На правах рукописи

ШУМЕЙКИНА

Анастасия Олеговна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Красильников Сергей Эдуардович**

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», заведующий отделением онкогинекологии (Санкт-Петербург)

Протасова Анна Эдуардовна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры онкологии Медицинского института (Санкт-Петербург)

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится «_____»_____2026 г. в ____часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: https://www.niioncologii.ru.

Автореферат разослан «_____» _____2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее значимых проблем современной онкогинекологии. По данным GLOBOCAN 2022, ежегодно в мире регистрируется более 660 тыс. новых случаев заболевания и около 350 тыс. летальных исходов (Ferlay J. et al., 2022; Bray F. et al., 2024). В Российской Федерации РШМ сохраняет высокую социальную значимость, в том числе вследствие высокой заболеваемости женщин репродуктивного возраста (Габуева Я.О. и соавт., 2024; Мерабишвили В.М. и соавт., 2024).

Совершенствование хирургического, лучевого и лекарственного лечения позволило существенно улучшить результаты терапии РШМ. Вместе с тем развитие рецидива по-прежнему определяет неблагоприятный прогноз заболевания. Вероятность рецидивирования связана со стадией опухолевого процесса, состоянием регионарных лимфатических узлов и другими клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли (Wang H. et al., 2013; Sláma J. et al., 2023; Ma G.F. et al., 2024). При этом рецидивный РШМ представляет собой неоднородную группу состояний: локальные, лимфогенные и отдаленные варианты прогрессирования различаются по клиническому течению, возможностям лечения и прогнозу (Miccò M. et al., 2022; Ji M. et al., 2023; Bebia V. et al., 2024).

Современная тактика лечения рецидивного РШМ включает хирургические вмешательства, повторную лучевую терапию, системную химиотерапию, антиангиогенную и иммунотерапию. Выбор лечебной стратегии определяется распространенностью рецидива, предшествующим лечением, длительностью безрецидивного периода и общим состоянием пациентки (Peiretti M. et al., 2012; Tewari K.S. et al., 2022; Monk B.J. et al., 2023). Однако даже при сходных клинических характеристиках течение заболевания и ответ на проводимую терапию могут существенно различаться, что свидетельствует о необходимости учета биологических особенностей опухоли.

Одним из факторов, определяющих опухолевую прогрессию, является ангиогенез. Повышенная микрососудистая плотность при РШМ ассоциирована с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом (Tjalma W. et al., 1998; Hu X. et al., 2018; Klyuchko K.O., Gargin V.V., 2020). Клиническая эффективность антиангиогенной терапии при распространенном и рецидивном РШМ подтверждена результатами исследований с применением бевацизумаба (Tewari K.S. et al., 2014; Tewari K.S. et al., 2022). Вместе с тем опухолевое сосудистое русло не является стабильной характеристикой: под влиянием лечения и опухолевой прогрессии его состояние может изменяться. В связи с этим оценка ангиогенеза только в первичной опухоли не в полной мере отражает биологические характеристики последующего рецидива. Сравнительные данные о состоянии сосудистого русла первичной и рецидивной опухоли у одной и той же пациентки остаются ограниченными.

Другим направлением персонализации лечения является исследование молекулярного профиля опухоли. Экспрессия PD-L1 используется при определении показаний к иммунотерапии рецидивного и метастатического РШМ (Chung H.C. et al., 2019; Colombo N. et al., 2021; Monk B.J. et al., 2023). Продолжается изучение прогностического значения Ki-67 и p16, HER2-статуса и нарушений системы репарации неспаренных оснований ДНК (Pan D. et al., 2015; Tu Y. et al., 2022; Wu J. et al., 2024). При этом большинство исследований характеризует первичную опухоль, тогда как изменения молекулярного профиля при рецидивировании изучены значительно меньше.

Особый интерес представляют интегрины α3 и α5 – молекулы клеточной адгезии, участвующие во взаимодействии опухолевых клеток с внеклеточным матриксом, миграции, инвазии и метастазировании (Takada Y. et al., 2007; Hamidi H., Ivaska J., 2018). Получены данные об ассоциации экспрессии ITGA3 с прогрессированием РШМ (Tan W. et al., 2024), а ITGA5 – с опухолевым ангиогенезом и прогрессией заболевания (Xu X. et al., 2023; Zhou L. et al., 2025). Однако значение этих показателей в оценке клинического течения и риска рецидивирования РШМ требует дальнейшего изучения.

Отдельной клинической задачей остается морфологическая верификация патологических процессов, локализованных в цервикальном канале. Возможности стандартного эндоцервикального забора материала ограничены объемом и качеством получаемой ткани (Mitric C. et al., 2023), тогда как полноценное морфологическое исследование имеет принципиальное значение для определения характера патологического процесса и выбора объема последующего хирургического лечения.

Таким образом, существующие подходы позволяют оценивать отдельные клинические и биологические характеристики РШМ, однако не дают целостного представления о закономерностях рецидивирования заболевания. Комплексное сопоставление клинико-морфологических факторов, особенностей ангиогенеза и молекулярного профиля первичной и рецидивной опухоли представляется обоснованным направлением для уточнения прогноза и индивидуализации лечебной тактики у пациенток с рецидивами рака шейки матки.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме рецидивирования рака шейки матки посвящено значительное число исследований. Установлена связь риска прогрессирования заболевания со стадией опухолевого процесса, состоянием регионарных лимфатических узлов, размерами и другими клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли (Wang H. et al., 2013; Sláma J. et al., 2023; Ma G.F. et al., 2024). Описаны основные варианты и сроки рецидивирования РШМ, показано их различное прогностическое значение (Miccò M. et al., 2022; Ji M. et al., 2023; Bebia V. et al., 2024; Pohanková D. et al., 2025). Вместе с тем большинство существующих прогностических подходов основано преимущественно на клинических и морфологических характеристиках заболевания, тогда как предикторы различных вариантов рецидивирования, в том числе повторного прогрессирования, изучены недостаточно.

