

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТА ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

**А. Л. Чернышова¹, Л. А. Коломиец^{1,2}, Ю. М. Трущук¹, О. С. Диль¹, В. И. Чернов^{1,3},
Е. С. Марченко⁴, Т. Л. Чекалкин⁴, В. А. Антипов⁵, С. Э. Красильников⁶**

¹ Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

⁴ НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы

⁵ Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России

Цель исследования. Показать эффективность новой технологии, разработанной в отделении гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, при проведении радикального органосохраняющего хирургического вмешательства при инвазивном раке шейки матки у больных репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включена 101 пациентка репродуктивного возраста (32,9±5,4 года) с морфологически верифицированным диагнозом инвазивного РШМ (стадии IA1-IB3). Всем больным была выполнена органосохраняющая операция, радикальная трахелэктомия. Для укрепления маточно-влагалищного анастомоза использовался сетчатый имплантат с памятью формы, сплетенный в виде чулка из сверхэластичной никелид-титановой нити, с последующей фиксацией отдельными швами по периметру. Сетчатый имплантат изготавливался из сверхэластичных тонких никелид титановых нитей диаметром 60–40 мкм на станке для металлотрикотажки.

Результаты. Описаны результаты разработки и внедрения методики применения имплантата с памятью формы из никелида титана при радикальной трахелэктомии с целью формирования запирающего аппарата и укрепления зоны анастомоза у больных репродуктивного возраста. Преимущество применения данного имплантата состоит в его уникальных физико-химических свойствах — хорошей интеграции в окружающие ткани и максимальная функциональная эффективность при данных видах операций.

Заключение. Применение данной методики показало достаточно хорошие результаты при вынашивании беременности и удовлетворительные репродуктивные результаты.

Ключевые слова: радикальная трахелэктомия, органосохраняющее лечение, лапароскопия, лапаротомия, рак шейки матки, имплантат, никелид титана.

THE USE OF NICKEL TITANIUM IMPLANTS IN RADICAL TRACHELECTOMY IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH INVASIVE CERVICAL CANCER

**A. L. Chernyshova¹, L. A. Kolomiets^{1,2}, Yu.M. Trushchyuk¹, O. S. Dil¹, V. I. Chernov^{1,3},
E. S. Marchenko⁴, T. L. Chekalkin⁴, V. A. Antipov⁵, S. E. Krasilnikov⁶**

¹ Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk Polytechnic University”, Tomsk

⁴ Scientific Research Institute of Medical Materials and Shape Memory Implants, Tomsk

⁵ City Clinical Hospital № 24 of Moscow Department of Healthcare, Moscow;

⁶ Federal State Budgetary Institution “Academician E. N. Meshalkin National Medical Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk

Objective of the study is to demonstrate the effectiveness of the novel technology developed at the Department of Gynecology of Scientific Research Institute of Oncology of Tomsk National Research Medical Center, used in radical organ-preservation surgical intervention for invasive cervical cancer in patients of reproductive age.

Materials and methods. The study comprised 101 patients of reproductive age ($32,9 \pm 5,4$ years) with morphologically verified diagnosis of invasive cervical cancer (stages IA1-IB3). All patients underwent organ-preserving surgery — radical trachelectomy. A shape memory mesh implant woven in the form of a stocking of superelastic nickel-titanium wire with subsequent fixation by individual sutures around the perimeter was used for uterine closure and the reinforcement of uterovaginal anastomosis. A mesh implant was made of superelastic thin nickel-titanium wires with a diameter of 60–40 μm on wire knitting machines.

Results. The paper describes the results of development and introduction of the technique based on the use of shape memory implant made of nickel-titanium in radical trachelectomy in order to perform uterine closure and to reinforce anastomosis site in patients of reproductive age. The advantage of the use of this type of implant lies in its unique physical and chemical properties — good integration with surrounding tissues and maximum functional efficiency in these types of surgical procedures.

Conclusion. The use of this technique provided positive outcomes in the course of pregnancy and satisfactory reproductive results.

