе UALCAN (URL: http://ualcan.path.uab.edu) [18, 30]. Уровень мРНК интегринов в тканях шейки матки оценивался с использованием ресурса The human protein atlas [46]. Данные об уровне мРНК интегринов в нормальной и опухолевой ткани пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки были получены из базы данных GEO (URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) [45] для когорты GSE9750 (24 образца нормальной ткани шейки матки и 33 образца ткани плоскоклеточного рака шейки матки) [45, 72].

В рамках поиска новых прогностических маркеров канцерогенеза шейки матки было проанализировано семейство интегринов – белков, регулирующих процессы фокальной адгезии. Интегрины представляют собой семейство трансмембранных рецепторов клеточной адгезии, которые отвечают за ряд важных биологических процессов:

- связь клетки с внеклеточным матриксом;
- передача сигналов «извне-внутрь» и «изнутри-наружу»;
- регуляция миграции, выживания, пролиферации и дифференцировки.

Интегриновый рецептор состоит из α- и β-субъединиц (для млекопитающих известно 18 α-субъединиц ×8 β-субъединиц), которые образуют 24 функциональных гетеродимера [49]. Многие интегрины или их гетеродимеры демонстрируют прогнастическую значимость для злокачественных новообразований различных локализаций [44, 59, 95].

Отбор интегринов с наибольшей прогностической значимостью был проведен с использованием данных ресурса UALCAN [18, 30], который позволяет анализировать данные The Cancer Genome Atlas (TCGA) о связи уровней экспрессии различных мРНК с выживаемостью пациентов (Каплан–Мейер) с различными видами злокачественных новообразований, в том числе и плоскоклеточного рака шейки матки. На данной платформе были получены данные о статистической значимости связи низкой и высокой экспрессии мРНК 26 интегринов (18 α-субъединиц (*ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGAV, ITGA2B*) и 8 β-субъединиц (*ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7, ITGB8*) с выживаемостью пациентов по Каплан-Мейеру (N=291). По результатам анализа было выявлено 7 интегринов, уровень экспрессии мРНК, которых статистически значимо был связан с выживаемостью пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки (*ITGA5, ITGAL, ITGA3, ITGAD, ITGB6, ITGB1, ITGA2B*). Уровень статистической значимости представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Уровень статистической значимости связи экспрессии мРНК интегринов с выживаемостью пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки по данным The Cancer Genome Atlas (TCGA) (данные получены на платформе UALCAN)

Интегрин, мРНК	p-value
ITGA5	0,0001956
ITGAL	0,0017267
ITGA3	0,0198375
ITGAD	0,0289748
ITGB6	0,0331544
ITGB1	0,0337021
ITGA2B	0,0385585

Также важным критерием для любого биомаркера является тканеспецифичность (наличие среднего или высокого уровня экспрессии в исследуемой ткани). Чем выше уровень маркера в ткани, тем большим спектром методом его уровень может быть исследован в данной ткани, а это напрямую связано с практической значимостью. Чтобы оценить уровень экспрессии отобранных интегринов в шейке матке, был проанализированы данные ресурса The Human Protein Atlas [46], результаты приведены в таблице 10. Интегрины были ранжированы по уровню экспрессии. Наиболее высокое содержание в тканях шейки матки показали интегрины *ITGB1, ITGA5* и *ITGA3*.

Таблица 10 – Содержание мРНК интегринов в нормальной ткани шейки матки по данным The Human Protein Atlas

Ранг	Интегрин, мРНК	Уровень мРНК в шейке матки, nTPM
1	*ITGB1*	243.6
2	*ITGA5*	55.3
3	*ITGA3*	13.8
4	*ITGB6*	5.5
5	*ITGAL*	2.5
6	*ITGA2B*	2.1
7	*ITGAD*	0.1

Таким образом, было отобрано 3 интегрина, связанных с выживаемостью пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки и экспрессирующихся в данном органе на приемлемом уровне.

2) Методы молекулярного исследования на опухолевых образцах пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки

1 этап – Выделение РНК

Сбор и хранение клинического материала (условно-нормальная и опухолевая ткань) производились с использованием РНК-сохраняющего раствора на основе сульфата аммония. Образец ткани (~ 30-50 мг) гомогенизировали с TRIzol Reagent (Invitrogen, США) в присутствии жидкого азота. Гомогенат

инкубировался при комнатной температуре в течении 5 минут, после чего прибавлялась аликвота хлороформа (200 мкл) и осуществлялось активное встряхивание не менее 15 секунд. Полученную смесь центрифугировали при 12000 g в течение 15 минут при 4 °C. Далее из водной фазы осаждали РНК прибавлением 500 мкл изопропанола и 5 мкл линейного полиакриламида (соосадитель), 2 раза промывали 70%-м этиловым спиртом. РНК элюировали водой свободной от нуклеаз. Качество РНК оценивали с помощью электрофореза в 1,5%-м агарозном геле в присутствии бромистого этидия, а также спектрофотометрически по отношению поглощения A260 / A280 и A260 / A230.

2 этап – ПЦР с обратной транскрипцией

Для оценки уровня экспрессии мРНК проводили обратную транскрипцию с использованием 1 мкг тотальной РНК. Для проведения обратной транскрипции с олиго(dT) и случайными гексануклеотидными праймерами применяли набор ОТ-М-MuLV-RH (ООО «Биолабмикс»). ПЦР в режиме реального времени для полученной кДНК проводили с использованием набора реагентов БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2×) (ООО «Биолабмикс»). Объем реакции составлял 20 мкл и включал 0,33 мкл кДНК. ПЦР в режиме реального времени проводили на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories) по следующему протоколу:

1. «Горячий старт» 95 °C в течение 5 минут;
2. 40 циклов:
   - Денатурация: 95 °C – 15 с;
   - Отжиг праймеров: 58-61 °C – 20 с;
   - Элонгация: 72 °C – 20 с.
3. Построение кривой плавления.

Реакции выполнялись в трех повторах. В качестве референсных генов при исследовании экспрессии генов в условно-нормальной и опухолевой ткани использовали EEF1A1 и GAPDH [68]. Для подбора праймеров применяли ресурса PRIMER BLAST [113]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров для мРНК приведены ниже:

ITGA3 5′-GTCGTCTAAGGTGTCTGCTGGA-3′;

5′-CGCAAACAAAGCCAACTGAGGTG-3′;

ITGA5 5-GGTCAAGGAGCACTACAAAACC-3′;

5′-TGGACATTGGCGTTCTCAT-3′;

GAPDH 5′-GCATGGCAGAGGAGTTTCGGCT-3′;

5′-ATTTCCCCGGGATGCGCAATGG-3′;

EEF1A1 5′-CGGCTACCACATCCAAGGAA-3′;

5′-GCTGGAATTACCGCGGCT-3′.

Специфичность ПЦР оценивали по кривым плавления. Относительный уровень экспрессии генов оценивали с использованием значений циклов выхода Ct по методу 2-ΔΔCt.

2.6.3 Иммуногистохимическое исследование маркеров пролиферации и онкогенных изменений в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани толщиной 4-5 мкм. Срезы депарафинировали, проводили восстановление антигенной активности (antigen retrieval) и инкубировали с первичными антителами.

Иммуногистохимическую реакцию выполняли с использованием стандартной непрямой иммунопероксидазной методики с системой визуализации DAB (3,3′-диаминобензидин).

Оценку результатов проводили при световой микроскопии с использованием микроскопа AxioImager M1 (Carl Zeiss, Германия).

А) Исследование экспрессии Ki-67

Для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток проводили иммуногистохимическое исследование маркера Ki-67.

Использовали моноклональное антитело:

Ki-67 (clone MIB-1, Dako, Denmark).

Экспрессию Ki-67 оценивали путем подсчета процента позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток в наиболее пролиферативных участках опухоли (рисунок 11).

Индекс Ki-67 рассчитывали как процент положительных ядер опухолевых клеток от общего числа подсчитанных клеток.

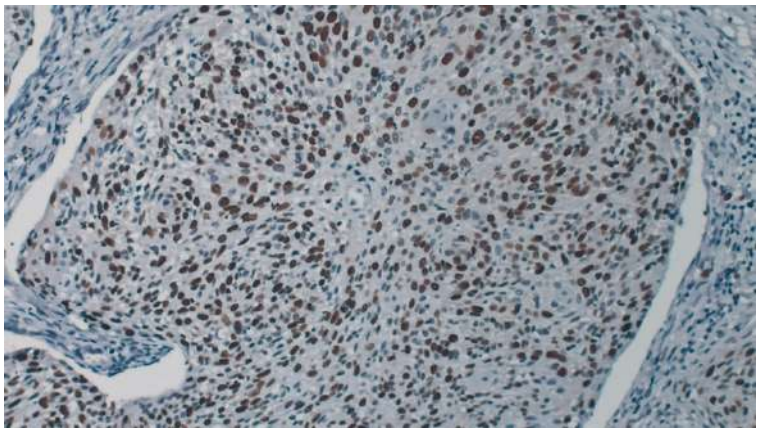


Рисунок 11 – Экспрессия Ki-67 в ткани рецидива рака шейки матки у пациентки А., 48 лет. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67. В ядрах опухолевых клеток определяется позитивное окрашивание различной интенсивности, свидетельствующее о высокой пролиферативной активности опухолевой ткани. Увеличение ×200

Полученные значения индекса Ki-67 использовали для количественной оценки пролиферативной активности опухоли и последующего сравнительного анализа данного показателя в исследуемых группах.

Б) Исследование экспрессии p16

Экспрессию p16 оценивали иммуногистохимическим методом с использованием моноклонального антитела p16INK4a (clone E6H4, CINtec®, Roche Diagnostics). Оценка проводилась количественно с определением процента опухолевых клеток с ядерно-цитоплазматическим окрашиванием. Положительной

считалась экспрессия p16 при уровне окрашивания ≥10% опухолевых клеток, отрицательной – при уровне <10%.

Дополнительно учитывался характер окрашивания (диффузный или очаговый), однако основным критерием анализа являлся количественный показатель экспрессии (рисунок 12).

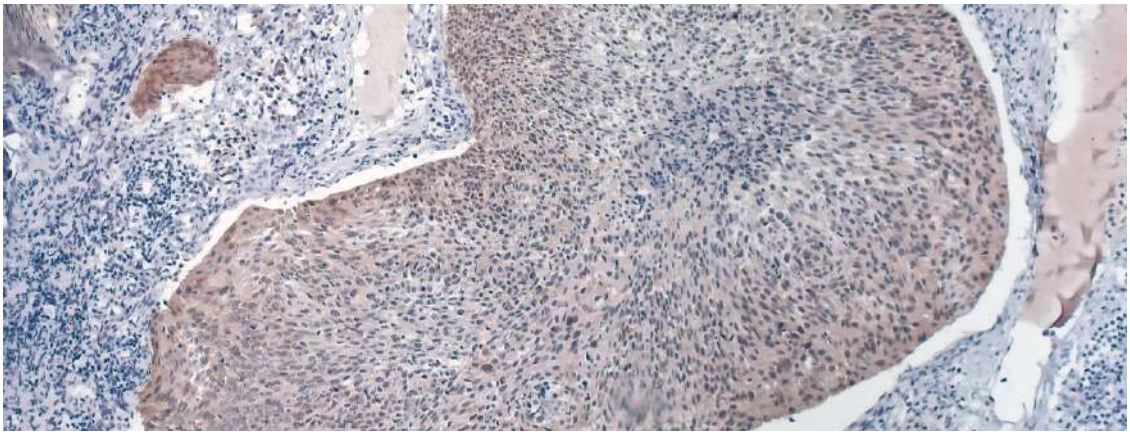


Рисунок 12 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии p16 в ткани рецидива плоскоклеточного рака шейки матки у пациентки А., 48 лет. ИГХ-реакция с антителами к p16. В опухолевых клетках определяется выраженное диффузное ядерно-цитоплазматическое окрашивание, характерное для ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака шейки матки. Увеличение ×100

Результаты оценки экспрессии p16 использовали для сравнительного анализа молекулярно-биологических характеристик первичных и рецидивных опухолей РШМ.

2.6.4 Исследование экспрессии HER2 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Экспрессию рецептора HER2/neu оценивали иммуногистохимическим методом.

Использовали моноклональное антитело:

HER2 (clone 4B5, Ventana Medical Systems).

Интенсивность экспрессии HER2 оценивали полуколичественным методом по шкале:

- 0 – отсутствие окрашивания;
- 1+ – слабое мембранное окрашивание;
- 2+ – умеренное мембранное окрашивание;
- 3+ – выраженное мембранное окрашивание.

Оценка проводилась в соответствии с общепринятыми критериями интерпретации иммуногистохимического исследования HER2 (рисунок 13).

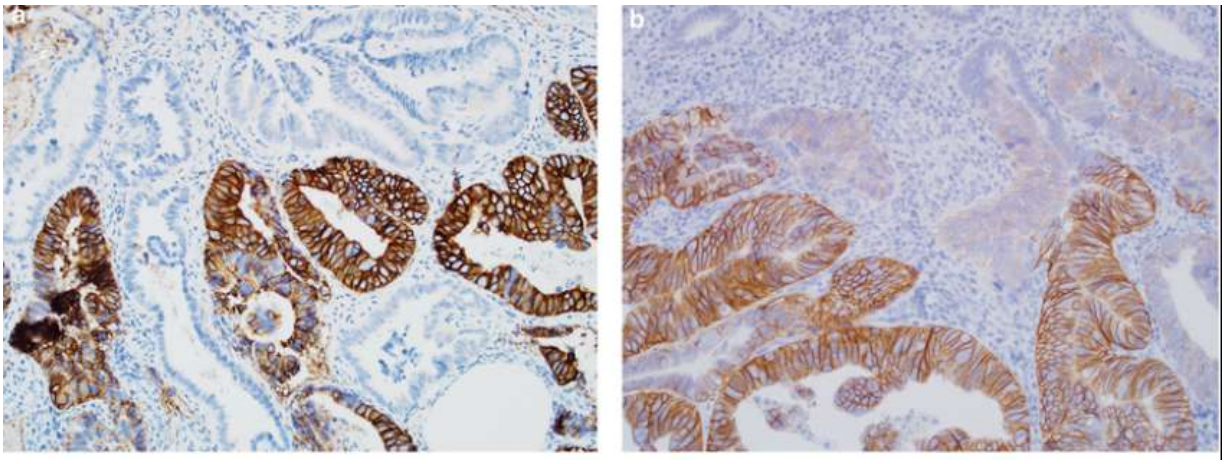


Рисунок 13 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии HER2 в ткани рецидива плоскоклеточного рака шейки матки у пациентки А., 48 лет. ИГХ-реакция с антителами к HER2. Определяется мембранное окрашивание опухолевых клеток различной интенсивности. Увеличение ×200

Полученные результаты использовали для определения HER2-статуса опухоли и оценки частоты различных вариантов экспрессии HER2 в исследуемых образцах.

2.6.5 Исследование микросателлитной нестабильности (MSI) в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Для оценки состояния системы репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair, MMR) проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах опухолевой ткани толщиной 4-5 мкм. После депарафинизации и восстановления антигенной активности срезы инкубировали с первичными антителами.

Использовали моноклональные антитела:

- MLH1 (clone ES05, Dako);
- MSH2 (clone FE11, Dako);
- MSH6 (clone EP49, Dako);.
- PMS2 (clone EP51, Dako).

Иммуногистохимическую реакцию проводили с использованием стандартной непрямой иммунопероксидазной методики с системой детекции DAB.

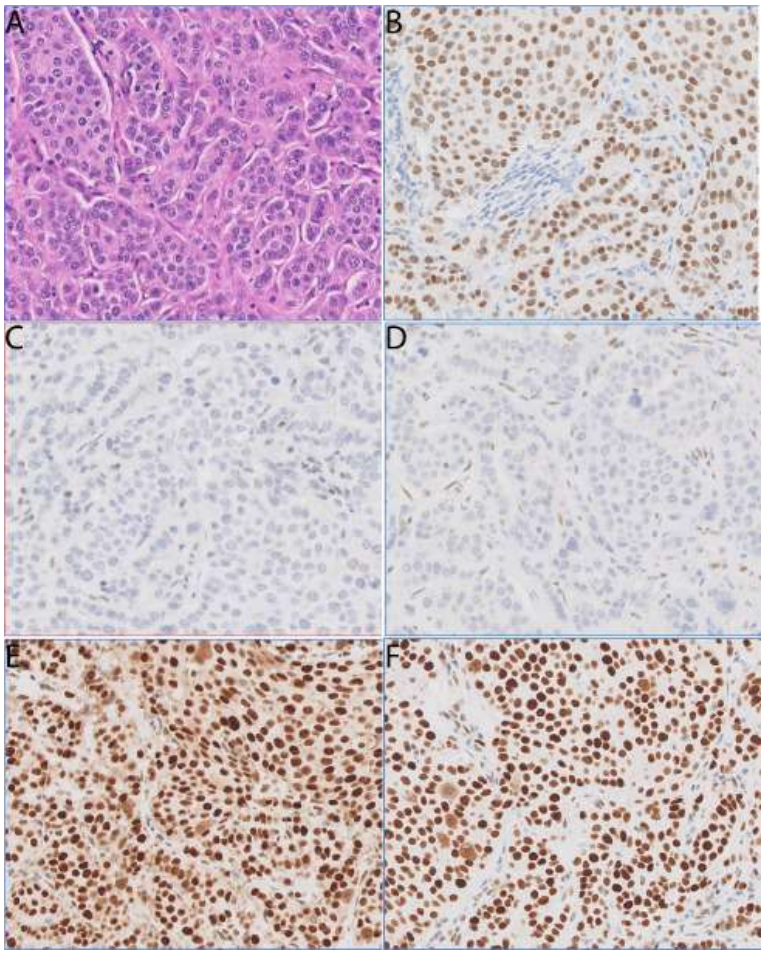
Оценку результатов выполняли при световой микроскопии AxioImager M1 (Carl Zeiss, Германия).

Экспрессию белков MMR оценивали по наличию ядерного окрашивания опухолевых клеток (рисунок 14).

Интерпретацию результатов проводили следующим образом:

- сохранённая экспрессия (MMR-proficient, pMMR) – наличие ядерного окрашивания опухолевых клеток;
- утрата экспрессии (MMR-deficient, dMMR) – отсутствие окрашивания опухолевых клеток при наличии положительного внутреннего контроля (стромальные клетки, лимфоциты).

Утрата экспрессии одного или нескольких белков системы MMR расценивалась как признак микросателлитной нестабильности (MSI).



A – окраска гематоксилином и эозином; B – иммуногистохимическая реакция с антителами к MLH1; C – к MSH2; D – к MSH6; E – к PMS2; F – внутренний положительный контроль. Определяется сохранённая ядерная экспрессия исследуемых белков в опухолевых клетках, что свидетельствует о сохранной функции системы MMR и соответствует MMR-профицитному фенотипу опухоли (pMMR). Увеличение ×200.

Рисунок 14 – Экспрессия белков системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) в ткани рецидива плоскоклеточного рака шейки матки у пациентки А., 48 лет

Полученные данные использовались для анализа взаимосвязи молекулярно-биологических характеристик опухоли с развитием рецидивов, особенностями клинического течения заболевания и результатами лечения.

Результаты оценки экспрессии белков системы MMR использовали для определения MMR-статуса опухоли и последующего анализа его взаимосвязи с клиническим течением заболевания и результатами лечения.

2.6.6 Исследование экспрессии PD-L1 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Экспрессию PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) в опухолевой ткани определяли иммуногистохимическим методом.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на автоматическом иммуногистостейнере Ventana BenchMark XT (Ventana Medical Systems, Roche).

Для выявления PD-L1 использовали диагностический набор Ventana PD-L1 (SP263) Assay (Roche Diagnostics).

Визуализацию иммуногистохимической реакции проводили с использованием системы детекции OptiVIEW DAB IHC Detection Kit с докрашиванием Hematoxylin II и Bluing Reagent (Ventana).

Контроль качества иммуногистохимической реакции осуществляли с использованием внешнего положительного контроля. В качестве контрольной ткани использовали миндалину, в которой экспрессия PD-L1 выявляется в гистиоцитах светлых центров фолликулов.

Оценку результатов выполняли при световой микроскопии.

Экспрессию PD-L1 оценивали с использованием комбинированного положительного показателя (Combined Positive Score, CPS), который рассчитывали как отношение количества PD-L1-позитивных клеток (опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов) к общему числу опухолевых клеток с последующим умножением на 100 (рисунок 15).

PD-L1-позитивный статус опухоли определяли при CPS ≥1.

Полученные значения CPS использовали для определения PD-L1-статуса опухоли и последующего анализа экспрессии PD-L1 в исследуемых группах.

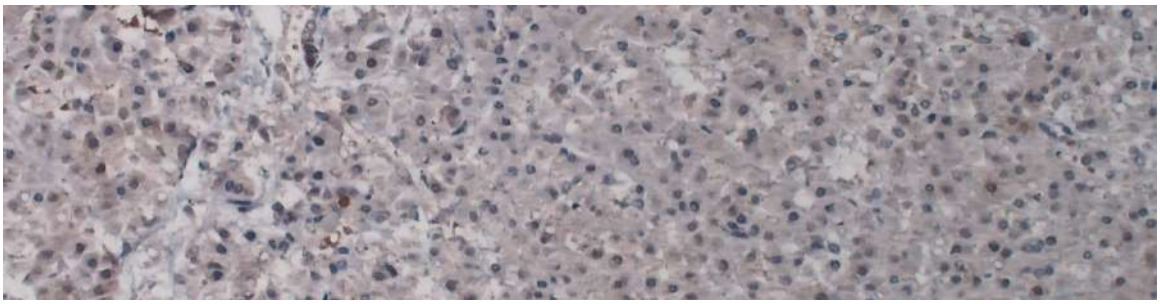


Рисунок 15 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 в ткани рецидива плоскоклеточного рака шейки матки у пациентки А., 48 лет. ИГХ-реакция с антителами к PD-L1. Определяется мембранная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках и опухоль-ассоциированных иммунных клетках. Оценка экспрессии выполнена с использованием шкалы Combined Positive Score (CPS). Увеличение ×200

2.7 Статистическая обработка данных

Основными конечными точками исследования являлись общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, вторичная безрецидивная выживаемость, развитие первого и второго рецидива, а также летальный исход. Общая выживаемость определялась как интервал от даты окончания первичного лечения до даты смерти от любой причины или последнего наблюдения. Безрецидивная выживаемость определялась как интервал от даты окончания первичного лечения до даты верификации первого рецидива. Пациентки без события на момент окончания наблюдения цензурировались на дату последнего контакта.

Данные для исследования собирались в электронную таблицу со структурой длинного формата («long format table»), после чего исследовались на полноту и наличие ошибок ввода. Далее проводился разведочный анализ данных для выявления методом Тьюки аномальных значений («выбросов»), проверки эмпирических распределений у непрерывных показателей в группах на согласие

с законом нормального распределения критерием Шапиро–Уилка, изучения сопоставимости дисперсий (квадратов стандартных отклонений – СО) от среднего у непрерывных показателей в сравниваемых группах F-критерием Фишера.

Ввиду малого количества показателей, удовлетворяющих условиям применимости параметрических критериев (t-критерия Стьюдента), для сравнения между группами в одной временной точке непрерывных показателей использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки различий (величины эффекта) рассчитывались псевдомедианы попарных разностей между группами и стандартизированные разницы средних с оценками 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Основные дескриптивные характеристики у непрерывных показателей представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]), вспомогательные – в виде среднее ± стандартное отклонение (СРЕД±СО) и миниальное – максимальное значения (МИН – МАКС).

Категориальные показатели представлены как количество пациентов и процент в каждой категории. Сравнение категориальных показателей между групами проводилось точным двухсторонним критерием Фишера. Коррекция ошибок множественного тестирования при сравнении отдельных категорий проводилась методом Бенджамини–Хохберга.

Бинарные показатели представлены в виде количества событий, процент [нижняя граница процента 95%ДИ; верхняя граница проецента 95%ДИ] с вычислением границ доверительных интервалов по формуле Вильсона. Сравнение бинарных показателей между группами проводилось точным двусторонним критерием Фишера. В качестве оценки различия (величины эффекта) рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с оценкой 95%ДИ.
Для выявления числовых связей между непрерывными показателями рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена с достигнутыми уровнями значимости, для бинарных показателей с остальными рассчитывались коэффициенты бисериальной корреляции.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, т.е. различие считалось статистически значимым, если p<0,05. Статистические методы суммированы в таблице 11.

Статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия).

Таблица 11 – Статистические методы

№	Цель	Методы
1	Расчет необходимого размера выборки для первичной точки предикторов локализации рецидивов	Расчет размера выборки для логистической регрессии
2	Проверка входных данных на корректность	Исследование типов входных данных, частотный анализ для бинарных и категориальных данных, поиск выбросов
3	Проверка непрерывных данных на нормальность и равенства дисперсий в сравниваемых группах *для обоснованного выбора статистических критериев сравнения – параметрических или непараметрических*	Критерий Шапиро–Уилка, критерий Фишера равенства дисперсий
4	Расчет описательной статистики для всей группы пациентов	Расчет медиан, ИКИ, среднего, 95% ДИ, среднего, и СО для числовых данных, расчет количества, % [95% ДИ] по формуле Вилсона для бинарных данных, расчет количества и доли каждой категории в категориальных данных
5	Сравнение показателей между группами	Расчет медиан и интерквартильного интервала, среднего арифметического и стандартного отклонения, минимального и максимального значений для непрерывных показателей, сравнение показателей между группами U-критерием Манна-Уитни, расчет количества

Продолжение таблицы 11

№	Цель	Методы
5		и % каждой категории в категориальных данных, сравнение категориальных данных точным двусторонним критерием Фишера, расчет количества, % [95% ДИ] по формуле Вилсона для бинарных данных, сравнение бинарных данных, точным двусторонним критерием Фишера с вычислением ОШ [95% ДИ ОШ] между сравниваемыми группами
6	Поиск попарных связей в общей группе, и отдельно в каждой группе	Расчет коэффициентов корреляции Спирмена, построение диаграмм рассеяния, построение таблиц сопряженности для бинарных показателей

Для статистической обработки результатов ПЦР и построения графиков использовали программное обеспечение STATISTICA (версия 12; TIBCO Software Inc., США). Результаты представлены в виде: медиана, диапазон, достоверность различий между параметрами. Для проверки нормальности данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение носило не нормальный характер для некоторых групп опухолей, для статистической обработки использовали непараметрический U-критерия Манна-Уитни. Результаты, полученные на образцах опухолей человека, рассчитывали по критерию Манна – Уитни. Данные с $p<0,05$ считались статистически значимыми.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Отдаленные результаты в ретроспективной группе пациенток с рецидивами рака шейки матки

Медиана продолжительности наблюдения в ретроспективной группе, рассчитанная методом обратного Каплана–Мейера, составила 95 месяцев. В период с 2020 по 2023 г. лечение первого рецидива получили 38 (38,0%) пациенток. Общую выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера; событием считали смерть от любой причины, пациенток, живых на момент завершения наблюдения, цензурировали на дату последнего известного контакта. Однолетняя общая выживаемость составила 90,9% (95% ДИ 85,3-96,7%), пятилетняя общая выживаемость – 52,1% (95% ДИ 42,5-64,0%). К пятилетнему сроку под риском оставалась 41 пациентка.

По результатам анализа в ретроспективной группе (n=100) одногодичная летальность пациенток с рецидивами рака шейки матки составила 9% (рисунок 16), что указывает на относительно низкую частоту ранних летальных исходов в исследуемой когорте.

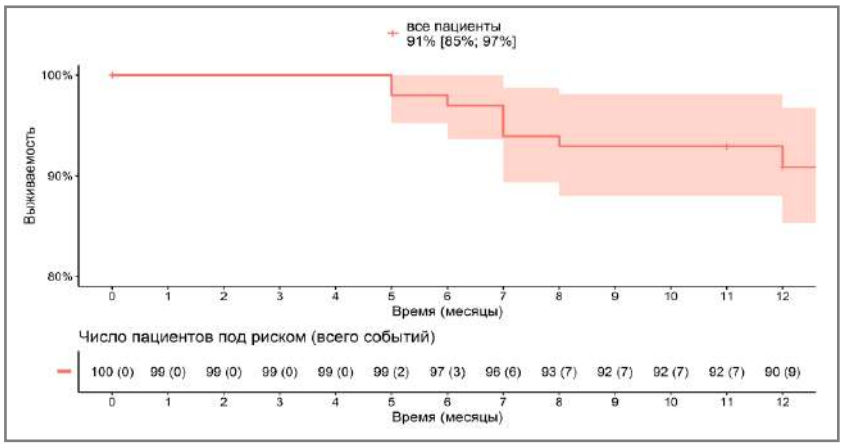


Рисунок 16 – Выживаемость больных с рецидивами РШМ на протяжении 12 месяцев от окончания первичного лечения

При этом пятилетняя общая выживаемость составила 52% (рисунок 17), что отражает снижение показателей выживаемости по мере увеличения срока наблюдения.

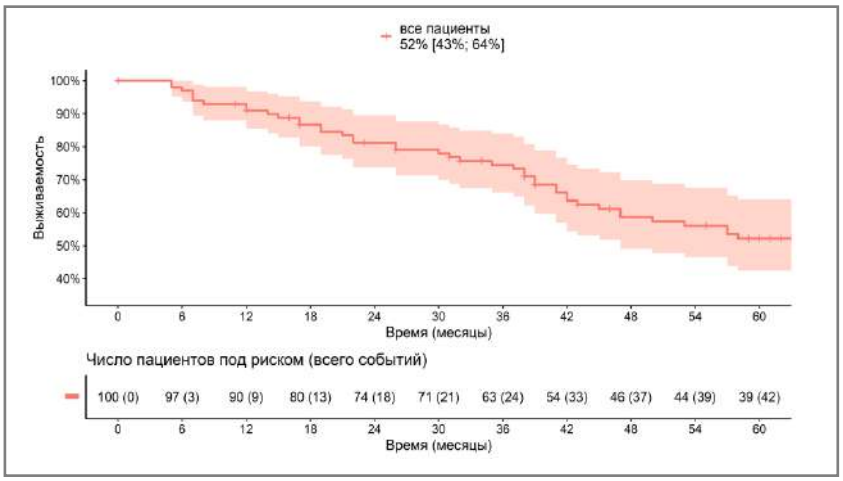


Рисунок 17 – Выживаемость больных с рецидивами РШМ на протяжении 60 месяцев (5 лет) от окончания первичного лечения

Анализ выживаемости в зависимости от локализации рецидива показал сопоставимые результаты для местных и локорегионарных форм: пятилетняя выживаемость составила 55% в обеих группах. В группе пациенток с отдалёнными рецидивами данный показатель был выше и составил 64%, что, вероятно, связано с преобладанием олигометастатических вариантов прогрессирования и возможностью применения локальных методов лечения, прежде всего стереотаксической лучевой терапии, обеспечивающей эффективный контроль ограниченного метастатического поражения, тогда как при множественных рецидивах отмечено наиболее неблагоприятное течение – пятилетняя выживаемость составила 47% (рисунок 18).

В зависимости от метода лечения рецидива выявлены различия в показателях выживаемости. Наиболее высокие значения пятилетней выживаемости отмечены в группе химиолучевой терапии – 68%, а также при применении стереотаксической лучевой терапии – 62%. В группе хирургического лечения пятилетняя выживаемость составила 44%, тогда как при лекарственной

терапии – 34%, что свидетельствует о более неблагоприятном прогнозе у данной категории пациенток (рисунок 19).

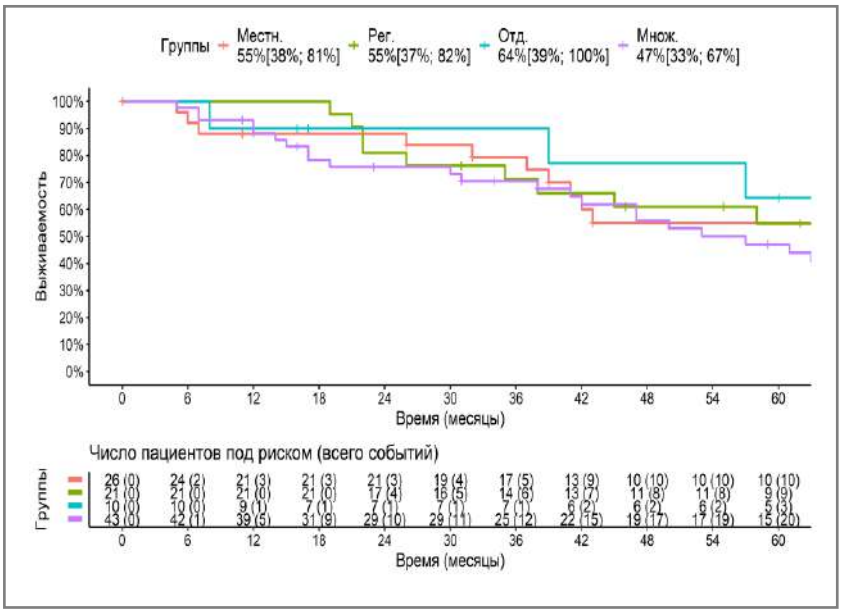


Рисунок 18 – Пятилетняя выживаемость в зависимости от локализации рецидива

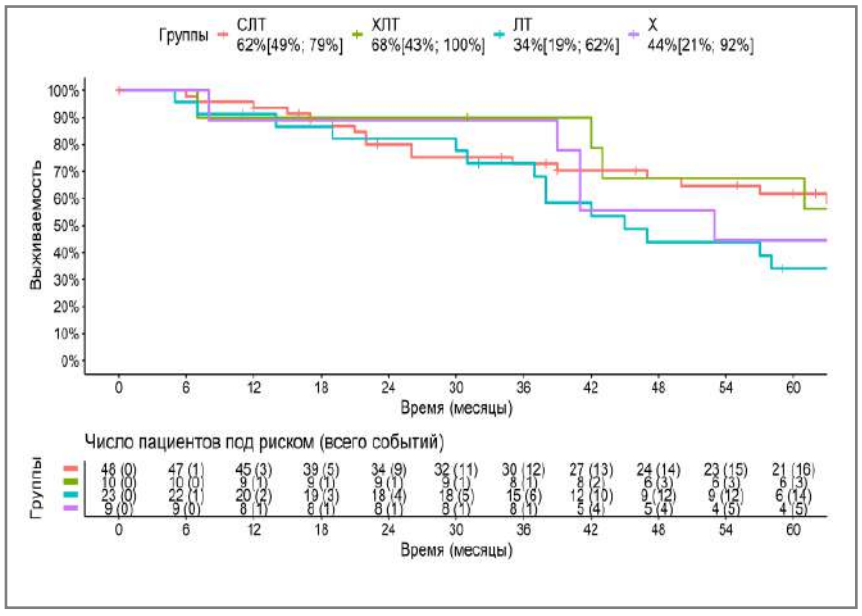


Рисунок 19 – Пятилетняя выживаемость в зависимости от метода лечения рецидива

Полученные в ретроспективной группе данные послужили основанием для проведения проспективного исследования, направленного на углублённый анализ

клинико-морфологических и молекулярных характеристик рецидивов рака шейки матки.

3.2 Отдаленные результаты в проспективной группе

В проспективную группу включены 296 пациенток с РШМ: 158 пациенток без признаков рецидивирования и 138 пациенток с рецидивирующим течением заболевания.