Современные возможности системного лечения рецидивного РШМ расширились за счет внедрения антиангиогенной и иммунотерапии (Tewari K.S. et al., 2014; Colombo N. et al., 2021; Tewari K.S. et al., 2022). В связи с этим особое значение приобретает изучение биологических характеристик опухоли, потенциально связанных с ее течением и чувствительностью к различным вариантам системной терапии.

Ангиогенез рассматривается как один из значимых механизмов опухолевой прогрессии при РШМ. Показана взаимосвязь микрососудистой плотности с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом заболевания (Tjalma W. et al., 1998; Hu X. et al., 2018; Klyuchko K.O., Gargin V.V., 2020). Однако имеющиеся исследования преимущественно характеризуют сосудистое русло первичной опухоли. Данные об изменении ангиогенеза при формировании рецидива у одной и той же пациентки ограничены, в связи с чем остается недостаточно изученным вопрос о соответствии ангиогенного профиля рецидивной опухоли характеристикам первичного опухолевого очага.

Значительный объем исследований посвящен молекулярно-биологическим маркерам РШМ. PD-L1 является одним из маркеров, используемых при определении показаний к иммунотерапии рецидивного и метастатического РШМ (Chung H.C. et al., 2019; Colombo N. et al., 2021). Ki-67 и p16 исследуются в качестве диагностических и прогностических маркеров (Pan D. et al., 2015; Tu Y. et al., 2022; Wu J. et al., 2024). Продолжается изучение HER2 и состояния системы репарации неспаренных оснований ДНК как потенциально значимых характеристик опухоли. Вместе с тем данные о совокупных изменениях этих показателей при рецидивировании РШМ немногочисленны.

Перспективным направлением является исследование интегринов – трансмембранных рецепторов, участвующих в клеточной адгезии, взаимодействии опухолевых клеток с внеклеточным матриксом, миграции, инвазии и метастазировании (Takada Y. et al., 2007; Hamidi H., Ivaska J., 2018; Valdembri D., Serini G., 2021). При РШМ показана связь ITGA3 и ITGA5 с опухолевой прогрессией и ангиогенезом (Xu X. et al., 2023; Tan W. et al., 2024; Zhou L. et al., 2025). Однако их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками

заболевания и возможное значение в оценке риска рецидивирования требуют дальнейшего изучения.

Отдельной клинической проблемой остается морфологическая диагностика патологических процессов цервикального канала. Существующие методы эндоцервикального забора материала имеют определенные ограничения (Mitric C. et al., 2023), тогда как полноценная морфологическая верификация имеет принципиальное значение для определения характера патологического процесса и выбора объема последующего хирургического лечения.

Таким образом, несмотря на значительный объем накопленных данных, сохраняется ряд нерешенных вопросов, связанных с прогнозированием различных вариантов рецидивирования РШМ, изменением сосудистого русла и молекулярного профиля опухоли при прогрессировании заболевания, а также клиническим значением экспрессии интегринов. Комплексная оценка клинико-морфологических и биологических характеристик первичной и рецидивной опухоли представляет собой перспективное направление для индивидуализации прогноза и лечебной тактики у пациенток с рецидивами рака шейки матки.

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 и практическая 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 определяется возможностью использования полученных результатов для совершенствования диагностики, прогнозирования и выбора лечебной тактики у пациенток с рецидивами рака шейки матки.

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 27.09.2023 г.

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 в практику.

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), 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) и «Способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки» (№ 2863200 C1, Российская Федерация; заявлен 08.09.2025, опубликован 29.05.2026, Бюл. № 16).

Личное участие автора в получении результатов

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в формате двухэтапного клинико-морфологического исследования, включавшего ретроспективный и проспективный этапы.

На первом этапе проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включившее 100 пациенток с рецидивами рака шейки матки (РШМ), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 2010 по 2023 гг. В рамках ретроспективного этапа анализировали непосредственную эффективность лечения первого рецидива, отдалённые результаты лечения, общую и безрецидивную выживаемость, а также клинико-морфологические предикторы развития различных вариантов рецидивирования и летального исхода.

На втором этапе проведено проспективное многоцентровое наблюдательное когортное исследование, включившее 296 пациенток с РШМ, проходивших лечение и наблюдение в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере, Городской клинической больнице № 1 г. Новосибирска, Сибирском центре онкологии и гинекологии ООО «Ависмед» и ООО «Здоровье» в период с 2022 по 2026 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