Keywords: radical trachelectomy, organ-preservation treatment, laparoscopy, laparotomy, cervical cancer, implant, nickel-titanium.

Введение

Ежегодно диагностируется более 15 тысяч новых случаев рака шейки матки. Стандартизированный показатель составляет 15,1 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости с 2000 по 2020 г. составил 24,47 %. Рак шейки матки (РШМ) занимает пятое место (5,3 %) в общей структуре онкологической патологии у женщин и первое место (21,9 %) в возрастной категории от 15 до 39 лет [1]. При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет; особенно заметно повышение заболеваемости РШМ в группе женщин до 29 лет, составляющее 2,1 % в год. Рак шейки матки I–II стадии выявляется в 60,4 % случаев [2].

Основным методом лечения рака шейки матки является хирургическое лечение. В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие операции, как конизация и ампутация шейки матки, применяемые при начальных формах рака шейки матки; однако, показания к их выполнению ограничены карциномой *in situ* и IA1 стадией при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов. Если при глубине инвазии опухоли в строму до 3 мм обнаруживаются раковые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных

лимфатических узлов (до 15 %). В таких случаях выполняется модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками [3].

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет, в подавляющем большинстве случаев, сохранить жизнь пациентки, однако, приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, ранее не реализовавших репродуктивную функцию [4]. Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста ставят перед онкологами задачу повышения качества жизни за счет проведения органосохраняющего и функционально-щадящего лечения. Поводом для разработки методов лечения начального инвазивного рака шейки матки с сохранением репродуктивной функции явились такие особенности канцерогенеза, как редкое поражение яичников и столь же редкое распространение процесса на тело матки [5].

В настоящее время, согласно последним стандартам (NCCN, 2018), для лечения инвазивного рака шейки матки IA2–IB3 стадии по классификации FIGO, у молодых больных рекомендуется проведение органосохраняющего хирургического лечения, радикальной трахелэктомии, проведение которой возможно как трансабдоминальным, так и лапароскопическим

доступами [6,7]. Оба доступа позволяют проводить операции при размерах опухоли до 6 см, IA2–IB2 стадии FIGO, в отдельных случаях при IB2–IIA стадии при размерах опухоли до 4 см и отсутствии признаков метастазирования. Суть радикальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с окологеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию, а удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию. В зависимости от его результатов, ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При благоприятном результате (отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах) выполняют второй этап радикальной абдоминальной трахелэктомии, — удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища [8, 9].

Одним из актуальных и нерешенных вопросов в настоящее время является необходимость укрепления зоны анастомоза и формирование «запирательного» аппарата для вынашивания последующей беременности в условиях отсутствия шейки матки после хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии. Недостаточность запирательной функции перешейка матки (истмико-цервикальная недостаточность) может привести к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря, что создает условия для его инфицирования. Кроме того, возможно внедрение плодного пузыря в зону анастомоза, что способствует как дальнейшему его расширению и нарастанию угрозы прерывания беременности, так и развитию несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза [10, 11].

В настоящее время на начальных сроках беременности у здоровых женщин, в случае развития истмико-цервикальной недостаточности, общепринятым является метод наложения цир-

кляжа на шейку матки. Разумеется, в случае экстирпации шейки матки, данная операция во всех модификациях неосуществима. Для категории больных раком шейки матки после проведения радикальной трахелэктомии циркуляж на зону анастомоза накладывают обычно в период с 8-й до 17-й недели беременности. Но наложение циркуляжа обычным способом (лавсан, кетгут), по данным многочисленных литературных источников, в достаточно большом количестве случаев приводит к нагноению, прорезыванию и хроническому воспалению в зоне анастомоза. Вместе с тем активно обсуждается возможность профилактики несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза в раннем и позднем послеоперационных периодах, а также непосредственно во время операции. Однако, известные способы наложения циркуляжа на зону анастомоза с использованием в качестве шовного материала лавсана, шелка, капрона, хромированного кетгута нельзя признать эффективными [12, 13].