Для оценки отдалённых результатов проведён анализ общей выживаемости методом Каплана–Майера. Общую выживаемость оценивали от момента окончания первичного лечения до смерти от любой причины либо даты последнего известного контакта. Максимальная продолжительность наблюдения составила 251 месяц, медиана наблюдения – 35 [17; 63] месяцев. За период наблюдения зарегистрировано 83 летальных исхода. Медиана общей выживаемости составила 114,0 месяца (95% ДИ 73,2-153,8). Однолетняя общая выживаемость составила 90,0%, пятилетняя – 73,8%.

Для оценки влияния рецидивирующего течения заболевания на отдалённый прогноз проведён сравнительный анализ общей выживаемости пациенток без рецидива (n=158) и с рецидивом (n=138) с использованием log-rank теста. Установлены статистически значимые различия общей выживаемости между группами ($p<0,001$) (рисунок 20).

Пациентки с рецидивом и без рецидива были сопоставимы по возрасту. У больных с рецидивом преобладали более продвинутые стадии опухолевого процесса, в том числе наблюдался больший размер опухоли (T) и более частое поражение лимфатических узлов (N). По морфологическим характеристикам опухоли, частоте экстрагенитальной патологии и другим видам лечения пациентки были сопоставимы.

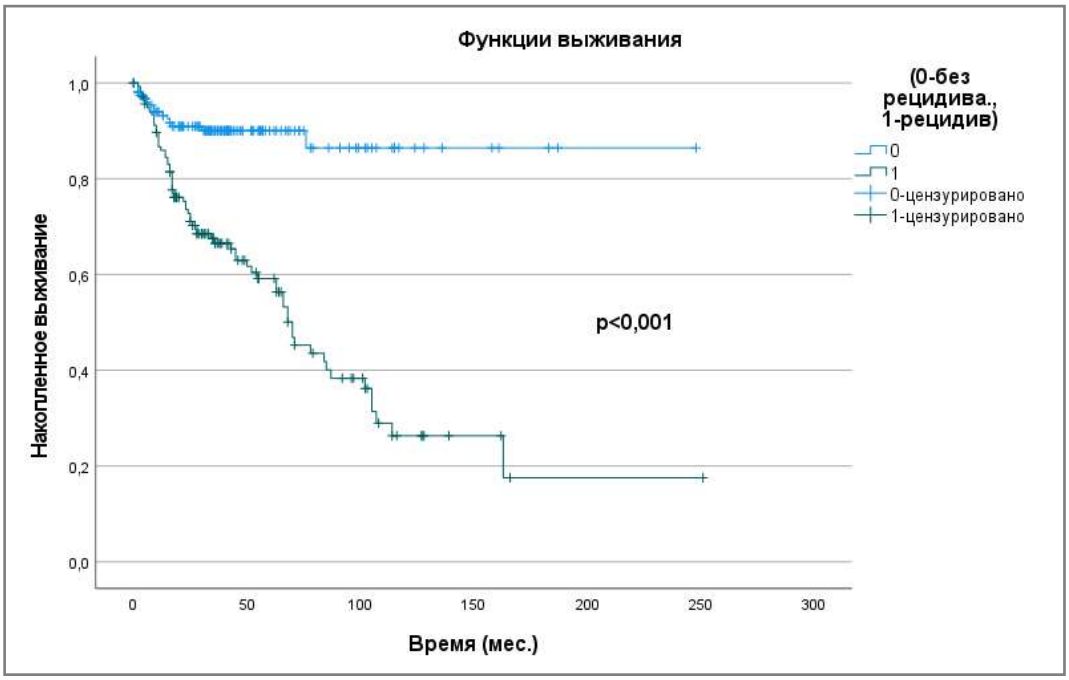


Рисунок 20 – Общая выживаемость пациенток проспективной группы (n=296) в зависимости от наличия рецидива заболевания

Для оценки влияния стадии заболевания на общую выживаемость проведён анализ кривых Каплана–Майера в проспективной группе (n=296) с использованием log-rank теста. В анализ включены 12 пациенток со стадией 0, 66 – со стадией I, 113 – со стадией II, 96 – со стадией III и 9 – со стадией IV. Между группами выявлены статистически значимые различия общей выживаемости ($p<0,001$) (рисунок 21). При интерпретации показателей для стадий 0 и IV учитывали малую численность соответствующих групп.

Для оценки влияния категории T на общую выживаемость проведён анализ кривых Каплана–Майера в общей проспективной группе (n=296) с использованием log-rank теста. Распределение пациенток по категориям T составило: Tis – 12, T1 – 76, T2 – 140, T3 – 62, T4 – 6 пациенток. Выявлены статистически значимые различия общей выживаемости между группами ($p<0,001$) (рисунок 22). Наиболее низкие показатели выживаемости отмечены при категории T3. Высокое значение, полученное для категории T4, следует интерпретировать с осторожностью ввиду малой численности данной группы (n=6), что обусловливает нестабильность оценки Каплана–Майера.

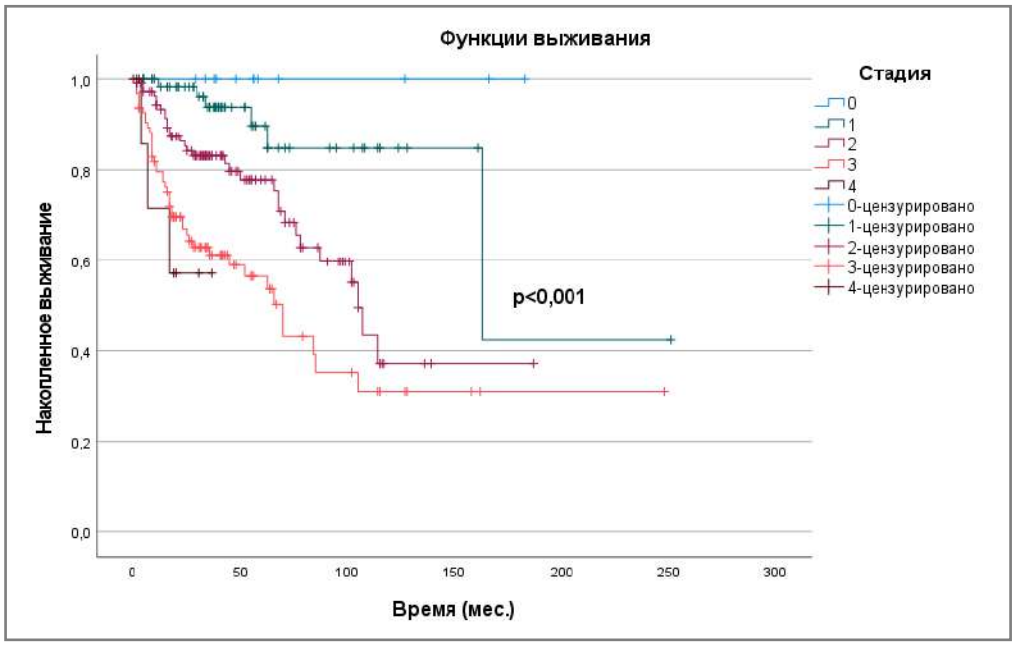


Рисунок 21 – Общая выживаемость пациенток проспективной группы (n=296) в зависимости от стадии заболевания

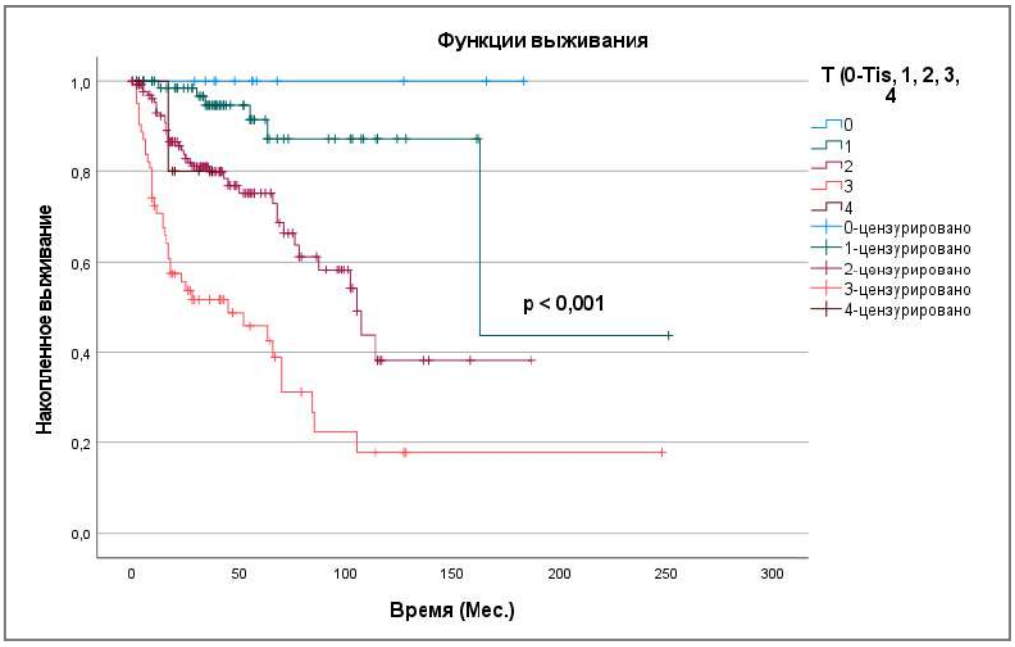


Рисунок 22 – Общая выживаемость пациенток проспективной группы (n=296) в зависимости от категории T первичной опухоли

Для определения влияния поражения лимфатических узлов (N) на отдаленный прогноз методом logrank test был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, наличие статистически значимых различий

в зависимости от стадии: N0, N1 и Nx (62,5, 49,1, и 23,3%; p<0,001). Меньшая выживаемость наблюдалась при N1 и Nx стадии.

Максимальный срок наблюдения за пациентками с рецидивами рака шейки матки в проспективной группе составил 138 месяцев с момента первичного лечения заболевания. Медиана срока наблюдения составила 35 [17; 67] месяцев. В настоящем исследовании анализ общей выживаемости пациенток с рецидивами проводился от момента окончания первичного лечения, а не от даты диагностики рецидива, как это чаще представлено в литературе. Такой подход был выбран для комплексной оценки естественного течения заболевания, включающего безрецидивный период, сроки развития рецидива, особенности последующего прогрессирования и суммарное влияние рецидива на отдалённый прогноз пациенток. Это позволило рассматривать рецидив рака шейки матки не как изолированное событие, а как этап многоэтапной эволюции опухолевого процесса. За период наблюдения летальный исход зарегистрирован у 68 из 138 пациенток (49%). Медиана общей выживаемости в группе пациенток с рецидивами составила 70,0 месяцев (95% ДИ: 57,6-82,4) (рисунок 23). Одногодичная летальность составила 14,1% (рисунок 24).

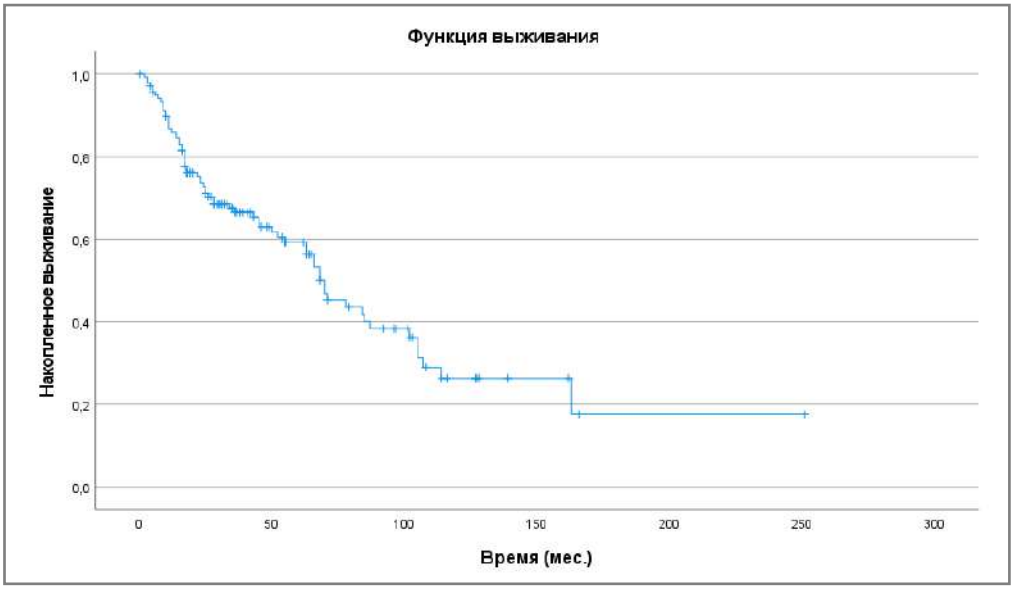


Рисунок 23 – Общая выживаемость пациенток проспективной группы с рецидивирующим РШМ (n=138) за весь период наблюдения (138 месяцев), анализ Каплана–Майера

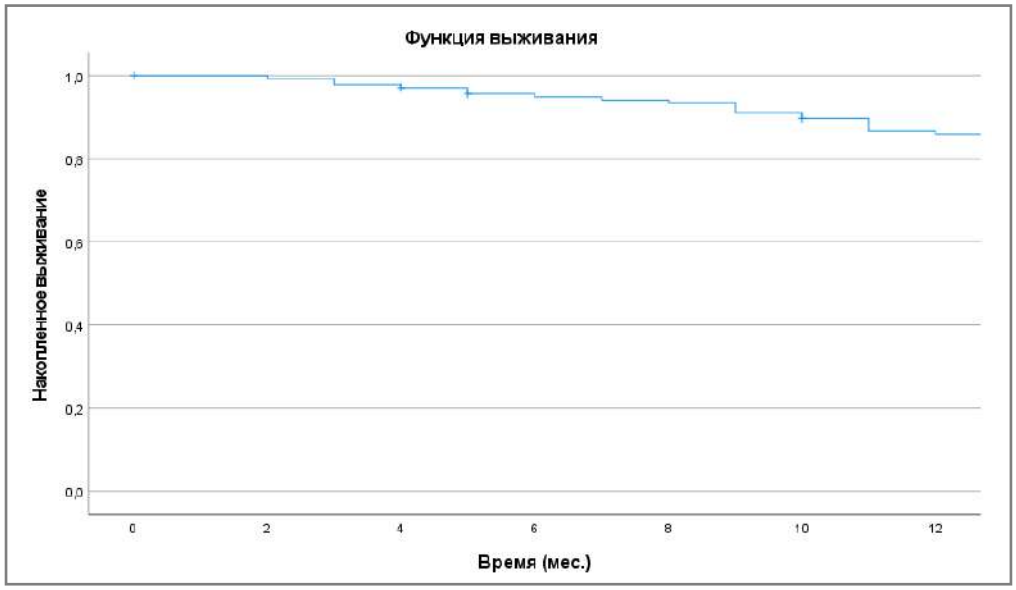


Рисунок 24 – Однолетняя общая выживаемость пациенток проспективной группы с рецидивирующим РШМ (n=138), анализ Каплана–Майера

Пятилетняя общая выживаемость, рассчитанная методом Каплана–Майера с учётом цензурированных наблюдений, составила 59,2% (рисунок 25). Следует отметить, что в структуре рецидивов значительную долю составляли локорегионарные и отдалённые формы, включая множественные поражения.

Полученные данные отражают относительно благоприятный прогноз в ранние сроки наблюдения с последующим нарастанием частоты неблагоприятных исходов в отдалённом периоде.

Медиана срока наблюдения составила 25 [9;44] месяцев. Одногодичная безрецидивная выживаемость составила 78,3% (рисунок 26). Таким образом, рецидив заболевания развивался у 21,7% пациенток в течение первого года наблюдения.

Для оценки влияния различных методов лечения рецидива на показатели общей выживаемости проведён анализ кривых Каплана–Майера с использованием log-rank теста.

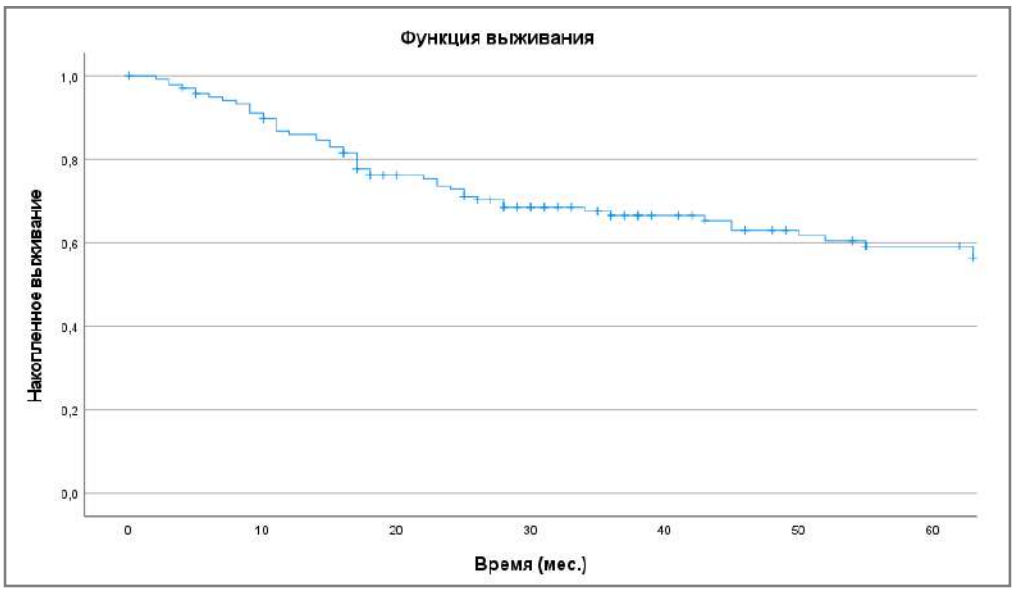


Рисунок 25 – Пятилетняя общая выживаемость пациенток проспективной группы с рецидивирующим РШМ (n=138), анализ Каплана–Майера

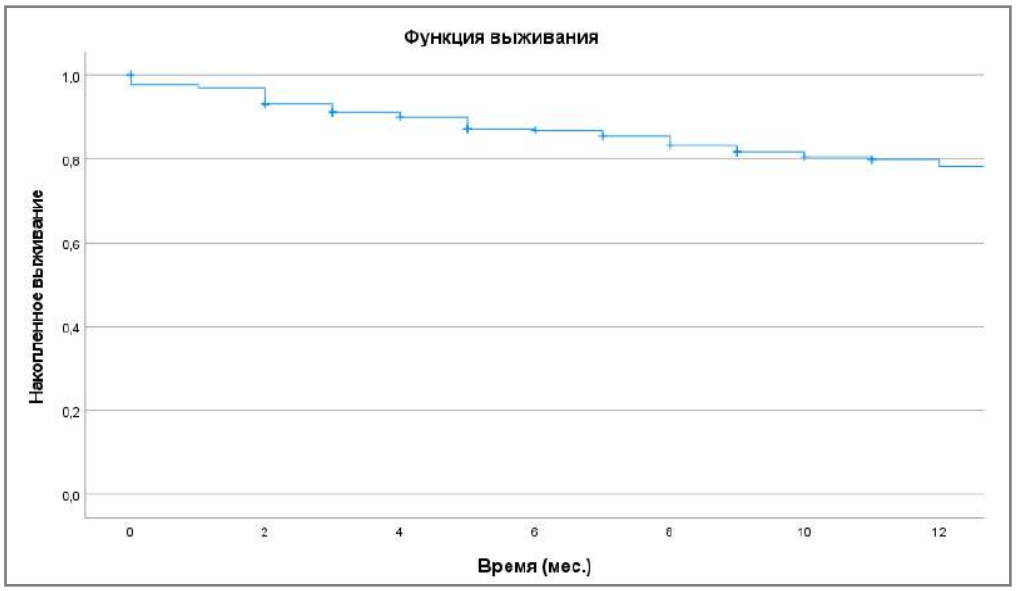


Рисунок. 26 – Кривая однолетней безрецидивной выживаемости Каплана-Майера пациенток с РШМ (n=296)

Статистически значимого влияния стереотаксической лучевой терапии и химиолучевой терапии на показатели общей выживаемости не выявлено (p=0,085 и p=0,215 соответственно) (рисунок 27).

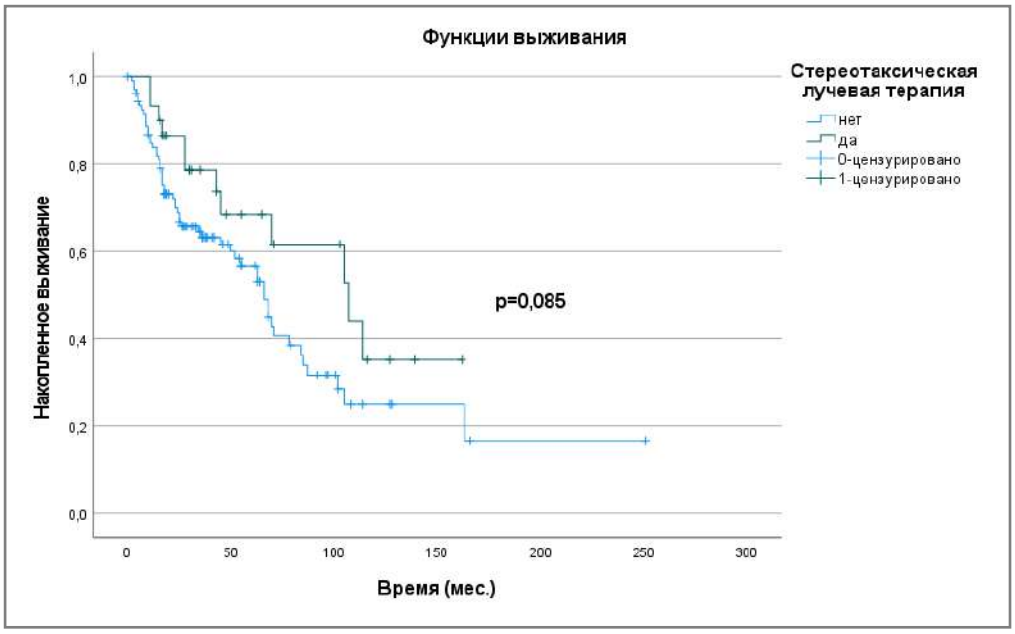


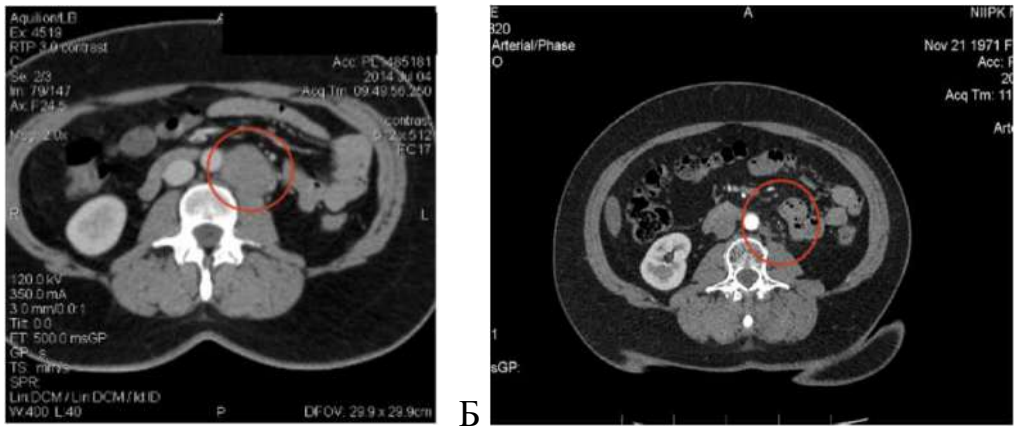
Рисунок 27 – Общая выживаемость пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от применения стереотаксической лучевой терапии (анализ Каплана–Майера)

Клинический пример № 1. Пациентка проспективной группы с рецидивирующим РШМ

Пациентка Д., 44 года в 2012 г. обратилась в ЦРБ по месту жительства, где было проведено раздельное диагностическое выскабливание, ножевая биопсия шейки матки, по результату гистологического исследование от 04.06.2012 г. диагностирован плоскоклеточный рак с ороговением с инвазией на всю толщу биоптата.

Пациентка поступила для дальнейшего обследования и лечения в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» с диагнозом – рак шейки матки III стадия (T1bN1M0). В августе 2012 г. был проведен курс сочетанной лучевой терапии – дистанционный этап в сочетании с радиомодификацией, затем курс внутриполостной гаммaтерапии на аппарате «Multisource», система Флетчер: РОД – 5 Гр, 2 фракции в неделю, 6 фракций. Таким образом, СОД составила- 30 Гр, EQD2 на т.В.=70 Гр. EQD2 на т.А.=80-90 Гр. В мае 2014г было зафиксировано прогрессирование, выявлены метастазы в парааортальные лимфатические узлы. По МСКТ от 13.05.2014 г. – конгломераты

забрюшинных лимфатических узлов до 4 см. В связи с этим в марте 2014 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» был проведен курс конформной стереотаксической дистанционной лучевой терапии методикой «VMAT» (ротация с моделированием по интенсивности облучением), Е =10 МэВ, в режиме 5р/неделю с облучением конгломерата забрюшинных лимфатических узлов в РОД 3 Гр до СОД 48 Гр (эквивалентно СОД 60 Гр) (рисунок 28, А). Лечение проводилось с использованием технологии контроля по изображению IGRT. В настоящее время пациентка находится под наблюдением более 10 лет, признаков рецидивирования заболевания нет, больная находится на диспансерном наблюдении (рисунок 28, Б).



А Б

А – до лечения (метастазы в забрюшинные лимфатические узлы);

Б – после лечения (регресс метастатически-измененных забрюшинных лимфатических узлов).

Рисунок 28 – КТ пациентки с рецидивирующим РШМ

При анализе лекарственного лечения установлено, что назначение полихимиотерапии по схеме Паклитаксел 135 мг/м², Карбоплатин AUC 5-6 ассоциировалось с более низкими показателями выживаемости: медиана выживаемости составила 66,0 месяцев (95% ДИ: 10,5-45,5) против 85,0 месяцев (95% ДИ: 19,5-46,7) в группе без её применения (p=0,011) (рисунок 29). Аналогичная тенденция отмечена при применении бевацизумаба 15 мг/кг: медиана выживаемости в группе назначения препарата составила 24,9 месяца

(95% ДИ: 0-99,9), тогда как в группе без его применения – 78,0 месяцев (95% ДИ: 8,4-61,6) (p=0,025) (рисунок 30).

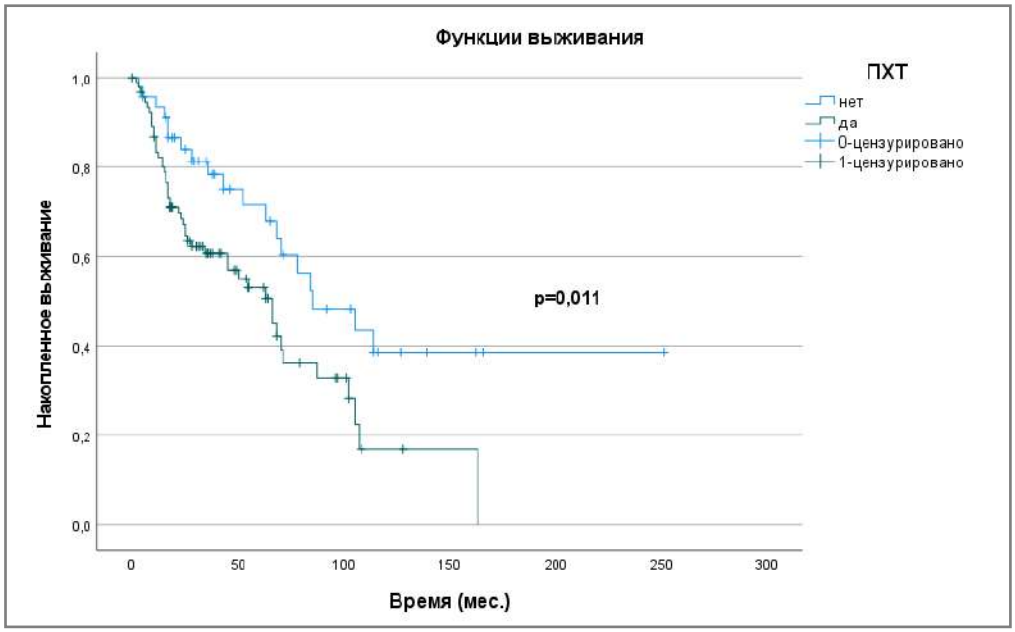


Рисунок 29 – Общая выживаемость пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от применения полихимиотерапии по схеме Паклитаксел 135 мг/м², Карбоплатин AUC 5-6 (анализ Каплана–Майера)

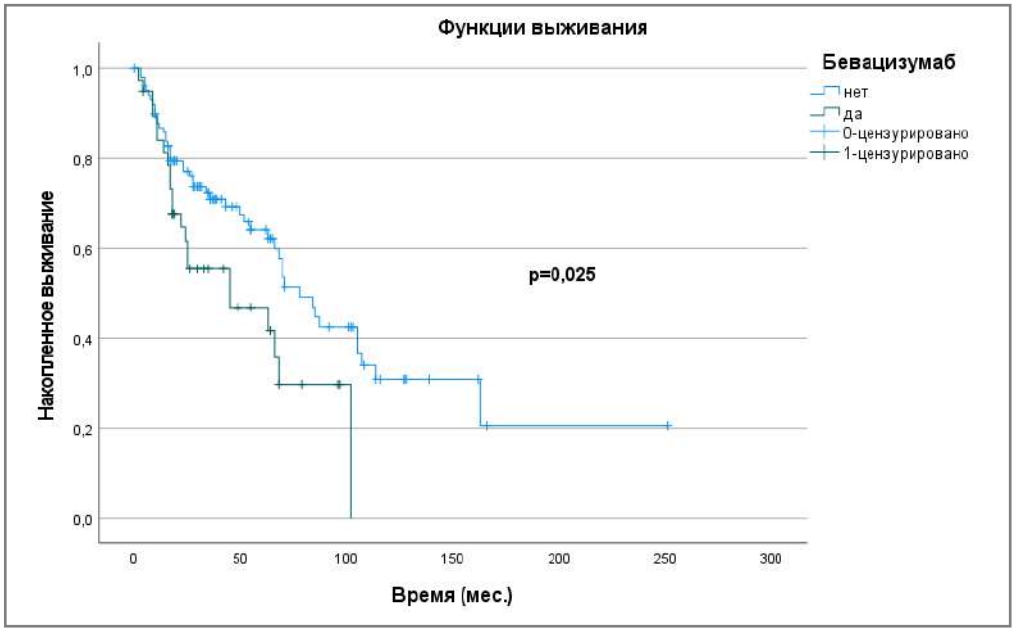


Рисунок 30 – Общая выживаемость пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от применения Бевацизумаба 15 мг/кг (анализ Каплана–Майера)

Для иллюстрации возможности длительного контроля рецидивирующего РШМ при последовательном применении локального и системного лечения приводится следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример № 2. Пациентка проспективной группы с рецидивирующим РШМ

Пациентка Н., 1983 года рождения, наблюдалась по поводу плоскоклеточного неороговевающего рака шейки матки стадии IIB (T2bN0M0), параметральный вариант распространения. Заболевание выявлено в 2022 году после появления контактных кровянистых выделений из половых путей. По данным гистологического исследования от 10.10.2022 верифицирована плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки. По данным МРТ органов малого таза определялось образование шейки матки с инфильтрацией парацервикальной клетчатки и сводов влагалища.

В период с ноября 2022 года по февраль 2023 года пациентке проведена радикальная сочетанная химиолучевая терапия, включавшая дистанционную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 46 Гр с радиомодификацией карбоплатином и внутриполостную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 28 Гр.

Через 6 месяцев после завершения лечения, в августе 2023 года, по данным МРТ органов малого таза выявлено образование в нижней трети правой боковой стенки влагалища (рисунок 31).

Выполнена эксцизионная биопсия, по результатам гистологического исследования подтверждён рецидив плоскоклеточной неороговевающей карциномы.

Иммуногистохимическое исследование рецидивной опухоли выявило экспрессию PD-L1: интенсивная мембранная экспрессия в опухолевых клетках и слабая экспрессия в воспалительном инфильтрате; показатель CPS составил 3. На консилиуме рекомендовано проведение стереотаксической лучевой терапии на область рецидивного очага. В октябре–ноябре 2023 года выполнен курс

стереотаксической лучевой терапии на область метастатического очага в правой боковой стенке влагалища до суммарной дозы 40 Гр.



Рисунок 31 – Кольпоскопия – метастатическое поражение РШМ нижней трети правой боковой стенки влагалища

По данным контрольного обследования в декабре 2023 года отмечена положительная динамика в виде уменьшения объёма опухолевой ткани. Однако в марте 2024 года диагностировано дальнейшее прогрессирование заболевания с появлением нового очага в области передней стенки влагалища в непосредственной близости от ранее облучённой зоны (рисунок 32, 33).

С учётом повторного локального рецидива пациентке назначена системная лекарственная терапия по схеме паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 50 мг/м² внутривенно в 1-й день и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно каждые 21 день. В период с марта по июль 2024 года проведено 6 циклов комбинированной терапии, после чего пациентка переведена на поддерживающую терапию бевацизумабом.



Рисунок 32 – Кольпоскопия – метастатическое поражение РШМ передней стенки влагалища



Рисунок 33 – Кольпоскопия – метастатическое поражение РШМ передней стенки влагалища

На фоне лечения достигнута стабилизация заболевания. По данным ультразвукового исследования органов малого таза отмечалось уменьшение толщины стенки влагалища с 14 до 7 мм (рисунок 34).



Рисунок 34 – Ультразвуковое исследование – уменьшение толщины стенки влагалища в динамике на фоне проведения лекарственной терапии у пациентки с рецидивирующим РШМ

Контрольные исследования органов грудной клетки, брюшной полости и лимфатических узлов не выявляли признаков отдалённого метастатического поражения. Уровень SCC оставался низким и составил 1,8 нг/мл.

В течение последующих 18 месяцев пациентка продолжала получать поддерживающую терапию бевацизумабом. Всего проведено 22 курса таргетной терапии препаратом бевацизумаб, пациентка продолжает получать терапию. По данным МРТ органов малого таза и КТ органов грудной клетки сохранялся контроль опухолевого процесса без признаков прогрессирования заболевания (рисунки 35, 36).