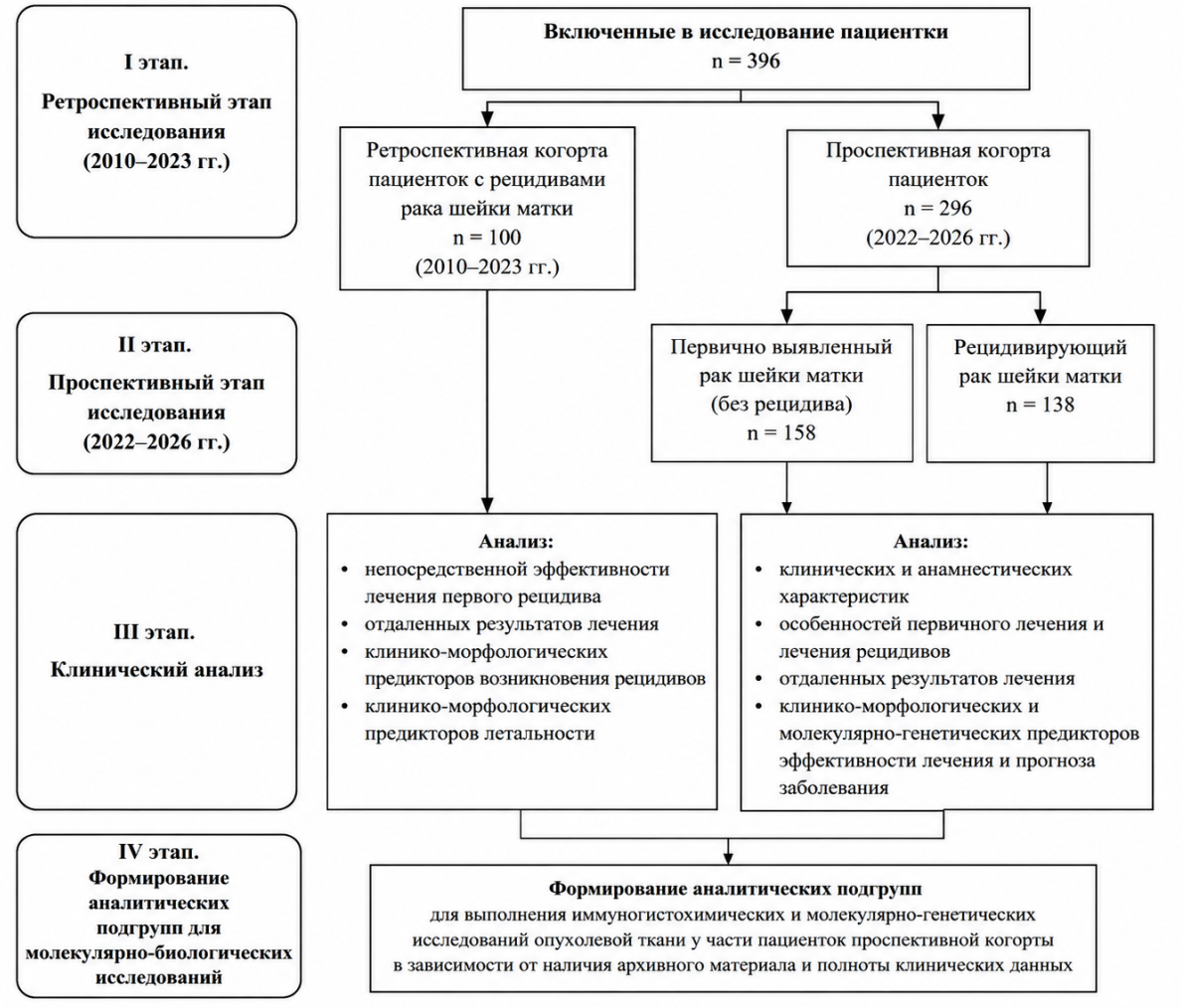


Рисунок 1 – Дизайн исследования и формирование исследуемых групп.

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 когорту вошли 158 пациенток с первично выявленным РШМ без признаков рецидивирования и 138 пациенток с рецидивирующим течением заболевания. В ходе проспективного этапа оценивали клинические и анамнестические характеристики пациенток, особенности первичного лечения и лечения рецидивов, отдалённые результаты лечения, а также клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли.

Первичной конечной точкой клинической части исследования являлась общая выживаемость. В качестве вторичных конечных точек оценивали безрецидивную выживаемость, время до развития первого рецидива, характер и локализацию рецидивного процесса, развитие повторного прогрессирования, летальный исход и результаты лечения рецидива. В проспективной когорте зарегистрировано 138 случаев первого рецидива и 83 летальных исхода; среди 138 пациенток с рецидивирующим течением заболевания повторное прогрессирование выявлено у 41 пациентки.

В проспективный этап включали пациенток в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным диагнозом РШМ I-IV стадий. Для группы пациенток с рецидивирующим течением заболевания обязательным являлось наличие рецидива и/или отдалённых метастазов РШМ, подтверждённых морфологически либо, при невозможности получения морфологического материала, на основании данных комплексного клинико-инструментального обследования. Обязательным условием являлось наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись возраст менее 18 лет, отсутствие морфологической верификации первичного РШМ, недостаточность исходных клинических данных, невозможность достоверной верификации рецидивного процесса и отказ от участия в исследовании. Критериями исключения после включения являлись отзыв информированного добровольного согласия, выявление несоответствия критериям включения и обстоятельств, не позволяющих достоверно оценить основные клинические исходы.

Для выполнения отдельных задач исследования из проспективной когорты сформированы аналитические подгруппы (рисунок 2).



Рисунок 2 – Схема формирования аналитических подгрупп
и методов молекулярно-биологического исследования

Морфометрическое исследование ангиогенеза с иммуногистохимической оценкой CD34 выполнено в 45 образцах первичных и 24 образцах рецидивных опухолей РШМ. Исследование экспрессии генов интегринов ITGA3 и ITGA5 методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проведено в 45 образцах первичных опухолей. Для расширенного иммуногистохимического профилирования сформирована группа из 30 пациенток, включавшая 24 пациентки с рецидивирующим течением заболевания и 6 пациенток без признаков рецидивирования; оценивали экспрессию Ki-67, p16, PD-L1, HER2 и белков системы репарации неспаренных оснований ДНК MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Характеристика исследуемого материала

Ретроспективная группа включала 100 пациенток с рецидивами РШМ. Медиана возраста составила 43 [36; 52,25] года. Плоскоклеточный рак диагностирован у 90 (90,0%) пациенток, аденокарцинома – у 10 (10,0%). Экзофитная форма роста первичной опухоли выявлена у 33 (33,0%) пациенток, эндофитная – у 32 (32,0%), смешанная – у 35 (35,0%). В соответствии с классификацией FIGO (2018) стадия 0 установлена у 2 (2,0%) пациенток, I стадия – у 18 (18,0%), II – у 36 (36,0%), III – у 43 (43,0%), IV – у 1 (1,0%).

Проспективная группа включала 296 пациенток: 158 с первичным РШМ без признаков рецидивирования и 138 с рецидивирующим течением заболевания. Медиана возраста составила соответственно 46 [38; 55] и 43 [37; 53] года. В обеих группах преобладал плоскоклеточный гистологический тип опухоли – 142 (89,9%) и 125 (90,6%) наблюдений соответственно; аденокарцинома диагностирована у 16 (10,1%) и 13 (9,4%) пациенток соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – 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)

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)

Продолжение таблицы 1

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 (%)
I	–	–	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, гистологическому типу опухоли и наличию лимфоваскулярной инвазии. В группе пациенток с рецидивирующим течением отмечалась большая распространённость первичного опухолевого процесса: установлены статистически значимые различия по стадии заболевания, категории Т и состоянию регионарных лимфатических узлов ($p<0,001$).