Применение любого из вышеперечисленных материалов так или иначе создает дополнительные условия для инфицирования и, соответственно, требует назначения антибактериальной терапии. При этом необходимо учитывать возможность неблагоприятного воздействия лекарственных (антибактериальных) средств на плод.

К наиболее частым осложнениям в результате оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности после трахелэктомии с наложением швов относятся: прорезывание тканей зоны анастомоза, образование пролежней с дальнейшим формированием свищей, а также поперечные или круговые разрывы. В доступной литературе отсутствуют источники, где были бы представлены достаточно эффективные варианты укрепления маточно-влагалищного анастомоза с целью профилактики его несостоятельности непосредственно во время радикальной лапароскопической и трансабдоминальной трахелэктомии.

На базе отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, совместно с лабораторией медицинских имплантов с памятью формы Томского Государственного университета,

проведено исследование по применению металлокерамического имплантата с памятью формы из никелида титана с целью формирования запирающего аппарата матки и укрепления зоны анастомоза [14].

Материал и методы

В исследование включена 101 пациентка репродуктивного возраста ($32,9 \pm 5,4$ года) с морфологически верифицированным диагнозом инвазивного РШМ (стадии IA1-IB3); по результатам комплексного обследования у всех пациенток была определена T1a1NxM0 — T2aNxM0 стадия рака шейки матки. Для формирования запирающего аппарата матки и укрепления маточно-влагалищного анастомоза использовался сетчатый имплантат с памятью формы, сплетенный в виде чулка из сверхэластичной никелид-титановой нити с последующей фиксацией отдельными швами по периметру. Сетчатый имплантат изготавливался из сверхэластичных тонких никелид-титановых нитей диаметром 60–40 мкм на станке для металлотрикотажа.

Данная методика прошла доклиническое и клиническое испытания. В настоящее время разработаны и подобраны оптимальные физико-химические параметры для производства имплантата с учетом особенностей окружающих тканей (получены патенты в 2014 г., 2017 г., 2019 г., 2021 г.), в которых отражены свойства и размеры ячеек имплантата по мере развития и усовершенствования методики. Изучены

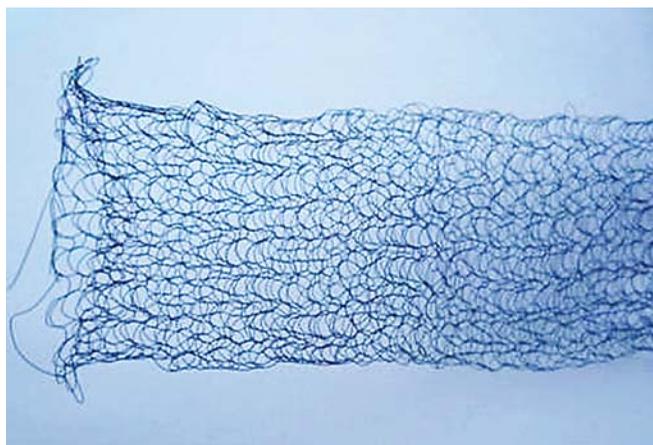


Рис. 1. Имплантат из никелида титана. Диаметр нити чулка 20 мкм, размер ячейки 4–5 мм.

физико-химические свойства и результаты взаимодействия имплантата с окружающими тканями [15].

Методика применяется нами с 2011 г. Для формирования запирающего аппарата матки после радикальной трахелэктомии проводится индивидуальный подбор трикотажа из сверхэластичной металлокерамической проволоки из никелида титана толщиной 40, 60, 90 мкм (рис. 1). Для каждого образца трикотажа получены деформационные диаграммы при двух предельных удлинениях. Получены вязкоупругие и сверхэластичные циклические зависимости усилие-удлинение. Аналогичные диаграммы были получены на образцах ткани животных, которую использовали как ближайший аналог человеческой матки.