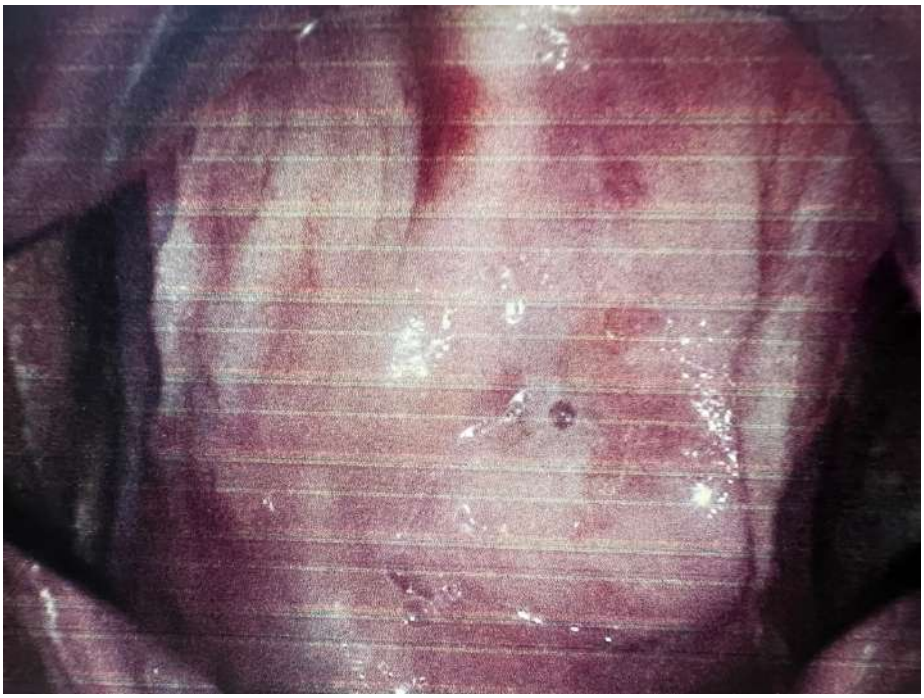


Рисунок 35 – Нормальная кольпоскопическая картина на фоне проведения поддерживающей антиангиогенной терапии препаратом бевацизумаб у пациентки с рецидивирующим РШМ



Рисунок 36 – Нормальная кольпоскопическая картина на фоне проведения поддерживающей антиангиогенной терапии препаратом бевацизумаб у пациентки с рецидивирующим РШМ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного контроля рецидивирующего рака шейки матки при использовании комбинированного подхода, включающего повторное локальное воздействие и последующую антиангиогенную терапию. Несмотря на развитие повторного локального рецидива, применение бевацизумаба позволило достичь продолжительной стабилизации заболевания и сохранить удовлетворительное общее состояние пациентки на протяжении более двух лет наблюдения.

Сравнительный анализ первичной и рецидивной опухоли выявил изменения молекулярно-биологических характеристик опухоли. В первичной опухоли индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 80%, экспрессия p16 отсутствовала, уровень экспрессии PD-L1 составил 3%. В рецидивной опухоли зарегистрировано увеличение Ki-67 до 95%, появление экспрессии p16 при сохранении HER2-негативного и MSI-стабильного статуса опухоли.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует изменение молекулярного фенотипа опухоли при рецидивировании рака шейки матки, а также возможность длительного контроля заболевания при использовании антиангиогенной терапии в составе комплексного лечения.

Хирургическое удаление рецидивной опухоли ассоциировалось с улучшением отдалённых результатов: медиана выживаемости составила 78,0 месяца (95% ДИ: 63,8-92,2) против 66,0 месяца (95% ДИ: 55,9-78,1) в группе без хирургического лечения (p=0,025). При этом отмечено увеличение риска летального исхода в раннем послеоперационном периоде (p=0,011 по критерию Бреслоу), с последующим улучшением долгосрочной выживаемости (p=0,049) (рисунок 37).

Отдельно следует отметить, что выполнение расширенной тотальной гистерэктомии по PIVER IV (операции Вертгейма) ассоциировалось с наиболее благоприятными показателями выживаемости (p=0,030) (рисунок 38).

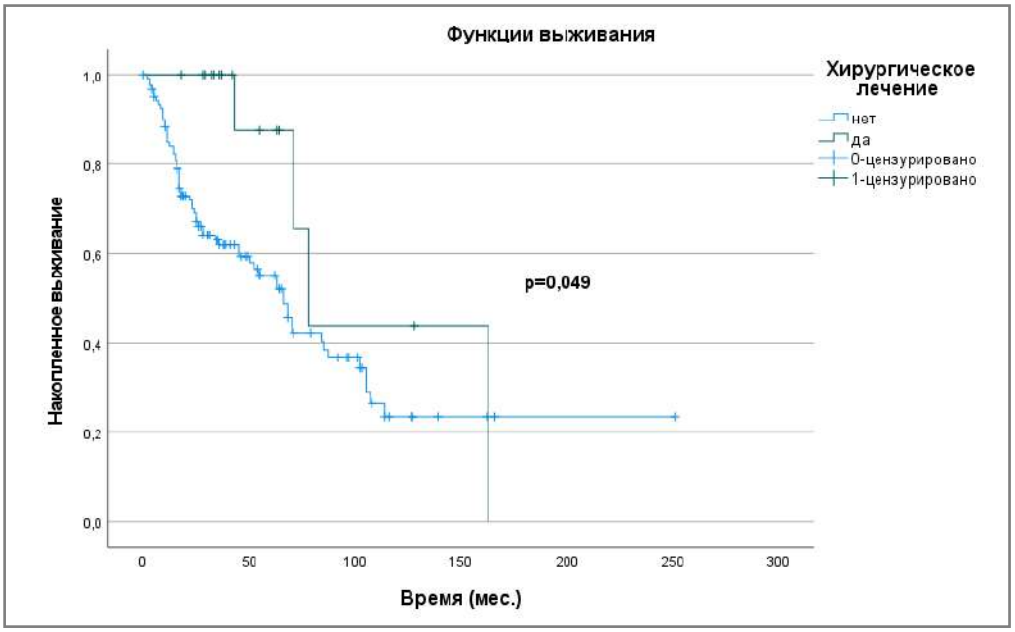


Рисунок 37 – Общая выживаемость пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от выполнения хирургического удаления рецидивной опухоли (анализ Каплана–Майера)

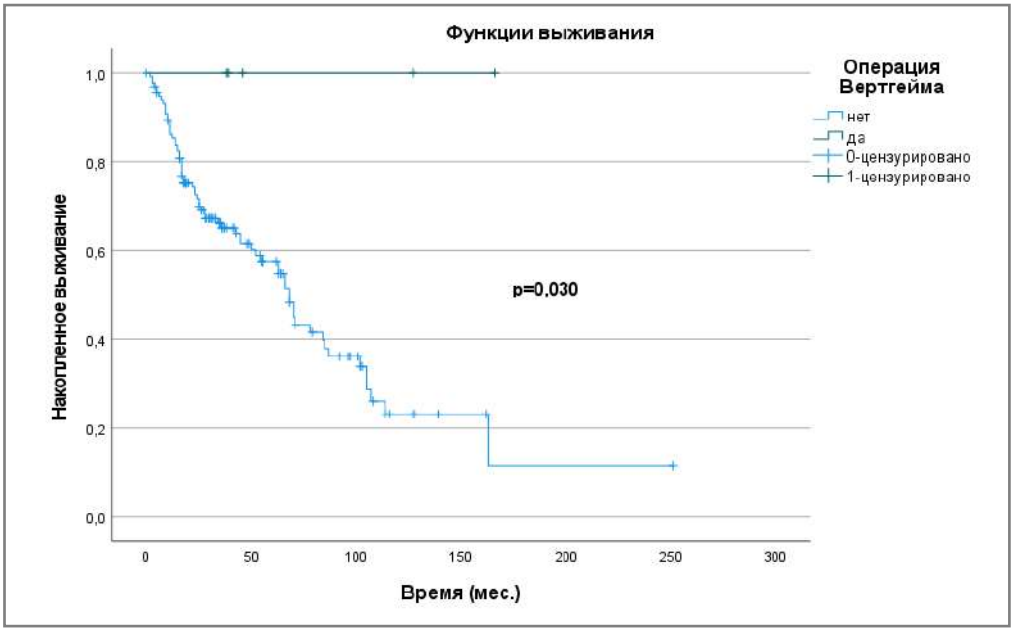


Рисунок 38 – Общая выживаемость пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от выполнения расширенной тотальной гистерэктомии по PIVER IV (операции Вертгейма) (анализ Каплана–Майера)

Следует учитывать, что данная группа включала наиболее прогностически благоприятных пациенток, у которых радикальная операция не была выполнена на этапе первичного лечения и рецидив носил преимущественно локальный характер. Тогда как влияние экзентерации и иммунотерапии пембролизумабом на показатели выживаемости статистически значимым не было (p=0,976 и p=0,894 соответственно), что, вероятно, связано с небольшим числом наблюдений, а также применением данных методов преимущественно у пациенток с распространёнными и прогностически неблагоприятными формами рецидивов.

Для выявления факторов, ассоциированных с риском рецидива, был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса пропорциональных рисков. В качестве зависимой переменной рассматривалось время до наступления рецидива. Пациентки, у которых на момент окончания периода наблюдения рецидив не был выявлен, а также пациентки, умершие от любых причин до выявления рецидива, цензурировались на дату последнего контрольного осмотра или дату смерти соответственно. В анализ были включены потенциальные предикторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь с исходом в предварительном анализе. Для каждого фактора вычислялось отношение рисков (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости (p-значение). Факторы, достигшие уровня значимости $p<0,10$ в одномерном анализе, были отобраны для последующего многомерного анализа. Для построения итоговой многофакторной модели Кокса использовался метод пошагового включения переменных с пороговыми значениями p для включения и исключения, равными 0,05 и 0,10 соответственно.

Таким образом, при однофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 12) выявлены ряд факторов, статистически значимо ассоциированные с повышенным риском рецидива, среди которых поражение лимфатических узлов, инвазивный вариант роста опухоли, НАПХТ и ХЛТ. Наибольший риск, статистически значимый по сравнению с отсутствием поражения лимфатических узлов (N0) наблюдался при N1 и Nx стадиях.

Таблица 12 – Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Параметр	Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса		
	OP	95% ДИ	p
Стадия			
0	2,290	0,535-9,801	0,264
I	3,566	0,866-14,679	0,078
II	7,581	1,849-31,093	0,005
III	13,458	2,695-67,211	0,002
IV			
T			
Tis	2,474	0,586-10,1451	0,218
T1	4,047	0,990-16,554	0,052
T2	9,256	2,237-38,308	0,002
T3	6,897	1,160-42,075	0,034
T4			
N			
N0	2,784	1,841-4,211	<0,001
N1	2,017	1,352-3,010	<0,001
Nx			
Вариант роста опухоли			
0	1,337	0,456-3,920	0,597
Влагалищный	2,731	1,598-4,666	<0,001
Параметральный	4,553	1,828-11,335	0,001
Маточный	2,471	1,315-4,642	0,005
Маточно-параметральный	4,194	2,375-7,408	<0,001
Маточно-влагалищно-параметральный	2,844	1,539-5,257	<0,001
Влагалищно-параметральный			
Неоадъювантная полихимиотерапия в анамнезе	2,138	1,467-3,116	<0,001
Расширенная тотальная гистерэктомия по PIVER IV (операция Вертгейма)	0,587	0,387-0,890	0,012
ХЛТ	1,856	1,279-2,694	0,001

Наибольший риск, статистически значимый, наблюдался при параметральном, маточном, маточно-влагалищно-параметральном и влагалищно-параметральном. Проведение операции Вертегейма снижало риск рецидива.

Далее проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса. Результаты представлены в виде отношения рисков с 95% доверительными интервалами (таблица 13).

Таблица 13 – Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Параметр	Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса		
	OP	95% ДИ	p
T			
Tis	2,085	0,491-8,863	0,319
T1	3,555	0,808-13,923	0,096
T2	6,203	1,415-27,192	0,015
T3	3,853	0,613-24,229	0,151
T4			
N			
N0	1,720	1,085-2,729	0,021
N1	1,180	0,714-1,950	0,518
Nx			
Неоадъювантная полихимиотерапия в анамнезе	1,538	1,024-2,311	0,038

Многофакторный регрессионный анализ Кокса с пошаговым включением всех предикторов, значимых в однофакторном анализе, позволил идентифицировать только три независимых фактора риска смерти (размер опухоли, поражение лимфатических узлов, неоадъювантная полихимиотерапия в анамнезе), сохранивших статистическую значимость после взаимной корректировки на другие факторы риска (таблица 13). Наибольший риск, статистически значимый по сравнению с отсутствием поражения лимфатических

узлов (N0) наблюдался при N1 стадии. Наибольший риск, статистически значимый по сравнению с Tis наблюдался для T3 стадии.

Среди 138 пациенток с первым рецидивом у 41 (29,7%) развился повторный рецидив. Под повторным рецидивом в настоящем исследовании понималось возникновение нового рецидивного очага или прогрессирование заболевания после проведенного лечения первого рецидива и достижения контроля над опухолевым процессом. Данный термин соответствует используемым в англоязычной литературе понятиям *second recurrence*, *subsequent recurrence* и *re-recurrence [54]*.

Проведен сравнительный анализ 2 групп пациенток в зависимости от отсутствия (n=97) и наличия повторного рецидива (n=41) по различным клинико-анамнестическим характеристикам.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и основным показателям. Однако наблюдались статистически значимые различия по форме роста опухоли. У пациентов со вторым рецидивом преобладал первый рецидив в надключичные лимфатические узлы, однако реже наблюдался местный (центральный) рецидив. Пациентам со вторым рецидивом ранее назначалась чаще стереотаксическая лучевая терапия для лечения первого рецидива.

Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 138 месяцев. Медиана срока наблюдения составила 10 [4; 25] месяцев. За время наблюдения повторный рецидив возник у 41 больной. Медиана времени, свободного от повторного рецидива, среди всех пациенток с первым рецидивом составила 72,0 (95% ДИ: 18,9-125,1) мес. Вторичная безрецидивная выживаемость за весь срок наблюдения (138 мес.) составила 32,0%, (рисунок 39), однолетняя – 75,6% (рисунок 40).

Для выявления факторов, ассоциированных с риском повторного рецидива, был проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса пропорциональных рисков.

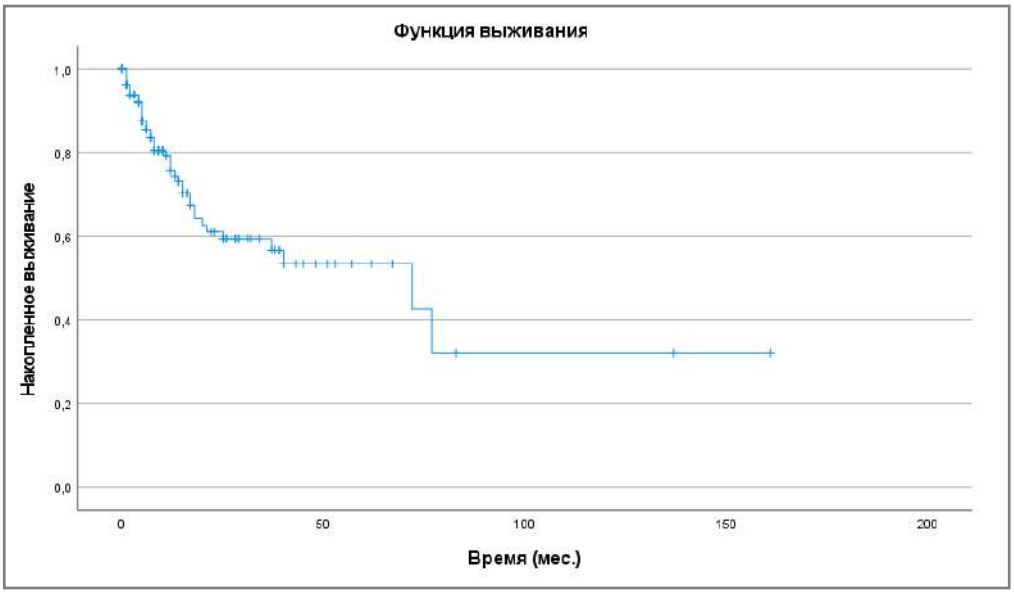


Рисунок 39 – Кривая вторичной безрецидивной выживаемости Каплана-Майера пациенток с РШМ за 138 мес. Наблюдения

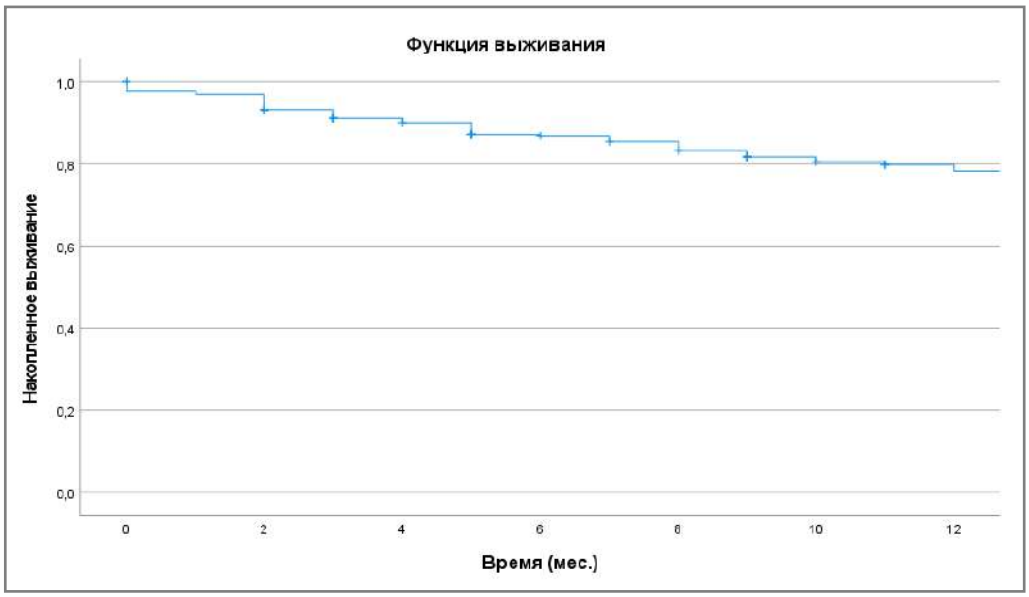


Рисунок 40 – Кривая однолетней вторичной безрецидивной выживаемости Каплана-Майера пациенток с РШМ

В качестве зависимой переменной рассматривалось время до наступления второго рецидива. Пациентки, у которых на момент окончания периода наблюдения второй рецидив не был выявлен, а также пациентки, умершие от любых причин до выявления второго рецидива, цензурировались на дату последнего контрольного

осмотра или дату смерти соответственно. В анализ были включены потенциальные предикторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь с исходом в предварительном анализе. Для каждого фактора вычислялось отношение рисков (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости (p-значение). Факторы, достигшие уровня значимости $p<0,10$ в одномерном анализе, были отобраны для последующего многомерного анализа. Для построения итоговой многофакторной модели Кокса использовался метод пошагового включения переменных с пороговыми значениями p для включения и исключения, равными 0,05 и 0,10 соответственно.

Таким образом, при однофакторном регрессионном анализе Кокса (таблица 14) выявлены ряд факторов, статистически значимо ассоциированные с повышенным риском рецидива. Такие факторы, как эндофитный или смешанные формы роста опухоли, местный (центральный) рецидив снижали риск развития второго рецидива. При этом проведение ХЛТ при первичном лечении, наличие лимфогенного первого рецидива (в надключичные лимфатические узлы), и стереотаксическая лучевая терапия при первом рецидиве повышали риск второго рецидива.

Таблица 14 – Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Параметр	Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса		
	ОР	95% ДИ	p
Форма роста опухоли Экзофитная			
Эндофитная	0,229	0,079-0,661	0,006
Смешанная	0,154	0,043-0,551	0,004
ХЛТ при первичном лечении	2,579	1,138-5,844	0,023
Местный (центральный) 1 рецидив	0,348	0,160-0,757	0,008

Продолжение таблицы 14

Параметр	Однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса		
	ОР	95% ДИ	p
Лимфогенный 1 рецидив (надключичные лимфатические узлы)	4,152	1,716-10,048	0,002
Стереотаксическая лучевая терапия при 1 рецидиве	2,401	1,283-4,492	0,006

Далее проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса. Результаты представлены в виде отношения рисков с 95% доверительными интервалами (таблица 15).

Таблица 15 – Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса

Параметр	Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса		
	ОР	95% ДИ	p
Форма роста опухоли			
Экзофитная			
Эндофитная	0,173	0,059-0,506	0,001
Смешанная	0,112	0,030-0,420	0,001
Местный (центральный) 1 рецидив	0,396	0,178-0,880	0,023
Лимфогенный 1 рецидив (надключичные лимфатические узлы)	3,943	1,539-10,098	0,004

Многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил идентифицировать независимые факторы, ассоциированные с риском развития повторного рецидива. Такие факторы, как эндофитный или смешанные формы роста опухоли и местный (центральный) первый рецидив снижали риск развития второго рецидива.

При этом наличие лимфогенного первого рецидива (в надключичные лимфатические узлы) повышало риск повторного рецидива.

3.3 Клинико-морфологические предикторы развития каждого из типов рецидивов рака шейки матки

Анализ выполнен на ретроспективной группе пациенток (n=100) с использованием одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа.

3.3.1 Прогнозирование риска возникновения местного рецидива

Установлено, что проведение химиолучевой терапии в качестве первичного метода лечения достоверно снижает риск местного рецидива (ОШ=0,23 [0,09; 0,53], p=0,001). В то же время I стадия заболевания (ОШ=6,07 [1,97; 22,94], p=0,003), а также маточно-параметральный (ОШ=3,64 [1,2; 12,55], p=0,028) и влагалищный (ОШ=4,17 [1,11; 20,11], p=0,046) варианты роста опухоли ассоциированы с повышением риска местного рецидива.

Многофакторная модель продемонстрировала умеренную предсказательную способность (чувствительность – 47,5%, специфичность – 88,7%) при пороговом значении вероятности 57%. ROC анализ многофакторных моделей логистической регрессии местного рецидива у всех пациентов (N=100, случаев=44(44%)) (рисунок 41).

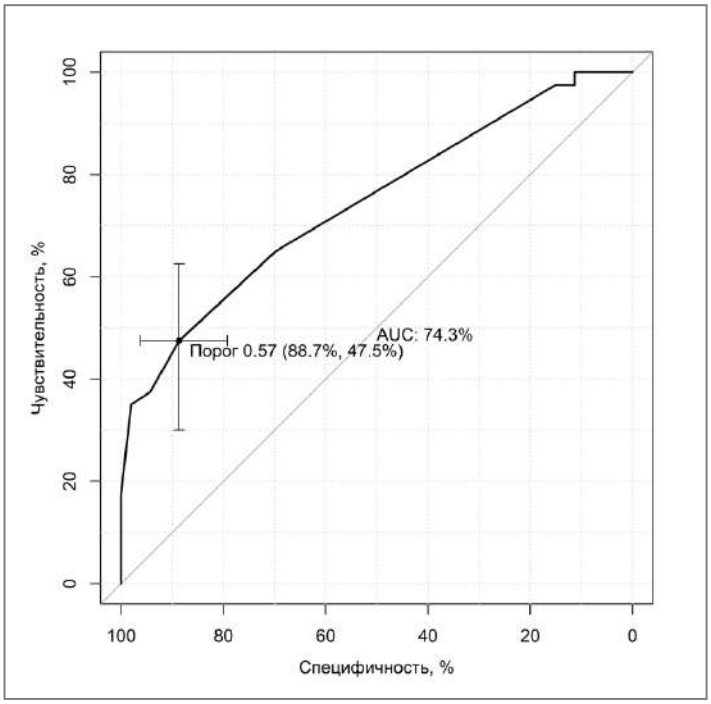


Рисунок 41 – ROC – кривая (пороговое значение 57).
Автоматическая многофакторная оптимальная модель backward model местного рецидива у всех пациентов

3.3.2 Прогнозирование риска возникновения локорегионарного рецидива

Риск локорегионарного рецидива достоверно увеличивался при эндофитной форме роста опухоли (ОШ=3,36 [1,4; 8,54]), параметральном варианте распространения (ОШ=3,03 [1,19; 8,27]), наличии сердечно-сосудистой патологии (ОШ=2,57 [1,09; 6,32], p=0,034), уретерогидронефроза (ОШ=2,45 [1,02; 6,2], p=0,050) и III стадии заболевания (ОШ=2,3 [1,03; 5,27], p=0,044).

При этом I стадия (ОШ=0,22 [0,06; 0,68], p=0,014) и выполнение операции Вертгейма (ОШ=0,31 [0,12; 0,78], p=0,016) ассоциированы со снижением риска, тогда как проведение химиолучевой терапии – с его увеличением (ОШ=2,85 [1,25; 6,75], p=0,015). Предсказательная способность модели составила: чувствительность – 75%, специфичность – 73,7% (порог – 51,7%) (рисунок 42).

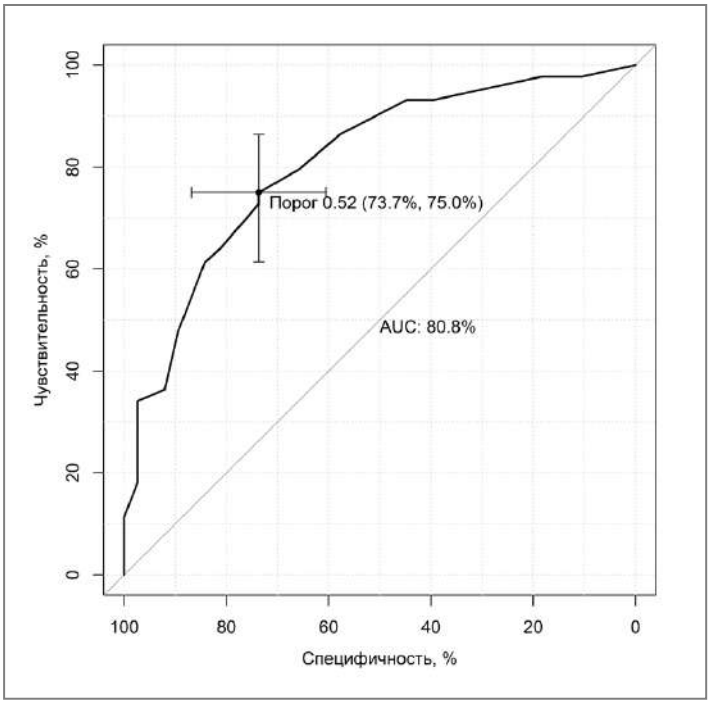


Рисунок 42 – ROC – кривая (пороговое значение 51.7).
Автоматическая многофакторная оптимальная модель backward model локорегионарного рецидива у всех пациентов

3.3.3 Прогнозирование риска развития отдалённого рецидива

Развитие отдалённых рецидивов ассоциировано с влагалищно-параметральным вариантом роста опухоли (ОШ=4,17 [1,61; 11,25]) и аденокарциномой (ОШ=4,91 [1,27; 24,06]), тогда как плоскоклеточный гистотип демонстрировал протективный эффект (ОШ=0,2 [0,04; 0,79]). Проведение химиолучевой терапии также ассоциировано с повышением риска (ОШ=2,49 [1,04; 6,37], p=0,048).

Модель обладала высокой чувствительностью (89,3%) при умеренной специфичности (61,1%) и пороговом значении 30,1% (рисунок 43).

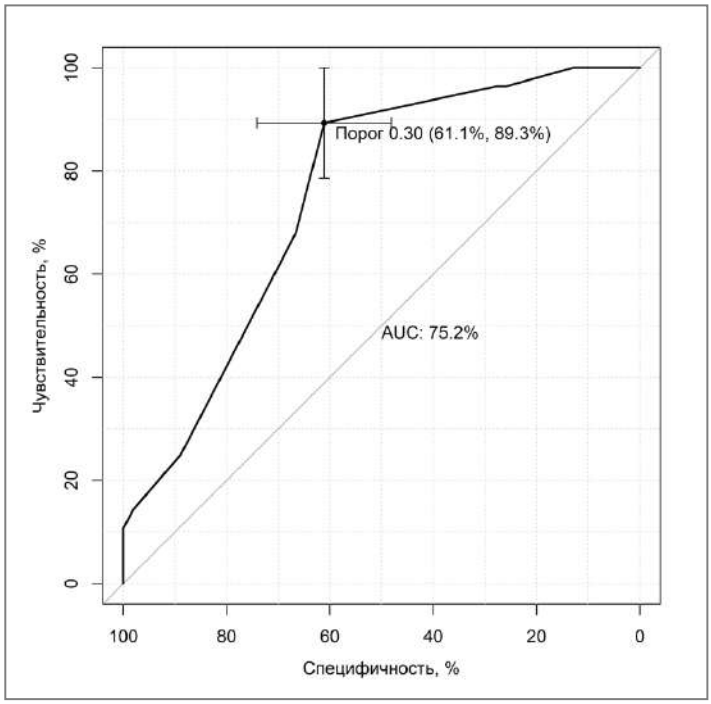


Рисунок 43 – ROC – кривая (пороговое значение 30.1).
Автоматическая многофакторная оптимальная модель forward model рецидива отдаленной локализации у всех пациентов

3.3.4 Предикторы летальности у пациенток с рецидивами рака шейки матки

У пациенток с рецидивами (n=94) наиболее значимыми предикторами летального исхода являлись сердечно-сосудистая патология (ОШ=7,42 [2,54; 27,33], p=0,001), уретерогидронефроз (ОШ=3,01 [1,13; 9,07], p=0,035), эндофитная форма роста опухоли (ОШ=2,58 [1,04; 6,79], p=0,046) и проведение химиолучевой терапии (ОШ=2,48 [1,06; 5,95], p=0,038).

Модель продемонстрировала сбалансированную предсказательную способность (чувствительность – 71,4%, специфичность – 75%) при пороговом значении 64,7% (рисунок 44).

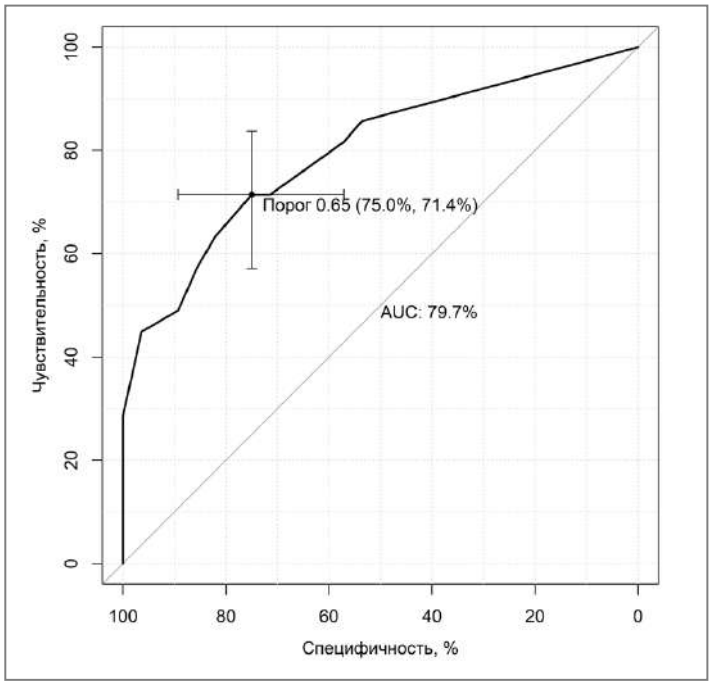


Рисунок 44 – ROC – кривая (пороговое значение 64.7).
Автоматическая многофакторная оптимальная модель forward model летальности у всех пациентов

Проведённый анализ показал, что различные типы рецидивов рака шейки матки ассоциированы с различными клинико-морфологическими факторами. Местные рецидивы связаны преимущественно с особенностями локального роста опухоли, тогда как локорегионарные и отдалённые формы – с признаками более распространённого и агрессивного течения заболевания.

Факторы, ассоциированные с летальностью, в значительной степени совпадают с предикторами прогрессирования.

3.4 Сравнение групп пациенток с наступлением летального исхода и без в проспективной группе

С целью оценки влияния методов лечения рецидива пациентки с рецидивами и без были поделены на 2 группы в зависимости от наличия (n=68) или отсутствия летального исхода (n=70).

Проведен сравнительный анализ 2 групп пациенток по различным клинико-анамнестическим характеристикам (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ пациенток с рецидивами и летальным исходом и без летального исхода по различным клинико-анамнестическим характеристикам

Показатель	Без ЛИ (n=70)	ЛИ (n=68)	p
Возраст, лет (Me (Q1;Q3)	42 (38;50)	45 (37;55)	0,608
Стадия, абс.ч (%)			
0	2 (2,9)	–	
I	16 (22,9)	5 (7,4)	
II	22 (31,4)	27 (39,7)	0,053
III	27 (38,6)	33 (48,5)	
IV	3 (4,3)	3 (4,4)	
T			
Tis	2 (2,9)	–	
T1	21 (30,0)	5 (7,4)	<0,001
T2	31 (44,3)	33 (48,5)	
T3	14 (20,0)	29 (42,6)	
T4	2 (2,9)	1 (1,5)	
N			
N0	34 (48,6)	23 (33,8)	
N1	23 (32,9)	16 (23,5)	0,010
Nx	13 (18,6)	29 (42,6)	
M			
M0	69 (98,6)	66 (97,1)	0,539
M1	1 (1,4)	2 (2,9)	

Пациентки с рецидивом с летальным исходом и без летального исхода были сопоставимы по стадии РШМ, частоте метастазов, гистотипу, форме и варианту роста опухоли, частоте лимфоваскулярной инвазии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ВИЧ-инфекции (p>0,05). Однако у пациентов с летальным

исходом выявили больший объем первичной опухоли (Т) и чаще наблюдалось поражение лимфатических узлов (таблица 16).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по виду рецидива (p>0,05), однако у пациентов без летального исхода чаще выявляли местный (культя влагалища) рецидив (18,6 и 1,5%; p<0,001).

С целью оценки влияния различных видов лечения рецидива на выживаемость проведен сравнительный анализ пациентов с ЛИ и без по виду лечения рецидива.

Таким образом, у пациентов без летального исхода чаще применялось хирургическое удаление рецидивной опухоли. Наблюдалась тенденция к большей частоте проведения расширенной тотальной гистерэктомии по PIVER IV (операция Вертгейма) у выживших и более редкое проведение экзентерации органов малого таза (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ пациенток с рецидивами и летальным исходом и без летального исхода по различным видам лечения рецидива

Вид лечения рецидива	Без ЛИ (n=70)	ЛИ (n=68)	p
Стереотаксическая лучевая терапия, абс.ч (%)	18 (25,7)	12 (17,6)	0,251
Химиолучевая терапия, абс.ч (%)	9 (12,9)	5 (7,4)	0,284
Полихимиотерапия (Паклитаксел 135 мг/м², Карбоплатин AUC 5-6 , абс.ч (%)	43 (61,4)	49 (72,1)	0,185
Бевацизумаб 15 мг/кг, абс.ч (%)	16 (22,9)	22 (32,4)	0,212
Хирургическое удаление рецидивной опухоли, абс.ч (%)	12 (17,1)	4 (5,9)	0,039
Расширенная тотальная гистерэктомия по PIVER IV (операция Вертгейма), абс.ч (%)	5 (7,1)	–	0,058
Экзентерация органов малого таза, абс.ч (%)	1 (1,4)	8 (11,8)	0,061
Пемролизумаб, абс.ч (%)	3 (4,3)	3 (4,4)	1,0
Примечание – у одной пациентки могли применяться несколько методов лечения рецидива, поэтому сумма абсолютных значений и процентов по отдельным видам лечения может превышать 100%.			

3.5 Результаты иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований

3.5.1 Исследование ангиогенеза (CD34)

Для оценки васкуляризации при раке шейки матки (РШМ) были проанализированы образцы 45 пациенток с первичной опухолью и 24 – с рецидивом.

Сравнительный анализ показал, что статистически значимых различий в содержании сосудов между первичными и рецидивными опухолями не выявлено. Тем не менее, отмечена тенденция к увеличению васкуляризации в рецидивных очагах: относительное содержание $CD34^+$ сосудов было выше в 2,1 раза, а численная плотность сосудов – в 4,6 раза (таблица 18).