Методы лечения и оценка результатов

Методы лечения рецидивов РШМ анализировали раздельно на ретроспективном и проспективном этапах. В ретроспективной группе анализ лечения первого рецидива проведён у 100 пациенток; второй рецидив зарегистрирован у 18 пациенток. В проспективной группе первый рецидив анализировали у 138 пациенток; повторное прогрессирование в процессе наблюдения развилось у 41 пациентки.

Выбор метода лечения определялся локализацией и распространённостью рецидивного процесса, характером предшествующего противоопухолевого лечения, возможностью радикального локального воздействия и соматическим статусом пациентки. Применялись лучевые и химиолучевые методы, системная противоопухолевая лекарственная терапия и хирургическое лечение.

Лучевое лечение включало стереотаксическую лучевую терапию, дистанционную и внутриполостную лучевую терапию, а также стереотаксическую радиохирургию. Химиолучевую терапию применяли преимущественно у пациенток с местными рецидивами, ранее не получавших лучевую терапию на область малого таза.

Системная противоопухолевая терапия включала платиносодержащие режимы: паклитаксел в дозе 135-175 мг/м² в сочетании с цисплатином 50 мг/м² или карбоплатином AUC 5-6 с интервалом 21 день. Бевацизумаб применяли в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 21 день. Иммунотерапию проводили пембролизумабом в дозе 200 мг внутривенно один раз в 3 недели с учётом молекулярно-биологического профиля опухоли, в том числе экспрессии PD-L1. В единичном наблюдении применялся ленватиниб; ввиду малого числа наблюдений данный вариант терапии отдельно не анализировался.

Хирургическое лечение выполняли у пациенток с локализованными формами рецидива при возможности радикального удаления опухоли. Объём вмешательства определялся локализацией и распространённостью рецидивного процесса, характером ранее проведённого лечения и вовлечением смежных органов. Выполнялись расширенная тотальная гистерэктомия по PIVER IV, экзентерация органов малого таза, удаление локального рецидива; у отдельных пациенток с микроинвазивным рецидивом РШМ стадии IA1 после ранее проведённого органосохраняющего лечения выполнялась повторная конизация шейки матки.

Непосредственный противоопухолевый эффект оценивали на основании клинических данных и результатов лучевой визуализации (МРТ органов малого таза, КТ, ПЭТ-КТ по показаниям) в соответствии с критериями RECIST 1.1. Оценивали полный ответ, частичный ответ, стабилизацию заболевания и прогрессирование опухолевого процесса. Дополнительно по показаниям выполняли остеосцинтиграфию и определяли уровень опухолевого маркера SCC в сыворотке крови.

Динамическое наблюдение пациенток после завершения лечения проводили каждые 3 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев на третьем и четвёртом году наблюдения, далее – ежегодно.

Морфологические и молекулярно-генетические методы исследования

Морфологическое исследование опухолевой ткани проводили методом световой микроскопии. Для углублённой оценки биологических характеристик опухоли применяли иммуногистохимические, морфометрические и молекулярно-генетические методы (таблица 2).

Таблица 2 – 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

Исследование ангиогенеза выполнено в 45 образцах первичных и 24 образцах рецидивных опухолей РШМ. Для визуализации эндотелия сосудов проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к CD34. Морфометрический анализ выполняли в участках максимальной васкуляризации («hot spots»). Определяли относительную плотность CD34-позитивных сосудистых структур и численную плотность микрососудов с пересчётом на единицу площади опухолевой ткани. Полученные показатели использовали для сравнительной оценки сосудистой плотности первичных и рецидивных опухолей.

Экспрессию генов интегринов ITGA3 и ITGA5 исследовали методом количественной ПЦР в режиме реального времени в 45 образцах первичных опухолей РШМ. После выделения тотальной РНК проводили обратную транскрипцию и количественную ПЦР.

В качестве референсных генов использовали GAPDH и EEF1A1. Относительный уровень экспрессии исследуемых генов рассчитывали методом 2^-ΔΔCt.

Расширенное иммуногистохимическое исследование выполнено у 30 пациенток, включая 24 пациентки с рецидивирующим течением заболевания и 6 пациенток без признаков рецидивирования. Исследование проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани толщиной 4-5 мкм с использованием стандартной непрямой иммунопероксидазной методики и системы визуализации DAB.

Пролиферативную активность опухоли оценивали по экспрессии Ki-67 с расчётом индекса как доли позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток. Экспрессию p16 оценивали по доле опухолевых клеток с ядерно-цитоплазматическим окрашиванием; положительной считали экспрессию при окрашивании ≥10% опухолевых клеток.

Экспрессию HER2 оценивали полуколичественным иммуногистохимическим методом по интенсивности мембранного окрашивания опухолевых клеток с использованием градации 0, 1+, 2+ и 3+.

Для определения состояния системы репарации неспаренных оснований ДНК проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Сохранённую ядерную экспрессию всех исследуемых белков расценивали как MMR-профицитный статус (pMMR); утрату экспрессии одного или нескольких белков при наличии положительного внутреннего контроля – как MMR-дефицитный статус (dMMR).

Экспрессию PD-L1 определяли иммуногистохимическим методом с использованием диагностического набора Ventana PD-L1 (SP263) Assay. Результаты оценивали по комбинированному положительному показателю (Combined Positive Score, CPS), рассчитываемому как отношение количества PD-L1-позитивных опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов к общему числу опухолевых клеток с последующим умножением на 100. PD-L1-позитивным считали статус опухоли при CPS ≥1.

Метод эндоцервикальной резекции

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.

Полученный материал позволяет провести морфологическую верификацию патологического процесса, оценить его распространённость и состояние краёв резекции для последующего определения объёма хирургического лечения. Разработки защищены патентом РФ № 234202 «Эндоцервикальный резектор» и патентом РФ № 2852537 «Способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки».