Производство тончайшей нити является трудоемким и достаточно дорогим процессом, включающим выплавку цилиндрических слитков сплава диаметром 20 мм и длиной 200 мм в индукционной печи в атмосфере аргона, горячую прокатку, многократное волочение с промежуточными операциями отжига и подготовкой обрабатываемого полуфабриката к последующей деформации на ротационно-ковочной машине. Качество получаемой нити определялось не только исходными свойствами сплава TiNi, но также и динамикой изменения диаметра нити в процессе обработки. Необходимо отметить, что, наряду с изменением геометрической формы и размера заготовки, происходило существенное изменение физико-механических свойств и структуры обрабатываемого сплава на основе TiNi. Это связано с различием деформационного обжатия сплава, проходящего через фильеры (волоки), что приводило к участию фазовых переходов в сложных процессах пластической деформации сплава и особенностях релаксации избыточных напряжений и формированию определенной структуры поверхностного слоя проволоки. При этом особая роль связана с процессами тепловыделения, проявляющимися в сплавах на основе никелида титана при появлении низкотемпературной фазы под действием нагрузки. Появление скрытой теплоты превращения при фазовом переходе в никелиде

титана вносит определенный вклад в режим волочения исходной высокотемпературной фазы никелида титана. При воздействии температурных и механических режимов волочения это необходимо учитывать для оптимизации структуры материала, минимизации количества дефектов и обрывов при изготовлении нитей.

Никелид титановые сетчатые имплантаты существенно отличаются от обычных материалов, широко используемых в медицине. Как и ткани организма, они характеризуются гистерезисным поведением и с запаздыванием реагируют на изменения напряжения и деформации и имеют высокий уровень проницаемости. Установлено соответствие сетчатых никелид титановых имплантатов высокому уровню медико-технических требований, условиям фармакодинамических и противомикробных свойств, дезинфекции, стерилизации и токсикологии. Имплантация сверхтонкого сетчатого эластичного материала из никелида титана (в качестве тканевой матрицы) создает условия гармоничного взаимодействия тканей и имплантируемого материала — имплантата. Такой имплантат способен длительное время функционировать и обеспечивать стабильную регенерацию клеток, создавая надежную фиксацию с тканями организма за счет образования и роста тканей в сетчатых ячейках имплантата. Взаимодействие мягких тканей и имплантата заключается в том, что в сетчатых ячейках имплантата образуется зрелая ткань со структурой, аналогичной исходным тканям. Зарождение и рост мягкой ткани в структуре имплантата происходит одновременно во многих ячейках в виде отдельных ядер (областей), которые затем разрастаются и соединяются в единую тканевую систему, заполняя ячейки имплантата и соединяющие их каналы. Полное формирование ткани в ячейках внутри имплантата происходит в основном к 2–3 месяцам. Данное обстоятельство полностью отражает преимущество использования предлагаемого имплантата по сравнению со стандартными материалами для циркляжа.

Ширина чулка составляет 4 см, длина 10 см. Данные размеры обусловлены анатомией де-

фекта и позволяют сделать не менее одного полного оборота вокруг анастомоза с небольшим перекрытием. Применение имплантата с памятью формы из никелида титана показало достаточно хорошую переносимость и отсутствие пери- и послеоперационных осложнений. Полная эпителизация зоны маточно-влагалищного анастомоза, как правило, наступала в сроке 8–12 недель после операции (рис. 2). Оценка эффективности применения имплантата при УЗИ показала сформированный запирательный аппарат в области нижнего сегмента матки длиной 1,5–3 см. Ни у одной пациентки не был выявлен стеноз внутреннего зева. Целесообразность использования сетчатого имплантата из сверхэластичного никелида титана обусловлена его биомеханическими свойствами: он не рассасывается, срастается с окружающими тканями и обеспечивает устойчивость тканей к избыточной деформации. Применительно к проблеме укрепления маточно-влагалищного анастомоза имплантат берет на себя основную функцию «запирательного» аппарата матки и обеспечивает функциональную опору и устойчивость маточно-влагалищного анастомоза, позволяет зафиксировать маточно-влагалищный анастомоз непосредственно в ходе операции, обеспечивая необходимый «запирательный» эффект.