Таблица 18 – Васкуляризация в участках с максимальным содержанием $CD34^+$ сосудов при первичном и рецидивном РШМ (M±m)

Показатель	Первичный РШМ	Рецидив РШМ
Относительное количество сосудов (% от площади среза)	6,84±2,35	14,2±8,47
Абсолютное количество сосудов (на 1 мм²)	125±29,4	576±444
Примечание – статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) между группами не выявлено.		

Таким образом, увеличение плотности сосудов в рецидивах имеет характер выраженной, но статистически не подтверждённой тенденции. Это может быть связано с разнонаправленными процессами: в части случаев отмечается усиленный ангиогенез (при быстром росте рецидива и гипоксии с активацией HIF и VEGF), в других – подавление ангиогенеза под влиянием ранее проведённой химио- или лучевой терапии.

При анализе показателей ангиогенеза в различных возрастных группах (до 40 лет, 40-55 лет и старше 55 лет) установлено, что для рецидивных опухолей независимо от возраста характерны более высокие значения сосудистой плотности по сравнению с первичными новообразованиями. Достоверных различий между возрастными категориями выявлено не было, что позволяет рассматривать возраст как фактор, не оказывающий существенного влияния на выраженность ангиогенеза при раке шейки матки.

Обращает на себя внимание то, что увеличение сосудистой плотности в рецидивных опухолях было связано преимущественно с появлением большего числа мелких сосудистых структур. Выраженного увеличения размеров существующих сосудов при этом не отмечалось. Подобные изменения могут отражать активизацию процессов формирования нового сосудистого русла в рецидивной опухоли. Примеры представлены на рисунках 45-56.

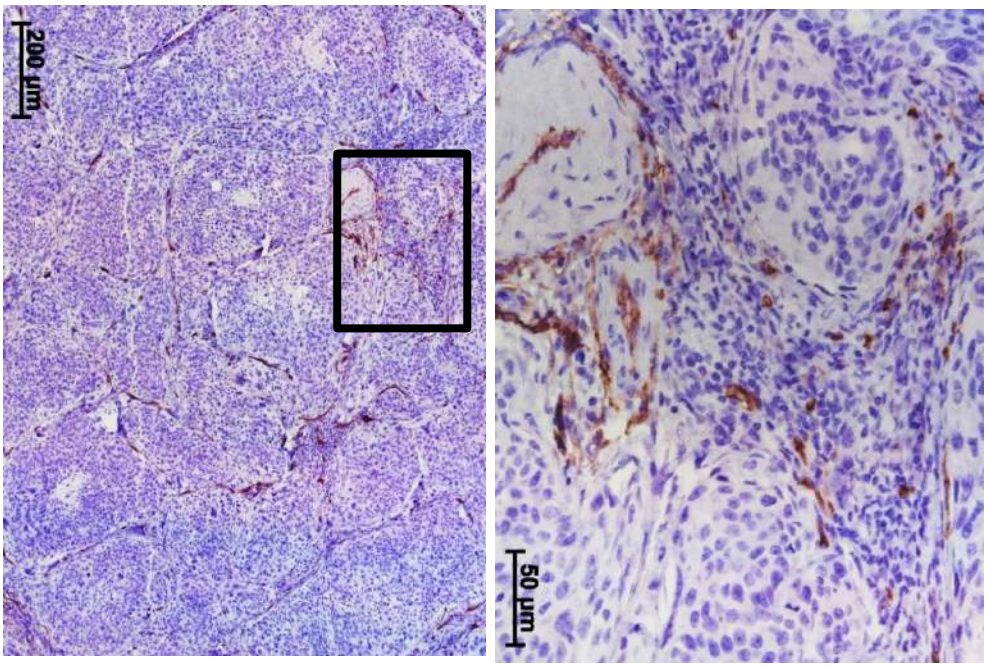


Рисунок 45 – Первичный РШМ. Реакция с антителами к CD34-антигену. Незначительное количество CD34+ сосудов как на большой площади среза, так и области максимальной васкуляризации

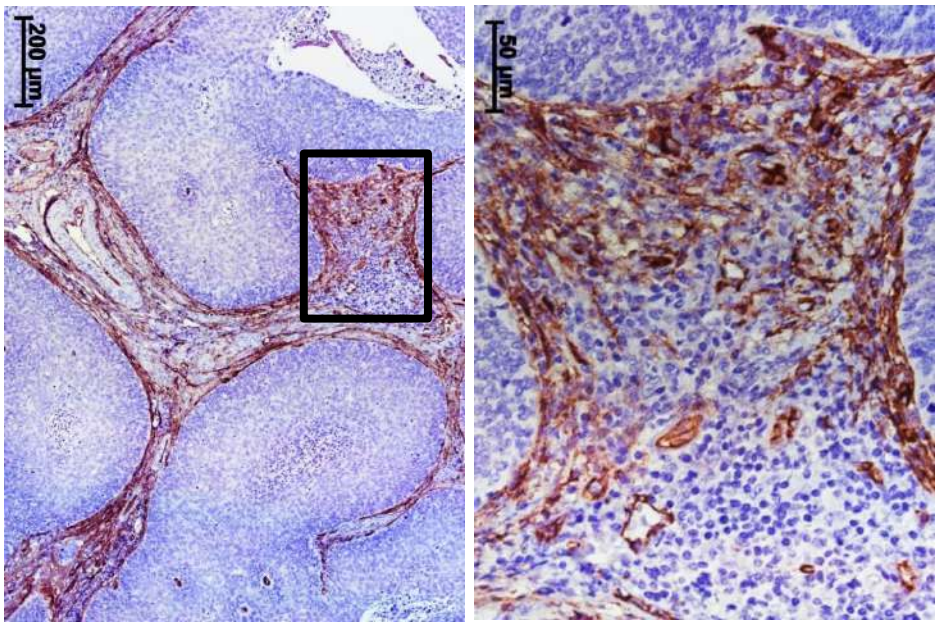


Рисунок 46 – Первичный РШМ. Реакция с антителами к CD34-антигену. Высокое содержание CD34+ сосудов в местах максимальной васкуляризации

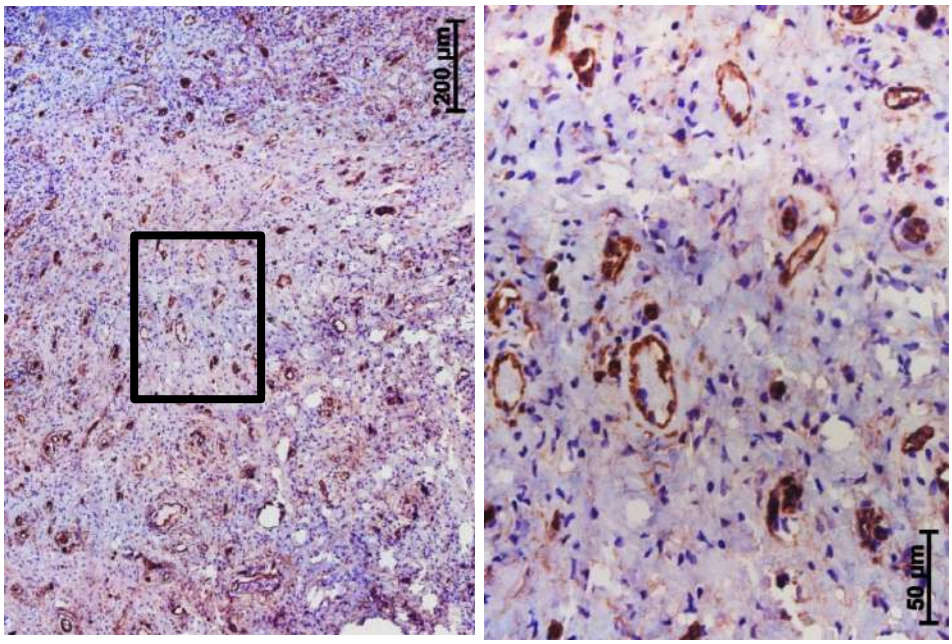


Рисунок 47– Рецидивный РШМ. Реакция с антителами к CD34-антигену. Небольшое число мелких и средних CD34+ объектов практически равномерно распределены по всей опухоли

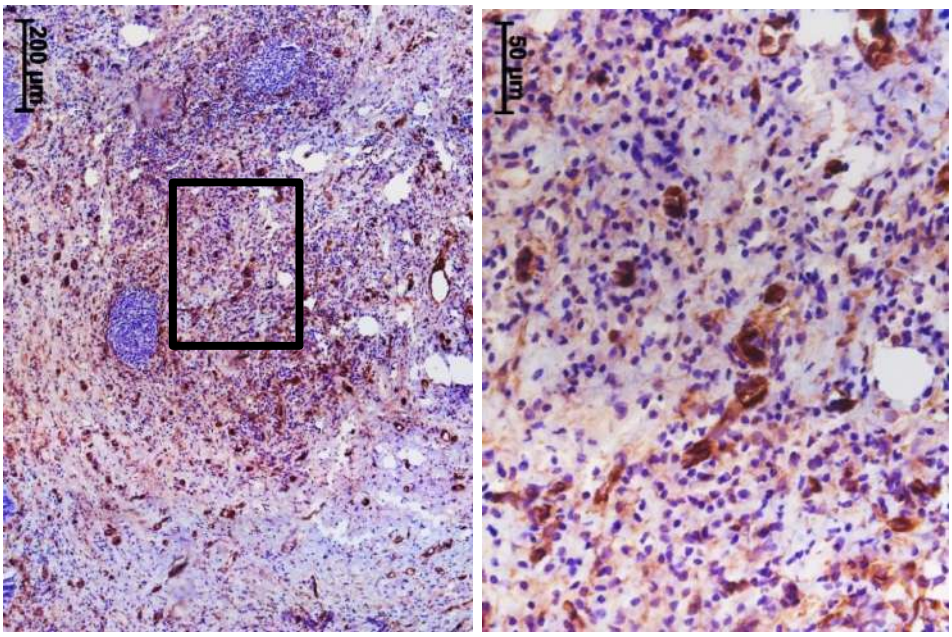


Рисунок 48 – Рецидивный РШМ. Реакция с антителами к CD34-антигену. Очаговое распределение CD34+ объектов, значительное количество сосудов на участках с максимальной васкуляризацией

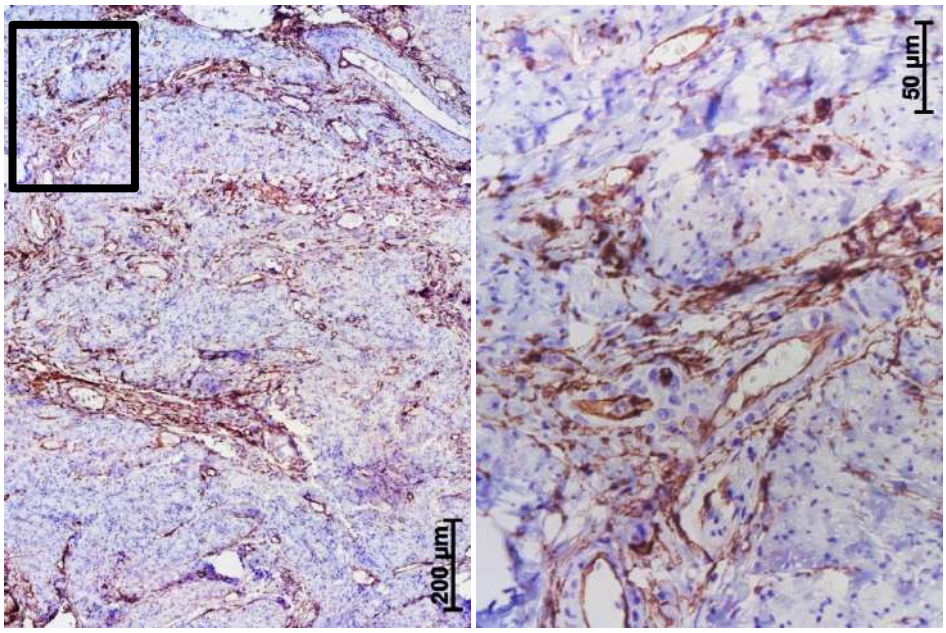


Рисунок 49 – Первичный РШМ пациента из возрастной группы до 40 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Небольшое содержание CD34+ сосудов в областях максимальной васкуляризации

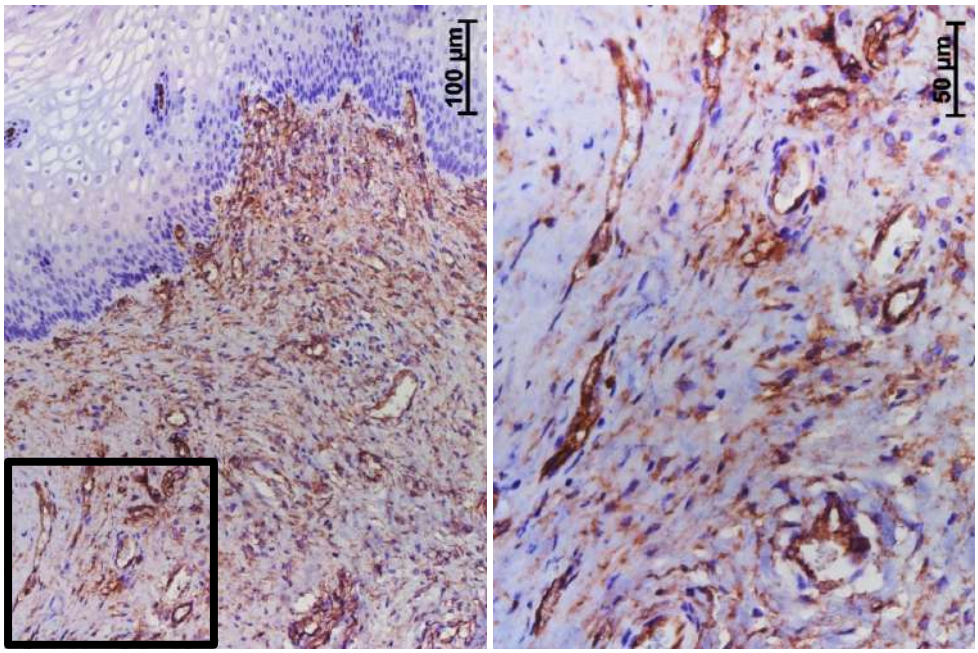


Рисунок 50 – Первичный РШМ пациента из возрастной группы до 40 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Высокое число CD34+ объектов по всему срезу опухоли

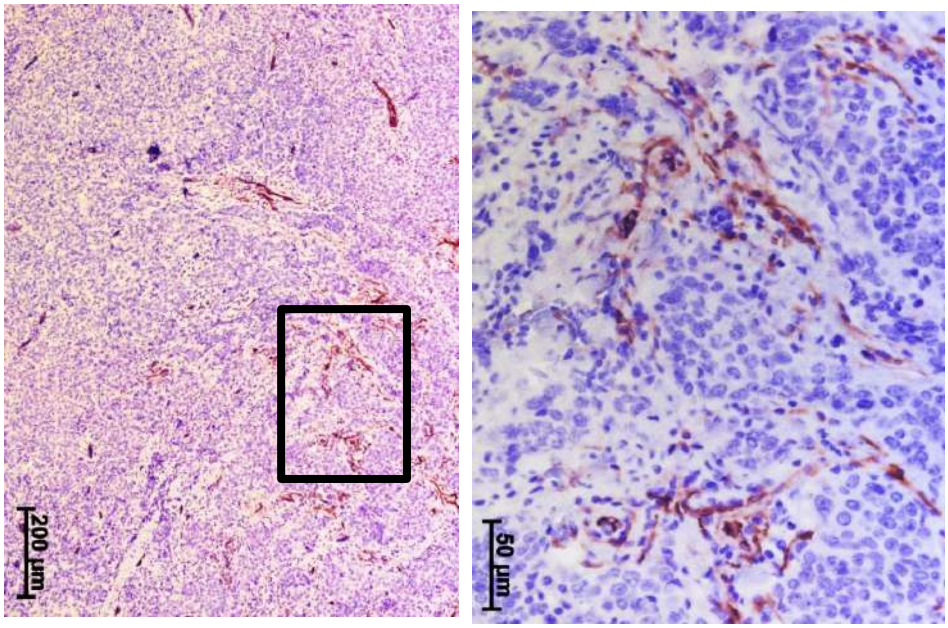


Рисунок 51 – Рецидивный РШМ пациента из возрастной группы до 40 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Незначительное количество мелких CD34+ объектов равномерно распределено по всей опухоли

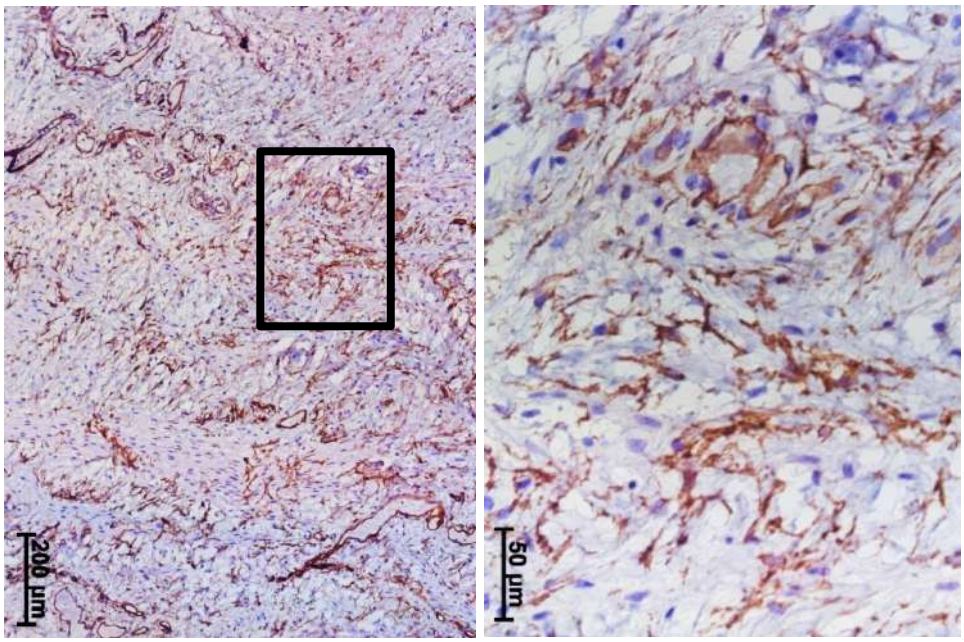


Рисунок 52 – Рецидивный РШМ пациента из возрастной группы до 40 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Равномерное расположение по всему срезу большого числа мелких и средних CD34+ объектов

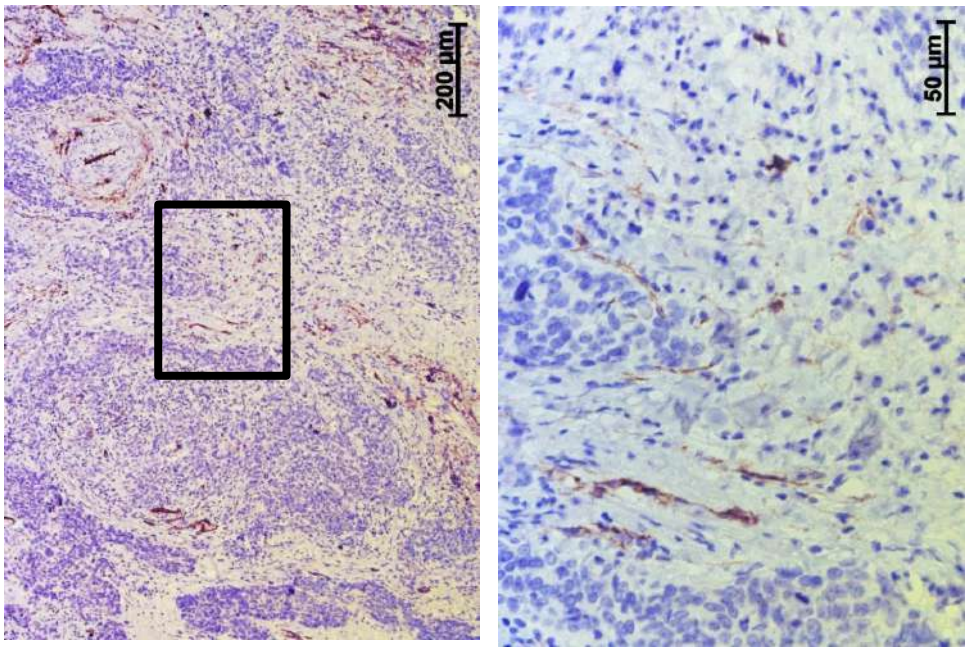


Рисунок 53 – Первичный РШМ пациента из возрастной группы старше 55 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Единичные CD34+ сосуды на всей площади среза

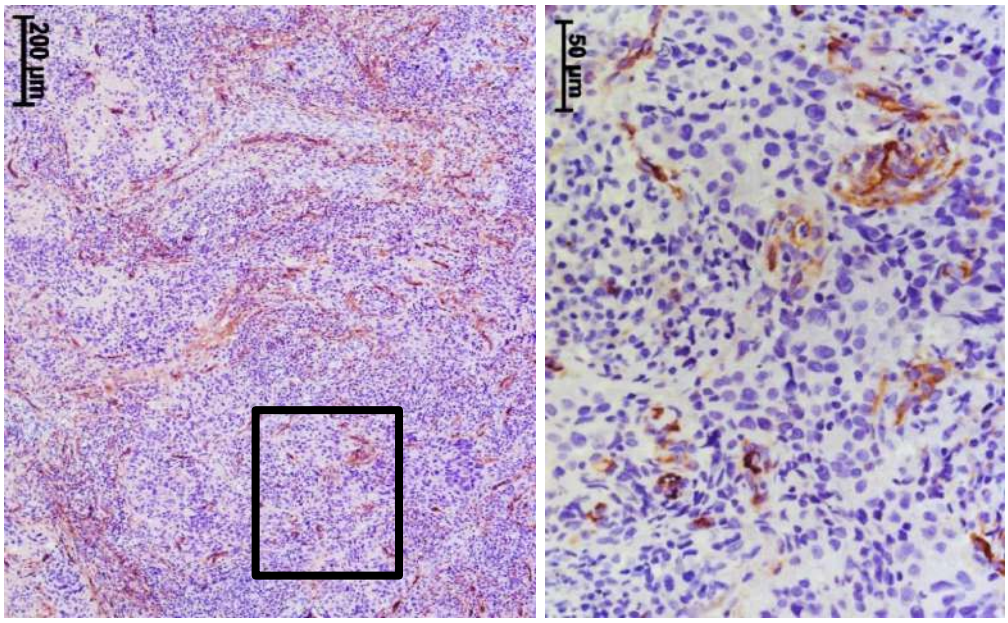


Рисунок 54 – Первичный РШМ пациента из возрастной группы старше 55 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Равномерное и очаговое распределение большого количества CD34+ объектов по всему срезу опухоли

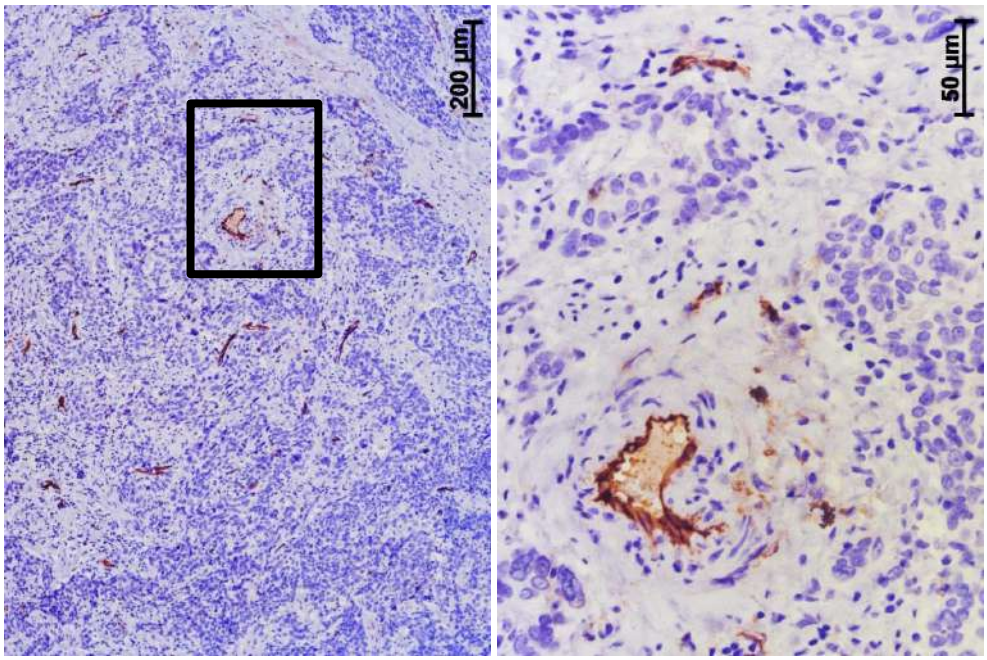


Рисунок 55 – Рецидивный РШМ пациента из возрастной группы старше 55 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Единичные CD34+ объекты равномерно распределены по всей опухоли

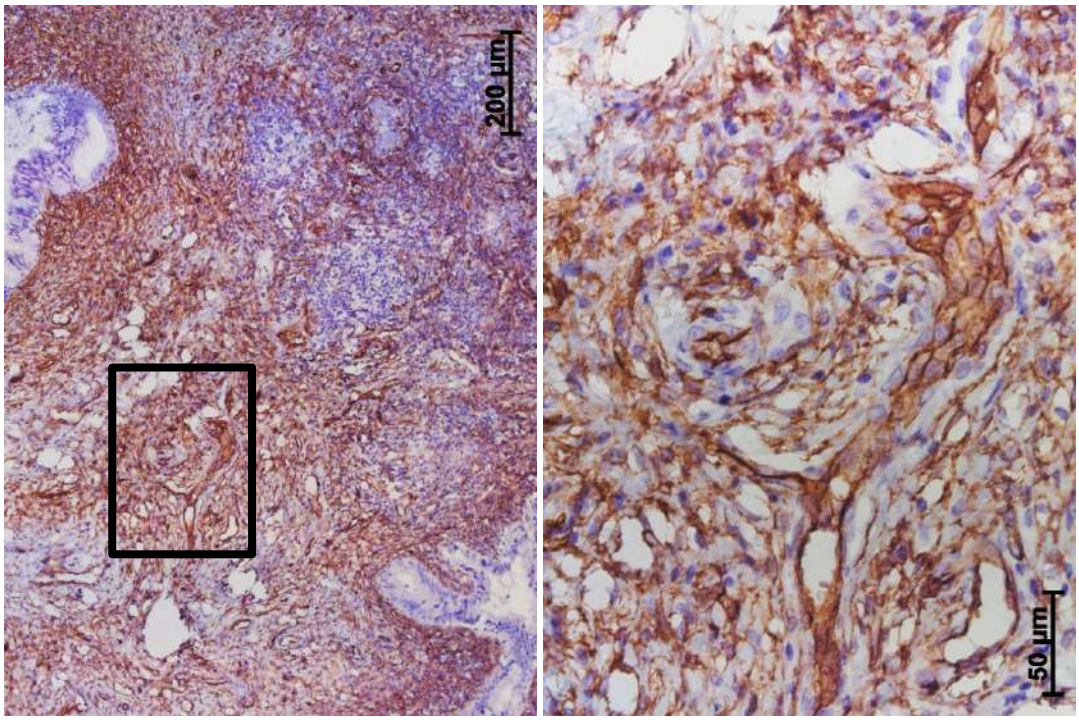


Рисунок 56 – Рецидивный РШМ пациента из возрастной группы старше 55 лет. Реакция с антителами к CD34-антигену. Значительное число CD34+ объектов по всей площади среза опухоли

3.5.1.1 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от стадии процесса

При сравнении содержания CD34+ сосудов в первичных и рецидивных опухолях на разных стадиях (I-III) выявлено, что как относительные, так и абсолютные показатели васкуляризации в рецидивном РШМ были выше в несколько раз по сравнению с первичным. Так, численность сосудов при рецидиве превышала показатели первичной опухоли в 2-6 раз в зависимости от стадии и возраста пациенток. Однако различия во всех случаях оставались статистически незначимыми ($p>0,05$).

Таким образом, васкуляризация как первичного, так и рецидивного РШМ сохраняет относительное постоянство и не демонстрирует достоверной

зависимости от стадии опухолевого процесса. Наблюдаемые колебания абсолютного и относительного количества сосудов, включая их значительное увеличение в рецидивах, вероятно, отражают индивидуальные особенности опухолевого роста и микроокружения, но не связаны напрямую со стадией заболевания.

3.5.1.2 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от наличия метастазов в лимфатических узлах

При анализе состояния сосудистого русла у пациенток с первичным и рецидивным раком шейки матки в зависимости от наличия единичных метастазов в лимфатических узлах (N1) выявлено, что как относительное, так и абсолютное количество CD34+ сосудов было выше в рецидивных опухолях по сравнению с первичными. У пациентов без метастазов относительное число сосудов увеличивалось в среднем в 2,1 раза, а абсолютное – в 4,7 раза; при наличии метастазов эти показатели возрастали на 79,4% и в 4,2 раза соответственно. Однако все различия оставались статистически незначимыми ($p>0,05$). Таким образом, наличие метастазов в лимфатических узлах не оказывало достоверного влияния на уровень васкуляризации ни в первичном, ни в рецидивном РШМ.

Относительное количество сосудов при рецидиве РШМ без метастазов и с метастазами в лимфатических узлах увеличилось, но статистически незначимо, в 2,1 раза и на 79,4%, соответственно, по сравнению с первичной опухолью (таблица 19).

Абсолютное содержание сосудов в рецидивном РШМ как без метастазов в лимфатических узлах, так и с метастазами, стало статистически незначимо больше, в 4,7 и 4,2 раза, также соответственно, чем в первичном РШМ (таблица 20).

Таблица 19 – Относительное число CD34+ сосудов (% от площади среза) в участках с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах (M±m)

Наличие метастазов	Первичный РШМ	Рецидив РШМ
Без метастазов	6,87±2,31	14,7±8,6
С метастазами	6,69±2,67	12±7,77
Примечание – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

Таблица 20 – Абсолютное количество CD34+ объектов на 1 мм^2 участка среза с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах (M±m)

Наличие метастазов	Первичный РШМ	Рецидив РШМ
Без метастазов	125±29,6	584±454
С метастазами	127±29,3	539±408
Примечание – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

В результате сравнения васкуляризации в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах были найдены практически одинаковые величины относительного и абсолютного количества сосудов и в первичной, и в рецидивной опухоли как без метастазов в лимфатических узлах, так и с метастазами (таблицы 21, 22).

Это свидетельствует, что подобные метастазы не влияют ни на процент сосудов на срезе, ни на их численную плотность на единице площади среза. То есть, наличие единичных метастазов на влияет на состояние лимфатического русла как первичного, так и рецидивного РШМ.

Таблица 21 – Относительное число CD34+ сосудов (% от площади среза) в участках с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах (M±m)

РШМ	Наличие метастазов	
	без метастазов	с метастазами
Первичный	6,87±2,31	6,69±2,67
Рецидивный	14,7±8,6	12±7,77
Примечание – статистически значимые различия (p≤0,05) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

Таблица 22 – Абсолютное количество CD34+ объектов на 1 мм^2 участка среза с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах (M±m)

РШМ	Наличие метастазов	
	без метастазов	с метастазами
Первичный	125±29,6	127±29,3
Рецидивный	584±454	539±408
Примечание – статистически значимые различия (p≤0,05) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

3.5.1.3 Зависимость васкуляризации рецидива рака шейки матки от длительности безрецидивного периода

При анализе выраженности ангиогенеза в рецидивных опухолях в зависимости от срока возникновения рецидива после радикального хирургического лечения установлено, что как относительное, так и абсолютное количество CD34+ сосудов было выше по сравнению с первичными опухолями,

независимо от продолжительности безрецидивного периода. Так, при диагностировании рецидива в сроки менее 1 года после операции относительное число сосудов превышало показатель первичной опухоли в 2,4 раза, при рецидиве через 1-3 года – на 82,7%, а при развитии рецидива более чем через 3 года – в 2 раза. Абсолютное количество сосудов увеличивалось соответственно в 4,0; 5,7 и 4,2 раза. Однако все выявленные различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

Полученные результаты указывают, что васкуляризация рецидивного РШМ не зависит от длительности безрецидивного периода. Независимо от того, через какой промежуток времени после радикального лечения возникал рецидив, относительное и абсолютное содержание сосудов оставалось сопоставимым. Следует учитывать высокий разброс данных (значительные величины стандартных ошибок), что свидетельствует о вариабельности ангиогенной активности в опухолях (таблицы 23, 24).

Таблица 23 – Относительное число CD34+ сосудов (% от площади среза) в участках с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от срока до диагностирования рецидива (M±m)

Срок до диагностирования рецидива	Первичный РШМ	Рецидив РШМ
Менее 1 года	6,84±2,35	16,2±8,85
1-3 года		12,5±8,79
Более 3 лет		14±7,8
Примечание – статистически значимые различия ($p\leq0,05$) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

Таблица 24 – Абсолютное количество CD34+ объектов на 1 мм^2 участка среза с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от срока до диагностирования рецидива (M±m)

Срок до диагностирования рецидива	Первичный РШМ	Рецидив РШМ
Менее 1 года	125±29,4	504±344
1-3 года		710±478
Более 3 лет		531±476
Примечание – статистически значимые различия (p≤0,05) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.		

При этом оказалось, что ни в первичном РШМ, ни в его рецидиве васкуляризация не зависит от длительности безрецидивного периода. Не зависимо от того, через какой срок после радикальной операции был диагностирован рецидив РШМ, и относительное, и абсолютное содержание сосудов в нем остается постоянным, все-таки следует учитывать высокие значения ошибки средних величин, что указывает на значительный разброс данных вариационного ряда (таблицы 25, 26).

Таблица 25 – Относительное число CD34+ сосудов (% от площади среза) в участках с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от срока до диагностирования рецидива (M±m)

РШМ	Срок до диагностирования рецидива		
	менее 1 года	1-3 года	более 3 лет
Первичный	6,84±2,35		
Рецидивный	16,2±8,85	12,5±8,79	14±7,8
Примечание – статистически значимые различия (p≤0,05) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.			

Таблица 26 – Абсолютное количество CD34+ объектов на 1 мм^2 участка среза с максимальной васкуляризацией первичного и рецидивного РШМ в зависимости от срока до диагностирования рецидива (M±m)

РШМ	Срок до диагностирования рецидива		
	менее 1 года	1-3 года	более 3 лет
Первичный	125±29,4		
Рецидивный	504±344	710±478	531±476
Примечание – статистически значимые различия (p≤0,05) величин при рецидивном РШМ с соответствующими в первичной опухоли отсутствуют.			

Клинический пример № 3

Пациентка Б., 1963 года рождения, наблюдалась по поводу плоскоклеточного неороговевающего рака шейки матки. В августе 2018 года выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала. По результатам гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки с глубиной инвазии 1-1,5 мм. Уровень опухолевого маркера SCC составил 1,2 ед/мл. Установлен диагноз: рак шейки матки T3bNxM0, эндофитно-язвенная форма, влагалищно-маточно-параметральный вариант распространения.

На первом этапе лечения проведено два курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин (AUC 5), после чего в октябре–ноябре 2018 года выполнена сочетанная лучевая терапия, включавшая дистанционный и внутриполостной компоненты.