Статистическая обработка данных

Основными конечными точками исследования являлись общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, развитие первого и повторного рецидива, а также летальный исход. Общую выживаемость определяли как интервал от даты окончания первичного лечения до даты смерти от любой причины или последнего наблюдения. Безрецидивную выживаемость определяли как интервал от даты окончания первичного лечения до даты верификации первого рецидива. Наблюдения пациенток без события цензурировали на дату последнего контакта.

Распределение непрерывных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные показатели представляли в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Для сравнения независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни, для анализа категориальных признаков – критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера в зависимости от ожидаемых частот.

Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера. Различия между кривыми выживаемости оценивали с использованием log-rank-теста и критерия Бреслоу. Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития рецидива и летального исхода, применяли

регрессионный анализ с расчётом отношения рисков (HR) и 95% доверительных интервалов. Для оценки независимого вклада клинико-морфологических признаков использовали многофакторное математическое моделирование. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-морфологическая характеристика пациенток и отдалённые результаты лечения

Анализ отдалённых результатов лечения показал существенное негативное влияние рецидива на прогноз заболевания. В ретроспективной группе пятилетняя общая выживаемость пациенток с рецидивами рака шейки матки составила 52,0%, тогда как в проспективной группе данный показатель достигал 59,2%. При сравнении пациенток с рецидивом и без рецидива общая выживаемость за весь период наблюдения составила 17,6% и 86,4% соответственно ($p<0,001$), что подтверждает крайне неблагоприятное прогностическое значение развития рецидива заболевания (рисунок 3).

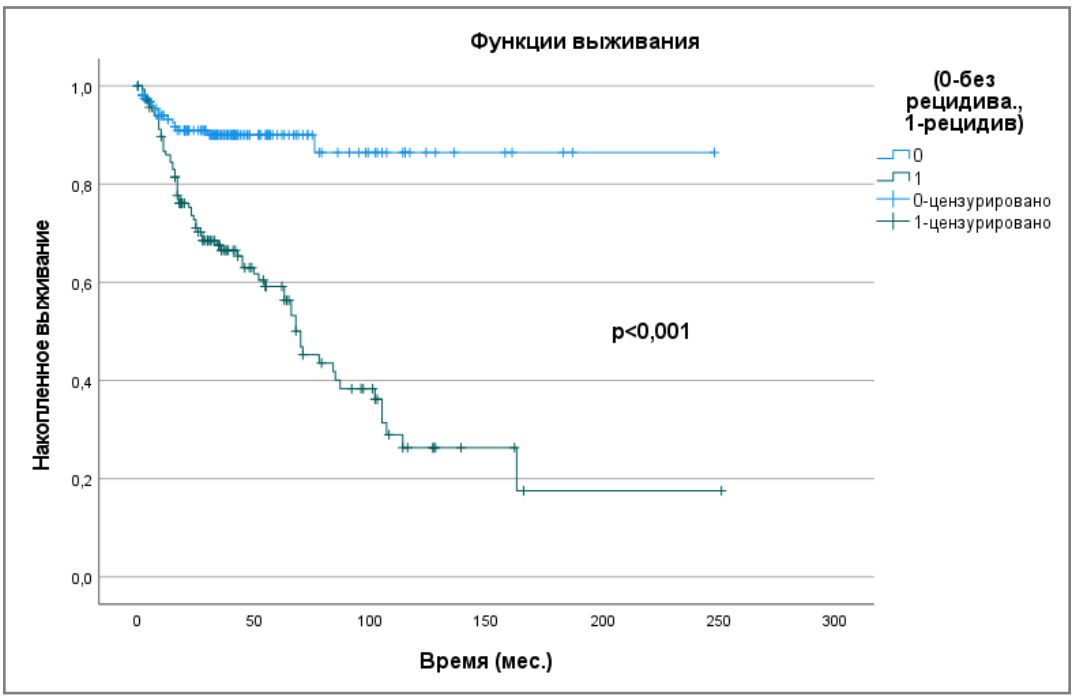


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациенток проспективной группы (n=296) в зависимости от наличия рецидива заболевания

Анализ безрецидивной выживаемости показал, что 21,7% всех рецидивов развивались в течение первого года после завершения первичного лечения. В течение пяти лет наблюдения рецидивирование было зарегистрировано у 51,7% пациенток. Полученные данные свидетельствуют о сохранении высокого риска прогрессирования заболевания на протяжении длительного периода наблюдения и обосновывают необходимость активного диспансерного контроля данной категории больных.

Структура рецидивов характеризовалась выраженной неоднородностью. Наиболее часто встречались местные формы прогрессирования, составившие 48,6% всех наблюдений. Локорегионарные рецидивы были представлены преимущественно поражением тазовых и парааортальных лимфатических узлов, тогда как отдалённое прогрессирование включало как лимфогенные, так и гематогенные варианты метастатического распространения. Полученные результаты подтверждают клиническую неоднородность рецидивного рака шейки матки и необходимость дифференцированного подхода к прогнозированию и выбору лечебной тактики.

Клинико-морфологические предикторы различных вариантов рецидивирования и повторного прогрессирования

Рецидивы РШМ характеризовались выраженной клинической неоднородностью. В проспективной группе центральный рецидив выявлен у 34,8% пациенток, рецидив в культе влагалища – у 10,1%, во влагалище – у 3,6%. Среди локорегионарных вариантов прогрессирования поражение парааортальных лимфатических узлов отмечено в 18,8%, подвздошных лимфатических узлов – в 10,1% наблюдений. Наряду с местными и локорегионарными вариантами регистрировались отдалённые и множественные формы прогрессирования.

Анализ клинико-морфологических факторов показал, что местные, локорегионарные и отдалённые рецидивы характеризовались различными предикторами развития, что свидетельствует о неоднородности клинических сценариев прогрессирования РШМ.