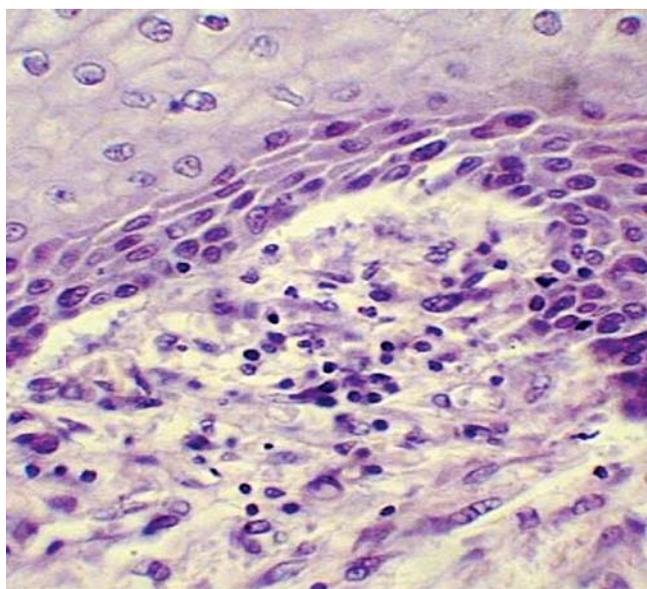


Рис. 2. Эпителизация раневого дефекта через четыре месяца. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 200

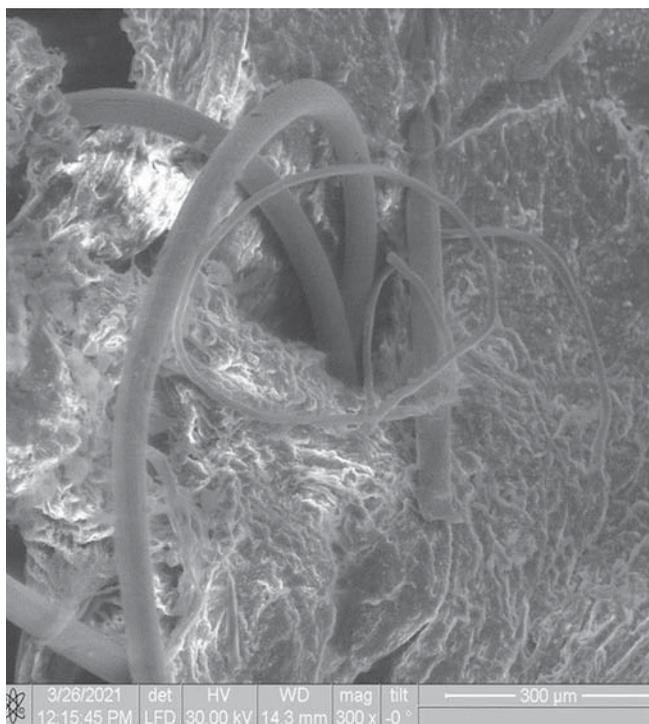


Рис. 3. Электронная микроскопия зоны анастомоза через пять лет после операции, интеграция имплантата в окружающие ткани

Сетка из нити никелида титана с эффектом сверхэластичности участвует во всех деформационных процессах окружающих ее тканей, так как способна многократно возвращаться в исходное состояние, обеспечивая пластичность и надежную прочность сформированного анастомоза, что важно с учетом планируемой беременности у данной категории больных (рис. 3). При этом сетчатый имплантат не мешает срастаться прилегающим друг к другу матке и пузырно-влагалищной фасции, не повреждая их (рис. 4).