В течение двух лет пациентка находилась под динамическим наблюдением. В ноябре 2020 года по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости выявлено прогрессирование заболевания в виде множественных опухолевых депозитов по брюшине, в правом поддиафрагмальном пространстве, по ходу малого сальника, под левой долей печени, а также метастатическое поражение парааортальных лимфатических

узлов, лимфатических узлов ворот печени и яичников. По данным динамической контрастно-усиленной магнитно-резонансной томографии отмечены признаки выраженной васкуляризации рецидивной опухоли.

В феврале 2021 года выполнены лапароскопия, двусторонняя аднексэктомия и биопсия брюшины. По результатам гистологического исследования подтверждены метастазы низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы.

Для оценки ангиогенного потенциала опухоли проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии CD34. Средняя плотность микрососудов в первичной опухоли составила 134±30,3 сосудов на 1 мм², тогда как в рецидивной опухоли данный показатель достигал 1395±181 сосудов на 1 мм². Отношение плотности микрососудов в рецидивной и первичной опухоли составило 10,4, что свидетельствовало о выраженной активации процессов ангиогенеза (рисунки 57, 58).

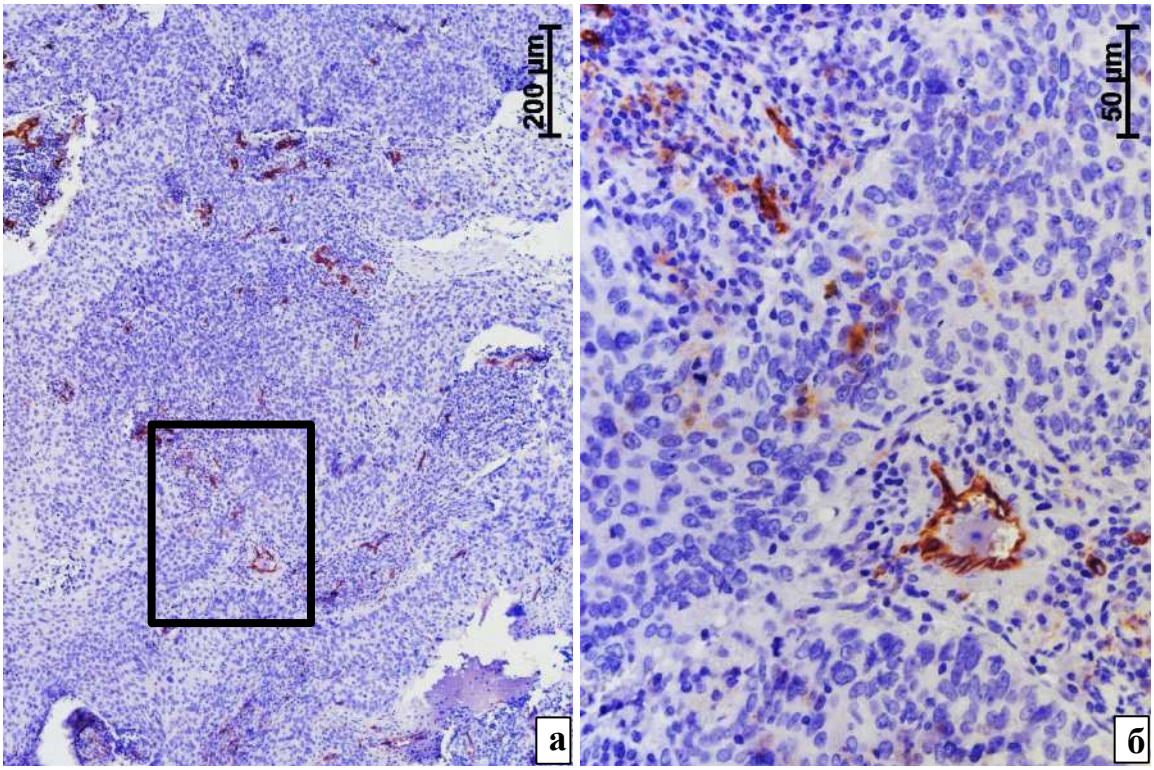


Рисунок 57 – Первичный РШМ пациента Б. женского пола 1963 гр.
Реакция с антителами к CD34-антигену

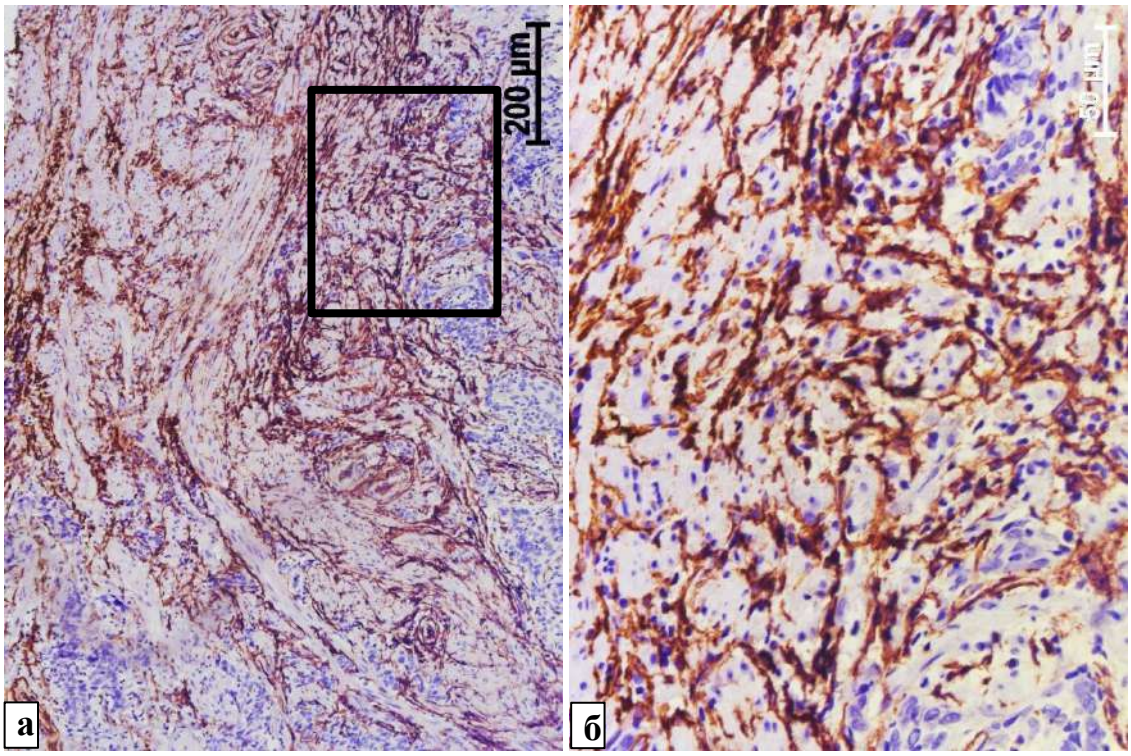


Рисунок 58 – Первичный РШМ пациента Б. женского пола 1963 гр. Реакция с антителами к CD34-антигену.

Молекулярно-генетическое исследование показало повышение экспрессии интегринов α5, α3 в рецидивной опухоли по сравнению с первичной, что отражало усиление процессов клеточной адгезии, ремоделирования сосудистого русла и опухолевой прогрессии, что соответствовало прогнозу высокой чувствительности опухоли к антиангиогенной терапии.

С учетом полученных результатов пациентке проведено шесть курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин (AUC 5) в сочетании с бевацизумабом 15 мг/кг. В дальнейшем лечение было прервано вследствие развития острой респираторной вирусной инфекции, однако антиангиогенная терапия бевацизумабом была продолжена в поддерживающем режиме.

На фоне проводимого лечения была достигнута стабилизация опухолевого процесса, подтверждённая данными клинического наблюдения и инструментальных методов обследования. При повторном морфометрическом

исследовании отмечено снижение средней плотности микрососудов в рецидивной опухоли с 1395 до 296 сосудов на 1 мм². При этом отношение плотности микрососудов рецидивной и первичной опухоли уменьшилось с 10,4 до 2,0.

Несмотря на первоначальный контроль заболевания, в дальнейшем отмечено прогрессирование опухолевого процесса. С октября 2021 года появились признаки дальнейшего распространения заболевания с подозрением на метастатическое поражение костей таза. В феврале 2022 года пациентка была экстренно госпитализирована в тяжёлом состоянии с клинической картиной механической желтухи. По результатам обследования диагностировано новообразование гепатопанкреатодуоденальной зоны, выполнена холедохостомия. Летальный исход наступил на пятые сутки после оперативного вмешательства вследствие развития печёночной недостаточности.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует динамику морфометрических показателей ангиогенеза на фоне проведения антиангиогенной терапии у пациентки с рецидивирующим раком шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования комплексной оценки сосудистых характеристик опухоли в качестве дополнительного инструмента при изучении индивидуальных особенностей течения заболевания и ответа на проводимое лечение.

3.5.2 Экспрессия генов интегринов ITGA3 и ITGA5 при раке шейки матки и её связь с рецидивированием заболевания

Данные о связи уровня экспрессии мРНК *ITGB1, ITGA5* и *ITGA3* и выживаемости пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки приведены на рисунке 59.

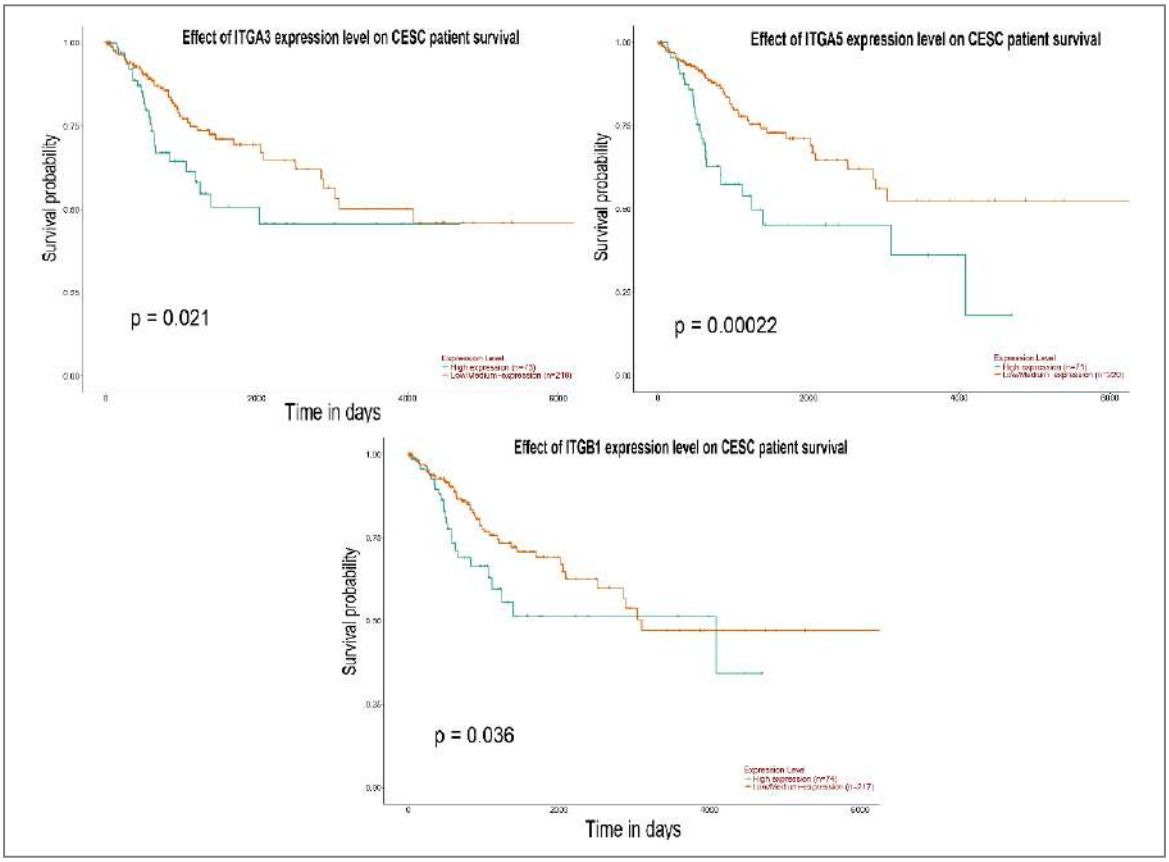


Рисунок 59 – Связь уровня экспрессии *ITGA3, ITGA5* и *ITGB1* с выживаемостью пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки по данным The Cancer Genome Atlas (TCGA) (данные получены на платформе UALCAN)

На следующем этапе эксперимента проводился анализ набора данных об уровне экспрессии генов интегринов, отобранных ранее, связанных с раком шейки матки. В качестве источника был использован набор данных GSE9750, получен из базы данных GEO [45], в котором содержалась информация об уровне экспрессии в образцах пациентов с раком шейки матки и нормальных тканях шейки матки. Данная библиотека включает 24 образца нормальной ткани шейки матки и 33 образца ткани плоскоклеточного рака шейки матки. Ее особенность в том, что широко представлена группа образцов нормальной ткани (N=24), тогда как в других наборах данных это число значительно ниже (например, в TCGA содержится информация всего о трех образцах нормальной ткани шейки матки). Анализ данных продемонстрировал статистически значимое повышение уровня экспрессии *ITGA3* и *ITGA5* в 2 раза в опухолевой ткани относительно нормальной

(рисунки 60, 61). Для *ITGB1* наблюдалась тенденция к снижению уровня экспрессии в опухолевой ткани, но не статистически значимо (p=0,094).

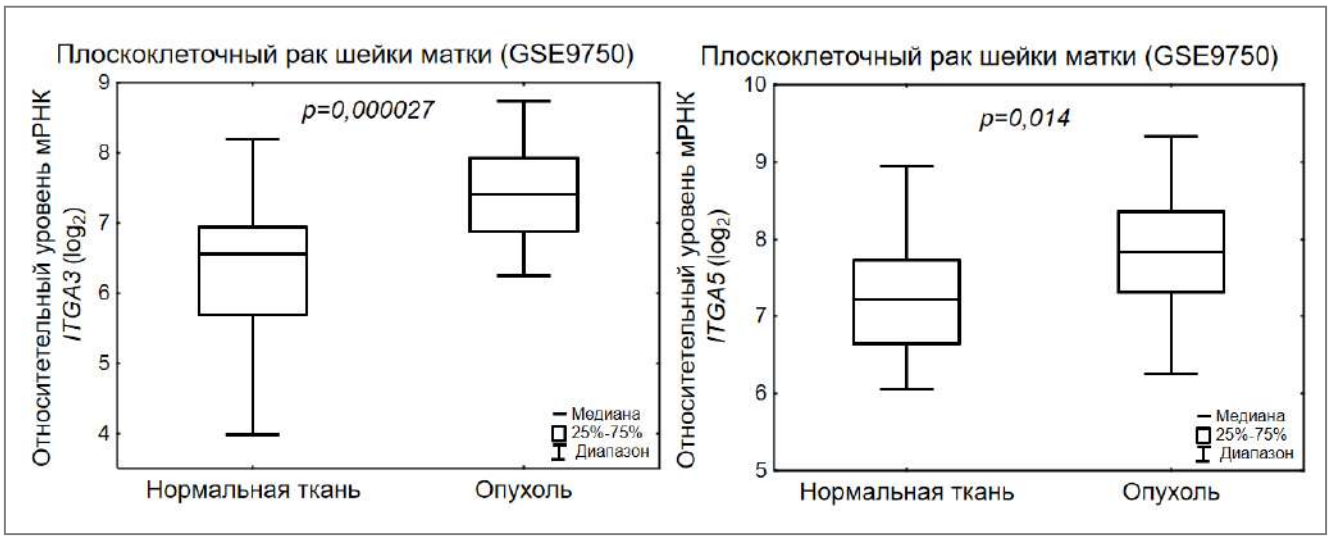


Рисунок 60 – Относительный уровень экспрессии генов *ITGA3* и *ITGA5* (log_2) в образцах плоскоклеточного рака шейки матки и образцах нормальной ткани по данным когорты GSE9750

Таким образом, по результатам биоинформатического исследования были отобраны *ITGA3* и *ITGA5*. Уровень экспрессии данных интегринов статистически значимо связан с выживаемостью пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки. Также они содержатся в ткани шейки матки на приемлемом уровне. Уровень экспрессия *ITGA3* и *ITGA5* статистически значимо отличается в опухолевой и нормальной ткани пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки по информации из публичных баз экспериментальных данных.

На следующем этапе нашего исследования методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени была оценена экспрессия *ITGA3* и *ITGA5* в образцах условно-нормальной и опухолевой ткани пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки (N=45). Было выявлено, что экспрессия *ITGA3* и *ITGA5* в опухолевых тканях выше в 2 раза (при сравнении медианных значений), чем в нормальных тканях шейки матки (рисунок 61).

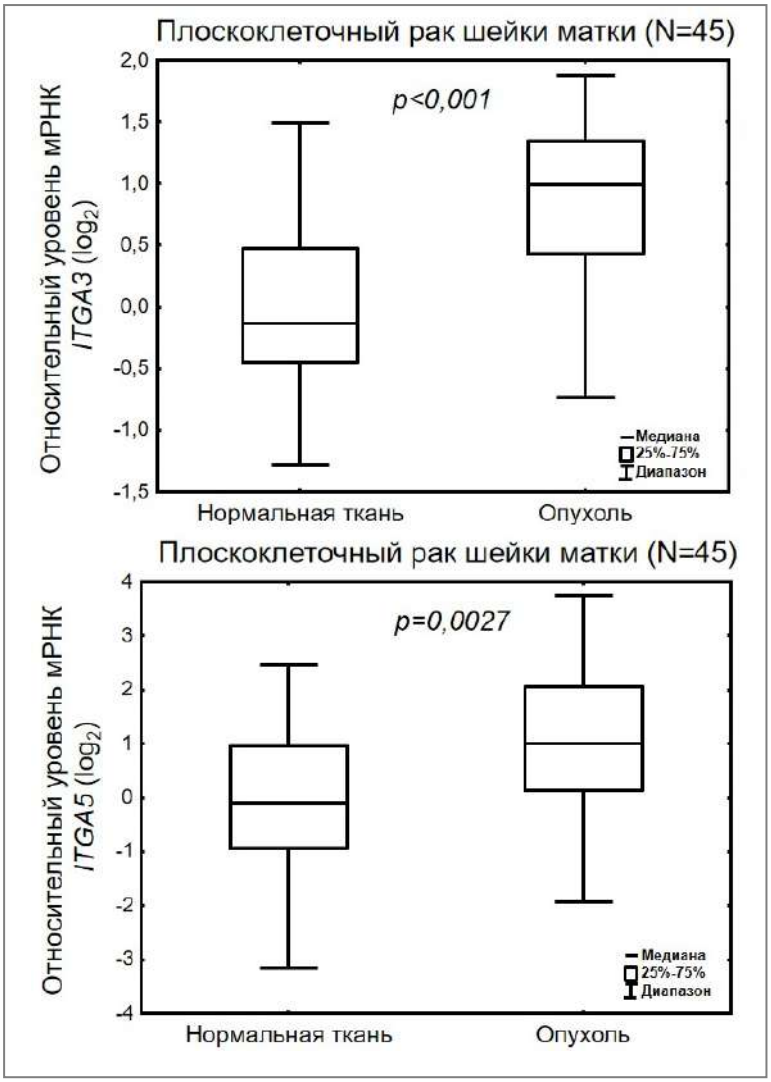


Рисунок 61 – Относительный уровень экспрессии генов *ITGA3* и *ITGA5* (log_2) в образцах плоскоклеточного рака шейки матки и образцах нормальной ткани пациентов (N=45)

Поскольку интегрины рассматривались в качестве потенциальных прогностических маркеров, была изучена связь уровня экспрессии их генов в образцах плоскоклеточного рака шейки матки с клинико-патологическими характеристиками пациентов. В качестве таких характеристик были выбраны следующие:

- стадия заболевания;
- размер опухоли;
- наличие метастазов в лимфатических узлах.

Результаты сравнительного анализа уровня экспрессии *ITGA3* и *ITGA5* в зависимости от клинико-патологических характеристик пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Ассоциация уровней экспрессии генов *ITGA3* и *ITGA5* с клинико-патологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки

Клинико-патологические характеристики	Значения клинико-патологических характеристик	Относительный уровень мРНК			
		ITGA3		*ITGA5*	
		Медиана (диапазон значений)	p-value	Медиана (диапазон значений)	p-value
Стадия	Стадия I	1,10 (0,41–1,99)	<0,001	0,74 (0,21–2,01)	<0,001
	Стадия II–IV	2,35 (0,63–5,04)		3,06 (0,44–5,51)	
Размер опухоли	< 2 см	1,10 (0,41–2,14)	0,005	1,17 (0,21–2,37)	0,0086
	≥ 2 см	2,32 (0,48–5,04)		2,77 (0,44–5,51)	
N-статус	N0	1,62 (0,41–3,63)	0,015	1,76 (0,21–4,82)	0,0015
	N1	2,40 (2,14–5,04)		3,06 (2,37–5,51)	

1) Стадия заболевания. Стадия злокачественного новообразования является одним из ключевых прогностических факторов: по мере её увеличения возрастает риск прогрессирования заболевания и ухудшаются показатели общей и безрецидивной выживаемости. В связи с этим было проведено сравнение уровня экспрессии интегринов в опухолях плоскоклеточного рака шейки матки у пациенток в зависимости от стадии заболевания по классификации FIGO 2018 – I стадия (локализованный процесс) и объединённые II-IV стадии (локально-распространённый и генерализованный процесс). Уровень экспрессии *ITGA3* и *ITGA5* в группе пациенток с II-IV стадией плоскоклеточного рака шейки матки оказался статистически значимо выше по сравнению с группой I стадии в 2 и 4 раза соответственно.

2) Размер опухоли. Размер первичной опухоли является одним из ключевых клинико-морфологических параметров, определяющих прогноз заболевания: увеличение размеров новообразования ассоциировано с повышенным риском инвазии в строму шейки матки, лимфоваскулярной инвазии, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и, как следствие, со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости. В соответствии с классификацией FIGO (2018) размер опухоли ≥2 см рассматривается как критическая граница, разграничивающая подстадии IB1 и IB2 и имеющая самостоятельное прогностическое значение. В связи с этим было проведено сравнение уровня экспрессии интегринов в опухолях плоскоклеточного рака шейки матки у пациенток в зависимости от максимального диаметра новообразования – при размерах менее 2 см и при размерах 2 см и более. Уровень мРНК *ITGA3* и *ITGA5* статистически значимо увеличивался в группе пациентов с опухолями большего размера (≥2 см) в 2 и 2,5 раза соответственно.

3) Поражение лимфатических узлов. Лимфогенное метастазирование является независимым фактором неблагоприятного прогноза при плоскоклеточном раке шейки матки, напрямую влияющим на выбор тактики лечения и показатели выживаемости пациенток. Наличие лимфогенной диссеминации свидетельствует о системном характере опухолевого процесса, значимо повышает риск раннего рецидивирования и ассоциировано со значимым снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости, а также определяет необходимость расширения объема адъювантной терапии. В связи с этим было проведено сравнение уровней экспрессии интегринов в опухолях плоскоклеточного рака шейки матки у пациенток в зависимости от нодального статуса: у пациенток без метастатического поражения лимфоузлов (группа N0) и у пациенток с подтвержденным метастатическим поражением лимфатических узлов (группа N1). Уровень экспрессии мРНК *ITGA3* и *ITGA5* у пациенток с наличием метастатического поражения лимфоузлов статистически значимо был выше в сравнении с группой без метастазов в 1,5 и 2,0 раза соответственно. В рамках работы разработан способ прогнозирования эффективности антиангиогенной

терапии, основанный на комплексной оценке изменения ангиогенного фенотипа первичной и рецидивной опухоли. Увеличение плотности CD34-позитивных микрососудов в рецидивной опухоли в ≥2 раза оценивается в 2 балла, увеличение экспрессии каждого из интегринов α3, α5 и β1 в ≥1,5 раза – в 1 балл. При сумме 5 баллов прогнозируется высокая эффективность антиангиогенной терапии, при ≤2 баллах – низкая. При промежуточном результате 3-4 балла дополнительно оценивается K^trans по данным DCE-MPT; отношение K^trans рецидивной опухоли к первичной ≥1,25 соответствует дополнительному 1 баллу. Итоговая сумма ≥4 баллов расценивается как прогноз высокой эффективности антиангиогенной терапии. Разработанный способ защищён патентом РФ № 2863200 «Способ прогнозирования антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки».

3.5.3 Ki67 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Индекс пролиферативной активности Ki-67 оценен количественно у 30 пациенток, включая 24 с рецидивирующим течением заболевания и 6 без рецидива.

В группе без рецидива (n=6) значения Ki-67 варьировали от 20% до 44%, медианное значение составило 32,5%, что соответствует умеренной пролиферативной активности опухоли.

В группе с рецидивирующим течением (n=24) уровень Ki-67 в первичной опухоли характеризовался широким диапазоном значений – от 3% до 74%, при медиане 33,5%. В рецидивной опухоли диапазон значений составлял от 6% до 78%, при этом медиана увеличивалась до 44,0% (таблица 28).

Сравнительный анализ парных образцов показал, что в большинстве наблюдений (15 из 24; 62,5%) уровень Ki-67 повышался в рецидивной опухоли.

Снижение пролиферативной активности отмечено у 7 пациенток (29,2%), отсутствие значимых изменений – у 2 (8,3%) (таблица 29).

Таблица 28 – Экспрессия Ki-67 (%) в исследуемых группах

Группа	Ki-67, % (диапазон)	Медиана
Без рецидива (n=6)	20-44	32,5
Рецидив (первичная опухоль, n=24)	3-74	33,5
Рецидив (рецидивная опухоль, n=24)	6-78	44,0

Таблица 29 – Динамика Ki-67 (парные образцы)

Изменение Ki-67	n	%
Повышение	15	62,5%
Снижение	7	29,2%
Без изменений	2	8,3%

Следует отметить, что высокие значения Ki-67 (>50%) чаще регистрировались в рецидивной опухоли по сравнению с первичной, что указывает на тенденцию к увеличению пролиферативной активности при прогрессировании заболевания.

Таким образом, Ki-67 характеризуется выраженной межпациентной вариабельностью, однако в целом демонстрирует тенденцию к увеличению при рецидивирующем течении, отражая усиление биологической агрессивности опухоли.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при рецидивировании РШМ пролиферативная активность опухоли у большинства пациенток имеет тенденцию к увеличению, однако выраженная межиндивидуальная вариабельность показателя сохраняется. Повышение Ki-67 в рецидивной опухоли

у 15 из 24 пациенток подтверждает целесообразность повторной оценки данного маркера при прогрессировании заболевания.

3.5.4 Иммуногистохимическая оценка экспрессии p16 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Экспрессия p16 была оценена у 30 пациенток, включённых в молекулярно-генетическую подгруппу, из которых у 24 (80%) отмечалось рецидивирующее течение заболевания, у 6 (20%) – рецидивы не зарегистрированы. Положительной считалась экспрессия p16 при уровне окрашивания ≥10% опухолевых клеток, отрицательной – при уровне <10%.

В группе без рецидива положительная экспрессия p16 выявлена у 3 из 6 пациенток, отрицательная – у 3 из 6. Уровень экспрессии в данной группе характеризовался низкими и умеренными значениями и не превышал 20%.

В группе с рецидивирующим течением заболевания (n=24) положительная экспрессия p16 в первичной опухоли отмечена у 13 пациенток (54,2%), отрицательная – у 11 (45,8%). В рецидивной опухоли доля p16-позитивных случаев несколько увеличивалась и составила 14 из 24 (58,3%), тогда как отрицательная экспрессия сохранялась у 10 пациенток (41,7%). Распределение экспрессии p16 в исследуемых группах представлено в таблице 30.

Сравнительный анализ парных образцов первичной и рецидивной опухоли показал, что в большинстве наблюдений (23 из 24; 95,8%) экспрессия p16 сохраняла стабильный характер. Изменение статуса p16 выявлено лишь в одном случае (4,2%) и характеризовалось переходом от отрицательной экспрессии в первичной опухоли к положительной в рецидивной.

Таким образом, экспрессия p16 в исследуемой группе не продемонстрировала выраженной зависимости от наличия рецидива и характеризовалась относительной стабильностью при прогрессировании заболевания. Небольшое увеличение доли p16-позитивных опухолей в

рецидивной ткани может отражать изменение молекулярного профиля опухоли в процессе её эволюции.

Таблица 30 – Экспрессия p16 в исследуемых группах

Группа	Статус p16	n	%
Без рецидива (n=6)	Положительная	3	50,0%
	Отрицательная	3	50,0%
Рецидив (первичная опухоль, n=24)	Положительная	13	54,2%
	Отрицательная	11	45,8%
Рецидив (рецидивная опухоль, n=24)	Положительная	14	58,3%
	Отрицательная	10	41,7%

Полученные результаты указывают на относительную устойчивость экспрессии p16 в процессе опухолевой прогрессии и отличают данный маркер от Ki-67, для которого чаще наблюдалась динамика между первичной и рецидивной опухолью.

3.5.5 Иммуногистохимическая оценка HER2-статуса при рецидивирующем раке шейки матки

Оценка экспрессии HER2 выполнена у 24 пациенток с рецидивирующим течением рака шейки матки методом иммуногистохимического исследования (ИГХ) на парафиновых срезах опухолевой ткани.

Интерпретация результатов проводилась в соответствии с общепринятыми критериями оценки HER2-статуса: учитывались интенсивность мембранного окрашивания опухолевых клеток и доля позитивно окрашенных клеток. Результаты оценивались по полуколичественной шкале (0, 1+, 2+, 3+), где:

- 0 и 1+ расценивались как отрицательный результат;

- 2+ – как сомнительный (требующий дополнительного тестирования);
- 3+ – как положительный (гиперэкспрессия HER2).

В исследуемой группе во всех наблюдениях (24 из 24; 100%) зарегистрирован отрицательный статус HER2 (0-1+). Случаев выраженной мембранной гиперэкспрессии (3+) выявлено не было, также отсутствовали случаи, требующие дополнительной верификации (2+).

Таким образом, экспрессия HER2 в исследуемой когорте характеризовалась полной однородностью с отсутствием клинически значимой гиперэкспрессии.

Следует отметить, что полученные результаты ограничены объёмом выборки и не позволяют окончательно исключить редкие случаи HER2-позитивных опухолей, однако в рамках настоящего исследования данный маркер не продемонстрировал диагностической или прогностической значимости.

3.5.6 Иммуногистохимическая оценка статуса микросателлитной нестабильности при рецидивирующем раке шейки матки

Оценка статуса микросателлитной нестабильности проведена у 24 пациенток с рецидивирующим раком шейки матки методом иммуногистохимического исследования с определением экспрессии белков системы репарации несоответствий ДНК (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Интерпретация результатов основывалась на оценке ядерной экспрессии указанных белков в опухолевых клетках. Сохранение ядерной экспрессии всех четырёх белков расценивалось как микросателлитно-стабильный фенотип (pMMR / MSS), тогда как отсутствие экспрессии одного или нескольких белков свидетельствовало о дефекте системы репарации (dMMR) и соответствовало MSI-H статусу.

Во всех исследованных образцах (24 из 24; 100%) выявлена сохранённая экспрессия белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, что соответствует

микросателлитно-стабильному фенотипу (pMMR / MSS). Случаев утраты экспрессии MMR-белков (dMMR) не зарегистрировано.

Таким образом, в исследуемой когорте пациенток MSI не продемонстрировал вариабельности.

Следует учитывать, что полученные результаты ограничены объёмом выборки и не позволяют окончательно оценить распространённость MSI-H при раке шейки матки, однако в рамках настоящего исследования данный показатель не имел прогностической или предиктивной значимости.

3.5.6 Иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 в первичных и рецидивных опухолях рака шейки матки

Экспрессия PD-L1 была оценена у 24 пациенток с рецидивирующим течением рака шейки матки с использованием показателя CPS (Combined Positive Score).

Отрицательная экспрессия PD-L1 (CPS=0) выявлена у 5 пациенток (20,8%). Низкий уровень экспрессии (CPS 1-10) отмечен у 16 пациенток (66,7%), тогда как высокая экспрессия (CPS >10) зарегистрирована у 3 пациенток (12,5%). Анализ экспрессии PD-L1 показал, что в исследуемой выборке преобладали опухоли с низкими значениями CPS. Диапазон показателя варьировал от 0 до 30%, при этом у большинства пациенток уровень экспрессии находился в пределах 1-10% (таблица 31).

Сравнение групп пациенток с рецидивирующим и безрецидивным течением заболевания не выявило статистически значимых различий по уровню экспрессии PD-L1 ($p>0,05$). Вероятно, отсутствие достоверных различий может быть обусловлено небольшим объёмом группы сравнения. Вместе с тем у отдельных пациенток, для которых был доступен материал как первичной, так и рецидивной

опухоли (n=2), отмечались изменения уровня экспрессии PD-L1 в процессе прогрессирования заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной межиндивидуальной вариабельности экспрессии PD-L1 при раке шейки матки. Несмотря на выявленные различия между отдельными наблюдениями, в рамках настоящего исследования уровень экспрессии данного маркёра не продемонстрировал достоверной связи с развитием рецидива заболевания.

Таблица 31 – Распределение экспрессии PD-L1 (CPS) у пациенток с рецидивирующим раком шейки матки (n=24)

Категория экспрессии PD-L1 (CPS)	n	%
0 (отрицательная)	5	20,8
1-10 (низкая экспрессия)	16	66,7
>10 (высокая экспрессия)	3	12,5

Клинический пример № 4

Пациентка Е., 1981 года рождения, наблюдалась по поводу плоскоклеточного рака шейки матки G2 стадии IIB (T2bN0M0), эндофитной формы с параметральным вариантом распространения опухолевого процесса.

Диагноз был верифицирован в августе 2022 года на основании гистологического исследования, подтвердившего наличие плоскоклеточной карциномы шейки матки. На первом этапе лечения пациентке проведено три курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел и цисплатин. В декабре 2022 года выполнена лапароскопическая транспозиция яичников и двусторонняя тубэктомия. Далее проведена сочетанная химиолучевая терапия, включавшая дистанционную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр с радиомодификацией карбоплатином и внутриполостную брахитерапию до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Лечение завершено в апреле 2023 года.

В ходе динамического наблюдения в мае 2024 года по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено увеличение подвздошных лимфатических узлов. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости подтвердила наличие забрюшинной и тазовой лимфаденопатии, а также поражение надключичных лимфатических узлов. По данным ПЭТ-КТ от июня 2024 года выявлены конгломераты надключичных лимфатических узлов с обеих сторон, а также ретрокруральная, медиастинальная, забрюшинная и тазовая лимфаденопатия, что было расценено как прогрессирование заболевания с лимфогенным метастатическим распространением (рисунок 62).