По данным многофакторного анализа 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%). Медиана времени, свободного от повторного рецидива, составила 72,0 месяца (95% ДИ 18,9-125,1), однолетняя вторичная безрецидивная выживаемость – 75,6%.

При многофакторном анализе независимым фактором риска повторного рецидивирования 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). Эндофитная (ОР=0,173; 95% ДИ 0,059-0,506; p=0,001) и смешанная (ОР=0,112; 95% ДИ 0,030-0,420; p=0,001) формы роста первичной опухоли также ассоциировались со снижением риска повторного рецидива.

Полученные результаты свидетельствуют о различиях факторов, определяющих развитие первого и повторного прогрессирования РШМ, и подтверждают клиническую неоднородность различных вариантов рецидивирования заболевания.

Ангиогенные особенности рецидивного рака шейки матки

Исследование ангиогенеза выполнено в 45 образцах первичных и 24 образцах рецидивных опухолей РШМ.

При сравнении первичных и рецидивных опухолей относительное содержание CD34-позитивных сосудов в рецидивной опухоли было выше в 2,1 раза, абсолютная сосудистая плотность – в 4,6 раза. Вместе с тем различия показателей васкуляризации между первичными и рецидивными опухолями не достигали статистической значимости ($p>0,05$).

При индивидуальном сопоставлении первичной и рецидивной опухоли изменения сосудистой плотности носили разнонаправленный характер: у части пациенток отмечалось увеличение васкуляризации рецидивного очага, у других – её снижение.

Статистически значимых взаимосвязей показателей васкуляризации со стадией заболевания, возрастом пациенток, лимфогенным метастазированием и продолжительностью безрецидивного периода не выявлено ($p>0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют об индивидуальном характере перестройки сосудистого микроокружения при рецидивировании РШМ. Выраженная вариабельность ангиогенеза и отсутствие статистически значимых различий не позволяют рассматривать показатели CD34 в качестве самостоятельных прогностических маркеров.

Экспрессия генов интегринов ITGA3 и ITGA5

Экспрессия генов ITGA3 и ITGA5 исследована методом количественной полимеразной цепной реакции в 45 образцах первичных опухолей РШМ.

Установлено, что 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 соответственно (для обоих генов p<0,001).

При размере первичной опухоли ≥2 см медиана относительной экспрессии ITGA3 составила 2,32 против 1,10 при опухоли <2 см (p=0,005), ITGA5 – 2,77 против 1,17 соответственно (p=0,0086).

При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов медиана относительной экспрессии ITGA3 составила 2,40 против 1,62 при N0 (p=0,015), ITGA5 – 3,06 против 1,76 соответственно (p=0,0015) (таблица 3).

Таблица 3 – Ассоциация уровней экспрессии генов *ITGA3* и *ITGA5* с клинико-морфологическими 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)	

Таким образом, повышенная экспрессия ITGA3 и ITGA5 была ассоциирована с распространёнными стадиями заболевания, большим размером первичной опухоли и наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Иммуногистохимический профиль первичной и рецидивной опухоли рака шейки матки

Расширенное иммуногистохимическое исследование выполнено у 30 пациенток, включая 24 пациентки с рецидивирующим течением заболевания и 6 пациенток без признаков рецидивирования.

Для оценки молекулярных изменений при прогрессировании заболевания проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии Ki-67, p16, PD-L1, HER2 и белков системы репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) в первичных и рецидивных опухолях.

В группе пациенток с рецидивирующим течением медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 33,5% в первичной и 44,0% в рецидивной опухоли. При анализе парных образцов повышение Ki-67 выявлено у 15 из 24 пациенток (62,5%), снижение – у 7 (29,2%), отсутствие изменений – у 2 (8,3%).

В отличие от Ki-67, экспрессия p16 характеризовалась большей стабильностью: сопоставимый статус первичной и рецидивной опухоли сохранялся у 23 из 24 пациенток (95,8%).

Экспрессия PD-L1 характеризовалась выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Среди пациенток с рецидивирующим РШМ отрицательная экспрессия PD-L1 (CPS=0) выявлена у 5 из 24 пациенток (20,8%), CPS 1–10 – у 16 из 24 (66,7%), CPS>10 – у

3 из 24 (12,5%). При сравнении пациенток с рецидивирующим и безрецидивным течением заболевания статистически значимых различий по уровню экспрессии PD-L1 не выявлено (p>0,05) (таблица 4).

Таблица 4 – 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

Гиперэкспрессия HER2 в исследованных образцах не выявлена. При иммуногистохимическом исследовании белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 у всех 24 пациенток с рецидивирующим РШМ сохранялась ядерная экспрессия всех четырёх белков, что соответствовало микросателлитно-стабильному фенотипу (pMMR/MSS). Случаев дефицита системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) не зарегистрировано.

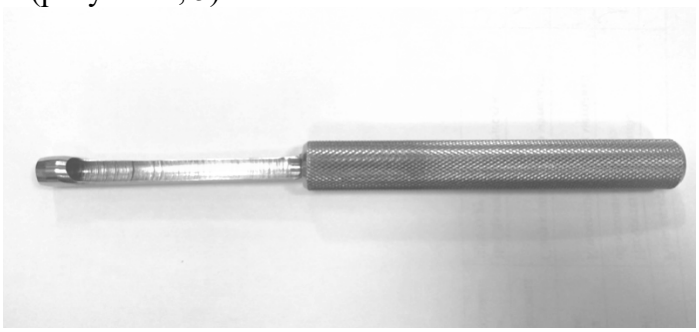
Таким образом, рецидивирование РШМ характеризовалось неодинаковой динамикой отдельных компонентов молекулярного фенотипа опухоли: наиболее выраженные изменения отмечались для пролиферативной активности Ki-67 при относительной стабильности p16 и выраженной межиндивидуальной вариабельности PD-L1.