Результаты и обсуждение

Всего была пролечена в объеме радикальной трахелэктомии, с использованием разработанной технологии, 101 больная. Было зарегистрировано 29 спонтанных беременностей (28,7%), из них 19 закончились успешным родоразрешением путем операции кесарева сечения в различных сроках (от 29 до 40 недель). В настоящее время 5 пациенток находятся на различных этапах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

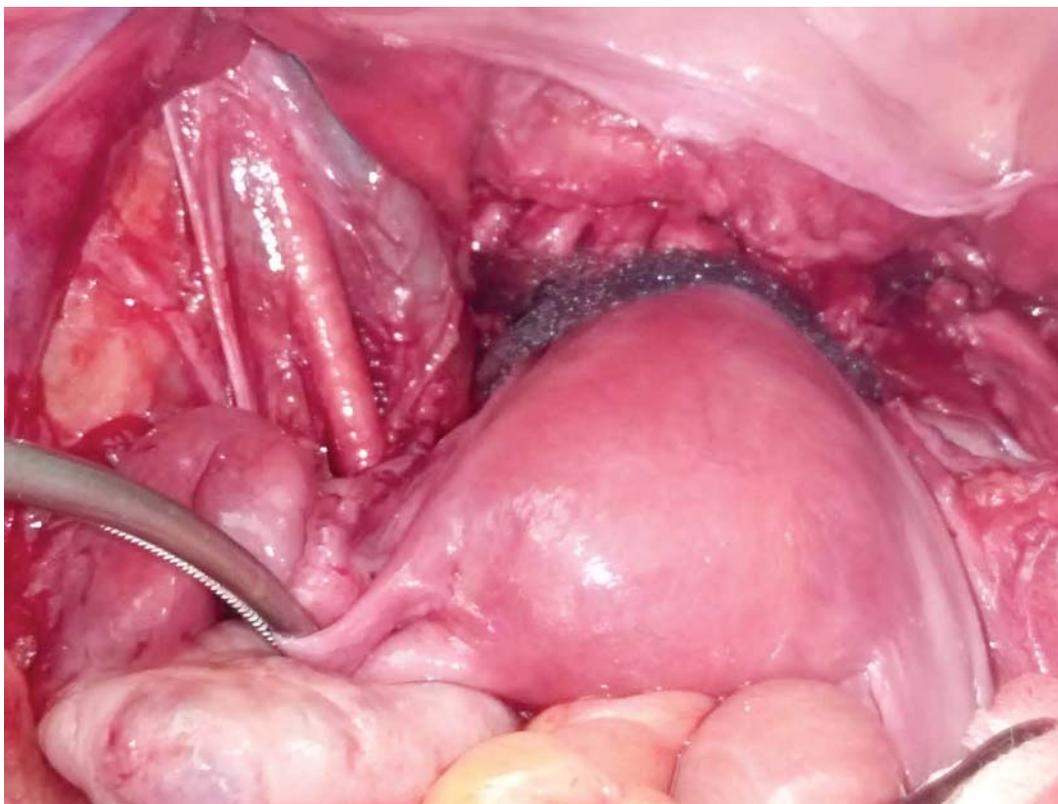


Рис. 4. Вид послеоперационной раны после фиксации имплантата

Кроме того, необходимо отметить, что, по данным литературы, наблюдается достаточно большой процент выкидышей после РТ (до 40 %) вследствие отсутствия шейки матки, тогда как в нашем исследовании выкидыши отмечались лишь в 2-х случаях, что, вероятно, связано с достаточно высокой эффективностью применяемого нами имплантата с памятью формы [16, 17]. Обращает на себя внимание еще одна особенность, выявленная нами в ходе исследования: ни в одном случае не обнаружено стеноза внутреннего зева, что значительно отличается с литературными данными. По результатам ряда исследователей, данное осложнение встречается в 18–32 % [18, 19].

Технология и характер плетения ткани позволяют сохранять исходную структуру, не раслаиваясь и не распускаясь, что делает возможным выкраивать имплантат определенной конфигурации с помощью хирургических ножниц непосредственно во время оперативного вмешательства. Материал, из которого выполняется сетчатый имплантат, никелид титана, обладает рядом преимуществ. Это прежде всего биомеханическая и биохимическая совместимости с живыми тканями организма, высокие эластичные свойства, соответствие капиллярности и смачиваемости структур материала характеристикам тканей, надежность материала, его способность функционировать в организме в условиях знакопеременного воздействия, проницаемость и адгезивность к биологическим тканям и средам, отсутствие опасности развития новых тканей и возможности возникновения опухолевого процесса в условиях проявления имплантатом эластичных

свойств. Сетчатая структура никелида титана является открытой, и появляется возможность наиболее полно использовать свободное пространство имплантата для восстановления тканевых структур. Кроме того, характерной особенностью является возможность стерилизации сетчатых имплантатов из никелида титана автоклавированием. Они стойки к коррозии, не токсичны, не магнитны в биологических средах.