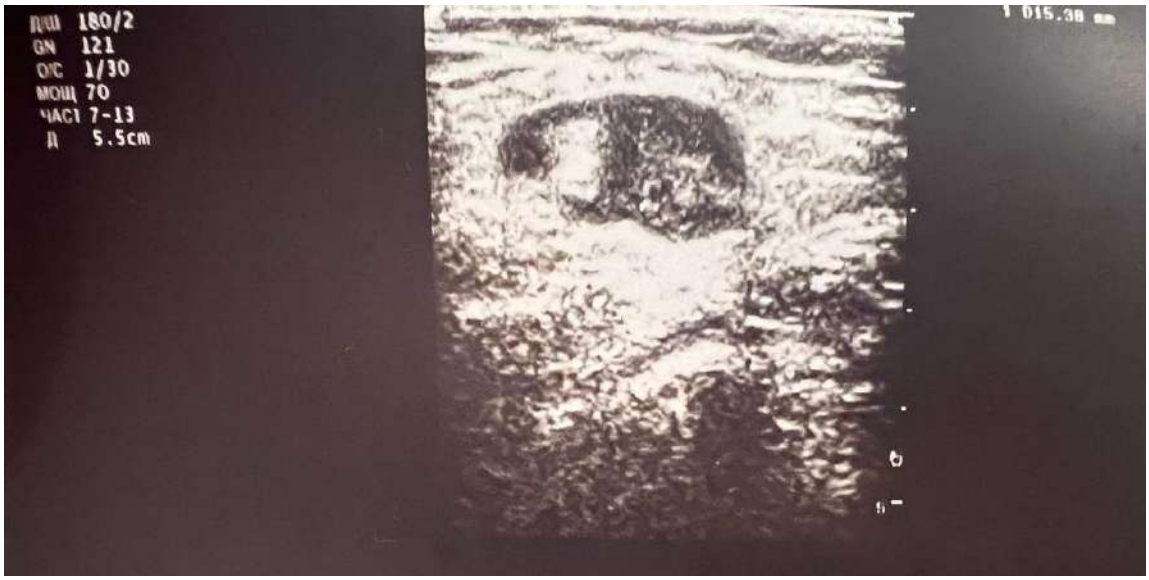


Рисунок 62 – Ультразвуковое исследование – метастатически измененный надключичный лимфатический узел у пациентки с рецидивирующим РШМ

На консилиуме рекомендовано проведение системной лекарственной терапии по схеме паклитаксел и цисплатин. После четырёх циклов лечения у пациентки развилась аллергическая реакция на цисплатин, проявлявшаяся гипертермией и абдоминальным болевым синдромом, в связи с чем препарат был заменён на карбоплатин. Несмотря на проводимую терапию, по данным контрольного обследования отмечено дальнейшее увеличение размеров метастатически изменённых лимфатических узлов.

Для уточнения молекулярно-биологических характеристик опухоли выполнено дополнительное иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование. Признаков микросателлитной нестабильности не выявлено (MSS). Экспрессия HER2/neu соответствовала уровню 1+. При иммуногистохимическом исследовании определялась экспрессия PD-L1: доля позитивно окрашенных опухолевых клеток (TPS) составила 15%, комбинированный показатель позитивности (CPS) – 30.

С учётом прогрессирования заболевания после проведённой химиолучевой терапии и последующей полихимиотерапии, а также высокого уровня экспрессии PD-L1, пациентке назначена иммунотерапия пембролизумабом. Дополнительно проведена дистанционная лучевая терапия на область надключичных лимфатических узлов с обеих сторон до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

На момент последнего наблюдения пациентка получила не менее девяти циклов терапии пембролизумабом. По данным клинического и инструментального обследования признаков дальнейшего быстрого прогрессирования заболевания не отмечалось, лечение продолжалось в амбулаторном режиме (рисунок 63).

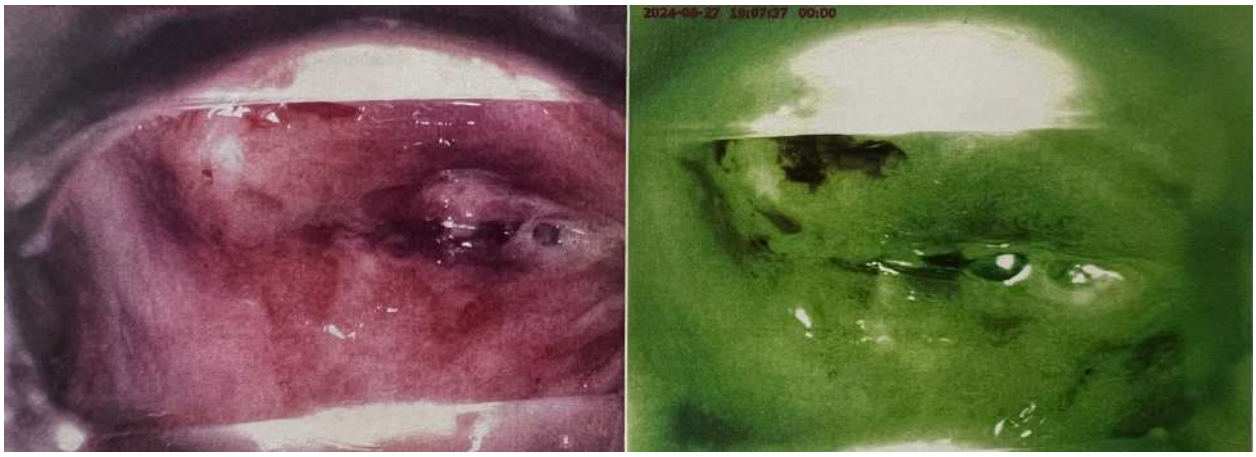


Рисунок 63 – Кольпоскопия пациентки Е. с рецидивирующим РШМ – данных за местный рецидив нет

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует практическую значимость молекулярного профилирования у пациенток с рецидивирующим

и метастатическим раком шейки матки. Определение высокого уровня экспрессии PD-L1 (CPS 30) позволило обосновать назначение иммунотерапии после прогрессирования заболевания на фоне стандартного лечения. Данный случай иллюстрирует возможность использования молекулярных маркеров для персонализации лекарственной терапии и выбора современных иммунологических подходов у пациенток с неблагоприятным течением заболевания.

Клинический пример № 5

Пациентка Д., 1981 года рождения, наблюдалась по поводу умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака шейки матки стадии IIIC1 (T2bN1M0), смешанной формы роста с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов.

Диагноз установлен в мае 2021 года на основании морфологического исследования биопсийного материала шейки матки. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза определялось объемное образование шейки матки размерами до 48×38×46 мм с распространением на стенку влагалища и наличием подвздошной лимфаденопатии.

В период с июня по август 2021 года пациентке проведена радикальная сочетанная химиолучевая терапия, включавшая дистанционную лучевую терапию на область малого таза и регионарных лимфатических узлов до суммарной очаговой дозы 54 Гр с радиомодификацией карбоплатином, а также внутриполостную брахитерапию до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Лечение завершено в августе 2021 года.

При контрольном обследовании в марте 2022 года выявлено прогрессирование заболевания с формированием метастатического очага в правой подвздошной кости. В связи с этим проведён курс стереотаксической лучевой терапии на область костного метастаза до суммарной очаговой дозы 50 Гр.

В дальнейшем отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. По данным ПЭТ-КТ от августа 2023 года выявлено появление патологически изменённого лимфатического узла в области корня левого лёгкого, а также

увеличение размеров метастатического очага в правой подвздошной кости с признаками деструкции костной ткани. Уровень SCC повысился с 1,0 до 8,7 нг/мл.

С учётом прогрессирования опухолевого процесса пациентке рекомендовано проведение системной лекарственной терапии. В период с сентября 2023 года по январь 2024 года проведено шесть циклов полихимиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин в сочетании с бевацизумабом. После завершения индукционного этапа лечения пациентка была переведена на поддерживающую антиангиогенную терапию бевацизумабом.

На фоне лечения достигнута стабилизация заболевания. По данным контрольных ПЭТ-КТ исследований отмечалось снижение метаболической активности опухолевых очагов, отсутствие появления новых метастатических поражений и стабилизация размеров ранее выявленных очагов в костной ткани и лимфатических узлах. В связи с сохраняющимся контролем заболевания пациентка продолжала получать поддерживающую терапию бевацизумабом в течение длительного времени (рисунок 64).

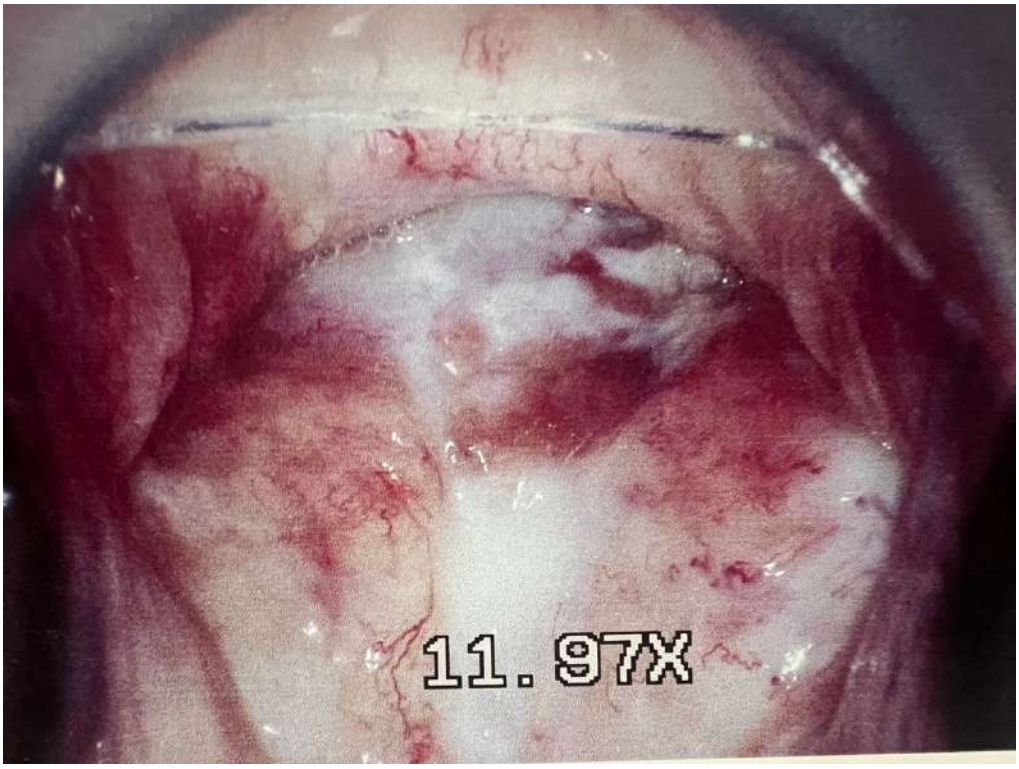


Рисунок 64 – Кольпоскопия пациентки Д. с рецидивирующим РШМ – данных за местный рецидив нет

При молекулярно-генетическом исследовании опухоли уровень экспрессии PD-L1 составил менее 1%, что соответствовало низкой экспрессии данного маркёра. С учётом полученных результатов на данном этапе заболевания иммунотерапия не рассматривалась в качестве приоритетного варианта системного лечения.

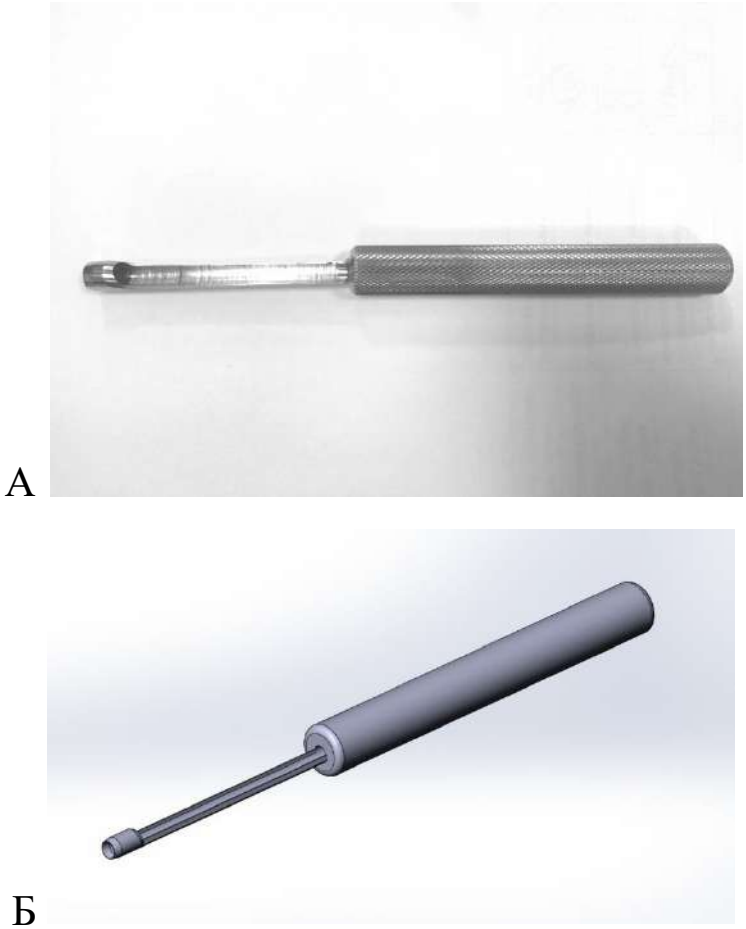
В ходе дальнейшего наблюдения, несмотря на проводимую терапию, к концу 2025 года были зафиксированы признаки прогрессирования заболевания. Отмечалось увеличение размеров лимфатических узлов парааортальной, аортокавальной и подвздошных групп, сохранялось метастатическое поражение правой подвздошной кости. В связи с дальнейшим распространением опухолевого процесса пациентке рекомендовано проведение лекарственной терапии второй линии.

Данный клинический случай отражает сложности выбора системного лечения у пациенток с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки. При принятии терапевтических решений учитывались не только клинические особенности течения заболевания, но и результаты молекулярно-генетического исследования опухоли. На фоне применения антиангиогенной терапии в сочетании с полихимиотерапией в течение длительного времени удавалось сохранять контроль над заболеванием, однако в последующем было отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса, потребовавшее пересмотра лечебной тактики.

3.6 Разработка эндоцервикального резектора и способа эндоцервикальной резекции

В рамках исследования разработаны оригинальный эндоцервикальный резектор, защищённый патентом РФ на полезную модель № RU234202U1, и способ эндоцервикальной резекции, защищённый патентом РФ на изобретение

№ 2852537 C1. Реализация способа осуществляется с использованием оригинального эндоцервикального резектора, разработанного с учётом анатомических особенностей цервикального канала и задач морфологической верификации опухолевого процесса (рисунок 65). Разработанный инструмент защищён патентом Российской Федерации на полезную модель; государственная регистрация в качестве медицинского изделия в рамках настоящего исследования не проводилась.



А – фотография инструмента; Б – трёхмерная модель.

Рисунок 65 – Конструкция эндоцервикального резектора, разработанного для получения морфологического материала из цервикального канала

Необходимость разработки данного подхода обусловлена ограниченной информативностью стандартных методов диагностики – кольпоскопии и прицельной биопсии – при поражении цервикального канала, поскольку

в подобных ситуациях патологический процесс часто локализуется вне зоны визуального контроля, что затрудняет получение репрезентативного материала.

Разработанный способ заключается в выполнении циркулярной резекции слизистой оболочки цервикального канала с использованием эндоцервикального резектора. Процедура включает введение инструмента в цервикальный канал с последующим иссечением слизистой оболочки с захватом подлежащих тканей и извлечением материала единым блоком. Полученный материал направляется на морфологическое исследование и позволяет оценить глубину поражения, распространённость патологического процесса и состояние краёв резекции. Конструктивные особенности инструмента обеспечивают более стандартизированный и полноценный забор ткани по сравнению с фрагментарной биопсией (рисунки 66, 67).

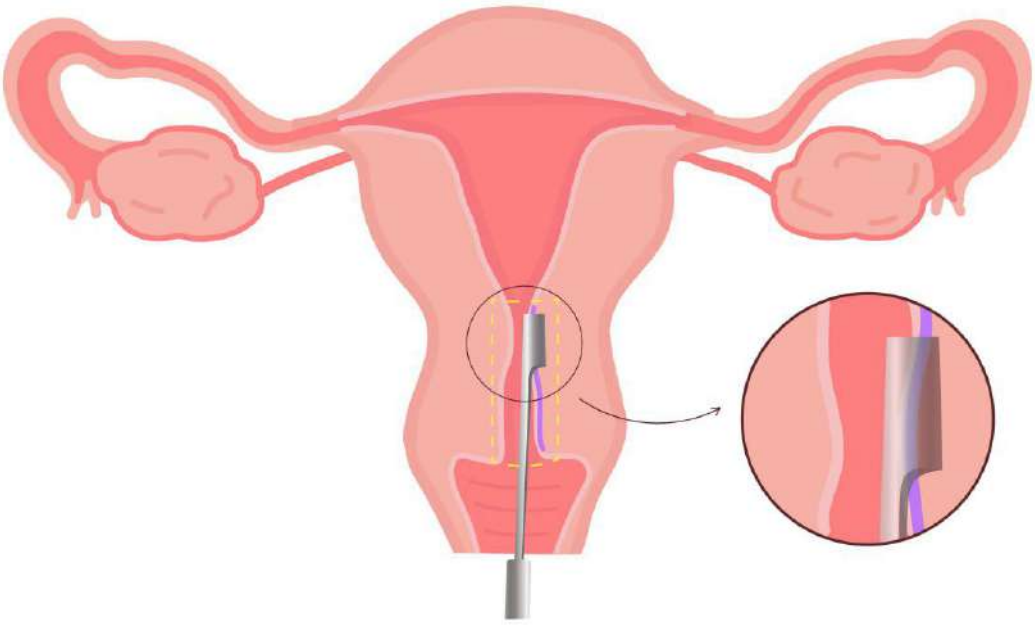


Рисунок 66 – Схема расположения эндоцервикального резектора в цервикальном канале. Увеличенный фрагмент демонстрирует положение рабочей части инструмента относительно слизистой оболочки эндоцервикса

А  Б 

А – опухолевое поражение цервикального канала на продольном разрезе матки;
Б – удалённый фрагмент цервикального канала, полученный для морфологического исследования методом эндоцервикальной резекции.

Рисунок 67 – Макроскопическая картина рака цервикального канала

Способ эндоцервикальной резекции разработан для использования у пациенток с сохранённой шейкой матки, преимущественно при ранних стадиях заболевания, когда анатомически сохраняется цервикальный канал. Потенциальными показаниями к его применению могут являться подозрение на патологический процесс в цервикальном канале, наличие интраэпителиальных изменений, а также случаи несоответствия результатов цитологического, кольпоскопического и морфологического исследований.

Следует отметить, что данный подход не является универсальным и может использоваться только у ограниченной категории пациенток при наличии соответствующих анатомических условий. Предлагаемый способ направлен на получение материала из цервикального канала для последующего морфологического исследования и оценки характера патологических изменений.

Таким образом, разработанный способ эндоцервикальной резекции с использованием оригинального резектора может рассматриваться как

дополнительный инструмент для морфологической диагностики патологических процессов цервикального канала, включая случаи подозрения на локальный рецидив рака шейки матки.

3.7 Практический риск-адаптированный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим раком шейки матки

На основании проведённого исследования предложен риск-адаптированный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, основанный на последовательной оценке клинико-анатомических, морфологических, лечебных и молекулярно-биологических факторов на всех этапах маршрута пациентки: от первичной диагностики и выбора метода лечения до диспансерного наблюдения, диагностики рецидива и определения тактики терапии рецидивного процесса (рисунок 68).

Предлагаемый алгоритм направлен на:

- раннее выявление пациенток высокого риска рецидива;
- индивидуализацию диспансерного наблюдения;
- активное использование локальных методов контроля при ограниченном рецидивном процессе;
- рациональную интеграцию системной терапии;
- персонализацию лечения на основании молекулярно-биологических характеристик опухоли.

Следует подчеркнуть, что выявленные ассоциации между отдельными методами лечения (в частности, химиолучевой терапией и неоадъювантной полихимиотерапией) и риском рецидива либо летального исхода, вероятнее всего, отражают исходно более неблагоприятный прогноз у пациенток с более распространёнными формами заболевания, большими размерами опухоли, поражением лимфатических узлов и необходимостью проведения более агрессивного комбинированного лечения. В связи с этим ХЛТ и НАПХТ

не следует рассматривать как самостоятельные причинные факторы ухудшения прогноза, а преимущественно как маркеры исходно более тяжёлого течения заболевания.

I. ЭТАП ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА

1.1. Первичная оценка факторов риска рецидива

На этапе первичной диагностики у всех пациенток целесообразно проводить комплексную оценку факторов, ассоциированных с повышенным риском рецидива и неблагоприятного течения заболевания.

Клинико-анатомические параметры

Обязательной оценке подлежат:

- стадия FIGO;
- T-категория;
- N-статус;
- наличие отдалённых метастазов;
- размеры опухоли;
- наличие уретерогидронефроза;
- вовлечение параметрия;
- вовлечение влагалища;
- комбинированные варианты местного распространения опухоли.

Особое значение следует придавать:

- T3-T4;
- N1/Nx;
- III-IV стадии;
- уретерогидронефрозу;
- параметральному и влагалищно-параметральному распространению опухоли.

Согласно полученным данным, именно T3 и N1 являлись независимыми предикторами первого рецидива.

1.2. Морфологические параметры

Следует учитывать:

- гистологический тип опухоли;
- форму роста;
- вариант распространения опухоли;
- наличие лимфоваскулярной инвазии.

Наиболее неблагоприятными признаками являлись:

- аденокарцинома;
- параметральный вариант роста;
- маточно-параметральный вариант;
- влагалищно-параметральный вариант;
- маточно-влагалищно-параметральное распространение.

Аденокарцинома ассоциировалась с повышенным риском отдалённого рецидива, тогда как плоскоклеточный гистотип демонстрировал относительно протективный эффект.

1.3. Оценка соматического статуса

Дополнительно необходимо оценивать:

- ECOG-статус;
- сердечно-сосудистую патологию;
- функцию почек;
- наличие ВИЧ-инфекции.

Особое внимание следует уделять пациенткам с:

- сердечно-сосудистой патологией;
- уретерогидронефрозом.

Согласно результатам исследования, данные факторы ассоциировались с повышением риска летального исхода у пациенток с рецидивами.

II. ВЫБОР ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Хирургическое лечение

При наличии технической возможности радикального удаления опухоли предпочтительным следует считать хирургический подход, включая радикальную гистерэктомию типа Вертгейма/PIVER IV.

В проведённом исследовании выполнение операции Вертгейма ассоциировалось со снижением риска рецидива и более благоприятными отдалёнными результатами.

В связи с этим при потенциально резектабельном процессе хирургический компонент должен рассматриваться максимально активно.

2.2. Химиолучевая терапия

Химиолучевая терапия является важным методом локального контроля при местнораспространённом процессе, однако необходимо учитывать, что пациентки, получавшие ХЛТ, исходно характеризовались более неблагоприятным течением заболевания.

Выявленная ассоциация ХЛТ с повышением риска локорегионарного и отдалённого рецидива, а также летального исхода, вероятнее всего, отражает:

- большую распространённость опухоли;
- более высокую стадию;
- невозможность радикального хирургического лечения;
- более агрессивную биологию опухоли.

Таким образом, ХЛТ следует рассматривать не как независимый негативный фактор прогноза, а как индикатор исходно более тяжёлого заболевания.

Тем не менее пациентки после ХЛТ требуют более интенсивного диспансерного наблюдения.

2.3. Неоадъювантная полихимиотерапия

Аналогичным образом проведение НАПХТ, вероятно, отражает исходно более агрессивный и распространённый опухолевый процесс.

Несмотря на то что НАПХТ являлась независимым фактором риска рецидива в многофакторном анализе, полученные данные не позволяют трактовать сам факт проведения НАПХТ как причину ухудшения прогноза.

Наиболее вероятно, данный фактор отражает:

- большие размеры опухоли;
- местнораспространённое заболевание;
- необходимость интенсификации лечения.

В связи с этим пациентки после НАПХТ должны рассматриваться как группа высокого риска рецидива и нуждаться в более тщательном динамическом контроле.

III. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

3.1. Стандартное наблюдение

Стандартное диспансерное наблюдение целесообразно проводить:

- каждые 3-6 месяцев в течение первых двух лет;
- каждые 6 месяцев до 5 лет;
- далее ежегодно.

3.2. Интенсифицированное наблюдение

Учитывая, что:

- 21,7% рецидивов развивались в течение первого года;
- почти половина пациенток переносили рецидив в течение 5 лет, у пациенток высокого риска целесообразно проведение усиленного наблюдения.

К группе высокого риска следует относить пациенток с:

- T3-T4;
- N1/Nx;
- III-IV стадией;
- НАПХТ в анамнезе;
- ХЛТ в анамнезе;
- аденокарциномой;
- уретерогидронефрозом;
- параметральным или комбинированным вариантом роста опухоли.

Практические мероприятия

Рекомендуется:

- осмотр каждые 3 месяца в первые 2 года;
- более низкий порог для выполнения МРТ малого таза;
- выполнение КТ/ПЭТ-КТ при подозрении на системное прогрессирование;
- динамический контроль функции почек;
- активное выявление надключичных лимфатических узлов;
- ранняя урологическая коррекция при гидронефрозе.

IV. ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА

4.1. Определение характера рецидива

При выявлении рецидива принципиальное значение имеет определение:

- локализации рецидива;
- количества очагов;
- наличия олигометастатического процесса;
- возможности радикального локального контроля;
- возможности повторного облучения;
- возможности проведения системной терапии.

Особое внимание следует уделять:

- надключичным лимфатическим узлам;
- локорегионарному лимфогенному распространению;
- олигометастатическим вариантам рецидива.

4.2. Обязательный диагностический блок

Целесообразно выполнение:

- МРТ малого таза;
- КТ/ПЭТ-КТ;
- морфологической верификации;
- определения PD-L1 CPS;
- оценки Ki-67;
- определения MSI/MMR;
- HER2;
- p16;
- оценки ангиогенеза:
  - CD34;
  - при возможности – интегринов и других маркеров неоангиогенеза.

V. ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ

5.1. Местный рецидив

При изолированном местном рецидиве приоритет должен отдаваться радикальному локальному лечению.

В исследовании местный рецидив культи влагалища ассоциировался с более благоприятной выживаемостью, а хирургическое удаление рецидивной опухоли улучшало отдалённые результаты.

В связи с этим у всех пациенток с локализованным рецидивом необходимо в первую очередь оценивать возможность:

- хирургического удаления;
- выполнения операции Вертгейма/PIVER IV;
- расширенных резекций;
- локального лучевого контроля.

5.2. Олигометастатический рецидив

При ограниченном числе очагов целесообразно рассматривать рецидивный процесс как потенциально контролируемое состояние.

Основные подходы

- стереотаксическая лучевая терапия на все выявленные очаги;
- хирургическое удаление отдельных метастатических очагов;
- комбинирование локальных и системных методов лечения.

5.3. Комбинация локального контроля с системной терапией

Иммунотерапия

У пациенток с:

- PD-L1 CPS ≥1;
- особенно CPS >10;
- высоким Ki-67;
- признаками высокого риска системного прогрессирования, после локального контроля очагов целесообразно обсуждать добавление иммунотерапии, прежде всего pembrolizumab-содержащих режимов.

Особый интерес представляет сочетание:

- стереотаксической лучевой терапии;
- иммунотерапии;
- системной полихимиотерапии у пациенток с олигометастатическим процессом.

5.4. Антиангиогенная терапия

Учитывая выявленную тенденцию к усилению ангиогенеза в рецидивных опухолях, антиангиогенная терапия может рассматриваться как один из компонентов персонализированного лечения.

При обсуждении антиангиогенной терапии целесообразно учитывать:

- уровень CD34;
- выраженность сосудистой сети;
- преобладание мелких сосудов;
- признаки активного неоангиогенеза;
- экспрессию интегринов и других маркеров ангиогенеза.

Наиболее перспективным представляется использование антиангиогенной терапии:

- у пациенток с олигометастатическим процессом;
- после локального контроля очагов;
- в сочетании с системной терапией;
- при отсутствии противопоказаний к bevacizumab.

При этом решение о назначении антиангиогенной терапии должно приниматься с обязательным учётом:

- риска кровотечения;
- наличия свищей;
- ранее проведённой лучевой терапии;
- сердечно-сосудистой патологии;
- риска перфорации полых органов.

VI. ПОВТОРНЫЙ РЕЦИДИВ

Повторный рецидив развивался у 29,7% пациенток, что требует повторной стратификации риска после лечения первого рецидива.

Наиболее значимым независимым фактором второго рецидива являлся лимфогенный рецидив в надключичные лимфатические узлы.

У данной категории пациенток целесообразно:

- проведение максимально интенсивного наблюдения;

- выполнение КТ/ПЭТ-КТ каждые 3-6 месяцев;
- раннее обсуждение системной терапии;
- обязательная оценка PD-L1;
- активное рассмотрение мультимодального лечения.

VII. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ БЛОК

Ki-67

Повышение Ki-67 в рецидивной опухоли, особенно выше 50%, целесообразно рассматривать как маркер биологически агрессивного течения.

Данный показатель может использоваться для:

- усиления интенсивности наблюдения;
- обсуждения более активной системной терапии;
- оценки риска дальнейшего прогрессирования.

PD-L1 CPS

PD-L1 CPS является наиболее значимым молекулярным маркером практического применения в данной когорте.

При:

- CPS ≥1

целесообразно обсуждать возможность назначения иммунотерапии.

Наиболее перспективной группой представляются пациентки с:

- CPS >10;
- ограниченным опухолевым объёмом;
- олигометастатическим процессом после локального контроля.

HER2, MSI/MMR и p16

В данной когорте HER2, MSI/MMR и p16 не продемонстрировали самостоятельной значимой прогностической или предиктивной роли.

В связи с этим данные маркеры могут рассматриваться как дополнительные характеристики опухоли, однако не должны использоваться как ключевые критерии выбора лечения.

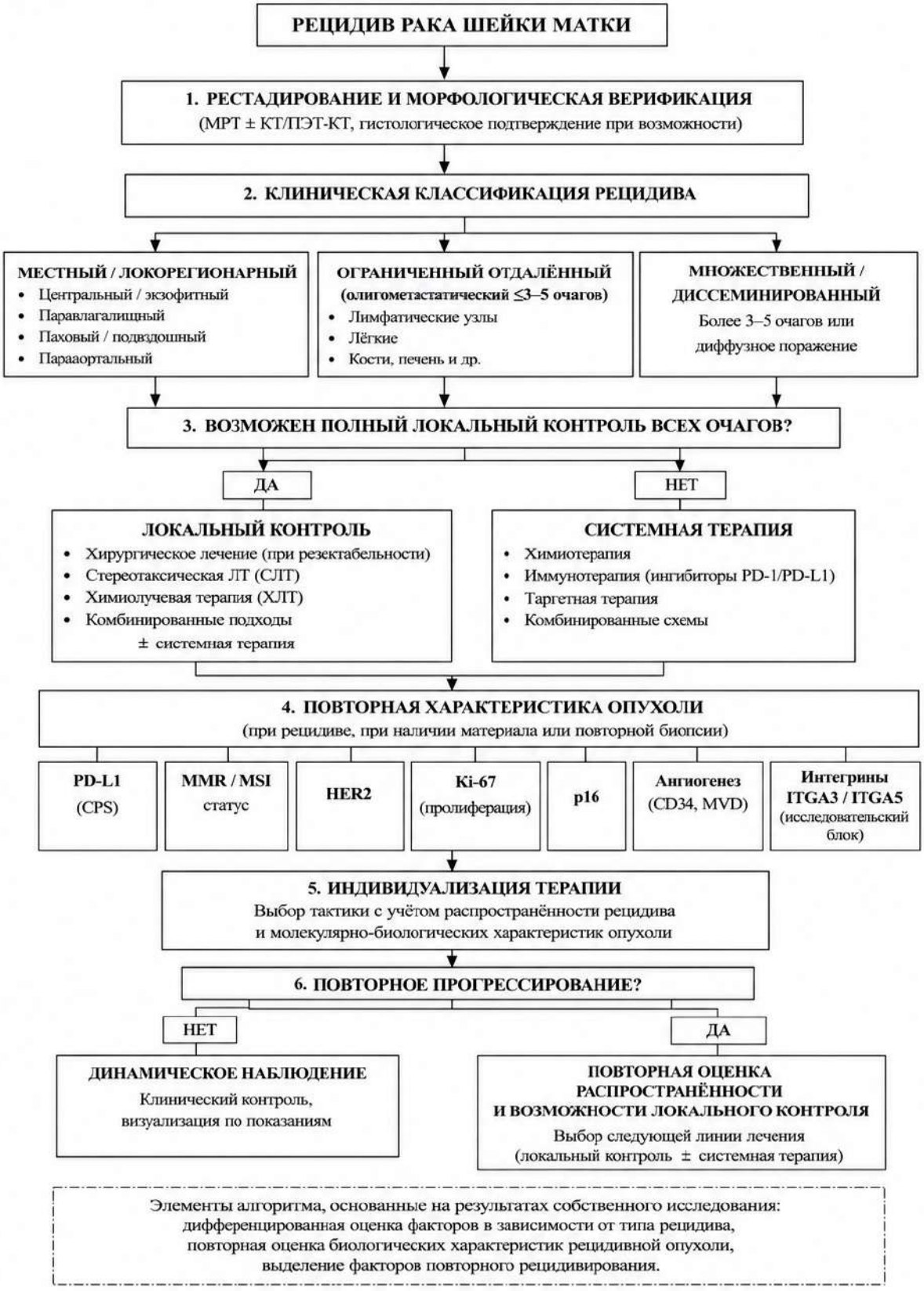


Рисунок 68 – Риск-адаптированный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, разработанный с учетом результатов собственного исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие рецидива является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз у пациенток с раком шейки матки. В проведённом исследовании наличие рецидива сопровождалось выраженным снижением общей выживаемости: среди пациенток без рецидива данный показатель составил 86,4%, тогда как при рецидивирующем течении заболевания – 17,6% ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что возникновение рецидива существенно ухудшает дальнейший прогноз и остаётся одним из ключевых событий в течении заболевания.

Следует отметить, что пациентки с рецидивом и без рецидива не различались по возрасту. В то же время в группе рецидивирующего течения чаще встречались распространённые стадии заболевания, больший размер первичной опухоли и поражение регионарных лимфатических узлов. Эти данные позволяют предположить, что вероятность рецидива в большей степени связана с исходными характеристиками опухолевого процесса, чем с возрастом пациентки.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о неоднородности течения рака шейки матки. После завершения первичного лечения заболевание может длительно оставаться под контролем, однако у части пациенток развивается рецидив, который нередко сопровождается дальнейшим прогрессированием и появлением новых очагов опухолевого роста. В связи с этим каждый этап заболевания – от первичной опухоли до рецидива и последующего прогрессирования – требует самостоятельной оценки прогностических факторов и пересмотра лечебной тактики с учётом изменяющихся клинических условий.

Полученные результаты также указывают на выраженную временную неоднородность рецидивирующего процесса. В ретроспективной группе одногодичная летальность составила 9%, трёхлетняя общая выживаемость – 74%, пятилетняя – 52%. В проспективной группе у пациенток с рецидивами одногодичная летальность составила 14,1%, пятилетняя общая выживаемость –

59,2%, тогда как при максимальном сроке наблюдения 138 месяцев общая выживаемость снижалась до 17,6%. Такая динамика свидетельствует о том, что у части пациенток заболевание может находиться под относительным контролем в ранние сроки после лечения, однако в отдалённом периоде происходит накопление неблагоприятных исходов.

Для дополнительной оценки клинической значимости полученных результатов был выполнен перерасчёт частоты локализаций рецидивов относительно всей проспективной когорты пациенток (таблица 32).