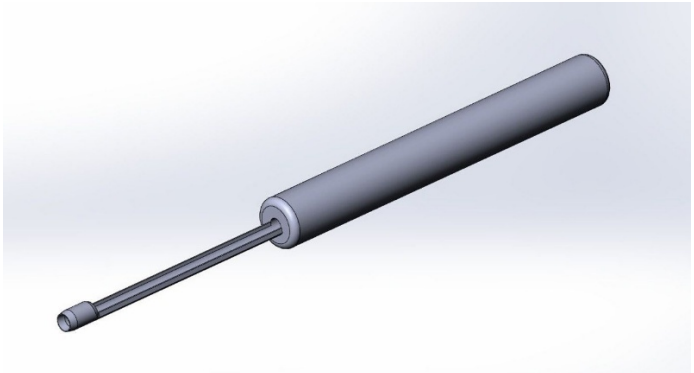
Разработка способа эндоцервикальной резекции для диагностики рецидивов рака шейки матки

Для уточняющей морфологической диагностики патологических процессов цервикального канала разработаны способ эндоцервикальной резекции (патент РФ № 2852537) и оригинальный эндоцервикальный резектор (патент РФ № 234202).

Разработанный способ предусматривает циркулярное удаление слизистой оболочки цервикального канала с сохранением архитектоники полученного материала. Применение оригинального резектора обеспечивает получение ориентированного материала из цервикального канала для морфологической верификации патологического процесса, оценки его распространённости и состояния краёв резекции с последующим определением объёма хирургического лечения (рисунки 4, 5).

А





Б

А – фотография инструмента; Б – трёхмерная модель.

Рисунок 4 – Конструкция эндоцервикального резектора, разработанного для получения морфологического материала из цервикального канала

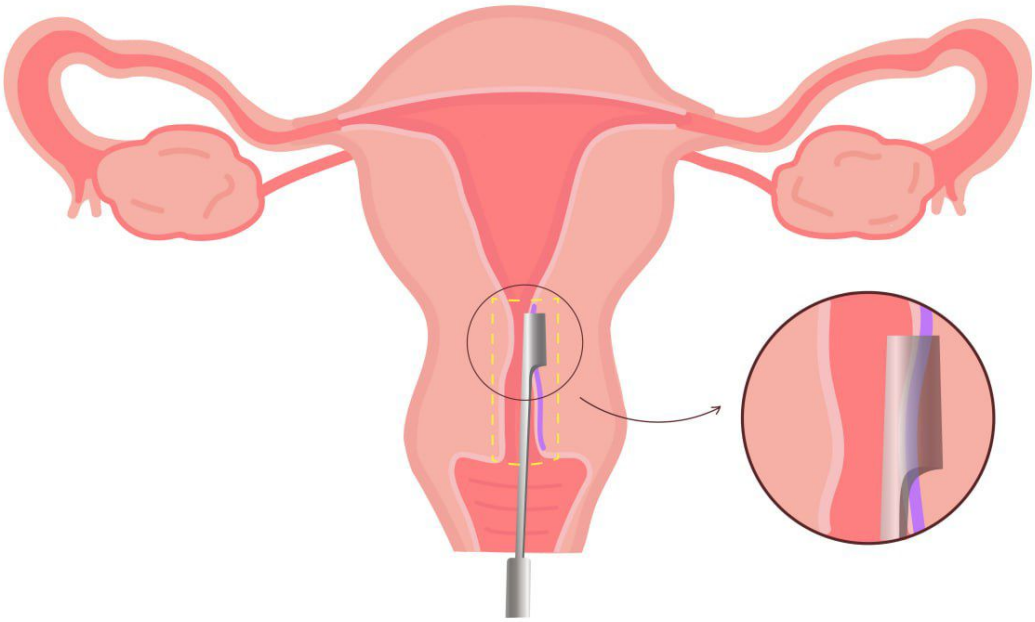


Рисунок 5 – Эндоцервикальный резектор и схема расположения рабочей части инструмента в цервикальном канале

Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с рецидивами рака шейки матки

На основании совокупности полученных 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 (рисунок 6).

При выявлении рецидива проводится оценка его локализации и распространённости, количества очагов, наличия олигометастатического процесса, возможности радикального локального контроля и повторного облучения. При возможности локального воздействия рассматривается хирургическое или лучевое лечение; при невозможности локального контроля определяется тактика системной противоопухолевой терапии.

Выявленная вариабельность сосудистого и молекулярного профиля первичной и рецидивной опухоли обосновывает целесообразность исследования актуального опухолевого материала при рецидивировании заболевания.

На основании выявленной индивидуальной динамики ангиогенеза разработан способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии при рецидивах РШМ. 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 эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки».

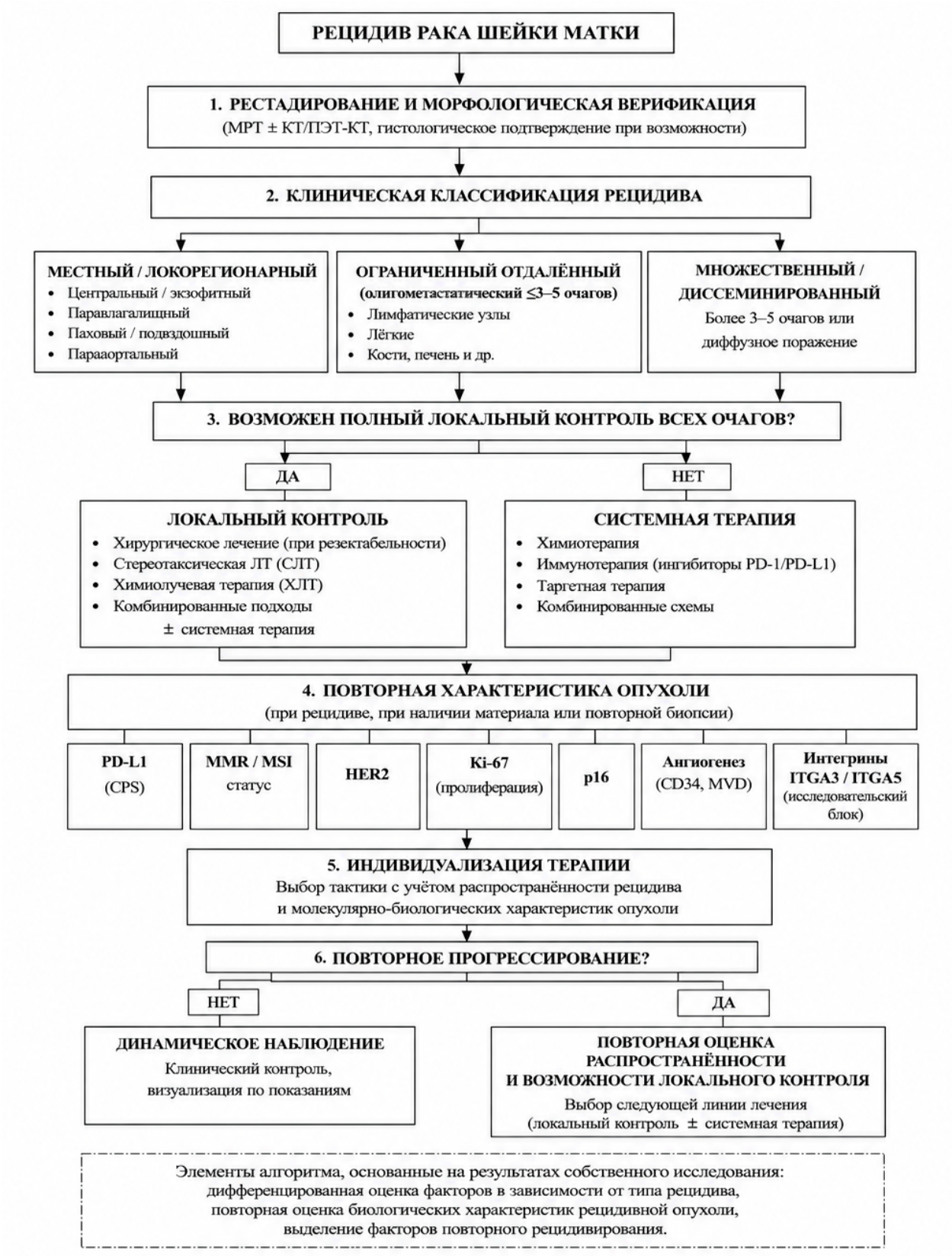


Рисунок 6 – Риск-адаптированный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим раком шейки матки, разработанный с учетом результатов собственного исследования

Таким образом, проведённое исследование продемонстрировало клиническую и биологическую гетерогенность рецидивирующего РШМ. Установлены клинико-морфологические предикторы первого и повторного рецидивирования, показан индивидуальный характер изменений сосудистого микроокружения, выявлена взаимосвязь экспрессии интегринов

ITGA3 и ITGA5 с распространённостью опухолевого процесса и определены особенности изменения молекулярного профиля первичной и рецидивной опухоли.

Совокупность полученных результатов послужила основанием для разработки оригинальных диагностических и прогностических решений и лечебно-диагностического алгоритма, предусматривающего оценку клинического сценария прогрессирования, возможности локального лечения и биологических характеристик опухоли с целью индивидуализации тактики ведения пациенток с рецидивирующим РШМ.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Патент № 234202U1 Российская Федерация. МПК A61B 17/42. Эндоцервикальный резектор: патент на полезную модель : № 2024123456 : заявл. 06.12.2024 : опубл. 22.05.2025 / Макиян З.Н., Адамян Л.В., Шумейкина А.О., Красильников С.Э.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». – Бюл. № 14.**
2. **Патент № 2852537 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/42, A61B 17/32. Способ эндоцервикальной резекции при интраэпителиальной неоплазии шейки матки : заявл. 14.03.2025 : опубл. 09.12.2025 / Макиян З.Н., Адамян Л.В., Красильников С.Э., Шумейкина А.О.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». – Бюл. № 34. – EDN LNXGKE.**
3. **Патент № 2863200 C1 Российская Федерация, Способ прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии рецидивов рака шейки матки : заявл. 08.09.2025 : опубл. 29.05.2026 / Шумейкина А.О., Красильников С.Э., Майбородин И.В., Гуляева Л.Ф., Макиян З.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». – Бюл. № 16.**
4. Шумейкина, А.О. Многолетний опыт лечения рецидивов рака шейки матки / А.О. Шумейкина, Е.А. Самойлова, К.В. Вавилов, С.Э. Красильников, Н.М. Пасман // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 85. – https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-2-85.
5. Шумейкина, А.О. Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака шейки матки / А.О. Шумейкина, С.Э. Красильников, Б.В. Шеплев, И.В. Качесов, И.В. Майбородин // Антибиотики и Химиотерапия. – 2025. – Т. 70, № 3-4. – С. 94-104. – https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-94-104.
6. **Шумейкина, А.О. Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак *in situ*): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики / А.О. Шумейкина, А.Г. Кедрова, Е.А. Жданова, А.В. Тархов, С.Э. Красильников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 106-115. – https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115.**
7. Шумейкина, А.О. Хирургическое лечение рецидивов рака шейки матки (обзор литературы) / А.О. Шумейкина, М.А. Костромина, С.Э. Красильников [и др.] // Онкогинекология. – 2025. – Т. 55, № 3. – С. 31-40.
8. **Шумейкина, А.О. Гетерогенность ангиогенеза при рецидивах рака шейки матки и ее значение для выбора антиангиогенной или иммунной терапии / А.О. Шумейкина, И.В. Майбородин, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова, И.В. Качесов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2026. – Т. 22, № 1. – С. 93-103. – doi: 10.17650/1994-4098-2026-22-1-93-103.**
9. **Shumeikina, A.O. Modern Opportunities of Stereotaxic Radiation Therapy in the Treatment of Recurrent Cervical Cancer (Cc) / A.O. Shumeikina, S.E. Krasilnikov, A.L.**

Chernyshova, A.G. Kedrova, E.A. Samoilova // J. Oncology. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 1091. – https://doi.org/10.52768/2692-563X/1091.

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-MPT – 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)