Планируется дальнейшее усовершенствование параметров разработанного имплантата с учетом индивидуальных особенностей в каждом отдельном случае.

Заключение. Анализ результатов собственных исследований и данных литературы позволил сформулировать рекомендации для проведения органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки: применение имплантата из никелида титана с целью формирования запирающего аппарата шейки матки и укрепления зоны анастомоза улучшает качество жизни и результаты вынашивания беременности, обеспечивая необходимый «запирающий» эффект. По данным проведенного клинико-гормонального исследования, можно сделать вывод о том, что лимитированный кровоток в матке после радикальной трахелэктомии (за счет пересечения маточных артерий) не влияет на менструальную, репродуктивную функции и показатели репродуктивного потенциала. Анализ течения беременностей показал целесообразность раннего срока госпитализации в акушерский стационар беременных пациенток после радикальной трахелэктомии в сроке 27+3 недель [20, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaides K. H., Alfirevic Z., Heath V. C., Cicero S., Cacho A. M., Williamson P. R. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. Fetal Medicine Foundation Second Screening Group. *Lancet*. 2004;363: 9424:1849–1853.
2. Zaveri V., Aghajafari F., Amankwah K. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187:4:868–872.
3. Xiang X., Li T.C., Guo Y., Song D., Zhao Y., Xia E. Simplified laparoscopic cervical cerclage after failure of vaginal suture: technique and results of a consecutive series of 100 cases. *J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 201:146–150. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.008>
4. Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T. et al. Fertility-Sparing Surgery Using Knitted TiNi Mesh Implants and Sentinel Lymph Nodes: A 10-Year Experience. *JOURNAL OF INVESTIGATIVE SURGERY* <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1745965>

5. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Гюнтер В. Э., Марченко Е. С. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки. Патент на изобретение RUS 2661077 05.06.2018.
6. Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K., et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017 Apr; 22(2):340–346. DOI: 10.1007/s10147-016-1059-9. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27804040.
7. Salvo G., Pareja R., Ramirez P. T. Minimally invasive radical trachelectomy: Considerations on surgical approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Feb 20:S1521–6934(21)00018–3. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.009. Epub ahead of print. PMID: 33888410.
8. Smith J. R., Boyle D. C., Corless D. J., Ungar L., Lawson A. D. Del Priore Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1997
9. Nezhat C., Roman R. A., Rambhatla A., Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):685–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003. PMID: 32228873.
10. Salvo G., Ramirez P. T., Leitao M., et al. International radical trachelectomy assessment: IRTA study. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Mar;29(3):635–638. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000273. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30765489; PMCID: PMC8215901.
11. Nitecki R., Woodard T., Rauh-Hain J. A. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical, Ovarian, and Endometrial Malignancies. *Obstet Gynecol*. 2020 Dec;136(6):1157–1169. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004163. PMID: 33156194; PMCID: PMC7680432.
12. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Коломиец Л. А., Винтизенко С. И., Бочкарева Н. В., Чернышова А. Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал*. 2010. №1. С. 23–25.
13. Nemejcova K, Kocian R, Kohler C, et al. Central Pathology Review in SENTIX, A Prospective Observational International Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer (ENGOT-CX2). *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 29;12(5):1115. DOI: 10.3390/cancers12051115. PMID: 32365651; PMCID: PMC7281480.
14. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Гюнтер В. Э., Марченко Е. С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. *Вопросы онкологии*. 2017. Т. 63. № 5. С. 743–747.
15. Choi, Y. J.; Moskowitz, J. M.; Myung, S. K.; Lee, Y. R.; Hong, Y. C. Cellular Phone Use and Risk of Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 8079.
16. McCormack M., Gaffney D., Tan D., Bennet K., Chavez-Blanco A., Plante M. The Cervical Cancer Research Network (Gynecologic Cancer InterGroup) roadmap to expand research in low- and middle-income countries. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 May;31(5):775–778. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002422. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632702; PMCID: PMC8108273.
17. Small W., Peltecu G., Puiu A., et al. Cervical cancer in eastern Europe: review and proceedings from the cervical cancer research conference. *Int J Gynecol Cancer* 2020. 10.1136/ijgc-2020-001652. [Epub ahead of print: 29 Oct 2020].
18. Guani B., Dorez M., Magaud L., et al. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL trial. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:447–52. 10.1136/ijgc-2018-000089.
19. Lecuru F. R., McCormack M., Hillemanns P., et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:829–34. 10.1136/ijgc-2019-000332.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology. cervical cancer. version 1.2020, 2020.
21. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8:e191–203. 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