Таблица 32 – Частота возникновения рецидивов РШМ в проспективной группе (n=296)

Локализация рецидива	n	% от всей проспективной когорты (n=296)
Центральный рецидив	48	16,2
Культя влагалища	14	4,7
Влагалище	5	1,7
Парааортальные лимфатические узлы	26	8,8
Подвздошные лимфатические узлы	14	4,7
Карциноматоз	10	3,4
Яичники	6	2,0
Кости	13	4,4
Легкие	18	6,1
Печень	7	2,4
Головной мозг	4	1,4
Паховые лимфатические узлы	4	1,4
Надключичные лимфатические узлы	7	2,4
Абдоминальные и другие лимфатические узлы	4	1,4

Дополнительный анализ структуры рецидивов относительно всей проспективной когорты показал, что наиболее частым вариантом прогрессирования являлся центральный рецидив, выявленный у 16,2% пациенток. Среди отдалённых локализаций наиболее часто встречались поражение

парааортальных лимфатических узлов (8,8%) и метастатическое поражение лёгких (6,1%). Полученные данные подтверждают преобладание локорегионарных форм прогрессирования заболевания в исследуемой популяции.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что рецидивирующий рак шейки матки представляет собой неоднородную группу состояний как по характеру течения заболевания, так и по прогнозу. У одних пациенток рецидив ограничивается локальным или олигометастатическим процессом, что позволяет использовать локальные методы лечения и рассчитывать на длительный контроль заболевания. В других случаях наблюдается множественное метастатическое поражение, сопровождающееся значительно менее благоприятным прогнозом и необходимостью проведения системной терапии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в настоящем исследовании пациентки с отдалёнными рецидивами не продемонстрировали худших показателей выживаемости по сравнению с больными с множественными формами прогрессирования. Вероятно, это связано с тем, что часть отдалённых рецидивов была представлена олигометастатическими вариантами заболевания, при которых возможно применение локальных методов воздействия, включая стереотаксическую лучевую терапию. Полученные данные позволяют предположить, что наличие отдалённого очага само по себе не всегда отражает степень распространённости опухолевого процесса и должно оцениваться с учётом количества и локализации метастатических очагов.

С практической точки зрения представляется целесообразным рассматривать различные варианты рецидивирования отдельно: локальные, локорегионарные, отдалённые олигометастатические и множественные диссеминированные формы. Подобное разделение имеет не только прогностическое, но и лечебное значение, поскольку возможности локального контроля, показания к системной терапии и ожидаемые результаты лечения в этих группах существенно различаются.

В связи с этим при выявлении рецидива важным представляется не только подтверждение факта прогрессирования заболевания, но и повторная оценка его

основных характеристик. Определяющее значение имеют локализация и распространённость процесса, число опухолевых очагов, возможность выполнения локального лечения, общее состояние пациентки и биологические особенности рецидивной опухоли.

Таким образом, рецидив рака шейки матки следует рассматривать как самостоятельный этап течения заболевания, требующий повторной оценки факторов риска и пересмотра лечебной тактики. Такой подход создаёт предпосылки для более индивидуализированного выбора лечения и позволяет учитывать клинические особенности каждого конкретного случая.

Результаты проведённого исследования подтверждают, что развитие рецидива остаётся одним из наиболее неблагоприятных событий в течении рака шейки матки. В нашей работе наличие рецидива сопровождалось значительным ухудшением показателей общей выживаемости: среди пациенток без признаков рецидивирования общая выживаемость составила 86,4%, тогда как в группе рецидивирующего течения заболевания – 17,6% ($p<0,001$).

Следует отметить, что неблагоприятное влияние рецидива на прогноз реализуется не одномоментно. Анализ выживаемости показал постепенное накопление неблагоприятных исходов по мере увеличения сроков наблюдения. В ретроспективной группе одногодичная летальность составила 9%, трёхлетняя общая выживаемость достигала 74%, а пятилетняя – 52%. Однако при более длительном наблюдении в проспективной группе показатели выживаемости продолжали снижаться и к максимальному сроку наблюдения составили 17,6%. Эти данные указывают на то, что даже при относительно благоприятном течении заболевания в первые годы после рецидива риск дальнейшего прогрессирования остаётся высоким.

Полученные результаты в целом сопоставимы с данными международных исследований. Так, в многоцентровом исследовании SCCAN, включавшем пациенток с рецидивами после хирургического лечения ранних стадий рака шейки матки, пятилетняя выживаемость после развития рецидива составила около 39%, а медиана выживаемости после рецидива – 2,5 года [98]. Авторы показали

существенные различия между отдельными группами пациенток: пятилетняя выживаемость варьировала от 81,8% в группе благоприятного прогноза до 12,7% у пациенток высокого риска. Подобная неоднородность наблюдалась и в нашем исследовании, где прогноз во многом определялся как характеристиками первичной опухоли, так и особенностями рецидивного процесса.

Сходные результаты были представлены R. Salani et al., которые сообщали о пятилетней выживаемости менее 30% и медиане выживаемости после рецидива около одного года [86]. Авторы обращали внимание на существенные различия в прогнозе в зависимости от локализации и распространённости рецидива. Наши данные также свидетельствуют о том, что рецидивирующий рак шейки матки нельзя рассматривать как единое клиническое состояние.

Особый интерес представляет выявленное различие между отдельными вариантами прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании пациентки с отдалёнными рецидивами не продемонстрировали худших показателей выживаемости по сравнению с больными с множественными формами прогрессирования. Так, пятилетняя общая выживаемость при отдалённых рецидивах составила 64%, тогда как при множественных – 47%. Вероятно, это связано с тем, что часть отдалённых рецидивов была представлена олигометастатическими вариантами заболевания, допускающими применение локальных методов лечения. Аналогичный подход отражён в современных рекомендациях ESGO/ESTRO/ESP, подчёркивающих необходимость индивидуальной оценки каждого варианта рецидивирования и отказа от упрощённого разделения рецидивов только на локальные и отдалённые формы [20].

Вероятным объяснением данного феномена является наличие среди части пациенток с отдалёнными рецидивами олигометастатического варианта прогрессирования. В последние годы концепция олигометастатического заболевания рассматривается как промежуточное состояние между локализованным и генерализованным опухолевым процессом, при котором возможно достижение длительного контроля заболевания за счёт локальных

методов лечения. В настоящем исследовании более благоприятные результаты при части отдалённых рецидивов, вероятно, были связаны именно с возможностью применения локального воздействия, прежде всего стереотаксической лучевой терапии.

Концепция локального контроля при ограниченном метастатическом процессе в настоящее время активно развивается в онкологии. В исследовании SABR-COMET было показано, что применение стереотаксической лучевой терапии при олигометастатическом процессе способно увеличивать общую выживаемость и отсрочивать системное прогрессирование [64]. Несмотря на то что данное исследование не было специфично для РШМ, его результаты поддерживают современную тенденцию к более активному использованию локальных методов лечения при ограниченном числе метастатических очагов.

Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что рецидивирующий РШМ представляет собой клинически неоднородную группу заболеваний, в которой существенное влияние на прогноз оказывают:

- локализация рецидива;
- число очагов;
- возможность радикального локального контроля;
- исходная распространённость опухолевого процесса;
- предшествующее лечение;
- биологические особенности опухоли.

При интерпретации различий между настоящим исследованием и опубликованными зарубежными сериями необходимо учитывать ряд особенностей. Во-первых, в части исследований анализировалась исключительно выживаемость после развития рецидива, тогда как в нашей проспективной группе общая выживаемость рассчитывалась от момента первичного лечения. Во-вторых, исследование отражает результаты реальной клинической практики (real-world cohort) и включало клинически неоднородную популяцию пациенток, в том числе с потенциально курабельными локальными и ограниченными вариантами рецидива. Вероятно, именно это частично объясняет более благоприятные

показатели пятилетней выживаемости по сравнению с сериями, посвящёнными исключительно recurrent/metastatic disease.

Таким образом, полученные результаты ещё раз подтверждают, что развитие рецидива рака шейки матки сопровождается существенным ухудшением долгосрочного прогноза. Вместе с тем рецидивирующее течение заболевания нельзя рассматривать как однородное состояние. Анализ клинических данных показал, что прогноз и возможности лечения во многом зависят от характера прогрессирования опухолевого процесса. Локальные, лимфогенные, олигометастатические и множественные формы рецидива отличаются не только особенностями распространения заболевания, но и потенциальными подходами к лечению. Это подчёркивает необходимость индивидуальной оценки каждой клинической ситуации и выбора лечебной тактики с учётом особенностей рецидивного процесса.

Анализ структуры рецидивов продемонстрировал выраженную клиническую неоднородность рецидивов рака шейки матки. В ретроспективной и проспективной группах преобладали местные формы рецидива, на долю которых приходилось около 45-50% наблюдений, включая центральные рецидивы и поражения культи влагалища.

Локорегионарные рецидивы с поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов составили около 25-30%, тогда как гематогенные и лимфогенные отдалённые формы встречались реже. Сопоставимое распределение вариантов прогрессирования между когортами подтверждает репрезентативность полученных данных и позволяет рассматривать выявленные закономерности как отражение типичных паттернов рецидивирования РШМ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что рецидив рака шейки матки не является биологически однородным состоянием. Напротив, различные типы рецидивов, вероятно, отражают различные механизмы опухолевого прогрессирования, включающие:

- локальную персистенцию и радиорезистентность опухоли;
- преимущественное лимфогенное распространение;

- гематогенную диссеминацию;
- формирование системного метастатического фенотипа.

В последние годы подобная концепция клинической и биологической неоднородности рецидивного РШМ всё активнее обсуждается в современной литературе. Так, в исследовании B.K. Bae et al. (2022) локальные рецидивы составили около трети наблюдений, тогда как отдалённые и комбинированные формы встречались более чем у 50% пациенток [35]. Сходные данные представлены Y. Chen et al. (2021), где среди наиболее частых локализаций рецидива преобладали как центрально-тазовые, так и лёгочные формы прогрессирования [47]. Это подтверждает отсутствие единого сценария рецидивирования и указывает на существование различных путей опухолевой диссеминации.

Полученные результаты позволяют предположить, что вариант рецидивирования определяется не только биологическими особенностями опухоли, но и характеристиками первичного заболевания, а также проведённым лечением. В обзоре M. Miccò et al. (2022) показано, что после радикального хирургического лечения чаще выявляются локальные и регионарные рецидивы, тогда как у пациенток, получивших химиолучевую терапию по поводу местнораспространённых форм заболевания, преобладают отдалённые варианты прогрессирования [84]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в настоящем исследовании, что может свидетельствовать о взаимосвязи между исходной распространённостью опухолевого процесса и последующим характером рецидива.

Согласно данным литературы, прогноз при различных вариантах рецидивирования также существенно различается. Так, центрально-тазовые рецидивы в ряде случаев сохраняют возможность достижения локального контроля заболевания, тогда как множественные диссеминированные формы обычно сопровождаются менее благоприятными результатами лечения [121]. Данное наблюдение имеет непосредственное клиническое значение, поскольку объём и цели лечения при различных вариантах рецидива могут существенно

отличаться. В зависимости от локализации и распространённости процесса пациенткам могут быть показаны локальные методы воздействия, системная лекарственная терапия либо их сочетание в рамках мультимодального подхода.

С клинической точки зрения полученные результаты поддерживают целесообразность выделения нескольких основных сценариев прогрессирования рецидивного РШМ:

- локального;
- лимфогенного;
- олигометастатического;
- множественного системного.

Подобное разделение представляется важным не только для прогностической оценки, но и для выбора лечебной тактики, поскольку потенциальные возможности локального контроля, показания к стереотаксической лучевой терапии, хирургическому лечению или системной терапии существенно различаются в зависимости от биологического варианта рецидива.

Таким образом, результаты настоящего исследования и современные литературные данные подтверждают, что структура рецидивов РШМ отражает сложную клинико-биологическую неоднородность заболевания. Понимание различных сценариев прогрессирования может рассматриваться как основа для дальнейшей персонализации наблюдения и лечения пациенток с рецидивирующим РШМ.

В настоящем исследовании при однофакторном анализе Кокса с повышенным риском рецидива были ассоциированы III-IV стадия заболевания, увеличение размера первичной опухоли, поражение лимфатических узлов, инвазивные варианты местного распространения, а также проведение НАПХТ и ХЛТ. Выполнение операции Вертгейма/PIVER IV, напротив, сопровождалось снижением риска рецидива.

Однако в многофакторной модели независимое прогностическое значение сохраняли преимущественно размер опухоли (T3), поражение лимфатических узлов (N1) и проведение НАПХТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что

риск рецидива определяется прежде всего исходным опухолевым бременем и признаками лимфогенного распространения заболевания.

Следует отметить, что выявленная ассоциация НАПХТ и ХЛТ с повышением риска рецидива, вероятнее всего, отражает исходно более неблагоприятные характеристики опухолевого процесса у данной категории пациенток, включая большие размеры опухоли, местнораспространённые формы заболевания и высокий риск лимфогенного метастазирования, а не негативное влияние самих методов лечения.

Выявленные отдельные нелинейные зависимости выживаемости в некоторых подгруппах с более продвинутыми стадиями и Т-категориями, вероятно, обусловлены малым числом наблюдений и неравномерным распределением пациенток. В связи с этим более надёжную оценку прогностических факторов обеспечивает многофакторный анализ.

Полученные результаты согласуются с современными литературными данными. В исследовании G.F. Ma et al. (2024) независимыми предикторами рецидива также являлись размер опухоли, количество поражённых лимфатических узлов и параметральная инвазия [41]. Аналогичные результаты представлены J. Sláma et al. (2023), где риск рецидива существенно возрастал при опухолях более 2 см независимо от проведённого лечения [110].

Особое значение в настоящем исследовании имело поражение лимфатических узлов, что соответствует современным представлениям о лимфогенном распространении как одном из наиболее устойчивых факторов неблагоприятного прогноза [28, 43]. Сходные данные представлены H. Wang et al. (2013), где тазовые лимфатические метастазы также являлись одним из основных факторов рецидивирования [111].

Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы подтверждают, что ключевыми независимыми предикторами рецидива являются характеристики опухолевого объёма и лимфогенного распространения, что обосновывает необходимость риск-адаптированного наблюдения у пациенток высокого риска.

Анализ предикторов различных типов рецидивов показал, что характер прогрессирования РШМ определяется не только объёмом опухолевого поражения, но и клинико-морфологическими особенностями опухоли, ассоциированными с различными путями диссеминации.

Местные рецидивы в настоящем исследовании чаще наблюдались у пациенток с I стадией заболевания, а также при маточно-параметральном и влагалищном вариантах роста опухоли. Проведение химиолучевой терапии, напротив, сопровождалось снижением риска местного рецидива, что, вероятно, связано с более эффективным локальным контролем опухолевого процесса.

Локорегионарные рецидивы были ассоциированы с эндофитной формой роста, параметральным распространением, III стадией заболевания, уретерогидронефрозом и сердечно-сосудистой патологией. При этом выполнение операции Вертгейма снижало риск локорегионарного прогрессирования. Полученные данные указывают на связь локорегионарных рецидивов с более выраженным местно-инвазивным характером опухолевого процесса и лимфогенным распространением.

Отдалённые рецидивы чаще выявлялись при влагалищно-параметральном варианте роста, аденокарциноме и после проведения химиолучевой терапии. В то же время плоскоклеточный гистотип демонстрировал протективное значение. Вероятно, данные особенности отражают более высокий потенциал системной диссеминации при отдельных морфологических вариантах РШМ.

Полученные результаты позволяют предположить, что различные варианты рецидивирования рака шейки матки могут отражать особенности прогрессирования опухолевого процесса. Так, развитие местных рецидивов, вероятно, чаще связано с сохранением опухолевых клеток в зоне первичного поражения и недостаточным локальным контролем заболевания. Локорегионарные формы рецидива в большей степени ассоциированы с лимфогенным распространением опухоли и вовлечением регионарных анатомических структур. Появление отдалённых метастазов, напротив, может

свидетельствовать о формировании более агрессивного фенотипа опухоли с высоким потенциалом к системной диссеминации.

Полученные данные согласуются с результатами опубликованных исследований. В обзоре M. Miccò et al. (2022) отмечено, что локальные рецидивы чаще связаны с персистенцией опухолевого процесса в зоне первичного очага, тогда как лимфогенные и гематогенные варианты прогрессирования характеризуются более выраженными инвазивными и метастатическими свойствами опухоли [84].

С практической точки зрения это указывает на необходимость учитывать не только факт развития рецидива, но и его вариант. Характер рецидивирования может иметь значение для оценки прогноза, определения интенсивности наблюдения и выбора наиболее рациональной лечебной тактики.

Однолетняя безрецидивная выживаемость достигала 78%, пятилетняя – 48%. Полученные данные свидетельствуют о постепенном накоплении риска рецидивирования во времени и подтверждают, что риск прогрессирования РШМ не ограничивается только ранним периодом после завершения первичного лечения. Это обосновывает необходимость длительного диспансерного наблюдения, особенно у пациенток с факторами высокого риска.

В настоящем исследовании выявлены различия в показателях выживаемости в зависимости от метода лечения рецидива. В ретроспективной группе наиболее высокие показатели пятилетней выживаемости отмечены при проведении химиолучевой терапии и стереотаксической лучевой терапии – 68% и 62% соответственно. При хирургическом лечении пятилетняя выживаемость составила 44%, а при лекарственной терапии – 34%. В проспективной группе при анализе кривых Каплана–Майера статистически значимого влияния стереотаксической лучевой терапии и химиолучевой терапии на общую выживаемость выявлено не было: $p=0,085$ и $p=0,215$ соответственно.

Применение полихимиотерапии и бевацизумаба в проспективной группе ассоциировалось с более низкими показателями выживаемости: медиана общей выживаемости составила 66,0 месяца при проведении ПХТ против 85,0 месяцев

при её отсутствии (p=0,011), а при применении бевацизумаба – 24,9 месяца против 78,0 месяцев без его назначения (p=0,025). Однако данные результаты не следует трактовать как свидетельство неблагоприятного влияния системной терапии. Наиболее вероятно, они отражают эффект клинического отбора пациенток, поскольку полихимиотерапия и антиангиогенная терапия преимущественно назначались больным с более распространённым, агрессивным и прогностически неблагоприятным течением заболевания.

Особый интерес представляют результаты анализа лекарственного лечения рецидивов рака шейки матки. В настоящем исследовании применение полихимиотерапии и бевацизумаба ассоциировалось с более низкими показателями общей выживаемости. Однако полученные данные не следует рассматривать как свидетельство неблагоприятного влияния данных методов лечения. Необходимо учитывать, что системная лекарственная терапия назначалась преимущественно пациенткам с распространёнными формами рецидивного процесса, множественным метастатическим поражением и ограниченными возможностями локального лечения, что изначально определяло менее благоприятный прогноз.

Следует также отметить, что бевацизумаб во всех наблюдениях применялся в составе комбинированной лекарственной терапии совместно с препаратами платины и таксанами с последующим проведением поддерживающей терапии. В связи с этим выделение самостоятельного вклада бевацизумаба в показатели выживаемости в рамках данного исследования представляется затруднительным. Сравнительная оценка эффективности схем полихимиотерапии с добавлением бевацизумаба и без него представляет несомненный научный интерес, однако требует формирования более сопоставимых по клиническим характеристикам групп пациенток.

Особое значение имеет группа пациенток с отдалёнными рецидивами, среди которых значительную долю составляли олигометастатические варианты прогрессирования. В этих случаях применение стереотаксической лучевой терапии позволяло обеспечить локальный контроль отдельных метастатических

очагов и, вероятно, способствовало улучшению отдалённых результатов. Данный подход соответствует современной концепции олигометастатического заболевания, согласно которой локальное воздействие на ограниченное число метастатических очагов может улучшать прогноз. В исследовании SABR-COMET было показано, что стереотаксическая аблативная лучевая терапия при олигометастатическом процессе способна увеличивать общую выживаемость и отсрочивать прогрессирование [64].

Полученные данные также необходимо сопоставлять с результатами крупных рандомизированных исследований системной терапии рецидивного и метастатического РШМ. В исследовании GOG-240 добавление бевацизумаба к химиотерапии привело к увеличению медианы общей выживаемости с 13,3 до 16,8 месяца, что подтвердило клиническую значимость антиангиогенной терапии у данной категории пациенток [67, 85]. В исследовании KEYNOTE-826 добавление пембролизумаба к химиотерапии ± бевацизумаб достоверно улучшало общую выживаемость у пациенток с PD-L1-позитивным персистирующим, рецидивным или метастатическим РШМ, что стало основанием для включения иммунотерапии в первую линию системного лечения [25, 32, 60].

Отсутствие статистически значимого эффекта пембролизумаба в настоящем исследовании, вероятно, связано с особенностями реальной клинической практики: иммунотерапия чаще применялась у пациенток с более тяжёлым течением заболевания, на поздних линиях терапии и при ограниченном числе наблюдений. Поэтому полученные результаты следует рассматривать не как противоречие данным KEYNOTE-826, а как отражение различий между рандомизированными клиническими исследованиями и реальной клинической практикой.

Хирургическое лечение рецидива в настоящем исследовании характеризовалось двойственным эффектом. С одной стороны, отмечался более высокий риск неблагоприятных исходов в раннем периоде наблюдения, что подтверждалось значимостью по критерию Бреслоу ($p=0,011$). С другой стороны, в дальнейшем наблюдалась тенденция к улучшению долгосрочной выживаемости

(p=0,049 по log-rank test). Это указывает на потенциальную радикальность хирургического подхода при правильном отборе пациенток, прежде всего при локализованных и потенциально резектабельных рецидивах. Вместе с тем следует учитывать высокую травматичность salvage-хирургии: по данным систематического обзора C. Conte et al. (2023), частота тяжёлых послеоперационных осложнений при подобных вмешательствах может достигать около 30% [32].

Результаты, полученные для операции Вертгейма/PIVER IV, также требуют осторожной интерпретации. Более благоприятные показатели в данной группе, вероятно, во многом обусловлены эффектом селекции, поскольку операция выполнялась пациенткам, которым радикальное хирургическое лечение не проводилось на первичном этапе и у которых рецидив, как правило, имел ограниченный локальный характер.

Таким образом, выбор метода лечения рецидива РШМ должен определяться не только фактом прогрессирования, но и клиническим сценарием рецидива: его локализацией, числом очагов, возможностью локального контроля, молекулярным профилем опухоли и соматическим статусом пациентки. Полученные результаты показывают, что выбор лечебной тактики при рецидивирующем раке шейки матки во многом определяется распространённостью опухолевого процесса. У пациенток с ограниченными и олигометастатическими формами заболевания сохраняются возможности локального воздействия, включая хирургическое лечение и стереотаксическую лучевую терапию. При множественном прогрессировании основное значение приобретает системное лечение, выбор которого зависит от клинической ситуации, молекулярных характеристик опухоли и доступных терапевтических опций.

В настоящем исследовании повторное рецидивирование заболевания было зарегистрировано у 29,7% пациенток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что рецидивный рак шейки матки представляет собой динамический многоэтапный процесс, при котором развитие первого рецидива не является конечным этапом прогрессирования заболевания. Установлено, что риск

повторного рецидивирования определяется характеристиками первого рецидива. В частности, центральные местные рецидивы ассоциировались с более низкой вероятностью последующего прогрессирования, тогда как поражение надключичных лимфатических узлов являлось неблагоприятным прогностическим фактором и сопровождалось повышением риска повторного рецидивирования.

Представляет интерес и то обстоятельство, что различные варианты первого рецидива сопровождались неодинаковыми исходами заболевания. Это позволяет предположить, что клинические формы рецидивирования могут отражать различную степень агрессивности опухолевого процесса и особенности его дальнейшего распространения. В одних случаях заболевание длительно сохраняет преимущественно локальный характер, тогда как в других уже на этапе первого рецидива проявляет склонность к дальнейшей лимфогенной или системной диссеминации.

С практической точки зрения первый рецидив следует рассматривать как важный этап в течении заболевания, поскольку именно на этом этапе формируется дальнейший прогноз и определяется риск последующего прогрессирования. В свою очередь, ограниченные возможности существующих методов системного лечения подчёркивают актуальность поиска дополнительных прогностических и предиктивных маркёров, которые могли бы способствовать более точному выбору терапии у пациенток с рецидивирующим раком шейки матки.

Экспрессия p16 в большинстве наблюдений сохраняла стабильность между первичной и рецидивной опухолью. Частота p16-позитивных опухолей была сопоставима в первичном и рецидивном материале (54,2% и 58,3% соответственно), а совпадение статуса в парных образцах отмечалось в 95,8% случаев. Изменение экспрессии выявлено только у одной пациентки и характеризовалось переходом от отрицательного статуса в первичной опухоли к положительному в рецидиве. Полученные данные соответствуют современным представлениям о p16 как о стабильном суррогатном маркере HPV-ассоциированного фенотипа опухоли. В исследовании J.K. Schwarz et al. (2012)

p16-позитивные опухоли ассоциировались с более благоприятными показателями безрецидивной и общей выживаемости после химиолучевой терапии [107]. Вместе с тем в настоящем исследовании p16 не продемонстрировал самостоятельного значения как предиктор рецидива, что позволяет рассматривать его преимущественно как фенотипический, а не прогностический маркер.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 характеризовался выраженной вариабельностью, однако в рецидивных опухолях отмечалась тенденция к усилению пролиферативного потенциала. Медиана Ki-67 увеличивалась с 33,5% в первичной опухоли до 44,0% в рецидиве, а повышение экспрессии в парных образцах наблюдалось у 62,5% пациенток. Значения Ki-67 >50% также чаще выявлялись именно в рецидивной ткани. Эти данные указывают на возможную селекцию более пролиферативных опухолевых клонов в процессе прогрессирования заболевания.

Наблюдаемые в настоящем исследовании закономерности в отношении Ki-67 соответствуют данным ранее опубликованных работ. В метаанализе D. Pan et al. (2015), включившем 18 исследований и 1344 пациентки, высокая экспрессия Ki-67/MIB-1 ассоциировалась с ухудшением общей выживаемости при раке шейки матки [64]. Аналогичные результаты были получены Tu и соавт., которые показали снижение показателей безрецидивной и общей выживаемости при уровне Ki-67 ≥42% [78]. В исследовании J. Wu et al. (2024) высокий индекс Ki-67 также был связан с неблагоприятным прогнозом заболевания [80]. В совокупности эти данные позволяют рассматривать Ki-67 прежде всего как показатель биологической активности опухоли, связанный с более агрессивным течением заболевания и его дальнейшим прогрессированием.

Отдельного внимания заслуживают результаты оценки ангиогенеза. При сравнении первичных и рецидивных опухолей отмечалось увеличение показателей васкуляризации: относительное содержание CD34-позитивных сосудов в рецидивных очагах было выше в 2,1 раза, а плотность микрососудов – в 4,6 раза. При этом увеличение сосудистой плотности было связано преимущественно с возрастанием количества мелких сосудистых структур.

Выраженного увеличения размеров существующих сосудов не наблюдалось. Такая морфологическая картина может отражать более активное формирование сосудистой сети в рецидивной опухоли по сравнению с первичным очагом.

Данная тенденция сохранялась независимо от возраста пациенток, стадии заболевания, наличия лимфогенных метастазов и длительности безрецидивного периода. Одновременно обращала на себя внимание выраженная вариабельность показателей CD34 между пациентками: у части больных рецидивные опухоли характеризовались крайне высокой сосудистой плотностью, тогда как у других васкуляризация оставалась минимальной даже при прогрессировании заболевания. Это позволяет предположить существование различных биологических вариантов рецидивного РШМ, отличающихся степенью зависимости опухоли от ангиогенных механизмов.

Ангиогенез рассматривается как один из ключевых механизмов опухолевой прогрессии и метастазирования. Формирование новой сосудистой сети обеспечивает опухолевым клеткам доступ к кислороду, питательным веществам и сосудистому руслу, необходимому для диссеминации. В исследовании S. Wagatsuma et al. (1998) высокая микрососудистая плотность была связана с лимфогенным метастазированием и неблагоприятным прогнозом при инвазивном РШМ [93]. Сходные результаты представлены J.Z. Wang et al. (2018), где гиперэкспрессия VEGF и усиленный ангиогенез ассоциировались с более агрессивным течением заболевания и снижением выживаемости [100].

Вместе с тем литературные данные остаются противоречивыми. J.M. Pijnenborg et al. (2007) показали, что плотность микрососудов не является независимым предиктором рецидива, а P. Pansrikaew et al. (2010) не выявили достоверной связи между количеством микрососудов и развитием рецидива заболевания [95]. Аналогично Y. Yokoyama et al. (2000) и G. Guşet et al. (2010) не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между выраженностью ангиогенеза и лимфогенным метастазированием. Полученные в настоящем исследовании результаты во многом соответствуют именно этим данным: несмотря на тенденцию к усилению васкуляризации при рецидивировании,

достоверной связи между сосудистой плотностью, наличием метастазов и длительностью безрецидивного периода выявлено не было.

Вероятно, ангиогенез при рецидивном РШМ представляет собой не универсальный линейный механизм прогрессирования, а один из вариантов опухолевой адаптации. Можно предположить, что часть рецидивов развивается по «ангиогенез-зависимому» сценарию с выраженной активацией VEGF-опосредованных механизмов, тогда как в других случаях прогрессирование определяется альтернативными путями инвазии и адаптации к гипоксии. Этим, вероятно, объясняется выраженная неоднородность показателей CD34 и отсутствие единого прогностического паттерна.

Особое значение данный вывод приобретает в контексте антиангиогенной терапии. В исследовании GOG-240 добавление бевацизумаба к системной терапии увеличивало медиану общей выживаемости пациенток с рецидивным и метастатическим РШМ с 13,3 до 16,8 месяца [67]. Однако в настоящем исследовании применение бевацизумаба ассоциировалось с худшими показателями выживаемости. Наиболее вероятно, это отражает эффект клинического отбора, поскольку антиангиогенная терапия назначалась преимущественно пациенткам с наиболее агрессивными, распространёнными и прогностически неблагоприятными вариантами рецидива.

В рамках данного исследования, примененный нами подход к отбору кандидатов в прогностические маркеры, включавший оценку связи с выживаемостью пациентов и тканеспецифичности экспрессии, позволил идентифицировать *ITGA3* и *ITGA5* как наиболее перспективных кандидатов. Полученные результаты демонстрируют статистически значимую ассоциацию повышения уровня экспрессии данных генов с наличием опухолевого процесса, его анатомическим распространением и агрессивными клинико-патологическими характеристиками.

Установленное нами двукратное повышение уровня мРНК *ITGA3* и *ITGA5* в опухолевой ткани по сравнению с условно-нормальной тканью (как в собственной клинической выборке, так и при валидации на независимый набор данных

GSE9750) согласуется с современными данными научной литературы. Недавние исследования подтверждают, что сверхэкспрессия белкового продукта *ITGA3* служит новым прогностическим биомаркером и способствует прогрессии опухоли при раке шейки матки, в том числе за счет активации сигнального пути PI3K/AKT [83]. В свою очередь, увеличение содержания белка ITGA5 статистически значимо коррелировало с повышенным риском неблагоприятного исхода и более распространенной стадией заболевания у пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки [73]. Биологическая основа этих наблюдений заключается в том, что гетеродимеры интегринов α3β1 и α5β1 опосредуют адгезию клеток к ламинину и фибронектину внеклеточного матрикса соответственно, что критически важно для приобретения опухолевыми клетками инвазивного и миграционного потенциала на ранних этапах канцерогенеза.

Выявленная нами положительная ассоциация между уровнем экспрессии *ITGA3* и *ITGA5* и стадией заболевания (повышение уровня в 2 и 4 раза соответственно при II-IV стадиях по сравнению с I стадией) указывает на их участие в опухолевой прогрессии. Особенно примечательно повышение уровня *ITGA5* в 4 раза при распространенных стадиях. Ранее было показано, что этот интегрин активно способствует прогрессии рака шейки матки и может рассматриваться как предиктивный биомаркер низкой выживаемости [89].

Аналогичная закономерность была обнаружена при разделении выборки пациенток по размеру первичной опухоли: уровень мРНК *ITGA3* и *ITGA5* статистически значимо повышался в группе с размером опухолей ≥2 см в 2,0 и 2,5 раза соответственно. Учитывая, что порог в 2 см является критическим критерием разделения подстадий IB1 и IB2 по классификации FIGO (2018) и напрямую влияет на выбор объема хирургического вмешательства, оценка экспрессии данных интегринов потенциально может стать ценным дополнением к традиционным морфологическим критериям стратификации риска.

Установленное статистически значимое повышение экспрессии *ITGA3* и *ITGA5* у пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов (группа N1) по сравнению с группой N0 (в 1,5 и 2,0 раза соответственно) имеет четкое

патогенетическое обоснование. Интегрины играют ключевую роль в метастазировании, в качестве регуляторов фокальной адгезии: они принимают участие в миграции и инвазии опухолевых клеток, а также могут определять направление метастазирования. Двукратное повышение *ITGA5* в группе N1 может отражать его роль в активации сигнальных путей (например, FAK/PI3K), обеспечивающих устойчивость циркулирующих опухолевых клеток к аноикису.

Совокупность полученных данных позволяет рассматривать ITGA3 и ITGA5 не просто как маркеры канцерогенеза, а как активных участников молекулярных механизмов агрессии плоскоклеточного рака шейки матки. Их детекция на уровне мРНК в комбинации с традиционными клинико-патологическими факторами (стадия, размер, N-статус) потенциально может улучшить точность стратификации пациенток на группы высокого и низкого риска рецидивирования.

Экспрессия PD-L1 также характеризовалась вариабельностью между первичной и рецидивной опухолью, что отражает динамический характер иммунного микроокружения при прогрессировании заболевания. У части пациенток уровень экспрессии увеличивался при рецидивировании, у других – снижался или оставался стабильным. Связи PD-L1 с риском рецидива и общей выживаемостью выявлено не было, что соответствует современным представлениям о PD-L1 преимущественно как о предиктивном, а не прогностическом биомаркере.

В исследованиях KEYNOTE-826 и KEYNOTE-158 показано, что эффективность пембролизумаба при рецидивном и метастатическом РШМ значительно выше у пациенток с PD-L1-позитивными опухолями [14, 25, 32]. В связи с этим выявленная вариабельность экспрессии между первичной и рецидивной опухолью имеет важное практическое значение и подтверждает целесообразность повторной биопсии рецидива перед выбором системной терапии.

HER2-амплификация и MSI/MMR-ассоциированные нарушения в исследуемой когорте встречались редко и не демонстрировали связи с выживаемостью, типом рецидива или характером прогрессирования. Это

соответствует литературным данным о низкой распространённости HER2-позитивного и MSI-H/dMMR-ассоциированного РШМ [17, 37]. Несмотря на редкость данных молекулярных изменений, их выявление сохраняет потенциальное значение в рамках персонализированного подхода, особенно у пациенток с рефрактерным течением заболевания.

Проведённое комплексное ретроспективно-проспективное исследование показало, что рецидивирующий рак шейки матки представляет собой клинически и биологически неоднородный процесс, течение которого определяется не только фактом прогрессирования, но и его локализацией, распространённостью и последовательностью развития. Пятилетняя общая выживаемость пациенток с рецидивами составила 52,0% в ретроспективной и 59,2% в проспективной группе. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при множественных формах прогрессирования, тогда как возможность локального контроля отдельных очагов ассоциировалась с более благоприятными отдалёнными результатами. У 29,7% пациенток после первого рецидива развилось повторное прогрессирование; независимым фактором его риска являлось поражение надключичных лимфатических узлов, в то время как местный центральный рецидив характеризовался более благоприятным течением. Полученные результаты обосновывают необходимость рассматривать рецидив РШМ не как единое клиническое событие, а как последовательный процесс прогрессирования, требующий повторной оценки распространённости заболевания и возможности локального контроля на каждом его этапе.