АВТОРЫ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-код: 2522-7513.

Chernyshova Alena L., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Leading Research Associate of the Department of Gynecology, Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Russia, Tomsk, Kooperativniy lane, 5. Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-code: 2522-7513.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5. Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Kolomiets Larisa A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gynecology, Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Russia, Tomsk, Kooperativniy lane, 5. Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Трущук Юлия Михайловна, врач отделения онкологии № 4, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

Trushchyuk Yulia M., M. D., Physician of the Department of Oncology № 4, Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Russia, Tomsk.

Диль Ольга Сергеевна, врач-ординатор отделения онкологии № 4, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5. SPIN-код: 7265-4352.

Dil Olga S., M. D., Resident Physician of the Department of Oncology № 4 of Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Russia, Tomsk, Kooperativniy lane, 5; SPIN-code: 7265-4352.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

Chernov Vladimir I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Head of the Department of Diagnostic Radionuclide Imaging, Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; Russia, Tomsk, Kooperativniy lane, 5. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-code: 6301-3612.

Марченко Екатерина Сергеевна, кандидат физико-технических наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских имплантатов. Россия, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской Дивизии, 17. ORCID: 0000-0003-4615-5270. WoS Researcher ID: E-9914-2017. Scopus Author ID: 24832211500.

Marchenko Ekaterina S., Ph.D. in Physical and Technical Sciences, Senior Research Associate of Scientific Research Institute of Medical Implants, Russia, Tomsk, 19th Gvardeiskoy Divisii street, 17. ORCID: 0000-0003-4615-5270. Researcher ID (WOS): E-9914-2017. Author ID (Scopus): 24832211500.

Чекалкин Тимофей Леонидович, кандидат физико-технических наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских имплантатов, R&D Center, Kang and Park Medical Co., Ochang, Korea. Россия, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской Дивизии, 17. ORCID: 0000-0003-4615-5270.

Chekalkin Timofey L., Ph.D. in Physical and Technical Sciences, Senior Research Associate of Scientific Research Institute of Medical Implants, R&D Center, Kang and Park Medical Co., Ochang, Korea. Russia, Tomsk, 19th Gvardeiskoy Divisii street, 17. ORCID: 0000-0003-4615-5270.

Антипов Виталий Александрович, доктор медицинских наук, директор ООО «ВИТА КЛИНИК». Россия, Москва, 2-й Павелецкий проезд, д. 5, стр. 1, этаж 6 пом. VIII комната 18 Author ID (Scopus): 7005104470; ORCID: 0000-0003-3522.

Antipov Vitaliy A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Director of LLC "VITA CLINIC". Russia, Moscow, 2-nd Paveletskiy drive, 5, building 1, 6th floor, ap. VIII, room 18. Author ID (Scopus): 7005104470; ORCID: 0000-0003-3522.

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, директор института онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Krasilnikov Sergey E., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Oncology, Federal State Budgetary Institution "Academician E. N. Meshalkin National Medical Center" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Russia, 630055 Novosibirsk, Rechkunovskaya street, 15. ORCID: 0000-0003-0687-0894.