Исследование биологических характеристик опухоли подтвердило гетерогенность рецидивирующего РШМ. В рецидивной ткани выявлена тенденция к увеличению васкуляризации и пролиферативной активности: относительное содержание $CD34^+$ сосудов увеличивалось в 2,1 раза, их численная плотность – в 4,6 раза, а повышение Ki-67 отмечено у 15 из 24 пациенток (62,5%) с увеличением медианы показателя с 33,5 до 44,0%. При этом выраженная индивидуальная вариабельность ангиогенеза и отсутствие статистически значимых различий не позволяют рассматривать показатели CD34 как

самостоятельные прогностические маркёры. Повышенная экспрессия интегринов α3 и α5 ассоциировалась с распространённостью опухолевого процесса, размером первичной опухоли и поражением лимфатических узлов. Относительная стабильность p16 при одновременной вариабельности Ki-67 и PD-L1 между первичной и рецидивной опухолью свидетельствует о неодинаковой динамике отдельных компонентов молекулярного фенотипа в процессе опухолевой прогрессии и определяет целесообразность исследования актуального опухолевого материала при рецидивировании заболевания.

На основании совокупности клинико-морфологических и молекулярно-биологических результатов разработан риск-адаптированный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим РШМ, основанный на определении варианта прогрессирования, оценке возможности локального контроля и повторной характеристике опухоли для индивидуализации лечебной тактики. По результатам исследования разработаны и защищены патентами оригинальные диагностические и прогностические решения. Эндоцервикальный резектор (патент РФ № 234202) и способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки (патент РФ № 2852537) расширяют возможности получения репрезентативного материала из цервикального канала для морфологической верификации и последующего молекулярно-биологического исследования. Разработанный способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки (патент РФ № 2863200) направлен на индивидуализацию выбора системного лечения с учётом биологических характеристик опухоли.

Таким образом, результаты проведённого исследования обосновывают комплексный подход к ведению пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, основанный на оценке клинического сценария прогрессирования, возможностей локального лечения и биологических характеристик опухоли. Полученные данные создают основу для персонализации диагностики, прогнозирования течения заболевания и выбора лечебной тактики.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с рецидивирующим раком шейки матки пятилетняя общая выживаемость составила 52,0% в ретроспективной и 59,2% в проспективной группе. В проспективной когорте наличие рецидива ассоциировалось со статистически значимым снижением общей выживаемости по сравнению с пациентками без рецидива – 17,6 и 86,4% соответственно ($p<0,001$).

2. Независимыми предикторами развития первого рецидива РШМ являлись категория T3 (ОР=6,203; 95% ДИ 1,415-27,192; p=0,015), поражение регионарных лимфатических узлов N1 (ОР=1,720; 95% ДИ 1,085-2,729; p=0,021) и проведение неоадъювантной полихимиотерапии (ОР=1,538; 95% ДИ 1,024-2,311; p=0,038). Повторное рецидивирование зарегистрировано у 41 из 138 пациенток (29,7%); независимым фактором его риска являлось поражение надключичных лимфатических узлов при первом рецидиве (ОР=3,943; 95% ДИ 1,539-10,098; p=0,004), тогда как центральная локализация первого рецидива ассоциировалась со снижением риска повторного прогрессирования (ОР=0,396; 95% ДИ 0,178-0,880; p=0,023).

3. При сравнении первичных и рецидивных опухолей РШМ относительное содержание CD34-позитивных сосудов в рецидивной опухоли было выше в 2,1 раза, абсолютная сосудистая плотность – в 4,6 раза, однако различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Статистически значимых взаимосвязей показателей васкуляризации со стадией заболевания, возрастом пациенток, лимфогенным метастазированием и продолжительностью безрецидивного периода не выявлено ($p>0,05$).

4. Повышенная экспрессия генов ITGA3 и ITGA5 ассоциировалась с большей распространённостью опухолевого процесса. При II–IV стадиях медиана относительной экспрессии ITGA3 составила 2,35 против 1,10 при I стадии, ITGA5 – 3,06 против 0,74 ($p<0,001$ для обоих генов); при размере первичной опухоли ≥2 см – 2,32 против 1,10 (p=0,005) и 2,77 против 1,17 (p=0,0086) соответственно; при

наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов – 2,40 против 1,62 для ITGA3 (p=0,015) и 3,06 против 1,76 для ITGA5 (p=0,0015).

5. В парных образцах первичной и рецидивной опухоли повышение индекса пролиферативной активности Ki-67 выявлено у 15 из 24 пациенток (62,5%), при увеличении медианы показателя с 33,5 до 44,0%. Экспрессия p16 сохранялась стабильной у 23 из 24 пациенток (95,8%). Статистически значимой взаимосвязи экспрессии PD-L1 с рецидивированием заболевания не выявлено (p>0,05). Гиперэкспрессия HER2 и дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК MMR в исследованной выборке не выявлены.

6. Разработаны способ эндоцервикальной резекции (патент РФ № 2852537) и оригинальный эндоцервикальный резектор (патент РФ № 234202), обеспечивающие получение ориентированного материала из цервикального канала для морфологической верификации патологического процесса, оценки его распространённости и состояния краёв резекции с последующим определением объёма хирургического лечения.

7. На основании установленных клинико-морфологических и биологических характеристик рецидивирующего РШМ разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с рецидивами заболевания, предусматривающий оценку распространённости и локализации рецидива, возможности локального лечения и биологических характеристик опухоли. Разработан способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии при рецидивах РШМ (патент РФ № 2863200).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с опухолями T2-T3, поражением лимфатических узлов N1, а также параметральным и влагалищно-параметральным вариантами распространения опухоли должны рассматриваться как группа повышенного риска рецидивирования и нуждаются в более тщательном динамическом наблюдении после завершения первичного лечения.

2. У пациенток с ограниченными отдалёнными и олигометастатическими рецидивами рака шейки матки при выборе лечебной тактики следует рассматривать возможность применения локальных методов лечения, включая хирургическое лечение и стереотаксическую лучевую терапию.

3. Определение экспрессии интегринов α3 и α5, а также оценка сосудистой плотности опухоли по экспрессии CD34 могут использоваться для дополнительной характеристики биологических свойств рецидивной опухоли и оценки риска прогрессирования заболевания.

4. При развитии рецидива рака шейки матки целесообразно выполнение повторного иммуногистохимического исследования опухоли с оценкой экспрессии Ki-67 и PD-L1, поскольку молекулярный профиль рецидивной опухоли может отличаться от первичного очага и изменяться в процессе прогрессирования заболевания.

5. Разработанный способ эндоцервикальной резекции рекомендуется применять при подозрении на патологический процесс цервикального канала, в том числе при подозрении на локальный рецидив рака шейки матки, в случаях недостаточной информативности кольпоскопии, цитологического исследования и стандартной биопсии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении рака шейки матки, проблема рецидивирования заболевания остаётся одной из наиболее актуальных в современной онкогинекологии. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, определяющих риск развития рецидива и особенности его клинического течения.

Перспективным направлением представляется дальнейшая валидация выявленных прогностических факторов на более крупных выборках пациенток с последующей разработкой моделей индивидуального прогнозирования риска рецидивирования. Это позволит совершенствовать подходы к формированию групп диспансерного наблюдения и персонализировать программы наблюдения.

Особый интерес представляет дальнейшее изучение роли интегринов в биологии рака шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной значимости молекул клеточной адгезии в процессах опухолевой прогрессии и рецидивирования заболевания. В связи с этим целесообразно расширение спектра исследуемых интегринов и изучение их взаимосвязи с другими молекулярными механизмами, участвующими в инвазии, ангиогенезе и метастазировании.

Важным направлением дальнейшей работы является поиск и внедрение новых малоинвазивных методов ранней диагностики рецидивов рака шейки матки. Перспективным представляется совершенствование методов получения и анализа эндоцервикального материала, что может способствовать более раннему выявлению локальных рецидивов и своевременному началу лечения.

Кроме того, представляется актуальным дальнейшее изучение взаимосвязи между клиническими характеристиками опухоли, состоянием её микроокружения, показателями ангиогенеза и молекулярно-генетическими особенностями. Комплексная оценка указанных факторов может стать основой для разработки

новых прогностических моделей и определения потенциальных терапевтических мишеней.

Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать совершенствованию системы наблюдения пациенток после лечения рака шейки матки, повышению эффективности ранней диагностики рецидивов и развитию персонализированных подходов к ведению больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ	–	безрецидивная выживаемость
ВПЧ	–	вирус папилломы человека
ДИ	–	доверительный интервал
ИГХ	–	иммуногистохимическое исследование
КТ	–	компьютерная томография
ЛВИ (LVSI)	–	лимфоваскулярная инвазия (Lymphovascular Space Invasion)
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСН (MSI)	–	микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability)
НАПХТ	–	неоадъювантная полихимиотерапия
ОВ	–	общая выживаемость
ОШ	–	отношение шансов
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией
ПХТ	–	полихимиотерапия
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
РШМ	–	рак шейки матки
СЛТ	–	стереотаксическая лучевая терапия
ХЛТ	–	химиолучевая терапия
ADC	–	антитело-лекарственный конъюгат (Antibody-Drug Conjugate)
CD34	–	кластер дифференцировки 34
CPS	–	комбинированный положительный балл (Combined Positive Score)
DAB	–	3,3′-диаминобензидин (3,3′-Diaminobenzidine)
DCE-МРТ	–	динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging)

dMMR – дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair Deficiency)

FIGO – Международная федерация акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

GLOBOCAN – глобальная база данных онкологической заболеваемости и смертности Международного агентства по изучению рака (Global Cancer Observatory)

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

HR (ОР) – отношение рисков (Hazard Ratio)

IARC – Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer)

IMRT – лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensity-Modulated Radiation Therapy)

ITGA3 – ген интегрина α3

ITGA5 – ген интегрина α5

Ki-67 – маркёр пролиферативной активности клеток

Ktrans – коэффициент объёмного переноса контрастного вещества между плазмой крови и внесосудистым внеклеточным пространством (Volume Transfer Constant)

LEER – латеральная эндопельвическая резекция (Laterally Extended Endopelvic Resection)

MLH1 – гомолог белка MutL 1, белок системы репарации неспаренных оснований ДНК (MutL Homolog 1)

MMR – система репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair)

MSH2 – гомолог белка MutS 2, белок системы репарации неспаренных оснований ДНК (MutS Homolog 2)

MSH6 – гомолог белка MutS 6, белок системы репарации неспаренных оснований ДНК (MutS Homolog 6)

MVD – плотность микрососудов (Microvessel Density)

NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network)

PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1

PMS2 – гомолог белка PMS1 2, белок системы репарации неспаренных оснований ДНК (PMS1 Homolog 2)

RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

SBRT – стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic Body Radiation Therapy)

SCC – антиген плоскоклеточного рака (Squamous Cell Carcinoma Antigen)

TCGA – Атлас генома рака (The Cancer Genome Atlas)

TF – тканевой фактор (Tissue Factor)

TNM – международная классификация злокачественных новообразований по системе TNM

UALCAN – интерактивная биоинформатическая платформа анализа данных TCGA

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахидзе, Е.В. Рак шейки матки / Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2018. – 437 с.
2. Берлев, И.В. Рак шейки матки / И.В. Берлев. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2018. – 437 с.
3. Бохман, Я.В. Клиника и лечение рака шейки матки / Я.В. Бохман. – Кишинев : Штиинца, 1976. – 234 с.
4. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Ленинград : Медицина, 1985. – 304 с.
5. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Ленинград : Медицина, 1989. – 462 с.
6. Влияние модифицированной неоадъювантной химиотерапии на уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ / Е.М. Франциянц, А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 531-537.
7. Возможности и пределы современных методов диагностики отдаленных метастазов местно-распространенных форм рака шейки матки / М.В. Каргополова, С.Я. Максимов, И.В. Берлев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 2. – С. 172-178.
8. Возможные механизмы гормон-индуцированной неоваскуляции при разных вариантах роста опухолей шейки матки / Е.М. Франциянц, Л.Я. Розенко, Д.А. Спиридонова, Е.А. Шейко // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 134.
9. Гершфельд, Э.Д. Органосохраняющее лечение микроинвазивного рака шейки матки Т1А1 стадии / Э.Д. Гершфельд, С.Я. Максимов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 5S. – С. 83-84.
10. Динамика иммунного статуса больных раком шейки матки при проведении иммунокоррекции с применением медикаментозных и немедикаментозных

методов / А.П. Меньшенина, Е.Ю. Златник, Г.И. Закора [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 305.

11. Динамика показателей мочеиспускания у пациенток после радикального хирургического лечения рака шейки матки / М.А. Мешкова, С.В. Мухтарулина, В.В. Ромих [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 130-137.
12. Дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки: опыт и перспективы / И.В. Берлев, Е.А. Некрасова, Г.Б. Мкртчян [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 614-621.
13. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы / Е.А. Калинина, А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 6. – С. 1166-1174.
14. Иммунотерапия в комплексном лечении фоновой и предраковой патологии шейки матки / С.А. Леваков, А.Г. Кедрова, Н.С. Ванке [и др.] // Клиническая практика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 42-45.
15. Кедрова, А.Г. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, М.Д. Царенко // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 77-83.
16. Клинический опыт лечения злокачественных новообразований на фоне беременности / Е.А. Ульрих, Г.Н. Салогуб, Е.А. Калинина [и др.] // Онкогинекология. – 2021. – Т. 38, № 2. – С. 68-80.
17. Комплексная молекулярная характеристика рака шейки матки: маркеры метастазирования / М.М. Кечерюкова, А.В. Снежко, Е.В. Вереникина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 174.
18. Крикунова, Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки / Л.И. Крикунова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 194-199.

19. Ленкова, К.В. Молекулярно-генетические основы рака шейки матки / К.В. Ленкова, Р.И. Хусаинова, И.Р. Минниахметов // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 25-33.
20. Максимов, С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 200-210.
21. Морфологические изменения регионарных лимфатических узлов при комбинировании химиотерапии с иммунотерапией в лечении больных при раке шейки матки / Е.В. Бабаянц, А.П. Кулиджанян, А.Е. Козяков [и др.] // Вестник КРСУ. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 3-6.
22. Некоторые особенности расположения микрометастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки / Е.В. Бабаянц, С.Э. Красильников, А.П. Кулиджанян [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 291-295.
23. Неоадъювантная комбинированная химиотерапия первично-неоперабельного рака шейки матки / А.Д. Каприн, А.А. Костин, А.Г. Рерберг [и др.] // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению : материалы II Национального конгресса. – Москва, 2017. – С. 56.
24. Новикова, Е.Г. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки / Е.Г. Новикова, А.Д. Каприн, О.И. Трушина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 39-43.
25. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, В.Э. Гюнтер, Е.С. Марченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 743-747.
26. Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки / Г.Б. Мкртчян, И.В. Берлев, Ю.Н. Трифанов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 43-49.

27. Опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в комбинированном органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки IB-II стадий / А.Л. Чернышова, В.А. Антипов, Л.А. Коломиец [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 85-90.
28. Первый опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки у больной раком шейки матки IB2 стадии / А.Л. Чернышова, В.А. Антипов, Л.А. Коломиец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 204-209.
29. Покуль, Л.В. Современные этиопатогенетические аспекты бластом шейки матки / Л.В. Покуль // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 58-67.
30. Рак шейки матки : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России; Российское общество клинической онкологии. – Москва.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru (дата обращения: 04.03.2026).
31. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза / А.А. Прошин, Т.П. Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н. Шавладзе // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 102-107.
32. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы / В.М. Мерабишвили, Е.В. Бахидзе, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 470-480.
33. Рак шейки матки: эпидемиология, лечение, осложнения, реабилитация / Я.О. Габуева, Ю.А. Кулакова, Н.А. Буралкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 372-376.
34. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки / А.О. Шумейкина, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 72-78.

35. Роль изопринозина в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки / А.Г. Кедрова, В.В. Кузнецов, Ю.И. Подистов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2005. – № 1. https://umedp.ru/articles/rol_izoprinozina_v_kompleksnom_lechenii_bolnykh_epitelialnymi_displaziyami_i_preinvazivnym_rakom_she.html (дата обращения 25.06.2026).
36. Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки / Д. Рейес Сантьяго, А.С. Хаджимба, М.П. Смирнова, С.Я. Максимов // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 749-755.
37. Роль ЦИС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонтерапии / Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, Н.Н. Попова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 708-714.
38. Сидоренко, Е.Г. Обоснование и совершенствование прогностических тестов при раке шейки матки : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.12 / Сидоренко Е.Г. – Уфа, 2012. – 24 с.
39. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, О.П. Грецова // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36-41.
40. Современная химиоэмболизация артерий малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки / Д.П. Лебедев, А.Г. Кедрова, Д.А. Астахов [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 50-57.
41. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трущук [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 128-133.
42. Солодкий, В.А. Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки /

В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 5. – С. 824-834.

43. Солодкий, В.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки / В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 15-23.
44. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки / К.В. Сафронова, А.С. Артемьева, Е.А. Ульрих [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 81-92.
45. Суперселективная химиоэмболизация при местнораспространенном раке шейки матки / С.Я. Максимов, А.С. Хаджимба, А.А. Ильин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1S. – С. 98-104.
46. Тихоновская, М.Н. Анализ причин развития рецидивов после радикальной трахелэктомии у больных инвазивным раком шейки матки / М.Н. Тихоновская, А.С. Шевчук // Онкогинекология. – 2021. – № 1. – С. 65-74.
47. Химиоэмболизация маточных артерий при раке шейки матки: обзор литературы / В.В. Кучеров, С.Ю. Даниленко, Л.И. Крикунова [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 46-55.
48. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки / Г.Б. Мкртчян, З.Н. Ибрагимов, Е.Г. Бежанова [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 146, № 2. – С. 41-45.
49. A single-cell type transcriptomics map of human tissues / M. Karlsson, C. Zhang, L. Méar [et al.] // Science Advances. – 2021. – Vol. 7, № 31. – Article eabh2169. – doi: 10.1126/sciadv.abh2169.
50. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies / R. Salani, N. Khanna, M. Frimer [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2017. – Vol. 146, № 1. – P. 3-10. – doi: 10.1016/ j.ygyno.2017.03.022.

51. Analysis of related factors of recurrence after treatment of cervical cancer / H. Wang, X. Wang, Q. Yu [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2013. – Vol. 6, № 11. – P. 2535-2539.
52. Assessment of Salvage Surgery in Persistent Cervical Cancer after Definitive Radiochemotherapy: A Systematic Review / C. Conte, L. Della Corte, S. Pelligra [et al.] // Medicina. – 2023. – Vol. 59, № 2. – Article 192. – doi: 10.3390/medicina59020192.
53. Cemiplimab in recurrent cervical cancer / K.S. Tewari, B.J. Monk, I. Vergote [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386. – P. 544-555. – doi: 10.1056/NEJMoa2112187.
54. Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma / E.J. Jung, J.M. Byun, Y.M. Kim [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1228-1236. – doi: 10.1097/IGC.0000000000001009.
55. Cervical Cancer Recurrence and Patient Survival After Radical Hysterectomy Followed by Either Adjuvant Chemotherapy or Adjuvant Radiotherapy With Optional Concurrent Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.F. Zhang, Y. Fan, P. Zhang [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – Article 823064. – doi: 10.3389/fonc.2022.823064.
56. Chen, Y. Prognosis of early-stage cervical cancer according to patterns of recurrence / Y. Chen, Y. Zhu, J. Wu // Cancer Management and Research. – 2021. – Vol. 13. – P. 8131-8136. – doi: 10.2147/CMAR.S314384.
57. Comparison of microvascular density in cervical carcinoma in relation to predictive pathohistological parameters / A. Mandić, T. Ivković-Kapicl, B. Gutić [et al.] // Archive of Oncology. – 2024. – Vol. 30, № 2. – P. 3-8. – doi: 10.2298/AOO240417009M.
58. Distant organ metastasis patterns and prognosis of cervical adenocarcinoma: a population-based retrospective study / S. Li, W. Pan, J. Song [et al.]. // Frontiers in Medicine. – 2024. – Vol. 11. – Article 1401700. – doi: 10.3389/fmed.2024.1401700.

59. Editorial: Hypoxia and angiogenesis in cancer / M. Malekan, N. Denko, L. Mortara [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – Article 1448204. – doi: 10.3389/fphar.2024.1448204.
60. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study / H.C. Chung, W. Ros, J.P. Delord [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37, № 17. – P. 1470-1478. – doi: 10.1200/JCO.18.01265.
61. Elevated ITGA3 expression serves as a novel prognostic biomarker and regulates tumor progression in cervical cancer / W. Tan, G. Chen, Q. Ci [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Article 27210. – doi: 10.1038/s41598-024-75770-x.
62. Endocervical sampling using brush versus curette: a single centre experience and literature review / C. Mitric, R. Lakabi, G. Kligun [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2023. – Vol. 43, № 1. – Article 2162866. – doi: 10.1080/01443615.2022.2162866.
63. ESGO/ESTRO/ESP Cervical Cancer Pocket Guidelines 2023. – European Society of Gynaecological Oncology, 2023. – URL: https://www.esgo.org/media/2019/03/Pocket-Guidelines_Cervical-cancer_June2023.pdf (дата обращения: 04.03.2026).
64. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023 / D. Cibula, M.R. Raspollini, F. Planchamp [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 649-666. – doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
65. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis / M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni [et al.] // The Lancet Global Health. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. e191-e203. – doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
66. Final overall survival analysis of GOG-240: bevacizumab for advanced cervical cancer / K.S. Tewari, B.J. Monk, I. Vergote [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 16. – P. 1793-1802. – doi: 10.1200/JCO.21.02000.
67. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival

Results of KEYNOTE-826 / B.J. Monk, N. Colombo, K.S. Tewari [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 36. – P. 5505-5511. – doi: 10.1200/JCO.23.00914.

68. From Adhesion to Invasion: Integrins, Focal Adhesion Signaling, and Actin Binding Proteins in Cervical Cancer Progression – A Scoping Review / M. Hałas-Wiśniewska, P. Zawadka, W. Arendt, M. Izdebska // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 20. – Article 1640. – doi: 10.3390/cells14201640.
69. Genetic profiling to predict recurrence of early cervical cancer / Y.Y. Lee, T.J. Kim, J.Y. Kim [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 650-654. – doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.003.
70. Global Cancer Observatory: Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2022. – URL: https://gco.iarc.fr (дата обращения: 04.03.2026).
71. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229-263. – doi: 10.3322/caac.21834.
72. Hamidi, H. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis / H. Hamidi, J. Ivaska // Nature Reviews Cancer. – 2018. – Vol. 18. – P. 533-548. – doi: 10.1038/s41568-018-0038-z.
73. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / B.J. Monk, K.S. Tewari, C. Dubot [et al.]. // The Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 392-402. – doi: 10.1016/S1470-2045(23)00052-9.
74. Identification of copy number gain and overexpressed genes on chromosome arm 20q by an integrative genomic approach in cervical cancer: potential role in progression / L. Scotto, G. Narayan, S. V. Nandula [et al.] // Genes, Chromosomes and Cancer. – 2008. – Vol. 47, № 9. – P. 755-765. – doi: 10.1002/gcc.20577.

75. Identification of suitable reference genes for measurement of gene expression in human cervical tissues / Y. Shen, Y. Li, F. Ye [et al.] // Analytical Biochemistry. – 2010. – Vol. 405, № 2. – P. 224-229. – doi: 10.1016/j.ab.2010.06.029.
76. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in EMBRACE-I study / A. Sturdza, R. Pötter, L. U. Fokdal [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2021. – Vol. 154. – P. 248-256. – doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.023.
77. Immunohistochemical markers Ki67 and P16 help predict prognosis in cervical cancer / J. Wu, R. Wang, W. Chen [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2024. – Vol. 294. – P. 12-18. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.012.
78. Impact of postsurgical vaginal microbiome on high-risk HPV infection and recurrence risk in patients with cervical cancer and intraepithelial neoplasia: A retrospective study / Y. Ma, L. Wan, R. Li [et al.]. // Gynecologic Oncology Reports. – 2024. – Vol. 55. – Article 101506. – doi: 10.1016/j.gore.2024.101506.
79. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer / K.S. Tewari, M.W. Sill, H.J. Long III [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – P. 734-743. – doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
80. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials / B.J. Monk, T. Enomoto, W.M. Kast [et al.]. // Cancer Treatment Reviews. – 2022. – Vol. 106. – Article 102385. – doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102385.
81. ITGA5 promotes cervical cancer progression by regulating IMP3 recruitment of HK2 mRNA / L. Zhou, Y. Liu, Y. Zhang [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 3031-3049. – doi: 10.62347/GGVE9638.
82. ITGA5 promotes tumor angiogenesis in cervical cancer / X. Xu, L. Shen, W. Li [et al.] // Cancer Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 10. – P. 11983-11999. – doi: 10.1002/cam4.5873.

83. Klyuchko, K.O. Angiogenesis and microvascular density in cervical cancer / K.O. Klyuchko, V.V. Gargin // Wiadomosci Lekarskie. – 2020. – Vol. 73. – P. 1500-1504.
84. Landscape of microsatellite instability across human cancers / R. Bonneville, M.A. Krook, E.A. Kautto [et al.] // Nature Genetics. – 2020. – Vol. 52. – P. 593-602. – doi: 10.1038/s41588-020-0639-1.
85. Locally Advanced Cervical Cancer: Is a Trimodality Treatment a Safe and Effective Approach? / D. Lorusso, F. Martinelli, G. Maltese [et al.]. // Oncology. – 2018. – Vol. 95, № 4. – P. 239-245. – doi: 10.1159/000489886.
86. Long-Term Follow-Up Outcomes in Women with In Situ/Microinvasive Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Undergoing Conservative Treatment–Cervical Adenocarcinoma Study Group Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology / L. Giannella, G. Delli Carpini, J. Di Giuseppe [et al.] // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 6. – Article 1241. – doi: 10.3390/cancers16061241.
87. Management for Cervical Cancer Patients: A Comparison of the Guidelines from the International Scientific Societies (ESGO-NCCN-ASCO-AIOM-FIGO-BGCS-SEOM-ESMO-JSGO) / S. Restaino, G. Pellecchia, M. Arcieri [et al.]. // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 14. – Article 2541. – doi: 10.3390/cancers16142541.
88. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature / M. Peiretti, I. Zapardiel, V. Zanagnolo [et al.] // Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. e59-e66. – doi: 10.1016/j.suronc.2011.12.008.
89. Microvessel density and angiogenesis in cervical cancer progression / J. Peng, Y. Wang, Y. Zhang [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 146. – P. 3025-3033.
90. Nasimi, Shad A. Integrins as the pivotal regulators of cisplatin response in tumor cells / A. Nasimi Shad, M. Moghbeli // Cell. Communication and Signaling. – 2024. – Vol. 22. – Article 265. – doi: 10.1186/s12964-024-01648-0.
91. NCBI GEO: archive for gene expression and epigenomics data sets: 23-year update / E. Clough, T. Barrett, S. Wilhite [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2024. – Vol. 52, № D1. – P. D138-D144. – doi: 10.1093/nar/gkad965.

92. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 2024. – National Comprehensive Cancer Network, 2024. – URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1 (дата обращения: 04.03.2026).
93. New Frontiers in Locally Advanced Cervical Cancer Treatment / R. Massobrio, L. Bianco, B. Campigotto [et al.]. // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 15. – Article 4458. – doi: 10.3390/jcm13154458.
94. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // European Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 45, 2. – P. 228-247. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
95. p16 expression and its correlation with the clinicopathological features of cervical cancer: systematic review and meta-analysis / L. Chong, Z. Zou, L. Xia [et al.] // BMJ Open. – 2025. – Vol. 15. – Article e102602. – doi: 10.1136/bmjopen-2025-102602.
96. Para-aortic lymph node recurrence in surgically treated early-stage cervical cancer without para-aortic lymph node surgical staging / T. Golia D'Augè, G. Caruso, M.E. Laudani [et al.]. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2024. – Vol. 34, № 12. – P. 1867-1873. – doi: 10.1136/ijgc-2024-005950.
97. Patterns and timing of recurrence after definitive chemoradiotherapy with MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer / D. Pohanková, R. Pötter, A. Sturdza [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2025. – Vol. 190. – P. 109-117. – doi: 10.1016/j.radonc.2024.109317.
98. Patterns of first recurrence in locally advanced cervical cancer according to para-aortic lymph node staging / V. Bebia, I. Fumagalli, L. Lecointre [et al.] // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 7. – Article 1423. – doi: 10.3390/cancers16071423.
99. Patterns of recurrence in patients with low-risk early-stage cervical cancer after radical hysterectomy / B.K. Bae, J. Kim, Y.B. Kim [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 745-752. – doi: 10.1136/ijgc-2022-003355.

100. Patterns of Recurrent Disease in Cervical Cancer / M. Miccò, M. Lupinelli, M. Mangialardi [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 5. – Article 755. – doi: 10.3390/jpm12050755.
101. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer / N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385. – P. 1856-1867. – doi: 10.1056/NEJMoa2112435.
102. Petignat, P. Diagnosis and management of cervical cancer / P. Petignat, M. Roy // BMJ. – 2007. – Vol. 335, № 7623. – P. 765-768. – doi: 10.1136/bmj.39337.615197.80.
103. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies / R. Salani, N. Khanna, M. Frimer [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 155-168. – doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.048.
104. Prediction of recurrence-related factors for patients with early-stage cervical cancer following radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy / G.F. Ma, G.L. Lin, S.T. Wang [et al.] // BMC Women's Health. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – Article 81. – doi: 10.1186/s12905-023-02853-8.
105. Predictors of distant metastasis or local recurrent after radiotherapy in patients with cervical cancer / C. Wu, X. Lv, F. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2025. – Vol. 25. – Article 364. – doi: 10.1186/s12885-024-13282-7.
106. Primer-BLAST: A tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction / J. Ye, G. Coulouris, I. Zaretskaya [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2012. – Vol. 13. – Article 134. – doi: 10.1186/1471-2105-13-134.
107. Prognostic significance of p16 expression in advanced cervical cancer treated with definitive radiotherapy / J.K. Schwarz, J.E. Payton, R. Rashmi [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 153-157. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.019.
108. Prognostic value of microvessel density in cervical cancer / X. Hu, H. Liu, M. Ye [et al.] // Cancer Cell International. – 2018. – Vol. 18. – Article 152. – doi: 10.1186/s12935-018-0647-3.

109. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer / W. Tjalma, E. Van Marck, J. Weyler [et al.]. // British Journal of Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 2. – P. 170-174. – doi: 10.1038/bjc.1998.460.
110. Risk of recurrence according to FIGO 2018 stage in early-stage cervical cancer / J. Sláma, D. Fischerová, I. Pinkavová [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. 1-12. – doi: 10.3390/cancers15072009.
111. Risk stratification for survival after recurrence in early-stage cervical cancer: a multi-institutional study / K. Matsuo, H. Machida, R. S. Mandelbaum [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2022. – Vol. 164, № 1. – P. 116-123. – doi: 10.1016/ j.ygyno.2021.10.012.
112. SEOM-GEICO clinical guidelines on cervical cancer (2023 update) / A. Redondo, N. Colombo, M. McCormack [et al.] // Clinical and Translational Oncology. – 2024. – Vol. 26, № 1. – P. 1-15. – doi: 10.1007/s12094-023-03215-4.
113. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers (SABR-COMET): extended long-term outcomes / D.A. Palma, R. Olson, S. Harrow [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 21, № 10. – P. e548-e557.
114. Survival rate of recurrent cervical cancer patients / S. Poolkerd, S. Leelahakorn, S. Manusirivithaya [et al.] // Journal of the Medical Association of Thailand. – 2006. – Vol. 89. – P. 275-282.
115. Takada, Y. The integrins / Y. Takada, X. Ye, S. Simon // Genome Biology. – 2007. – Vol. 8, № 5. – Article 215. – doi: 10.1186/gb-2007-8-5-215.
116. Tewari, K.S. Beyond platinum for metastatic and recurrent carcinoma of the cervix / K.S. Tewari, B.J. Monk // Oncology. – 2009. – Vol. 77. – P. 113-122.
117. The positive threshold of the immunohistochemical parameter Ki67 for predicting the recurrence of cervical cancer / Y. Tu, P. Jiang, J. Zhang [et al.]. // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2022. – Vol. 158, №. 2. – P. 330-337. – doi: 10.1002/ijgo.14005.

118. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis / D. Pan, K. Wei, Y. Ling [et al.] // Medical Science Monitor. – 2015. – Vol. 21. – P. 882-889. – doi: 10.12659/MSM.892807.
119. Timing and patterns of recurrence in cervical cancer patients according to lymph node status / M. Ji, X. Li, P. Liu [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2023. – Vol. 171, № 1. – P. 89-96. – doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.012.
120. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer / I. Vergote, A. González-Martín, K. Fujiwara [et al.].// New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 391, № 1. – P. 44-55. – doi: 10.1056/ NEJMoa2313811.
121. Tolcher, A. The evolving landscape of antibody-drug conjugates in gynecologic cancers / A. Tolcher, E. Hamilton, R.L. Coleman // Cancer Treatment Reviews. – 2023. – Vol. 116. – Article 102546. – doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102546.
122. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses / D.S. Chandrashekar, B. Bashel, S.A.H. Balasubramanya [et al.] // Neoplasia. – 2017. – Vol. 19, № 8. – P. 649-658. – doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002.
123. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform / D.S. Chandrashekar, S.K. Karthikeyan, P. Korla [et al.] // Neoplasia. – 2022. – Vol. 25. – P. 18-27. – doi: 10.1016/j.neo.2022.01.001.
124. Unraveling the Role of PET in Cervical Cancer: Review of Current Applications and Future Horizons / D. Yadav, E. O'Dwyer, M. Agee [et al.]. // Journal of Imaging. – 2025. – Vol. 11, № 2. – Article 63. – doi: 10.3390/jimaging11020063.
125. Valdembri, D. The roles of integrins in cancer / D. Valdembri, G. Serini // Faculty Reviews. – 2021. – Vol. 10. – Article 45. – doi: 10.12703/r/10-45.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Патент № 234202



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 234202

Эндоцервикальный резектор

Патентообладатели: ***федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), федеральное государственное бюджетное научное учреждение "федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины" (RU)***

Авторы: ***Макиян Зограб Николаевич (RU), Адамян Лейла Владимировна (RU), Шумейкина Анастасия Олеговна (RU), Красильников Сергей Эдуардович (RU)***

Заявка № **2024136603**
Приоритет полезной модели **06 декабря 2024 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации **22 мая 2025 г.**
Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает **06 декабря 2034 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение Б

(справочное)

Патент № 2852537



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2852537

Способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки

Патентообладатели: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины" (RU)***

Авторы: ***Макиян Зограб Николаевич (RU), Адамян Лейла Владимировна (RU), Красильников Сергей Эдуардович (RU), Шумейкина Анастасия Олеговна (RU)***

Заявка № **2025105978**
Приоритет изобретения **14 марта 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **09 декабря 2025 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **14 марта 2045 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение В

(справочное)

Патент № 2863200



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2863200

Способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины" (RU)***

Авторы: ***Шумейкина Анастасия Олеговна (RU), Красильников Сергей Эдуардович (RU), Майбородин Игорь Валентинович (RU), Гуляева Людмила Фёдоровна (RU), Макиян Зограб Николаевич (RU)***

Заявка № **2025124136**
Приоритет изобретения **08 сентября 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **29 мая 2026 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **08 сентября 2045 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов