

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**САЕВЕЦ ВАЛЕРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА  
СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ**

**14.01.12 – онкология**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель  
доктор медицинских наук  
Жаров Александр Владимирович**

**Челябинск -2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	13
1.1 Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска.....	13
1.2. Эффективность неoadьювантной полихимиотерапии при местно-распространенном раке шейки матки.....	21
1.3. Клинико-прогностические характеристики рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли.....	25
1.4. Хирургическое лечение больных местно-распространенным раком шейки матки.....	30
1.5. Проблемы лечения местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли.....	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
2.1. Общая характеристика клинического исследования.....	42
2.2 Методы исследований.....	52
2.3. Методы лечения.....	57
2.4. Статистические методы обработки результатов исследования.....	58
Глава 3. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ С УЧЕТОМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ОПУХОЛИ.....	60
3.1. Состояние первичной опухоли в процессе проведения НАПХТ при различных гистологических вариантах строения опухоли.....	60
3.2. Оценка степени токсичности лекарственной терапии.....	73
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	78

4.1 Особенности хирургического лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.....	78
4.2 Осложнения хирургического этапа лечения.....	84
4.3 Послеоперационная лучевая терапия, ее осложнения у больных с многокомпонентным лечением местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического варианта опухоли.....	88
Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОДВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.....	96
5.1 Особенности клинического течения больных с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов с учетом гистологической структуры опухоли.....	96
Глава 6 . ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ .....	112
6.1 Результаты многокомпонентного лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки.....	112
6.2 Результаты многокомпонентного лечения больных с аденокарциномой и железисто-плоскоклеточным раком шейки матки.....	118
6.3 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки и с аденокарциномой и железисто-плоскоклеточным раком шейки матки.....	124
6.4 Метод ПЭТ–КТ в оценке отдаленных результатов после проведенного многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки.....	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АКШМ- аденокарцинома шейки матки

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ЖПлРШМ- железисто-плоскоклеточный рак шейки матки

МРРШМ- местно-распространенный рак шейки матки

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОВ – общая выживаемость

ПлРШМ- плоскоклеточный рак шейки матки

ПОЛТ – послеоперационная лучевая терапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РШМ- рак шейки матки

см. – смотри

СОД – суммарная очаговая доза

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧО – Челябинская область

ЩФ – щелочная фосфатаза

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции в линейке онкологических заболеваний у женщин, при этом занимает второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет (Аксель Е.М., 2012). В Российской Федерации за последние годы отмечена стойкая тенденция к росту заболеваемости РШМ. За период 2001-2011 гг. прирост составил 26,94%, а среднегодовой темп прироста – 2,35% (Чиссов В.И. и совт. 2012). Несмотря на то, что наиболее часто РШМ выявляется у женщин в возрасте 60-70 лет и старше, в последние десятилетия наблюдается снижение среднего возраста женщин с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ на 3,2 года (Давыдов М.И., 2014). В результате отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ среди молодых женщин – в возрасте 15-24 лет в 4 раза, в возрасте 25-34 года - в 2,5 раза (Важенин А.В. и соавт, 2010). С течением времени, несмотря на прогресс в развитии диагностических методик, увеличивается частота запущенных форм РШМ (Коломиец Л.А., 2012г). У значительной части пациенток рак шейки матки выявляется уже на поздних стадиях заболевания (III—IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается, что отражается на сроках выживаемости и качестве жизни данного контингента больных (Урманчеева А.Ф. и соавт., 2014).

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показывает, что многие вопросы, касающиеся терапии местно-распространенного рака шейки матки остаются недостаточно изученными, и продолжается поиск новых методов лечения, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами (Салчак Ч.Т., 2009). В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Лучевая терапия является

стандартным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки в течении многих лет (Крейнина Ю.М., 2011). Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показывает, что многие вопросы, касающиеся терапии местно-распространенного рака шейки матки остаются недостаточно изученными, и продолжается поиск новых методов лечения, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Теоретической предпосылкой для внедрения в стандартное лечение неoadъювантной химиотерапии послужила лучшая доставка лекарственных препаратов к опухоли и ее сосудам, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции, что вызывало возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения и вероятность патоморфологической оценки эффекта (Ашрафян Л.А., 2012).

В ряде ведущих онкологических центров страны более 15 лет проводятся целенаправленные клинические исследования по изучению роли НАПХТ при местно-распространенном раке шейки матки (P. Zola., P. G. Rose 2012., B. Chumworathayi 2009., А.В. Жаров, Л.Ф. Чернова, Е.Ю.Кандакова., В.В Квеладзе 2009., В.А.Титова., Л.А.Ашрафян., И.Б.Антонова., Ю.М.Крейнина, Н.Ю. Добровольская 2009, О.А. Кравец 2009). Ранее, данными исследователями внедрены различные схемы полихимиотерапии, доказано преимущество химиолучевого лечения на первом этапе комплексного лечения. Авторы в своих работах показали, что индукционная и неoadъювантная полихимиотерапия способствует уменьшению объема первичной опухоли, увеличивает показатели общей выживаемости и позволяет у ряда пациенток выполнить хирургическое вмешательство (Кандакова Е.Ю., Ашрафян Л.А. с соавт., 2012., Крейнина Ю.М. 2012).

В этой связи, особую значимость приобретает объективность оценки эффективности неoadъювантного лечения, в частности при различных гистологических вариантах РШМ.

В отечественной и зарубежной литературе до сих пор нет единого мнения об оценке прогноза заболевания в зависимости от гистологической структуры опухоли и метода лечения. В частности, в ряде публикаций указывается на низкую радиочувствительность аденогенного, низкодифференцированного, мелко- или светлоклеточного рака шейки матки (N.Mitsuhahic Etal., 2004, 2005).

В свою очередь, аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак шейки матки, по данным ряда исследований, опухоли менее чувствительные не только к лучевой, но и к химиотерапии (J.KodamaEtal.,1999).

Другие работы продемонстрировали неоднородную чувствительность различных гистологических вариантов РШМ к комбинированному лечению. Полученные данные позволили автору отнести такие гистологические варианты рака шейки матки, как аденокарцинома и недифференцированный рак, железисто-плоскоклеточный рак к прогностически неблагоприятным. (Кайрбаев М.Р. и соавт., 2009). По результатам работы (Zola P. Etal.,2012)., показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных аденокарциномой на 10–20% ниже, чем у пациенток с плоскоклеточным раком.

Другие ученые - (TakedaN.Etal., 2002; DavyL.M.J. Etal., 2003) не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы, и полагают, что прогностическая значимость гистологического типа РШМ до конца не ясна, и не отрицают возможность его влияния на выбор метода лечения и прогноз.

Таким образом, анализ современной литературы показывает актуальность продолжения исследований по изучению эффективности НАПХТ и последующего хирургического вмешательства на отдаленные результаты МРРШМ в зависимости от гистологического типа опухоли. Разработка дифференцированной тактики ведения пациентов с данной опухолевой нозологией с учетом гистологической структуры первичной опухоли, формирование новой стратегии динамического наблюдения на основании определения отдаленных результатов лечения позволили бы существенно

улучшить результаты терапии, продлить жизнь пациенткам и оптимизировать пролонгированное диспансерное наблюдение для данной кагорты пациенток.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить роль неоадьювантной полихимиотерапии в сочетании с хирургическим компонентом как прогностического фактора при местно-распространенном раке шейки матки с учетом гистологической структуры первичной опухоли на основании изучения 10 –летних результатов многокомпонентного лечения.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить эффективность специальных методов лечения на каждом этапе многокомпонентного лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли на протяжении наблюдения.
2. Оценить сроки возникновения и локализацию рецидивов в зависимости от гистологической структуры опухоли.
3. Проанализировать результаты пяти и десятилетней выживаемости больных местно-распространенным раком шейки матки различных гистологических структур после многокомпонентного лечения с учетом индивидуализации проводимого лечения.
4. Провести многофакторный анализ десятилетних результатов хирургического лечения больных местно-распространенным раком шейки матки при поражении регионарных лимфатических узлов.
5. Разработать алгоритм диспансерного мониторинга пациенток местно-распространенным раком шейки матки с учетом сроков возникновения и

локализации рецидивов, гистологического строения опухоли, на основании результата десятилетнего наблюдения.

## **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучены отдаленные результаты многокомпонентного индивидуализированного лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки в зависимости от морфологической структуры опухоли.

Определены особенности клинического течения больных местно-распространенным раком шейки матки с метастазами в подвздошные лимфатические узлы с учетом гистологической структуры опухоли, степени патоморфоза, дифференцировки опухоли, количества метастатически измененных лимфатических узлов

Проведена оценка характера и частоты возможных осложнений на каждом этапе специального лечения с учетом гистологической структуры опухоли.

Разработан алгоритм диспансерного наблюдения пациенток, базирующийся на десятилетнем наблюдении больных местно-распространенным раком шейки матки различными гистологическими вариантами опухоли с использованием ПЭТ-КТ.

Определено место ПЭТ-КТ при планировании больных местно-распространенным раком шейки матки многокомпонентное лечение.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Установлены клинические различия течения заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки разного гистологического варианта опухоли.

Научно обоснован алгоритм отбора пациенток местно-распространенным раком шейки матки для индивидуального использования многокомпонентного лечения с целью повышения качества лечения и улучшения результатов терапии.

Установлены факторы, влияющие на прогноз заболевания в случаях метастазирования опухоли различной гистологической структуры в подвздошные лимфатические узлы.

На основании полученных отдаленных результатов выживаемости установлены сроки рецидивов заболевания с учетом морфологической структуры опухоли и ее локализации, позволяющие клиницистам проводить оптимальное динамическое наблюдение в течении длительного времени.

Выявлены особенности течения хирургического этапа многокомпонентного лечения пациенток местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от морфологического строения опухоли.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Степень замещения лимфоидной ткани и количество удаленных метастатически измененных подвздошных лимфатических узлов не влияют на выживаемость больных при всех гистологических вариантах опухоли.

2. Методический подход к оценке риска и сроков возникновения метастазов при местно-распространенном раке шейки матки с учетом варианта гистологического строения опухоли позволяет в процессе длительного динамического наблюдения прогнозировать рецидив заболевания.

3. Выполнение ПЭТ –КТ позволяет выявить группу пациенток местно-распространенным раком шейки матки с метастазами за пределами малого таза и оптимизировать отбор пациенток для многокомпонентного лечения.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ**

Результаты работы внесены в практическое применение в ГБУЗ

«Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и НУЗ «Дорожная клиническая больница», ГБУЗ ООД № 2 «Магнитогорский онкологический диспансер», внесены в учебный план кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедры онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

### **АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения диссертации изложены на научной конференции на XXII международной заочной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (г.Новосибирск, сентябрь 2013г), на заседании Челябинского областного общества онкологов (г.Челябинск, ноябрь 2013, январь 2014г., ноябрь 2014г, ноябрь 2015), «Инновации в науке» (г.Москва - 22 октября 2013г.), на XII всероссийской конференции молодых ученых (г. Москва, 8 ноября 2013), регионарной научно-практической конференции молодых ученых (г.Челябинск, октябрь 2014), на міжнародна конференція «Нацка та сучасність : виклики XXI століття» (Киев, октябрь 2014г.), на XVIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 11-13 ноября 2014г.), на XIX Российском онкологическом конгрессе ( г.Москва, 18 ноября 2015г.) секция онкогинекология.

Апробация диссертации состоялась 8 декабря 2015 года на заседании кафедры Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, VI глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 165 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 37 рисунками и содержит 23 таблицы. Указатель литературы содержит 172 источника отечественных и зарубежных авторов.

# **Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

## **1.1 Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска**

Рак шейки матки является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12—20% злокачественных новообразований женских половых органов [21,22]. В настоящее время РШМ занимает второе место в мире по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, и второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет, уступая только раку молочной железы [86, 108,108]. Стандартизированный показатель составляет 12 на 100 000 населения женщин, что соответствует пятому ранговому месту в структуре онкологических заболеваний, а в возрасте 15-39 лет РШМ занимает первое место по частоте встречаемости (19,2%) [21].

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), и 190 000 женщин в год умирают от этого заболевания [166, 147]. В структуре онкогинекологической патологии в мире РШМ составляет 15%, а смертность от него 8%. Таким образом, оставаясь наиболее частой онкогинекологической патологией, РШМ является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [86].

Большинство случаев РШМ (78%) регистрируется в развивающихся странах, где он составляет 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин, тогда как в развитых странах он составляет всего 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака отмечается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Южной и Восточной Африки, Южной и Юго-

Восточной Азии [15,16, 43,44,116,133]. Причиной столь высокой частоты заболеваемости данной патологии в развивающихся странах является недостаток диагностики, а именно цервикального скрининга, который обеспечивает раннюю диагностику данной патологии. В то же время, в странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая частота РШМ – стандартизированный показатель составляет менее 14 на 100 000 женщин [58,66]. Это объясняется активным внедрением централизованных скрининговых программ, благодаря чему обеспечивается ранняя диагностика и своевременное лечение. Соответственно, шейки матки представляет собой исключение среди злокачественных новообразований, поскольку его развитие можно предупредить, используя современные достижения медицины [102]. Скрининговые программы активно внедрены в таких странах как США, Швеция, Япония, Сербия, Китай и др., где рак шейки матки выявляется в 80% случаев на стадии интраэпителиального и микроинвазивного рака шейки матки, а излеченность достигает 100% [46,47, 80,83,104].

Гораздо более неблагоприятная ситуация складывается в России, где несмотря на довольно низкий стандартизированный показатель заболеваемости РШМ (в 2011 г. он составил 13,70 на 100 тысяч женского населения), в последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости РШМ. Так, за период 2001-2011 гг. прирост составил 26,94%, а среднегодовой темп прироста – 2,35% [35,36]. При этом прирост происходит преимущественно в группах молодых женщин, несмотря на то, что наиболее часто РШМ выявляется в старшей возрастной группе (60-70 лет и старше) [80]. В настоящее время отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ в возрасте 15-24 лет – в 4 раза, в возрасте 25-34 года – в 2,5 раза [15]. С 1996 года наблюдается снижение среднего возраста женщин с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ на 3,2 года. [15, 21]. Следовательно, в нашей стране заболеванию подвержена наиболее активная в репродуктивном и социальном отношении часть женского населения.

Анализ данных статистики позволяет прийти к выводу, что распространенность РШМ неодинакова в различных регионах страны.

Наиболее высокий уровень заболеваемости в 2009 г. был отмечен в Республике Чечня – 33 и в Республике Алтай – 27 на 100 000 женского населения. В то время в ряде регионов страны отмечено значительное снижение заболеваемости РШМ. Так, в Санкт-Петербурге этот показатель составил 9,6, а в Москве – 9,8 на 100 000 женского населения [1]. По мнению специалистов, это связано с проведением мероприятий, направленных на диагностику предраковых заболеваний, в частности на проведение цитологической диагностики.

Между тем, несмотря на «визуальную» локализацию опухолевого процесса, прогресс в развитии диагностических методик, в нашей стране отмечается тенденция к увеличению частоты запущенных форм РШМ [17, 36, 63]. В настоящее время у значительной части пациенток рак шейки матки выявляется уже на поздних стадиях заболевания (III—IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается, что отражается на сроках выживаемости данного контингента больных [62,63]. Следует отметить, что в последние годы было отмечено некоторое снижение выявления РШМ III и IV стадий, а также возрастание удельного веса больных, с диагнозом, подтвержденным гистологически, однако эти сдвиги пока крайне невелики и ни в коей мере не могут считаться удовлетворительными.

Столь неблагоприятная ситуация с диагностикой РШМ, разумеется, оказывает негативное влияние на результаты лечения данной патологии. В настоящее время, несмотря на применение современных методов лечения больных РШМ: лучевой терапии, химиотерапии, хирургического лечения, том числе и в различных комбинациях, результаты лечения РШМ следует признать малоутешительными. Так, в 2009г. в РФ умерли 6187 больных РШМ, что составило 5,3 на 100000 женского населения [1]. После проведенного химиолучевого лечения остаточная опухоль определяется у 49% больных, метастазы в лимфатические узлы таза - у 25% [49,51]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, составляет при IIВ стадии 42-64,2%, при III стадии - 36,7-44,4% [57,58]. Даже после применения

хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приместно-распространенном РШМ частота рецидивов составляет 32–78,3% [59].

Таким образом, РШМ представляет собой весьма распространенную патологию, причем не только среди пожилых женщин, но и среди пациенток репродуктивного возраста. В последние годы в нашей стране отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости РШМ, а также к увеличению частоты распространенности запущенных форм. Это обуславливает необходимость пристального внимания к вопросам диагностики данной патологии, в том числе с помощью скрининговых программ, что позволит достичь лучших результатов в лечении РШМ.

Определению факторов риска развития РШМ в настоящее время уделяется пристальное внимание, поскольку выделение групп риска по развитию РШМ позволит предотвратить развитие злокачественного процесса, либо выявить его на ранних стадиях. Среди факторов риска большое значение исследователи придают раннему началу половой жизни (в возрасте 14-18 лет), так как именно в этом возрасте незрелый эпителий шейки матки подвержен воздействию канцерогенных веществ.

Активное сексуальное поведение молодых людей привело к широкому распространению папилломовирусной инфекции - от 9 до 13% населения всего мира (около 630 млн. человек) являются носителями ВПЧ-инфекции [5, 6, 7, 8, 34, 39, 54, 67, 117]. При этом инфицирование определенными типами вирусов папилломы человека, согласно данным широких эпидемиологических исследований, является одним из важнейших условий для возникновения предраковых изменений в шейке матки. В частности, к типам высокого риска развития злокачественных новообразований отнесены 15 типов ВПЧ (17, 8, 34, 39, 54, 86, 122, 136), а еще 3 типа были отнесены к категории возможно высокого риска (26, 28, 122). В ряде исследований было показано, что наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, наблюдается именно при инфицировании вирусами типов 16 и 18 [26, 28, 34].

Помимо инфицирования ВПЧ, в этиопатогенезе РШМ важную роль играют и другие факторы, которые могут включаться в процесс канцерогенеза. К таким факторам, оказывающим влияние на проявление злокачественной активности в интраэпителиальных клетках шейки матки, относится табакокурение. Эпидемиологические исследования, проведенные в 1992 г., показали, что содержащиеся в табаке вещества, такие как никотин и котин, обнаруживаются в слизистой оболочке шейки матки у 100% курящих женщин больных РШМ [156]. Полученные данные представляются ключевыми в определении взаимосвязи между табакокурением и РШМ. В другом исследовании женщин с аномальными PAP-мазками было показано, что дисплазия средней и тяжелой степени в большинстве случаев ассоциировалась с наличием у пациенток ВПЧ высокого онкогенного риска и курением [28,122,170]. Данный результат продемонстрировал синергизм действия табака и ВПЧ инфекции. Проведенное G.Y. Noset. al. (1998) исследование, включившее 258 женщин, также выявило корреляцию между дисплазиями эпителия шейки матки различных степеней и количеством выкуриваемых в день сигарет [122,170]. Это подтверждает способность никотина участвовать в трансформации интраэпителиальных изменений шейки матки в инвазивный рак.

Следующим фактором риска является состояние репродуктивной и половой функции женщин. Известно, что рак шейки матки редко возникает у нерожавших и вовсе неживших половой жизнью женщин [28]. Данный контингент составляет среди больных РШМ лишь 3-4%. Соответственно, возникновению РШМ способствуют такие факторы, как большое количество родов и абортов, а также осложнения и последствия родов в виде разрывов шейки матки, с последующим формированием рубцов. Перечисленные факторы обуславливают нарушение трофики, иннервации и кровоснабжения шейки матки, вследствие чего создаются условия, на фоне которых возможно развитие предраковых состояний с последующей малигнизацией [122,170]. Частые беременности, роды способствуют постгиперпластическим изменениям слизистой шейки матки, беспорядочному росту эпителиальных элементов, воспалительной реакции,

повышению уровня эстрогенных гормонов. Аборт, кроме того, является биологической травмой, которая приводит к нарушениям в системе гипоталамус-гипофиз-яичники.

Важным фактором риска развития РШМ исследователи считают нарушение гормонального гомеостаза при РШМ и относят данную патологию к гормоно-зависимым образованиям [175,188,189]. У больных РШМ наблюдаются нарушения функции системы гипоталамус-гипофиз-яичники, о чем свидетельствуют высокий уровень гонадотропинов, монофазные или неполноценные двух фазные циклы, высокая частота гиперпластических процессов в эндометрии и кистозного превращения яичников, нарушение ритма экскреции стероидных гормонов с абсолютной или относительной гиперэстрогемией на фоне прогестинной недостаточности. Известна роль эстрогенов в развитии неопластических процессов в эстроген-чувствительных тканях, к числу которых относится и ткань шейки матки.

Предрасполагающим фактором к развитию рака шейки матки считается и низкий социально-экономический статус больных [189]. Очевидно, это объясняется отсутствием возможности проходить регулярные медицинские осмотры, получать соответствующее лечение при наличии заболеваний репродуктивной системы.

Существенную роль в этиологии и патогенезе РШМ, по данным исследований, играют доброкачественные фоновые и предраковые патологические процессы (факультативный предрак) и предраковые дисплазии (облигатный предрак) шейки матки [188, 189]. Длительное время предраком шейки матки считались псевдоэрозии и дискератозы [87]. Однако, в результате тщательных гистогинетических исследований установлено, что предраковые процессы должны определяться по строгим морфологическим критериям. Визуально определяемые наиболее частые патологические процессы шейки матки, такие как псевдоэрозии (эктопии), истинные эрозии, лейкоплакии, эритроплакии и полипы, следует относить к фоновым процессам. Истинным же предраком является дисплазия, при которой уже имеется выраженная в различной степени атипия

поверхностного эпителиального пласта, с нарушением «слоистости», но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. Далее развивается преклинический рак – внутриэпителиальный (cancerinsitu) и начальный инвазивный.

Следовательно, РШМ характеризуется довольно длительным периодом развития. По данным ряда авторов [28,122,170,188] период времени для развития тяжелой цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CINIII) из легкой цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CINI) может составлять от 3-8 лет, а повреждения соответствующие CINI (низкой) и включающие ДНК онкогенных ВПЧ высокого риска, имеют потенциальную возможность прогрессировать до средней (CINII) и высокой (CINIII) степени дисплазии в течение 6-24 месяцев [87, 170,175]. Развитие внутриэпителиального рака из тяжелой степени дисплазии шейки матки занимает около 10-15 лет. Эти данные имеют важное значение, поскольку создают предпосылки для проведения своевременных профилактических мероприятий.

В этой связи весьма актуальным представляется широкое внедрение скрининговых программ выявления РШМ, что позволит предупредить развитие и прогрессирование данного заболевания, а также улучшить результаты его лечения. Основой программ, направленных на ранее выявление предраковых состояний и РШМ в развитых странах в течение нескольких десятилетий является цитологическое исследование мазков, взятых с эпителиального покрова шейки матки (мазков по Папаниколау, Пап-тест). Несмотря на то, что эффективность этого метода скрининга не изучалась в рандомизированных и контролируемых исследованиях, однако в когортных исследованиях на больших популяциях было показано, что взятие мазков каждые 3-5 лет позволяет достоверно снизить заболеваемость и смертность от РШМ [66,68]. Так, в странах Европы и Северной Америке внедрение скрининговых программ, базирующихся на Пап-тесте, снизило смертность от РШМ на 20-60% [7, 8, 86,87]. В то же время, попытки внедрения цервикального скрининга в развивающихся странах не привели к

ожидаемому снижению частоты РШМ – очевидно, ввиду недостаточного контроля над качеством мазков.

Следует отметить, что точность цитологического скрининга весьма переменчива и зависит от многих факторов, таких как: методика забора, техника приготовления мазков, квалификация лаборанта. Чувствительность выявления предраковых состояний и рака шейки матки может варьировать в пределах 60-95% [6, 7, 8]. В клинической практике нередки ситуации, когда при цитологическом исследовании диагностируется инвазивный рак, а при гистологическом в биоптате или соскобе выявляется преинвазивный рак либо т. н. сомнительная, или «стертая», инвазия. В этих случаях врач может допустить две ошибки: выполнить нерадикальную операцию — простую экстирпацию матки при инвазивном раке или, на оборот, осуществить непоказанную расширенную экстирпацию матки при преинвазивном [24,25].

Поэтому все более широкое применение в клинической практике находит жидкостная цитология. В соответствии с европейскими рекомендациями и мнением экспертов ВОЗ в 2003г., жидкостная цитология критическим образом улучшает качество образцов и является более чувствительным методом по сравнению с традиционным цитологическим скринингом [6,7,8]. Однако, поскольку и жидкостная цитология не обеспечивает 100% точность результата, недостаточная эффективность цитологических тестов привела к поиску новых методов скринингового выявления этого заболевания. В настоящее время созданы тесты для определения ВПЧ.

Таким образом, в настоящее время определены факторы риска развития РШМ, среди которых особое значение придается высокому промискуитету, раннему началу половой жизни, инфицированию ВПЧ, табакокурению, гормональным расстройствам, неблагоприятному акушерскому анамнезу. Выявление факторов риска, а также внедрение скрининговых программ будет препятствовать дальнейшему распространению РШМ в женской популяции, а также позволит существенно улучшить результаты лечения.

## **1.2 Эффективность неoadьювантной полихимиотерапии при местно-распространенном раке шейки матки.**

Долгое время единственным и основным методом лечения местно-распространенного РШМ являлась лучевая терапия (ЛТ). При этом пятилетняя выживаемость при II В стадии составляла 48-63 %, при III В стадии 12- 31,5%. [43,44]. Основной причиной неэффективности ЛТ являются регионарные метастазы и невозможность подведения достаточных доз при большой массе опухоли, а также наличие первично радиорезистентных опухолей. В РФ остается высокой летальность в течение первого года с момента постановки диагноза (20,3%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении. Лечебные возможности лучевой терапии при местно распространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичного опухолевого очага неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения: при объеме поражения более 15 см<sup>3</sup> результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см<sup>3</sup> — свыше 80%. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования [19,34], лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме того, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы и не влияет на рост отдаленных метастазов [49,52]. Несмотря на совершенствование лучевых методов лечения, использования методов радиомодификации, результаты не могли удовлетворить клиницистов и продолжался поиск новых методов лечения.

В конце прошлого столетия началась попытка внедрения лекарственной терапии в лечении местно-распространенного РШМ. Теоретическими предпосылками к применению неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) явилась лучшая доставка лекарственных препаратов к сосудам опухоли, не поврежденными вследствие лучевых воздействий и хирургического лечения, а

также возможность уменьшения объема опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения, вероятность патоморфологической оценки эффекта [6]. Таким образом, с начала 1970 года началось изучение и внедрение в практическую медицину лекарственной терапии в сочетании с ЛТ и / или с хирургическим лечением. Проведенные исследования доказали, что химиотерапевтические препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Было доказано, что цитостатические препараты уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [7].

Также отмечено, что химиотерапия вызывает уменьшение объема опухоли, в связи с этим местно-распространенный процесс удается перевести в условно локализованную форму, что позволяет выполнить удаление опухоли хирургическим путем со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками [7].

В конце 1980 года были представлены предварительные результаты лечения платиносодержащими препаратами у пациенток с местно-распространенным раком шейки матки в качестве неоадьювантной полихимиотерапии. Данные исследования приведены- Benedetty-Panici 1991г., 1994г., Eddy 1995г. Наблюдаемый и оцениваемый эффект опухолевой ткани на лечение, коррелирующий с клиническими данными, отмечен у 67-89% больных. Несмотря на небольшой уровень морфологических полных регрессов (0-13%), частота лимфогенных метастазов после операции в данной группе пациенток была значительно ниже (8-33%) по сравнению с контрольной группой (40-80%). Данные исследовательской находки позволяют сделать вывод о возможном влиянии химиотерапии, как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы. Следовательно, путем для увеличения безрецидивной выживаемости являлось хирургическое лечение, во время которого возможно удалить

потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке. Важно, что при достижении полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов. Метастатическое поражение лимфатических узлов было подтверждено у пациенток, не имеющих полной регрессии опухоли после проведенной неоадьювантной полихимиотерапии. Данный факт подтверждается проведенным многофакторным анализом Р. Benedetty-Panici и соавт., которые показали, что ответ на НАПХТ является дополнительным в прогностическом плане фактором, влияющим на выживаемость.

В 1995г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного Namsoong и соавт., где изучены результаты лечения 92 больных с местно-распространенным РШМ, которым было проведено от 2 до 5 циклов НАПХТ с последующим хирургическим лечением, при этом, частота метастазов в региональные лимфатические узлы была выявлена в 17% против 34% ( $p=0,005$ ) среди 138 пациенток контрольной группы. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток с проведенной НАПХТ была равна 18,5% против 35,5% ( $p=0,004$ ), безрецидивный период был более длительным ( $p=0,0067$ ).

В работах ведущих российских онкологов - Ашрафяна Л.А., Антоновой И.Б., Добровольской Н.Ю., Морхова К.Ю., показана высокая эффективность применения НАПХТ с включением (в различных вариациях) химиотерапевтических препаратов: цисплатина, блеоцина, 5-фторурацила, циклофосфана, гемцитабина, паклитаксела, однако нет данных касающихся отдаленных результатов многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки при различных гистологических вариантах опухоли.

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» около 20 лет ведутся целенаправленные исследования, касающиеся эффективности неоадьювантной химиотерапии при местно-распространенных вариантах РШМ. В работах Л.А. Ашрафяна с 2003г. оценивалась эффективность неоадьювантной ПХТ посредством определения ультразвуковых критериев: объем шейки матки, объем первичной опухоли, гемодинамические показатели. После проведения 2

циклов НАПХТ с платиносодержащими препаратами, отмечено уменьшение объема шейки матки более чем на 50% в 61% случаев, что дает возможность динамично решать вопросы варианта многокомпонентного лечения [6,7,8]. Следовательно, применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство.

В 2009г. в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Л.А. Ашрафян, Н.Ю. Добровольская, И.Б. Антонова, Н.Л. Чазова и соавт. представили медицинскую технологию многокомпонентного лечения местно-распространенного РШМ, включающую в себя проведение НАПХТ с препаратами из группы платины и таксанов, на втором этапе расширенное хирургическое лечение, на третьем этапе СЛТ. В исследование было включено 58 пациенток. По результатам лечения 63,2% со стадией ШВ живы без рецидива в течении трех лет. Данная методика была рекомендована для применения в лечебных учреждениях Российской Федерации.

С 2013г. опубликованы результаты исследования О.Н.Чуруксаевой и Л.А. Коломиец, где изучена эффективность неoadьювантной ПХТ у больных местно-распространенным РШМ, на 78 пациентках, проведенным лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» г.Томск с 2002 по 2011г. Пациенток разделили на три группы. В первой группе проведено химио-лучевое лечение, на основе препаратов платины. Во второй группе проведена СЛТ с радиомодификацией цисплатином. В третьей группе проведена СЛТ по радикальной программе. Анализ 3 –летней выживаемости выявил значительное увеличение как общей, так и безрецидивной выживаемости у пациенток в группе с НАПХТ.

Представленные исследования свидетельствуют о высокой и неоспоримой эффективности неoadьювантной полихимиотерапии с обязательным использованием платиносодержащих режимов при планировании лечения пациенткам с местно-распространенным РШМ. Проведенная НАПХТ позволяет выполнять радикальные хирургические лечения с удалением потенциально

резистентных метастатических очагов, что, в конечном итоге, значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

### **1.3 Клинико-прогностические характеристики рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли**

Внедрение в широкую практику скрининговых программ позволило существенно улучшить результаты лечения РШМ в ряде стран – преимущественно за счет выявления заболевания на ранних стадиях развития, эффективность лечения которых весьма высока. Как показывают данные исследований, выживаемость больных с РШМ определяется не только стадией заболевания и выбранным методом лечения. При многофакторном анализе, проведенном J. Воусесоавт. (1991), были определены 43 фактора, влияющие на прогноз течения рака шейки матки, к числу которых относится и гистологическая структура опухоли. Однако, в настоящее время не существует единого взгляда на прогностическую роль гистологической структуры РШМ. В частности, опубликованы работы, авторы которых не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы [114,150]. Между тем, P. Zola с соавт. (2012) не отрицают возможность влияния гистологического варианта РШМ на выбор метода лечения и прогноз [195]. В ряде работ было показано, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при аденокарциноме на 10–20% ниже, чем при плоскоклеточном раке [182, 194]. По данным ряда авторов, такие гистологические типы как аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак шейки матки имеют более неблагоприятный прогноз, реже выявляются на ранних стадиях, имеют высокий потенциал к лимфогенному метастазированию, чем плоскоклеточный рак шейки матки [80,88]. Другие авторы на основании результатов собственных исследований пришли к выводу, что аденокарцинома шейки матки и плоскоклеточный рак имеют схожее

течение, и различия в выживаемости пациенток с разными гистологическими типами после хирургического лечения (РАТ) отсутствует [3].

Следовательно, проблема требует углубленного изучения, поскольку данные, представленные в современной литературе довольно противоречивы.

Прежде чем приступить к обсуждению особенностей лечения каждого из гистологических типов РШМ, необходимо рассмотреть современную гистологическую классификацию данного заболевания и характеристики каждого гистологического типа.

В настоящее время принята следующая гистологическая классификация рака шейки матки (ВОЗ, 1992г.):

1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, III степень.
2. Плоскоклеточный рак *in situ*.
3. Инвазивный плоскоклеточный рак: ороговевающий; неороговевающий; верукозный.
4. Аденокарцинома *in situ*.
5. Инвазивная аденокарцинома.
6. Эндометриоидная аденокарцинома.
7. Светлоклеточная аденокарцинома.
8. Аденоплоскоклеточная аденокарцинома.
9. Аденокистозный рак.
10. Аденоидная базальная карцинома.
11. Мелкоклеточный рак.
12. Нейроэндокринная опухоль.
13. Недифференцированный рак.

Наиболее распространенным типом, по данным многочисленных исследований, в настоящее время является плоскоклеточный рак шейки матки (ПлРШМ), доля которого составляет около 77,1% [79, 155]. Далее по частоте диагностики следуют аденокарцинома шейки матки (АкШМ) – 10-15% и железисто-плоскоклеточный тип РШМ (ЖПРШМ) – 8-10%.

Рассмотрим подробно каждый гистологический вариант опухоли.

### **Аденокарцинома шейки матки.**

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты выявления данного типа опухоли – по некоторым данным она возросла с 8-10% до 26% случаев [11,12,80,189]. Следует отметить, что АКШМ наиболее распространена в перименопаузальном периоде – в 70% случаев она диагностируется у пациенток в возрасте 35-60 лет, а в 30% случаев приходится на возраст до 30 лет [54, 86].

акторами риска развития аденокарциномы являются: позднее менархе (старше 14 лет), поздняя менопауза (после 50 лет), полипы шейки матки и цервикального канала, первичное бесплодие, прием оральных контрацептивов более 10 лет, ожирение 2-3 ст. (50% наблюдений) [80,86,188]. Кроме того, по данным литературы, при АКШМ в 50% наблюдений диагностируется ВПЧ 18 и 45 типа [175].

Клинические проявления АКШМ неспецифичны и заключаются в нарушении менструального цикла по типу межменструальных кровянистых выделений из половых путей, реже контактных кровомазаниях (при поражении верхней трети цервикального канала). У некоторых пациенток отмечаются бели водянистого или слизисто-гнойного характера, что обусловлено отторжением некротизированных участков опухоли, которые приводят к повреждению лимфатических сосудов (при поражении нижней трети цервикального канала) [80]. Болевые ощущения появляются лишь на поздних стадиях заболевания – при вовлечении в процесс нервных сплетений таза. При обширной опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, наблюдается сдавление мочеточников, что приводит к гидронефрозу и уремии. Следует отметить, что эндофитная форма АКШМ, даже при достижении больших размеров, не имеет клинических проявлений.

Разумеется, столь малосимптомное течение заболевания, особенно на преинвазивной стадии, затрудняет его диагностику. Кроме того, поскольку в 70% случаев опухоль локализуется в цервикальном канале, характерная кольпоскопическая картина отсутствует, что затрудняет «визуальную»

локализацию при профилактических осмотрах, АКШМ реже, по сравнению с другими гистологическими вариантами РШМ, выявляется на ранних стадиях [80].

Диагностику опухоли также затрудняют особенности ее роста. АКШМ формируется из резервных клеток, расположенных под цилиндрическим эпителием, выстилающих цервикальный канал и ложные железы шейки матки, которые даже в норме ложные железы разветвлены и могут проникать в мышечный слой шейки матки. Эта особенность создает трудности дифференциальной диагностики между АКШМ *in situ* и инвазивной АКШМ.

### **Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки**

Впервые этот гистологический тип РШМ был описан в 1962г. L.Fruhling с соавт. В настоящее время ЖПРШМ классифицируют на 3 типа:

- коллоидный тип, представляющий собой ткани инвазивной плоскоклеточной карциномы и железистых элементов;
- ткани с диффузным распространением двух слитных элементов;
- ткани, представленные в основном плоскоклеточной формой рака, содержащие муцин [175].

Следовательно, опухоль обладает свойствами как ПлРШМ так и АкШМ и ее метастазы могут быть представлены любым из перечисленных гистологических типов.

Заболевание наиболее часто встречается в возрасте 41-60 лет, причем при профилактических осмотрах ЖПРШМ выявляется только у 20% больных [170]. Это обусловлено малосимптомным течением заболевания в виде ациклических кровянистых выделений из половых путей и белей, которые носят обильный водянистый характер. По немногочисленным литературным данным одним из факторов риска развития ЖПРШМ является инфицирование НРV, основными генотипами которого, ассоциированными с ЖПРШМ, являются 16, 18, 45, 31, 33 типы [188].

Диагностика ЖПРШМ затруднена, поскольку также как при АКШМ в 70% случаев опухоль локализуется в цервикальном канале и на преинвазивной стадии протекает бессимптомно, характерная кольпоскопическая картина отсутствует

[80]. Основным методом диагностики ЖПРШМ является цитологический скрининг с цервикогистероскопией и прицельной биопсией шейки матки, или раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала.

### **Плоскоклеточный рак шейки матки.**

Поскольку ПлРШМ диагностируется наиболее часто, данный гистологический тип является наиболее изученным. Он преимущественно выявляется в возрастной группе 25-45 лет, т.е. в репродуктивном возрасте [57,87]. Формируется из многослойного плоского эпителия на влагалищной части шейки матки, причем редко возникают на неизменном эпителии. По данным разных авторов, доля фоновых заболеваний при ПлРШМ достигает 90%, что создает предпосылки для его высокой выявляемости на профилактических осмотрах. Факторами риска развития ПлРШМ являются: высокий промискуитет, раннее начало половой жизни, а также инфицирование HPV. Основными доминантными HPV – генотипами, ассоциированными с ПлРШМ, являются ВПЧ 16,18, 45, 31 и 33 типы.

Клиническим проявлением ПлРШМ является классическая триада: болевой синдром, контактные кровянистые выделения из половых путей, жидкие или водянистые бели. На поздних стадиях выделения могут приобретать неприятный запах, связанный с некрозом (распадом опухоли), а также появляться гематурия, ректальные кровотечения, отек нижних конечностей [102].

Таким образом, наиболее распространенным гистологическим типом РШМ является плоскоклеточный, который встречается в 4 раза чаще, чем АКШМ и ЖПРШМ. Отмечаются возрастные особенности развития каждого из типов РШМ – если ПлРШМ чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, то АКШМ преимущественно возникает в перименопаузе, а ЖПРШМ может встречаться в любом возрастном периоде. Среди факторов риска развития разных типов РШМ обращает на себя внимание инфицирование ВПЧ, причем при ПлРШМ преобладает 16 тип ВПЧ, для АКШМ характерен 18 тип, а для ЖПРШМ – 16 и 18 типы.

Наиболее сложными для диагностики являются железистый и железисто-плоскоклеточный типы РШМ - они редко выявляются при профилактических осмотрах, что связано с особенностями локализации опухоли, а также мало симптомным течением. В отличие от них, ПлРШМ довольно часто выявляется во время осмотров, поскольку в его генезе большое значение имеют фоновые заболевания.

#### **1.4 Хирургическое лечение больных местно-распространенным раком шейки матки**

В настоящее время важное место в лечении больных МРШМ занимает хирургическое лечение. Местно-распространенным считается процесс, выходящий за пределы органа, т.е. шейки матки, за исключением отдаленных метастазов (IIВ-IIIВ стадии заболевания). Преимуществами хирургического лечения являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища у пациенток. Кроме того, только во время оперативного лечения у хирурга есть возможность точно оценить распространение опухоли за пределы органа (метастазы в лимфатические узлы, инвазия в параметрии или распространение по брюшине), точно определить стадию заболевания, выполнить удаление метастатически измененных лимфатических узлов, что приведет к улучшению общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, появляется возможность удаления первично радиорезистентных опухолей. Таким образом, хирургическое лечение является важным звеном в комплексном и комбинированном лечении РШМ.

Для определения тактики и объема хирургического вмешательства, а также необходимости его комбинации с другими видами лечения принципиальное значение имеет определение стадии опухолевого процесса. В то же время, по данным современной литературы, во многих случаях стадирование опухолевого процесса в шейке матки представляет собой весьма сложную проблему. В первую

очередь, это связано с тем, что РШМ является единственным из злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин, которое в настоящее время стадивируется на основании клинических данных, причем уже определенная стадия не меняется в зависимости от последующих находок в процессе инструментального обследования. Данные, полученные при выполнении лапароскопии, УЗИ, КТ или МРТ, влияют на план лечения и прогноз заболевания, однако не являются основанием для изменения клинической стадии. При этом часто происходит завышение стадии заболевания, что ведет к ошибочной тактике лечения.

Между тем, система определения стадии РШМ по FIGO, основанная на клинических данных, не всегда отражает истинное распространение опухоли. Это обусловлено тем, что при гинекологическом обследовании невозможно судить об истинной инфильтрации в параметральной клетчатке. Так, авторами некоторых исследований были диагностированы инфильтраты параметрия при хирургическом лечении РШМ IIb стадии заболевания в 21-55% случаев [104,105,106,170]. Подобное несовпадение стадий опухолевого процесса при клиническом исследовании и хирургическом лечении связано с большими трудностями мануальной дифференциации опухолевого инфильтрата в параметрии от воспалительных изменений, спаечного процесса, вследствие чего происходит завышение стадии РШМ. Не оказывает существенного влияния на ситуацию и использование инструментальных методов исследования. При сопоставлении данных клинической диагностики стадии РШМ и результатов МРТ и КТ, проведенных перед хирургическим лечением у больных с РШМ IIb-IIIb стадии, с данными гистологического исследования, было установлено, что чувствительность клинико-инструментальных методов была низкой. В случае клинического осмотра по FIGO она составила лишь 29%, по данным КТ - 42%, при использовании МРТ достигала 53% [90,91,92]. Полное совпадение клинического диагноза и «хирургического диагноза» РШМ наблюдалось не более, чем в 62-67,7% случаев [108].

Тем не менее, несмотря на сложности определения стадии опухолевого процесса, в настоящее время во всем мире основным хирургическим вмешательством при инвазивном РШМ является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков) по методу Вертгейма, хотя за столетие, прошедшее с момента ее разработки, эта операция претерпела значительные технические изменения. Так, в 1993г. была предложена хирургическая техника расширенной экстирпации матки с тотальным удалением клетчатки и соединительнотканых структур малого таза. Целью разработки данной методики было улучшение онкологических результатов хирургического лечения больных РШМ за счет снижения риска прогрессирования в малом тазу.

Следует отметить, что показания к применению хирургического метода лечения до настоящего времени остаются дискуссионными. Так, в Японии оперативное лечение является стандартным лечением для IIb стадии РШМ (наличие опухоли не доходящей до стенок таза по FIGO), тогда как в России при IIb стадии рекомендована лучевая терапия. Тем не менее, авторы ряда исследований продемонстрировали, что у 50-80% больных РШМ IIb стадии может быть выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией. При этом двухсторонняя тазовая лимфаденэктомия является наиболее трудным этапом хирургического лечения РШМ, а также основной причиной интра- и послеоперационных осложнений.

В литературе имеется немало описаний детального исследования удаляемых лимфатических узлов с помощью техники «giantsection», позволяющей диагностировать метастатическое поражение параметральной клетчатки, которые при рутинном гистологическом исследовании обнаружить труднее [88,108]. Основным метастатическим поражением параметриев были вовлечение лимфатических сосудов и микрометастазы в лимфатические узлы параметрия. Эти данные еще раз подчеркивают, что при клиническом обследовании невозможно оценить вовлечение параметриев, так как микрометастазы пропальпировать невозможно.

Следующим важным и сложным в техническом плане этапом операции является процесс выделения метастатически измененных лимфатических узлов из obturatorной ямки, поскольку obturatorный нерв и внутренняя подвздошная вена часто являются составной частью опухолевого конгломерата. Интересно отметить, что ни один автор не отметил истинной инвазии в стенку сосуда при плоскоклеточных вариантах рака, в отличие от железистого и железисто-плоскоклеточного рака [7,8].

При метастазах в тазовых лимфатических узлах, подтвержденных при срочном гистологическом исследовании, стандартным вмешательством стала расширенная параметрэктомия [97,98]. Эта операция подтвердила свою высокую эффективность по результатам исследования больных раком шейки матки IV стадии. Почти у 90% из них выживаемость при выполнении данной хирургической техники без адъювантного лечения была выше таковой при выполнении менее радикальных вмешательств, по показаниям дополненных адъювантной терапией.

При IA2 и IB1 стадиях РШМ у молодых, нерожавших женщин сегодня считается возможным применение расширенной абдоминальной трахелэктомии - как без сохранения маточных артерий, так и с их сохранением [97,99].

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, классифицируются по пяти типам (классификация Piver M.S, 1974г). I тип - экстрафасциальная экстирпация матки. II тип - модифицированная радикальная экстирпация матки, которая включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок. III тип - радикальная экстирпация матки, предусматривающая удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза. Следует отметить, что в США это – наиболее распространенный вид хирургического вмешательства при инвазивном РШМ (Kenneth et al., 1966). При операциях IV типа удаляются периуретральные ткани, резецируется верхняя пузырная артерия и три четверти влагалища. V тип представляет собой частичную экзентерацию органов малого таза – он предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и

мочевого пузыря выполняется при прорастании опухоли в мочевой пузырь [7, 8, 16, 37]. Экзентерация может рассматриваться и для первичных больных с IV стадией болезни, если опухоль не распространяется на стенку таза, особенно при наличии пузырно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища.

Кроме того, гистэктомия 2-5 типов предполагает выполнение тазовой лимфаденэктомии, начиная от половины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и obturatorные лимфоузлы (минимум до уровня obturatorного нерва). При этом удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистрэктомии.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на наличие разработанных методов хирургического лечения РШМ во всех стадиях, хирургический метод является стандартным подходом к его лечению преимущественно на ранних стадиях заболевания. В то же время, широкое внедрение химиолучевой терапии в лечении больных РШМ II-IVa стадий позволяют добиться значительного патоморфоза опухоли, что способствует трансформации процесса в резектабельное состояние. Тем самым возможности для использования хирургических пособий у пациенток с РШМ в последние годы существенно расширились.

Особое внимание привлекает неoadьювантная полихимиотерапия (НАПХТ), которая позволяет значительно улучшить результаты лечения пациенток с РШМ [8]. Исследование, проведенное В.В.Кузнецовым и А.И. Лебедевым (2005), показывает, что применение НАПХТ у больных МРРШМ с последующим хирургическим лечением более эффективно, чем лучевая терапия с последующей адьювантной химиотерапией [50,51]. В первой группе пациенток было отмечено меньшее число метастазов в лимфатических узлах и опухолевых эмболов в сосудах. Однако, по стандартам Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сетью США (NCCN), рекомендуемой схемой лечения больных МРРШМ является комбинация НАПХТ/химиолучевая терапия, а при резектабельности опухоли – радикальная гистрэктомия с адьювантной химиолучевой терапией.

Следовательно, общепринятая тактика хирургического лечения пациенток с РШМ в зависимости от стадии процесса в настоящее время не разработана.

Обсуждая вопрос хирургического лечения РШМ, нельзя обойти вниманием развитие осложнений, которые принято делить на осложнения связанные с нарушением со стороны мочевыводящих путей и связанные с лимфаденэктомией [15,16].

К интраоперационным осложнениям при выполнении операции Вертгейма относятся: ранение мочевого пузыря, мочеточников, ранение петель кишечника и крупных сосудов, которые устраняются во время операции. К характерным осложнениям раннего послеоперационного периода относятся: кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, спаечная кишечная непроходимость, эвентерация. К отсроченным осложнениям после расширенных гистерэктомий относятся: образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1-2%), гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции (30-50%), образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5-10%) [46,47].

Л.А. Ашрафян и соавт. (2007) с целью оценки тяжести операции и послеоперационных осложнений провели исследование, в котором сравнили группу пациенток, получивших на первом этапе химиолучевое лечение, с группой больных, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась операция Вертгейма [8]. В результате было выявлено, что в первой группе был достоверно больше средний объем интраоперационной кровопотери ( $840 \pm 350$  мл и  $560 \pm 400$  мл соответственно) и длительность операции (2 ч 38 мин. и 2 ч 00 мин. соответственно). Частота развития осложнения послеоперационного периода варьировала. Так, лимфатические кисты и некротические эпителииты диагностированы практически с одинаковой частотой в обеих группах, а прикультевые гематомы, гипотония мочевого пузыря и циститы – значительно чаще в первой группе. Срок послеоперационного периода в этой группе также был длиннее ( $16,6 \pm 7$  и  $13,6 \pm 4$  койко-дня соответственно). Полученные данные

позволили авторам прийти к выводу, что предоперационная химиолучевая терапия не оказывает существенного влияния на общий срок лечения.

Таким образом, важным методом лечения РШМ в настоящее время является хирургический метод. При этом определение тактики и объема вмешательства базируется на стадировании патологического процесса. Однако, нередко отмечается несовпадение стадий при клиническом и хирургическом исследовании, что связано с трудностями различения опухолевого инфильтрата в параметрии воспалительных изменений, спаечного процесса. Применение инструментальных методов исследования в подобных ситуациях малоэффективно, что происходит в результате завышению стадии заболевания и ошибочной тактике лечения. Наиболее часто применяемым видом операции при РШМ является операция Вертгейма, а также ее модификации. Однако до настоящего времени не разработана общепринятая тактика оперативного лечения больных РШМ в зависимости от стадии процесса. Также весьма дискуссионным считается вопрос использования полихимиотерапии в комбинации с хирургическим вмешательством.

### **1.5 Проблемы лечения местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли**

В современной научной литературе имеются сведения о неодинаковой чувствительности различных гистологических вариантов РШМ к разным методам лечения. В частности, в ряде публикаций указывается на низкую радиочувствительность железистого, низкодифференцированного и светлоклеточного рака шейки матки. Так, N. Mitsuhahietal. (2004, 2005) отмечают, что показатель 5-летней выживаемости после облучения

При данном варианте гораздо ниже, чем при плоскоклеточном раке шейки матки и при III стадии (FIGO) составляет 17% против 52% [147,195]. По данным R.G. Lotockietal. (2005) вероятность излечения светлоклеточной карциномы лучевым

методом еще ниже и составляет 8% (3-летняя выживаемость). Изучая результаты с учетом методов лечения у 121 больной с аденокарциномой и другими редкими гистологическими типами злокачественной опухоли шейки матки, W.N. Zhang et al. (2007) установил, что при сроках наблюдения 5 лет, продолжительность жизни указанного контингента на 34 % ниже после облучения относительно комбинированного воздействия [194]. В то же время, плоскоклеточный вариант РШМ обладает практически одинаковой высокой чувствительностью как к химио-, так и к лучевой терапии [154]. Авторы сообщили о результатах рандомизированного исследования, проведенного под эгидой Национального онкологического института Канады, в которое были включены 253 пациентки, получавшие лечение в разных лечебных учреждениях по поводу плоскоклеточного рака шейки матки IV–IVA стадии. Больные получали либо лучевую терапию с еженедельным введением цисплатина, либо без него. В итоге значимые различия в показателях выживаемости между этими группами отсутствовали. Через 3 года после лечения они составили 69 % и 66 %, а через 5 лет — 62 % и 58% соответственно.

О довольно высокой чувствительности плоскоклеточного типа РШМ к химиотерапии свидетельствуют и данные других исследований.

G. Zanetta (1998) изучил эффективность полихимиотерапии плоскоклеточного рака по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 50—75 мг/м<sup>2</sup> + ифосфамид 5 мг/м<sup>2</sup> + месна у 38 пациенток [193]. В результате в 28,95% случаев была отмечена полная клиническая регрессия, у 55,26% пациенток — частичная, у 13,16% была зарегистрирована стабилизация процесса, и у 2,63% было выявлено прогрессирование заболевания. По данным гистологического исследования у 6 (17,6%) пациенток был установлен полный терапевтический патоморфоз опухоли, у 7 (20,6 %) выявл

ена микроскопическая остаточная опухоль в шейке матки, 19 (55,9%) патоморфоз I-II степени, и лишь у 2 (5,9%) больных патоморфоз в опухоли отсутствовал. Выживаемость в течение 16 месяцев без признаков прогрессирования заболевания была отмечена у 29 (76,3%) пациентов.

Эти результаты не вполне согласуются с данными P. Benedetti-Paniciatal.[118]. Авторы в мультицентровом рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности комбинированного метода лечения местнораспространенного плоскоклеточного РШМ и общепринятой лучевой терапии при плоскоклеточном РШМ IB-III стадий. Комбинированный метод включал в себя неoadьювантную химиотерапию с включением цисплатина с последующей радикальной операцией. В результате 5-летняя общая выживаемость в этой группе составила 58,9%, а в группе лучевой терапии – 44,5%. Среди больных со стадией IB пятилетняя выживаемость составила 58,6% в первой группе и 42% — во второй группе. При III стадии пятилетняя выживаемость составила соответственно 41,6% и 36,7%. Полученные данные свидетельствуют о неодинаковой чувствительности плоскоклеточного РШМ к лучевой и химиотерапии с преимуществом последней. На неодинаковую чувствительность к различным методам лечения плоскоклеточного варианта РШМ указывает и Н.А. Швец [109]. По данным автора терапевтический патоморфоз плоскоклеточного рака шейки матки был более выражен после химиолучевой, менее — после лучевой и, особенно, химиотерапии (соответственно, 44, 25 и 6,9% опухолей с патоморфозом IV степени). В то же время, по данным А.М. Добренского (2004) эффективность радикальной сочетанной лучевой терапии у больных МРРШМ II — IV стадии достоверно не превышает эффективность химиолучевого лечения, составляя 63,11%; снижаясь при низкодифференцированных опухолях до 27,6% [26].

Что касается аденокарциномы и железисто-плоскоклеточного РШМ, то по данным ряда исследователей эти опухоли менее чувствительны не только к лучевой, но и к химиотерапии. По данным J. Kodama etal. (1999) в этой группе

пациенток результаты лечения были хуже, чем у больных с плоскоклеточной формой рака. При указанных формах опухоли ответ на неоадьювантную химиотерапию составил 67%, против 85% при плоскоклеточном варианте раке. Y. Aoki et al. (2001) также указывают на низкую чувствительность аденокарциномы к химиотерапии [115]. После лечения 11 пациенток цисплатином в сочетании с 5-фторурацилом они получили лишь частичный ответ в 63,6% случаев.

Полный ответ не был зафиксирован ни в одном случае. М.Р. Кайрбаев (2009), в свою очередь, продемонстрировал неоднородную чувствительность различных гистологических вариантов РШМ к комбинированному лечению [32,33]. Исследование было проведено на группе пациенток с РШМ, причем по гистологическому строению в группе преобладали плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий варианты рака (94,9%). Аденокарциномы шейки матки были выявлены в 2,9% случаев, недифференцированный рак — в 1,5%, железисто-плоскоклеточный рак в 0,7% случаев. На первом этапе лечения все больные получили от 1 до 3 циклов НАПХТ, включавшей цисплатин, адриабластин и 5фторурацил. При достаточной регрессии опухоли проводилось радикальное хирургическое лечение, либо сочетанная лучевая терапия при невыраженной регрессии процесса. В итоге 1-годичная безрецидивная выживаемость в группе в целом составила  $70,0 \pm 1,3\%$ , 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость —  $58,0 \pm 1,5\%$  и  $45,0 \pm 1,6\%$  соответственно. При оценке влияния на 5-летние результаты лечения гистологической структуры опухоли шейки матки оказалось, что у пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки этот показатель равняется  $62,2 \pm 7,2\%$ , что было достоверно выше, чем у женщин с аденокарциномой шейки матки и недифференцированным раком ( $50,0 \pm 2,5\%$ ). Полученные данные позволили автору отнести такие гистологические варианты РШМ, как аденокарцинома и недифференцированный рак к прогностически неблагоприятным. Тем не менее, Салчак Ч.Т. (2009) указывает на довольно высокую эффективность химиолучевой терапии с применением цисплатина по  $40 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю до

суммарной дозы 360-490 мг в лечении железисто-плоскоклеточного рака и аденокарциномы [79].

Неодинакова и эффективность хирургического метода лечения при разных гистологических вариантах РШМ. В.А. Антипов с соавт. (2010)

оценили эффективность радикальной трахелэктомии при лечении плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки [3]. Органосохраняющее лечение в

объеме модифицированной радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ) было

выполнено 54 пациенткам репродуктивного возраста. Плоскоклеточный вариант РШМ был установлен у 72,3% больных, аденокарцинома (включая 3 случая железисто-плоскоклеточного рака) - у 24,6%

пациенток, светлоклеточная аденокарцинома —

у 2 (3,1%) больных. В результате в группе больных с аденокарциномой рецидивов после РАТ зарегистрировано не было. Также отсутствовали и значимые различия по частоте рецидивов между плоскоклеточным раком и аденокарциномой.

Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что предположение о повышенном риске рецидивов после РАТ при аденокарциноме шейки матки в сравнении с плоскоклеточным раком не нашло своего подтверждения. С этой точки зрения большой интерес представляет исследование, проведенное В.С. Сухиным [78]. Автор проанализировал данные о 200 больных операбельным РШМ T1B-2AN0-1M0 стадий, которым было проведено комбинированное или комплексное лечение. Данное лечение включало хирургический этап (экстирпация матки с придатками, экстирпация матки с придатками и отрезком влагалища либо операция Вертгейма), объем которого зависит от стадии процесса, лучевую (пред- и/или послеоперационную) и химиотерапию при наличии неблагоприятных факторов прогноза заболевания. При гистологическом исследовании плоскоклеточный рак был диагностирован у 82,5% больных, аденокарцинома — у 17,5%. В результате метастаз РШМ в яичники был выявлен

в 1 (0,5%) случае, причем у больной был диагностирован плоскоклеточный неороговевающий тип РШМ. Эти данные также подтверждают гипотезу об отсутствии значимых различий результатов хирургического лечения разных гистологических типов РШМ.

Однако, в исследовании Н. Hertelссоавт. (2006), где аденокарцинома наблюдалась в 31% случаев, 3 из 4 рецидивов возникли именно при данном гистологическом варианте опухоли [140]. Она рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к проведению органосохраняющего лечения даже при начальных стадиях инвазивного рака шейки матки. В другом исследовании также была продемонстрирована неодинаковая чувствительность различных гистологических типов РШМ к комбинированному лечению - лучевой терапии в сочетании с хирургическим вмешательством [12]. По данным исследователя, наибольшая трехлетняя выживаемость была зафиксирована при ороговевающем плоскоклеточном РШМ – она достигала 100%, а пятилетняя выживаемость была минимальной при мало дифференцированной аденокарциноме.

Таким образом, анализ современной литературы позволил установить, что единое мнение о влиянии гистологического варианта РШМ на тактику лечения в настоящее время не сформировано. Данные разных авторов об эффективности химиотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения, а также их комбинациях при различных гистологических вариантах довольно противоречивы. Тем не менее, можно сделать вывод, что прогностически наиболее благоприятным большинство авторов считают плоскоклеточный вариант, поскольку он отличается более высокой чувствительностью к большинству применяемых схем лечения. В то же время железисто-плоскоклеточный вариант, также как и аденокарцинома, гораздо менее чувствительны как в химиолучевому лечению, так и к хирургическому вмешательству. Это создает предпосылки для дальнейших, более глубоких исследований эффективности различных схем лечения РШМ в зависимости от

гистологического типа опухоли с целью разработки дифференцированной тактики ведения пациенток и повышения его эффективности.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика клинического исследования

Настоящая работа проведена на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и ОАО «РЖД» Дорожная клиническая больница. В исследование были включены 152 пациентки с диагнозом рак шейки матки IIВ-IIIВ стадиями заболевания, получившие многокомпонентное лечение за период с января 2000 г. по декабрь 2010 г. Данный период времени обусловлен возможностью показать отдаленные (10-летние) результаты общей выживаемости пациенток с учетом морфологической структуры опухоли.

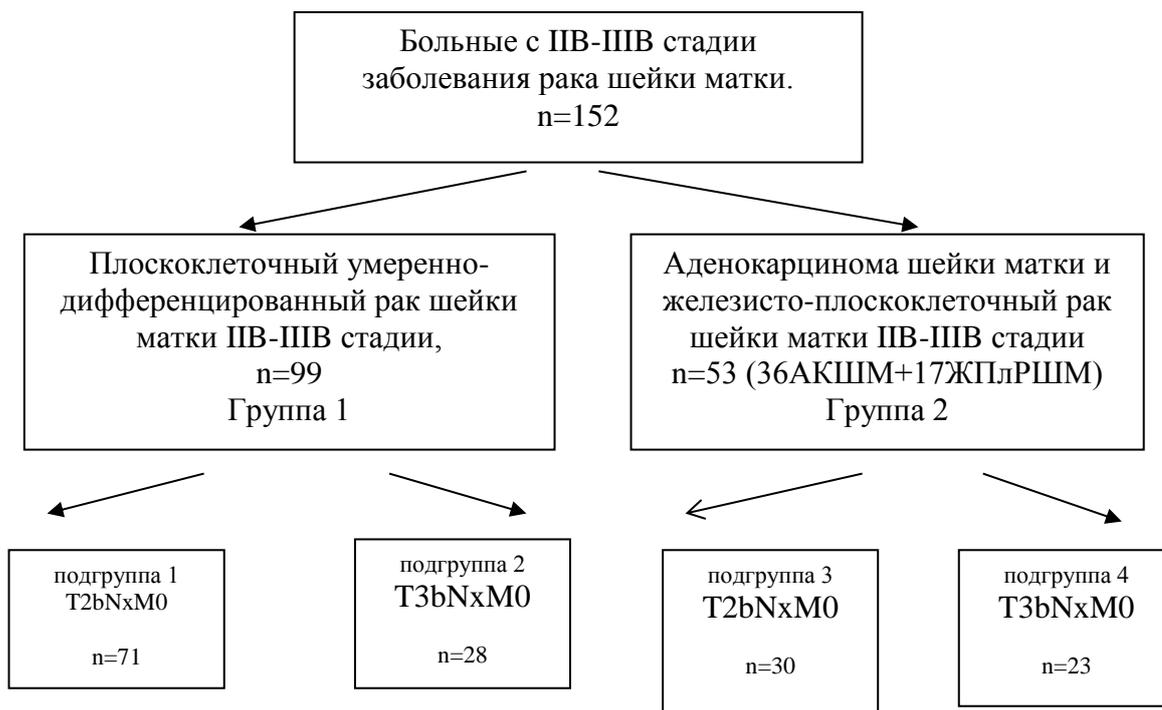
В соответствии с целью исследования все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую составили пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) 99 (65,1%) человек. Вторую – 53 (34,9%) больные с железисто-плоскоклеточным раком (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ), данные два гистологических типа с учетом наличия железистого компонента были условно объединены в одну группу. С АКШМ – 36 (67,9%) больных, с ЖПлРШМ 17 (32%) пациентки.

У всех больных вне зависимости от гистологического варианта опухоли на первом этапе лечения проведено 2 цикла НАПХТ на основе платиносодержащих препаратов с оценкой лечебного эффекта.

У больных с полной или частичной резорбцией опухоли (при условии отсутствия инфильтратов в параметральной клетчатке) была выполнена операция Вертгейма –Мейгса (радикальная гистерэктомия III типа). Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия.

Из 152 (100%) больных, проведено в полном объеме многокомпонентное лечение 149 (98%) пациенткам, 3 (2%) женщин не завершили лечение (3 этап) с учетом осложнений (2 –ранение мочеточников, 1 – пузырьно-влагалищный свищ).

Данные представлены на рисунке 1.



**Рис. 1 -Дизайн исследования**

Было проведено сравнительное, ретроспективное исследование на основании изучения медицинской документации больных с морфологически подтвержденным МРРШМ («Медицинская карта стационарного больного (форма №003/У и «Выписка из медицинской карты больного злокачественными новообразованиями» (форма №027—1-У). На каждую пациентку была заведена специально составленная регистрационная карта, куда заносились сведения из медицинской документации путем выкопировки данных. Регистрационная карта содержала следующие разделы.

- 1.Фамилия, имя, отчество.
- 2.Социально-демографические характеристики – возраст, социальное положение, экономический статус, образование, семейное положение.
3. Акушерский анамнез: наличие фоновых процессов, предшествующих развитию рака.
4. Сопутствующие заболевания.
5. Жалобы при обращении. Среди основных жалоб пациенток особое внимание уделялось характерным для злокачественных новообразований шейки

матки – бели водянистого или слизисто-гниюного характера, контактные или межменструальные кровяные выделения из половых путей, болевые ощущения. Также внимание акцентировалось на жалобах, свидетельствующих о поздних стадиях развития злокачественного процесса – гематурия, ректальные кровотечения, отек нижних конечностей. Кроме того, фиксировались жалобы, свидетельствующие о генерализации процесса – слабость, быстрая утомляемость, резкая потеря массы тела, анорексия.

6. Данные физикального обследования.

Регистрировались результаты оценки общего состояния пациенток, пальпации зон возможного лимфогенного метастазирования.

7. Продолжительность заболевания до начала лечения.

8. Клиническая характеристика опухолевого процесса:

- форма роста опухоли;
- размер первичной опухоли;
- степень распространенности процесса (переход на влагалище, параметрии с одной или 2-х сторон, метастатический вариант).

9. Морфологическая структура опухоли:

- плоскоклеточный рак;
- железистый рак;
- железисто-плоскоклеточный рак.

10. Дифференцировка опухоли:

- высокая;
- умеренная;
- низкая;

11. Характеристика опухолевого очага в процессе НАПХТ ( по шкале RESIST):

- изменение объема и кровотока опухоли в динамике;
- степень резорбции опухоли в процессе НАПХТ.

12. Осложнения НАПХТ.

13. Предоперационная лучевая терапия:

- резорбция опухоли;
- лучевые реакции и осложнения.

14. Время, прошедшее с начала специальных методов лечения до операции.

15. Характеристика опухолевого очага после оперативного вмешательства:

- глубина инвазии, распространение на матку, влагалище, метастазы в яичники, наличие опухолевых эмболов в сосудах;
- степень лечебного патоморфоза;
- наличие метастазов в лимфатических узлах и их характеристика.

16. Окончательная стадийность процесса (после хирургического лечения).

17. Интраоперационные осложнения и объем кровопотери.

18. Ранние послеоперационные осложнения.

19. Время, прошедшее с момента операции до следующего этапа лечения.

20. Послеоперационная лучевая терапия.

21. Реакции и осложнения послеоперационной лучевой терапии.

22. Сроки проведения послеоперационной лучевой терапии.

23. Осложнения многокомпонентного лечения.

24. Результаты лечения:

- однолетняя выживаемость;
- трехлетняя выживаемость;
- пятилетняя выживаемость;
- десятилетняя выживаемость;
- неизлеченность процесса;
- рецидивы заболевания: ранние и поздние, их локализация;

Эффективность проведенного лечения оценивалась с помощью показателей безрецидивной и общей выживаемости пациенток. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания. Общая выживаемость рассчитывалась от времени начала лечения до наступления смерти больной от любой причины.

Выраженность побочных реакций на проводимое химиотерапевтическое лечение оценивалось в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC (шкала

токсичности NCI-EORTC). Объективные и субъективные проявления различных видов токсичности, содержащиеся в шкале, оценивались по 5 градациям: 0 — нет токсичности, 1 — малая токсичность, 2 — средняя токсичность, 3 — тяжелая токсичность и 4 — угрожающая жизни токсичность.

Для стадирования РШМ использовалась Международная классификация опухолей по системе TNM (2009г.).

Распределение больных по стадиям согласно приведенной классификации представлено в таблице 1.

**Таблица 1. Распределение больных МРРШМ по стадиям заболевания в соответствии с классификацией TNM 2009г. до начала лечения с учётом гистологической структуры опухоли**

TNM	Гистологический вариант опухоли (абс/%)		
	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ
T2bNxM0	71 (71,7%)	22 (61,1%)	8 (47,1%)
T3bNxM0	28 (28,3%)	14 (38,9%)	9 (52,9%)
Всего	99 (100%)	36 (100%)	17 (100%)

У всех больных клинический диагноз- рак шейки матки был подтвержден гистологически. Из таблицы 2 следует, что по гистологическому варианту 99 (65,1%) больных с ПлРШМ, 53 (34,9%) с АКШМ и ЖПлРШМ. Большая часть пациенток – 101 (66,4%) человек со второй стадией заболевания –T2bNxM0, 51 (33,6%) с третьей стадией- T3bNxM0. Третья стадия заболевания выставлялась на основании генитального статуса-инфильтрации параметральной клетчатки до стенок таза с одной или с двух сторон, гистологического подтверждения до хирургического лечения не было ни в одном случае.

Возраст пациенток варьировал в пределах от 20 до 58 лет. Распределение больных по возрасту с учетом гистологической структуры опухоли и стадии заболевания представлено в таблице 2.

Медиана возраста больных с местно-распространенным с ПлРШМ II стадии составила 37,3 лет, с III стадией – 38,1 лет в группе с АКШМ и ЖПлРШМ II стадии – 46,3 лет, с III стадией – 45,9. В группе с ПлРШМ преобладала возрастная

группа пациенток от 30 до 39 лет, что не характерно для больных с железистыми формами РШМ. С увеличением возраста старше 50 лет отчетливо наблюдается увеличение больных с АКШМ и ЖПлРШМ, что не типично для больных с ПлРШМ. Следовательно, по возрасту больные отличались, в группе с железистым компонентом основная часть пациенток была старше 45 лет (58,5%) больных, в отличие от группы с ПлРШМ, где преобладал возраст моложе 44 (70,7%) пациентки. Для ЖПлРШМ медиана возраста составила 48,2 года, при АКШМ 46,9 лет.

**Таблица 2. Распределение больных РШМ по возрасту с учётом гистологической структуры опухоли и стадии заболевания**

Возраст	Гистологический вариант опухоли (абс/%)						P
	ПлРШМ			АКШМи ЖПлРШМ			
	T2NxMo N=71	T3NxM0 N=28	Всего 99 (100%)	T2NxMo N=30	T3NxM0 N=23	Всего 53 (100%)	
20-24	2(2,8%)	2 (7,1%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0,05
25-29	11 (15,5%)	3 (10,7%)	14 (14,1%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P<0,05
30-34	17 (23,9%)	3 (10,7%)	20 (20,2%)	1 (3,3%)	3 (13,0%)	4 (7,5%)	P<0,05
35-39	8 (11,3%)	8 (28,6%)	16 (16,2%)	1 (3,3%)	2 (8,7%)	3 (5,7%)	P>0,05
40-44	13 (18,3%)	3 (10,7%)	16 (16,2%)	8 (26,7%)	6 (26,1%)	14 (26,4%)	P>0,05
45-49	13 (18,3%)	7 (25%)	20 (20,2%)	4(13,3%)	0 (0%)	4 (7,5%)	P<0,05
50 и старше	7 (9,9%)	2 (7,1%)	9 (9,1%)	15(50,0 %)	12 (52,2%)	27 (50,9%)	P<0,05

Важным прогностическим фактором являлась степень дифференцировки опухоли, данные представлены в таблице №3.

**Таблица 3. Распределение больных РШМ с учетом степени дифференцировки и стадии заболевания**

Дифференцировка		ПлРШМ N=99	АКШМ N=36	ЖПлРШ М N=17	АКШМ +ЖПлРШМ N=53	Р
Умеренная Дифферен- цировка	II стадия	55 (55,6% ± 5,5%)	17 (47,2%)	6 (35,3%)	23 (43,3±6,8%)	P>0,05
	III стадия	18 (18,2± 0,08%)	9 (25%)	7 (41,2%)	16 (30,2± 0,06%)	P>0,05
ИТОГО		73 (73,7%)	26 (72,2%)	13 (76,5%)	39 (73,6)	
Низкая Дифферен- цировка	II стадия	16 (16,2± 0,03%)	5 (13,9%)	2 (11,8%)	7 (13,2± 5%)	P>0,05
	III стадия	10 (10,1± 3%)	5 (13,9%)	2 (11,8%)	7 (13,2± 5%)	P>0,05
ИТОГО		26 (26,3%)	10 (27,8%)	4 (23,5%)	14 (26,4%)	

В группе с ПлРШМ преобладала умеренная степень дифференцировки 73,7% случаев. В группе АКШМ и ЖПлРШМ так же преобладала умеренная степень дифференцировки – 73,6% больных. Таким образом, по степени дифференцировки статистически значимых различий не было, группы сопоставимы.

В исследовании преобладал плоскоклеточный гистологический тип опухоли (65,1% от общего числа в выборке), прежде всего, неороговевающий вариант. Это связано с тем, что наиболее распространенным гистологическим вариантом РШМ является плоскоклеточный тип опухоли.

Гистологический тип аденокарцинома шейки матки составил 23,7%, железисто-плоскоклеточный рак 17,2 %. В связи с наличием железистого компонента в данных двух группах и небольшим количеством наблюдений гистологические варианты объединены в одну группу, однако в работе далее мы их проанализируем более подробно по отдельности.

Важным фактором являлась форма роста первичной опухоли. Распределение больных по форме роста первичной опухоли шейки матки представлено в таблице 4.

**Таблица 4. Распределение больных РШМ с учетом гистологической структуры опухоли и анатомической формы роста первичной опухоли**

Форма роста	Гистологический вариант опухоли (абс/%)				p
	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ	АКШМ+ЖПлРШМ	
экзофитная	58 (58,6±5,0%)	14 (38,9%)	4 (23,5%)	18 (34,0±6,5%)	P <0,05
эндофитная	33 (33,3±4,7%)	20 (55,6%)	10 (58,7%)	30 (56,6±6,9%)	P<0,05
смешанная	8 (8,1±2,7%)	2 (5,6%)	3 (17,6%)	5 (9,4±4,0%)	P>0,05
всего	99 (100%)	36 (100%)	17 (100%)	53 (100%)	

В группе с ПлРШМ со статистической достоверностью преобладала экзофитная форма роста опухоли – 58,6% случаев, в группах с АКШМ и ЖПлРШМ со статистической достоверностью существенно чаще встречалась эндофитная форма роста – 55,6% и 58,7 % наблюдений соответственно. Смешанная форма встречалась не часто при всех гистологических вариантах. Рост железистого рака в преобладающем числе случаев начинается в цервикальном

канале, что и обуславливает, по-видимому, чаще всего, эндофитный рост опухоли.

Что касается внеоргального распространения опухоли, то в исследовании были выявлены различные варианты, представленные в таблице 5.

**Таблица 5. Распределение больных РШМ по варианту распространения опухоли (абс/%)**

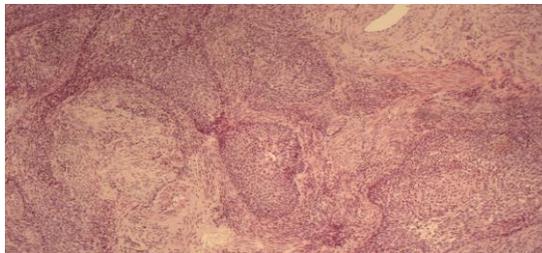
Вариант распространения	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ	АКШМ+ ЖПлРШМ	p
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	
Влагалищно-параметральный вариант (односторонний)	45 (45,5±5,0 %)	15 (41,7%)	8 (47,1%)	23 (43,4±6,8 %)	P>0,05
Влагалищно-параметральный вариант (двухсторонний)	47 (47,5±5,0%)	19 (52,8%)	8 (47,1%)	27 (50,9±7,0%)	P>0,05
Влагалищно-маточно-параметральный	7 (7,1±2,6%)	2 (5,6%)	1 (5,9%)	3 (5,7±3,2%)	P>0,05
Всего	99 (100%)	36 (100%)	17 (100%)	53 (100%)	

При анализе данных таблицы было выявлено, что во всех подгруппах пациенток преобладающим вариантом внеоргального распространения опухоли был влагалищно-параметральный вариант. Поражение параметральной клетчатки встречалось с одной и двух сторон в виде различной выраженности опухолевых инфильтратов, распространяющихся вплоть до стенки таза при третьей стадии болезни.

Далее рассмотрим гистологические варианты опухолей наглядно.

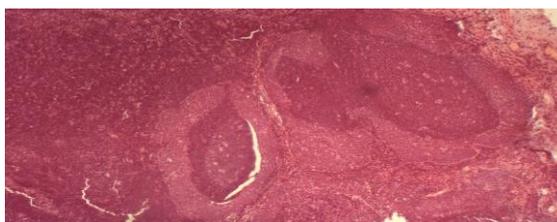
На рисунке 2 представлен гистологический вариант плоскоклеточной карциномы шейки матки.

Среди ткани лимфоузла определяются обширные участки роста плоскоклеточной карциномы. Опухоль состоит из долек и тяжей атипичного плоского эпителия с повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и гиперхромными ядрами.



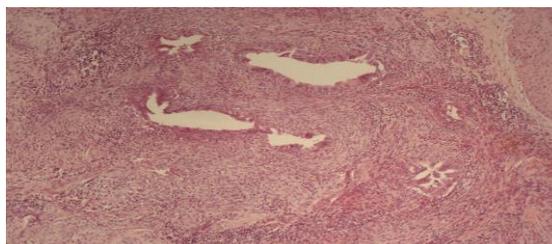
**Рис. 2-Плоскоклеточный рак шейки матки (Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X100)**

На рисунке 3 представлен метастаз плоскоклеточной карциномы шейки матки в подвздошный лимфатический узел.



**Рис. 3- Метастаз плоскоклеточной карциномы в лимфатический узел (Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X100.)**

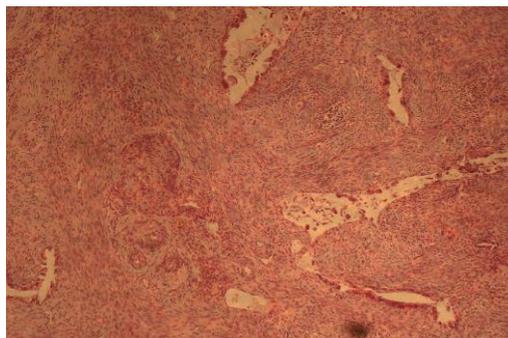
На рисунке 4 представлен гистологический вариант аденокарциномы шейки матки.



**Рис. 4- Аденокарцинома шейки матки (Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X100.)**

Опухоль представлена разнокалиберными тубулярными и щелевидными структурами из атипичного кубического и цилиндрического эпителия с гиперхромными ядрами.

На рисунке 5 представлен железисто-плоскоклеточный рак шейки матки (аденосквамозная карцинома)



**Рис. 5 -Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки (Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X100.)**

Аденосквамозная карцинома: сочетание тубулярных структур и атипичного железистого эпителия (справа) и комплексов атипичных клеток плоского эпителия (слева).

## 2.2 Методы исследований

Перед началом лечения всем пациенткам проводилось комплексное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальный и ректовагинальный осмотр, пересмотр гистологического исследования биопсийного материала с места жительства.

Параклинические методы обследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализы кала на яйца глист и цисты лямблий. Проводилось исследование биохимических показателей крови (уровень общего белка, аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, холестерина, креатинина и др.). Так же проводились инструментальные исследования –ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза или МРТ брюшной полости и малого таза, при необходимости ПЭТ-КТ всего тела, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, электроэнцефалография, эхоэнцефалография,

осмотр терапевта и других специалистов узких специальностей при необходимости.

Для объективизации клинических данных использовались:

1) трансабдоминальная ультрасонография, трансвагинальное ультразвуковое исследование при помощи, которых определялись размеры шейки и тела матки, объем шейки матки, оценивалась параметральная клетчатка, стенки мочевого пузыря, органы брюшной полости, забрюшинное пространство, почки, периферические лимфатические узлы;

2) доплеровская ультрасонография определяла скорость кровотока в сосудах малого таза и непосредственно в опухоли, что необходимо для оценки динамики опухолевого процесса.

3) Позитронно-эмиссионная томография оценивала распространенность опухолевого процесса, наличие отдаленных метастазов, состояние подвздошных лимфатических узлов.

Ультразвуковые исследования проводили на аппаратах: HITACHI 6500 с конвексным многочастотным датчиком 2,5-5,0 МГц; IMAGEPOINTHX с конвексным многочастотным датчиком 2,5-5,0 МГц, с внутриволостным многочастотным датчиком 5,0-7,5 МГц.

Ультразвуковые исследования выполняли трансабдоминальным и трансвагинальными доступами. Исследования проводили в В-режиме, в режиме цветового доплеровского картирования, в режиме импульсно-волновой доплерометрии. Проводилась оценка объема шейки матки и скорость кровотока в сосудах шейки матки перед началом лечения и после каждого этапа лечения (первого и второго цикла НАПХТ). Доплеровские исследования позволяли провести объективную оценку состояния параметральной клетчатки, что являлось важным параметром для определения более четких показаний к оперативному лечению.

С помощью экскреторной урографии и ренографии оценивалась выделительная функция мочевыделительной системы. Цистоскопия проводилась по показаниям при подозрении на инвазию опухоли в мочевой пузырь.

Ректороманоскопия, ирригография и фиброколоноскопия проводились при подозрении на прорастание опухоли в прямую кишку.

К стандартным методам диагностики входило обязательное рентгенологическое исследование: обзорная рентгенография органов грудной клетки или флюорография. При необходимости выполнялась рентгенография или скintiграфия костей при подозрении на наличие отдалённых метастазов, которая выполнялась на аппарате ЕДР750В. Компьютерная, магнитно-резонансная томография, ПЭТ-КТ проводилась для уточнения распространенности процесса (исключения отдаленных метастазов). С января 2010г. ПЭТ-КТ выполняется всем пациенткам, которым планируется многокомпонентное лечение.

В некоторых случаях возникала необходимость в проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии для более точной диагностики. Этот метод особенно важен для визуализации «опухоли-мишени», регионарных лимфатических узлов, окружающих нормальных тканей. При данном исследовании, возможно, точно оценить дозное распределение в зависимости от тканевой гетерогенности. Для разметки полей облучения применялся топометрический аппарат «рентгеновский симулятор SLS-25», который индивидуально определяет глубину залегания органа-мишени, параметры нахождения смежных органов (задней стенки мочевого пузыря и передней стенки прямой кишки). При построении топометрических карт для планирования облучения больных МРШМ данные «симулятора» и ультразвукового исследования помогали более точно сформировать поле облучения с максимумом ионизации в очаге. Понятие «мишени облучения» характеризует объем тканей, который подлежит охвату изодозным контуром, символизирующим величину РОД. При планировании облучения рассчитывалась доза, которую получают смежные органы. Это позволяло выбирать методику проведения дистанционной гамма терапии. Каждый сеанс облучения рассчитывается на планирующей системе, с учетом произошедших изменений в лечении.

После проведения неоадьювантной терапии проводилась оценка эффективности лечения и в комплексе оценивалась операбельность пациента. Клиническая оценка включала гинекологический осмотр пациентки хирургом. В комплексе учитывалось изменение объема шейки матки, инфильтрация параметральной клетчатки при помощи мануального обследования и по данным УЗИ. Объем шейки матки определялся по формуле: Длина шейки матки (см) x толщину шейки матки (см) / 0,52.

Комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендованы четыре градации лечебного эффекта при солидных опухолях.

Оценка эффективности оценивалась по следующим градациям:

- полная регрессия – полное исчезновение всех поражений,
- частичная регрессия – уменьшение объема шейки матки на 50% и более при отсутствии прогрессирования других очагов,
- стабилизация – уменьшение объема шейки матки менее 50% при отсутствии новых очагов поражений или увеличение не более чем на 25%,
- прогрессирование – большее или равное 25% увеличение размеров шейки матки или появление новых поражений.

Определение степени токсичности производилось в соответствии со шкалой токсичности (критерии CTC-NCIC, Common Toxicity Criteria, Version 3.0), которые детально отражают основные виды побочного действия.

Степень токсичности цитостатиков оказывает влияние исходное общее состояние больного (Performance status), определяемое по шкале Карновского или ECOG-ВОЗ. Снижение функциональной активности ниже 50% по шкале Карновского или > 2 степени по ECOG-ВОЗ требует строгого мониторинга больных и, часто требует коррекцию дозы лекарственного препарата. Такие больные были критерием исключения из исследования. Все пациентки имели статус по шкале ECOG равный 0-2.

Степень лекарственного патоморфоза опухоли оценивалась в соответствии с критериями патоморфоза опухоли, описанным Е.Ф. Лушниковым

в 1977 и 1993 годах. Согласно данной классификации, выделено 4 степени терапевтического патоморфоза:

I степень – заметных изменений в общей структуре опухоли не отмечается, имеется лишь не свойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия клеток, подавление митозов;

II степень – основная масса паренхимы сохранена, на гистотопографических срезах отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках;

III степень – характерно нарушение типичной структуры опухоли в результате массовой гибели опухолевых клеток с образованием полей некроза, выраженные сосудистые расстройства в виде кровоизлияний и лимфостаза, на этом фоне определяются остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток, обычно с резкими некротическими изменениями;

IV степень – характерно замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Для оценки лучевых повреждений использовалась шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC. Оценка проводится по шестибальной шкале (от 0 до 5) с учетом степени тяжести их проявлений, при символе «0» - отсутствие повреждений, а «5» - смерть пациента в результате лучевого лечения.

В заключение подраздела можно сказать, что все больные были подвергнуты полному объему исследований, необходимых для:

- диагностирования исходной стадии заболевания;
- оценки эффективности лечения в процессе НАПХТ и/или предоперационной лучевой терапии;
- оценки динамики процесса и подбора индивидуальной программы лечения.
- принципов доказательной медицины.

### 2.3 Методы лечения

У пациенток изучаемой когорты с учетом планируемого многокомпонентного лечения, применялись следующие методы лечения: химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое вмешательство.

Вне зависимости от варианта гистологического строения опухоли на 1 этапе лечения проводилась 2 цикла НАПХТ платиносодержащих препаратов. На данной схеме химиотерапии была отмечена положительная динамика, в виде резорбции опухоли, что способствовало перевести распространенный процесс в условно локализованную форму. Интервал между циклами химиотерапии составлял 3 недели.

С учетом высокой эметической активности платиносодержащих препаратов, входящих в схему лечения, применялись антиэметические средства – эмесет, эменд, ондасетрон. При введении цисплатина проводилась стандартная схема водной нагрузки и премедикации. Подсчет дозы препаратов осуществлялся с учетом поверхности тела взрослого человека, для этого использовалась формула расчета площади поверхности тела Мостеллера (Mosteller, 1987):

$$\sqrt{(\text{рост} \cdot \text{вес})} : 3600 = S \text{ м}^2.$$

После проведения 2 циклов НАПХТ оценивалась эффективность проведенного лечения. Критерием объективного эффекта было уменьшение размеров опухоли. Эффект оценивали по субъективным и объективным данным.

При полной или частичной резорбции опухоли, отсутствии инфильтрации параметральной клетчатки, отсутствии отдаленных метастазов, выполнялось хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

Таким образом, данная группа пациенток входила в группу многокомпонентного лечения.

Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. Послеоперационное лечение МРРШМ

проводилось до суммарной очаговой дозы в точке В 40-50 Гр. Облучение в статическом или подвижном режиме планировалось с учетом неблагоприятных прогностических факторов (глубокая инвазия, распространение опухоли на тело матки, метастазы в регионарные лимфатические узлы).

При наличии вышеперечисленных факторов облучение начиналось со статического режима до СОД в точке В 20 Гр (РОД 2 Гр в т В), затем в подвижном режиме до СОД 50 Гр в т В (РОД 2 Гр в т В). В статическом режиме облучение начинали на аппарате «Theratron Elite 80», или ускорителе «SL 15» или «ElectaSynergy» с двух открытых полей,  $S=16 \times 18-20$  см, разовая очаговая доза 2 Гр в точку В до СОД 20 Гр в т.В, затем в режиме двухосевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей,  $S=6 \times 18-20$  см., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр.

При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах ДГТ проводили до СОД 40Гр в точке В в режиме 2-х – осевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей,  $S=6 \times 18-20$  см., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, РОД 2 Гр в т. В. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов послеоперационное облучение проводилось в ротационном режиме до СОД 40 Гр.

Послеоперационную внутриполостную лучевую терапию проводили на брахитерапевтическом аппарате «Агат ВУ» HDR или «Мультисорс» HDR 3D на культю влагалища. РОД 3-5-5,5 Гр до СОД 21-27,5 Гр. Ритм облучения 2-3 раза в неделю.

#### **2.4 Статистические методы обработки результатов исследования**

Для сравнения групп больных по количественным признакам, имеющим нормальное распределение, использовались методы параметрической статистики – критерий Стьюдента.

Для сравнения качественных признаков, имеющих малое абсолютное значение, использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Достоверность выявленных различий изучаемых показателей оценивали с помощью метода сравнения независимых групп по Краскелу-Уоллису.

Подсчет указанных признаков проводился в офисной программе «MicrosoftOfficeExcel-2007» и SPSS (Statistica6.0).

Таким образом, методы исследований демонстрирует полную адекватность и современность применяемых диагностических методик.

В заключение данной главы нужно выделить основные моменты, которые необходимо учитывать при анализе материала.

1. У всех пациенток диагноз подтвержден гистологически. С учетом морфологического заключения все пациентки разделены на две основные группы: ПЛРШМ -99 (65,1%) человек и ЖПЛРШМ с АКШМ – 53(34,9%) пациентки.

2. Больные с ПЛРШМ отличались от пациенток с аденогенными формами по возрасту, форме роста опухоли.

3. Больные с ПЛРШМ были сопоставимы с пациентками с аденогенными формами по полу, дифференцировки опухоли, ее локализации, внеорганному распространению, стадии заболевания, схеме лечения.

4. Для оценки первичной опухоли и динамики лечения после каждого этапа всем больным в полном объеме проводились клиничко-инструментальные обследования.

5. В исследование включены пациентки, закончившие специальное лечение по радикальной программе.

Таким образом, настоящая глава демонстрирует сопоставимость исследуемых групп пациенток, количественную достаточность клинических наблюдений, статистическую достоверность, а также адекватность и современность применяемых лечебных методик, соблюдение всех принципов доказательной медицины.

### **Глава3. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МРРШМ С УЧЕТОМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ОПУХОЛИ.**

#### **3.1 Состояние первичной опухоли в процессе проведения НАПХТ при различных гистологических вариантах строения опухоли.**

В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический [7,8]. Ведущую роль играет лучевая терапия [10,12,15]. Её как самостоятельный метод, а также в плане комбинированного и комплексного лечения используют более чем у 90% пациенток. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания [5,7,11].

Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты. Применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство [14,29].

На сегодняшний день применение НАПХТ является стандартным подходом к проведению 1 этапа лечения у больных с МРРШМ [12,66]. Во многих иностранных и отечественных работах отмечен положительный эффект от применения неoadьювантной лекарственной терапии при МРРШМ. Применение НАПХТ приводит к резорбции опухоли, что служит предпосылкой к проведению следующего этапа специального лечения- лучевой терапии или хирургическому лечению с последующей послеоперационной лучевой терапией [51,57].

Так же данные исследований показывают что, выживаемость больных РШМ определяется не только стадией заболевания и выбранным методом лечения, но и

рядом других факторов, к числу которых относится гистологическая структура опухоли [75]. Тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке прогноза заболевания.

Несмотря на то, что целесообразность подбора лекарственной терапии с учетом гистологического варианта строения опухоли становится очевидной, ее роль до сих пор окончательно не установлена. Не определены четкие показания к выбору лекарственных препаратов с учетом гистологического строения опухоли. В ГБУЗ «ЧОКОД» накоплен собственный опыт за 10 лет в лекарственной терапии местно-распространенного РШМ с учетом варианта гистологического строения опухоли.

На базе ГБУЗ «ЧОКОД» отделении онкогинекологии проведен анализ результатов исследования 152 пациенток с МРРШМ, которым первым этапом лечения проведена лекарственная терапия на основе платиносодержащих препаратов, с учетом гистологического строения опухоли.

На первом этапе всем больным проведено 2 цикла НАПХТ на основе препаратов платины. После проведенных 2 циклов полихимиотерапии оценивалась ее эффективность, с учетом степени резорбции опухоли, которая определялась по объективным и субъективным критериям.

К субъективным критериям после проведенных 2 циклов НАПХТ относились следующие параметры: жалобы больной, состояние общего и локального статуса пациентки.

Уменьшение или отсутствия общей слабости и утомляемости отметили 47 (47,5%) пациенток с ПлРШМ, 13 (36,1) с АКШМ, 4 (23,5%) с ЖПлРШМ. Перед проведением химиотерапии у 73 (48%) пациенток были дизурические явления характеризующиеся нарушением мочеиспускания вследствие затруднения выведения мочи, после 2 циклов лекарственной терапии у 31 (31,3%) женщины с ПлРШМ, у 13 (36,1%) с АКШМ и у 5 (29,4%) с ЖПлРШМ женщин данные

явления купированы. Уменьшение или полное купирование кровянистых выделений из половых путей отметили 66 (66,7%) пациенток с ПлРШМ, 23 (63,9%) с АКШМ и 11 (64,7%) с ЖПлРШМ. Из 63 (41,4%) пациенток у 30 (24,0%) женщин появились более обильные водянистые выделения их половых путей с неприятным запахом, что указывает на резорбцию опухоли при проведении ПХТ, так наибольшая резорбция отмечена у больных с ПлРШМ – 23 (23,2%), при АКШМ- 7 (19,4%), наименьшая диагностирована при ЖПлРШМ-3 (17,6%) пациентки.

Таким образом, субъективно у пациенток с плоскоклеточным гистологическим вариантом опухоли динамика на фоне проводимой НАПХТ более выраженная, чем у пациенток с аденогенными формами рака шейки матки, что указывает на выраженную чувствительность ПлРШМ к лекарственной терапии.

К объективным критериям относились данные ультразвукового исследования или ПЭТ-КТ.

После 1 и 2 цикла полихимиотерапии проводилась оценка ее эффективности посредством сонографии или ПЭТ-КТ перед началом полихимиотерапии.

Наибольшая резорбция опухоли наблюдалась после 1 цикла лекарственной терапии как при IIВ стадии (с 45.7 до 36.4см<sup>3</sup>), так и при III стадии (с 58.6 до 39.2см<sup>3</sup>). Статистически значимых различий не выявлено ( $P>0.05$ ).

Данные представлены в таблице 6

Следует отметить, что при IIIВ стадии изменения объема шейки матки наиболее ощутимы (на 19.4см<sup>3</sup>), чем при II стадии заболевания на 9.3см<sup>3</sup>.

В целом после двух циклов полихимиотерапии объем первичной опухоли уменьшился на 17.4см<sup>3</sup> при IIВ стадии и 27.3см<sup>3</sup> при III стадии, что свидетельствует о высокой чувствительности первичной опухоли к проведению лекарственной терапии.

Данные представлены в таблице 7.

Следовательно, резорбция опухоли после 2 циклов НАПХТ в виде уменьшения объема опухоли при IIIВ стадии достоверно была выше, чем при IIВ стадии.

Степень резорбции после проведения 2 циклов НАПХТ с учетом гистологической структуры опухоли представлена в таблице 8.

Наибольшее количество пациенток с полной резорбцией опухоли наблюдалось при ПлРШМ у 17 человек, что составило -17,2%, при АКШМ и ЖПлРШМ полная резорбция опухоли достигнута у 5 больных, что составило – 9,4%.

**Таблица 6. Динамика субъективных характеристик пациенток при проведении неoadъювантной лекарственной терапии**

Жалобы	ПлРШМ N=99			АКШМ+ЖПлРШМ N=70			Р		
	До лечения Абс.(%)	После 1 цикла НАПХТ Абс.(%)	После 2 цикла НАПХТ Абс.(%)	До лечения Абс.(%)	После 1 цикла НАПХТ Абс.(%)	После 2 цикла НАПХТ Абс.(%)	До и после лечения ПлРШМ	До и после лечения АКШМ +ЖПлРШМ	После лечения ПлРШМ и АКШМ +ЖПлРШМ
Общая слабость	83 (83,8%)	80 (80,8%)	36 (36,4%)	42 (60,0%)	39 (55,7%)	25 (35,7%)	P<0,05	P<0,05	p>0,05
Дизурические явления	46 (46,5%)	20 (20,9%)	15 (15,2%)	27 (38,6%)	15 (21,4%)	9 (12,9%)	P<0,05	P<0,05	p>0,05
Боли внизу живота	19 (19,2%)	14 (14,1%)	7 (7,1%)	12 (17,1%)	9 (12,9%)	5 (7,1%)	P<0,05	p>0,05	p>0,05
Кровянистые выделения из половых путей	80 (80,8%)	36 (36,4%)	14 (14,1%)	47 (67,9%)	20 (28,6%)	13 (18,6%)	P<0,05	P<0,05	p>0,05
Водянистые выделения из половых путей с запахом	40 (40,4%)	34 (36,4%)	17 (17,2%)	23 (32,9%)	18 (25,7%)	13 (18,6%)	P<0,05	P<0,05	p>0,05

**Таблица 7. Динамика изменения объема шейки матки на фоне НАПХТ**

Стадия (FIGO)	Объем шейки матки до лечения (см <sup>3</sup> )	Объем шейки матки после 1 курса НАПХТ (см <sup>3</sup> )	Объем шейки матки после 2-х курсов НАПХТ (см <sup>3</sup> )	P
Пb	45,7±7,3	36,4±5,1	27,3±4,2	P>0,05
Пb	58,6±7,4	39,2±5,3	31,3±5,2	P<0,05

Таким образом при железистых вариантах рака эффект от проведения полихимиотерапии хуже, чем при ПлРШМ.

**Таблица 8. Резорбция опухоли после 2 циклов НАПХТ при различных гистологических вариантах МРРШМ**

Гистологический вариант	Кол-во больных	Полная резорбция	Частичная резорбция	Стабилизация процесса
ПлРШМ	99/100%	17 (17,2± 3,8%)	31 (31.3± 4,6%)	51 (51.5± 5,0%)
АКШМ	36/100%	4 (11.1%)	15 (41,7%)	17 (47,2%)
ЖПлРШМ	17/100%	1 (5,9%)	8 (47.1%)	8 (47,1%)
АКШМ+ЖПлРШМ	53 (100%)	5 (9,4±4,0)	23 ( 43,4±6,8)	25( 47,2±6,9)
p	P>0,05	P<0,05	P>0,05	P>0,05

Что касается частичной резорбции опухоли и стабилизации процесса, при ПлРШМ в 31,3% отмечена частичная резорбция опухоли, в 51,5 % стабилизация процесса. При АКШМ и ЖПлРШМ показатели частичной резорбции опухоли и стабилизации практически не отличаются – 41,7 % и 47,2% при АКШМ и 47,1% и 47,1% при ЖПлРШМ соответственно.

Далее разберем степень резорбции опухоли с учетом формы роста опухоли. В нашем исследовании у пациенток с плоскоклеточным раком преобладала экзофитная форма роста во всех подгруппах – 58 пациенток (58,6%), диаметр опухоли составлял от 3.5 до 8 см.

У пациенток с ЖПлРШМ и АКШМ преобладала эндофитная форма роста - 30 женщин (56,6%), что связано с анатомической локализацией данных форм РШМ.

При ПлРШМ полная резорбция опухоли наблюдалась в наибольшем количестве случаев при экзофитной форме РШМ у 14 (24,1%) пациенток и со статистической разницей превалировала над аденогенными формами РШМ. При АКШМ и ЖПлРШМ с экзофитной формой полная резорбция наблюдалась у всего лишь у 2 (11,8%) женщин.

Что касается частичной резорбции опухоли, то она чаще встречалась при железистых типах РШМ с при экзофитной формой роста опухоли - у 7 (41,2%) пациенток.

Стабилизация процесса чаще наблюдалась при смешанной форме опухоли, у больных с аденогенными формами РШМ – 60%, по сравнению с ПлРШМ - 12,5%.

Анализируя все выше сказанное, можно сделать вывод, что экзофитный компонент опухоли больше подвергался полной резорбции при ПлРШМ, а частичной при АКШМ и ЖПлРШМ. При эндофитной форме роста статистически значимых различий при всех гистологических вариантах не наблюдалось.

В таблице 9 представлена степень резорбции опухоли в зависимости от гистологического варианта опухоли с учетом формы роста.

Из таблицы 9 следует, что наибольшее число наблюдений с влагалищно-параметральным одно и двусторонним вариантом распространения опухоли, вне зависимости от гистологической структуры опухоли. При одностороннем влагалищно-параметральном варианте полная резорбция опухоли при ЖПлРШМ не наблюдалась, при ПлРШМ в 28,9%, при АКШМ в 13,3%, однако при всех формах распространения опухоли, при всех гистологических вариантах статистически значимых различий не выявлено.

Для оценки степени васкуляризации опухоли при ультразвуковой диагностике применялись режимы ЦДК, ЭДК. Кровоток внутри опухоли

визуализировался в 100% наблюдений и характеризовался большим количеством цветковых локусов с окраской различной интенсивности.

**Таблица 9. Резорбция опухоли с учетом формы роста при различных гистологических вариантах РШМ**

Форма роста	ПлРШМ N=99			АКШМ+ЖПлРШМ N=53			P		
	Полная резорбция	Частичная резорбция	Стабилизация	Полная резорбция	Частичная резорбция	Стабилизация	Полная резорбция	Частичная резорбция	Стабилизация
Экзофитная	14(24,1±5,6%)	13(22,4±5,5%)	31(53,4±6,6%)	2(11,8±7,8%)	7(41,2±11,1%)	8(47,1±2,1%)	P<0,05	P<0,05	P>0,05
Эндофитная	2(6,1±4,1%)	12(36,4±8,4%)	19(57,6±8,7%)	3(9,7±5,3%)	14(45,2±9,0%)	14(45,2±9,0%)	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Смешанная	1(12,5±11,5%)	6(75,0±15,3%)	1(12,5±11,5%)	0(0%)	2(40,0±21,9%)	3(60,0±21,9%)	P>0,05	P>0,05	P<0,05
всего	17(100%)	31(100%)	51(100%)	5(100%)	23(100%)	25(100%)			

Отмечается выраженная сосудистая сеть шейки матки с высокой скоростью кровотока. Расположение его хаотичное – по всей площади опухоли шейки матки, как в центре, так и по периферии, отмечается неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, разнокалиберность просвета сосудов.

После 1 цикла НАПХТ зарегистрировано уменьшение количества цветковых локусов и трансформация характера кровотока в виде увеличения индекса резистентности и уменьшения скорости кровотока. После 2 цикла НАПХТ отмечено дальнейшее нарастание положительных изменений (таблица 10,11)

При оценке скоростных показателей кровотока в сосудах шейки матки после двух циклов ПХТ отмечено снижение максимальной систолической

скорости (МСС) и увеличение индекса резистентности в восходящей и нисходящей маточных артериях ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 10. Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока при РШМ на фоне проведения НАПХТ при IIВ стадии**

Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока	До лечения	После 1 цикла НАПХТ	После 2 циклов НАПХТ	Р До и после 2 циклов ПХТ
Восходящая маточная артерия				
МСС, см/с	47.0±1.4	45.2±1.7	39.4±2.2	P<0,05
RI (индекс резистентности)	0.77±0.01	0.76±0.02	0.80±0.02	P>0,05
Нисходящая маточная артерия				
МСС, см/с	44.5±2.1	39.1±1.9	35.6±1.3	P<0,05
RI (индекс резистентности)	0.76±0.02	0.74±0.02	0.79±0.01	P>0,05
Шейка матки				
МСС, см/с	12,5±1,1	19.1±1,5	21,4±1,3	P<0,05
RI (индекс резистентности)	0.52±0.02	0.59±0.01	0.60±0.03	P<0,05

**Таблица 11. Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока при РШМ на фоне проведения НАПХТ при IIIВ стадии**

Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока	До лечения	После 1 цикла ПХТ	После 2 циклов ПХТ	Р до и после лечения
Восходящая маточная артерия				
МСС, см/с	51.1±1.5	49.2±1.3	44.0±2.4	P<0.05
RI (индекс резистентности)	0.79±0.02	0.80±0.01	0.83±0.03	P>0.05
Нисходящая маточная артерия				
МСС, см/с	48.1±2.5	44.3±2.3	41.3±1.4	P<0.05
RI (индекс резистентности)	0.79±0.02	0.77±0.01	0.83±0.03	P>0.05
Шейка матки				
МСС, см/с	15,4±1,2	11.1±1,0	14,4±1,2	P>0.05
RI (индекс резистентности)	0.59±0.02	0.65±0.03	0.66±0.01	P<0.05

В сосудах шейки матки снижение МСС отмечено только после 1 цикла ПХТ. Статистически значимым является увеличение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки после 2-х циклов ПХТ.

**Таблица 12. Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока на фоне НАПХТ при различных гистологических вариантах МРРШМ IIВ стадия**

Локализация сосудов	До лечения			После 2 циклов ПХТ			Р до и после лечения
	ПлРШМ 99	АКШМ 36	ЖПлРШМ 17	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ	
Восходящая маточная артерия МСС, см/с RI (индекс резистентности)	46.7±1.2 0.75±0.01	47.2±1.3 0.77±0.01	46.9±1.4 0.76±0.03	38.5±2.1 0.77±0.02	41.1±1.4 0.81±0.02	42.5±1.6 0.80±0.01	$P_{\text{мссП}} < 0.05$ $P_{\text{мссА}} < 0.05$ $P_{\text{мссЖ}} < 0.05$ Все $P_{\text{RI}} > 0.05$
Нисходящая маточная артерия МСС, см/с RI (индекс резистентности)	44.2±1.3 0.77±0.01	45.2±1.2 0.76±0.02	45.3±1.4 0.77±0.02	35.2±1.2 0.79±0.01	37.4±1.6 0.78±0.02	38.3±1.8 0.79±0.03	Все $P_{\text{мсс}} < 0.05$ Все $P_{\text{RI}} > 0.05$
Шейка матки МСС, см/с RI (индекс резистентности)	12,4±1,2 0.51±0.02	12,8±1,2 0.52±0.01	13,5±1,7 0.53±0.02	20,4±1,6 0.61±0.02	19,8±1,5 0.60±0.02	20,5±1,3 0.61±0.03	Все $P_{\text{мсс}} < 0.05$ Все $P_{\text{RI}} < 0.05$
Шейка матки МСС, см/с RI (индекс резистентности)	15,3±1,2 0.59±0.02	15.7±1,2 0.58±0.01	15.9±1,6 0.59±0.02	14,4±1,1 0.65±0.02	15,8±1,6 0.62±0.02	15.4±1,6 0.62±0.03	Все $P_{\text{мсс}} > 0.05$ $P_{\text{RIII}} < 0.05$ $P_{\text{RIIA}} > 0.05$ $P_{\text{RIIЖ}} > 0.05$

При ПлРШМ после 2 циклов химиотерапии выявлено достоверное существенное снижение количества внутриопухолевых сосудов и увеличение

индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки. ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 13. Скоростные показатели внутриопухолевого кровотока на фоне НАПХТ при различных гистологических вариантах МРРШМ III B стадии**

Локализация сосудов	До лечения			После 2 циклов ПХТ			P до и после лечения
	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ	ПлРШМ	АКШМ	ЖПлРШМ	
Восходящая маточная артерия МСС, см/с RI (индекс резистентности)	51.4±1.5	50.2±1.9	51.9±1.0	43.5±1.6	44.1±1.3	45.1±1.8	Все $P_{\text{мсс}} < 0.05$  Все $P_{\text{RI}} > 0.05$
	0.79±0.01	0.79±0.02	0.78±0.03	0.80±0.02	0.80±0.03	0.81±0.01	
Нисходящая маточная артерия МСС, см/с RI (индекс резистентности)	48.2±1.3	48.7±1.2	47.8±1.4	40.3±1.3	42.4±1.2	43.5±1.7	Все $P_{\text{мсс}} < 0.05$  Все $P_{\text{RI}} > 0.05$
	0.79±0.01	0.78±0.02	0.79±0.02	0.82±0.01	0.81±0.02	0.80±0.02	
Шейка матки МСС, см/с RI (индекс резистентности)	15,3±1,2	15.7±1,2	15.9±1,6	14,4±1,1	15,8±1,6	15.4±1,6	Все $P_{\text{мсс}} > 0.05$ $P_{\text{RII}} < 0.05$ $P_{\text{RIA}} > 0.05$ $P_{\text{RIK}} > 0.05$
	0.59±0.02	0.58±0.01	0.59±0.02	0.65±0.02	0.62±0.02	0.62±0.03	

При АКШМ и ЖПлРШМ отмечено снижение максимальной систолической скорости и увеличение индекса резистентности в меньшей степени, чем при ПлРШМ (таблица 12,13).

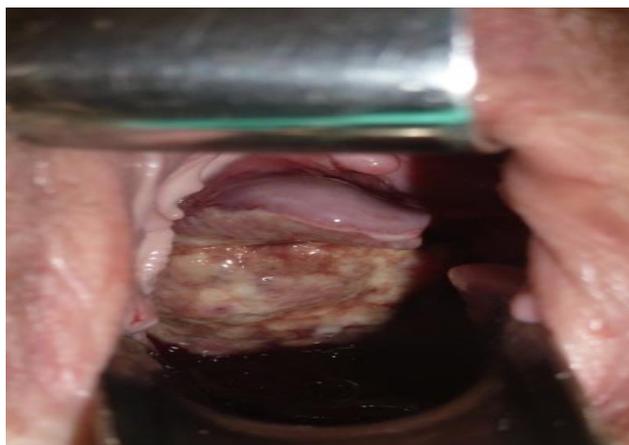
Следовательно, оценка скоростных показателей внутриопухолевого кровотока в ходе сонографии является достоверным и показательным критерием

резорбции опухоли на фоне проводимой полихимиотерапии. Статистически значимым является увеличение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки после 2-х циклов ПХТ при всех гистологических вариантах опухоли.

Таким образом, при плоскоклеточном гистологическом варианте опухоли резорбция опухоли выше, чем при аденогенных формах.

**Клинический пример №1.** Больная К, 20.03.65г.р., стационарная карта № 1123/2007г. Поступила в онкогинекологическое отделение с диагнозом: Рак шейки матки IIIb стадия (T3bNxM0), экзофитная форма, правосторонний влагалитно-параметральный вариант. Гистологическое заключение – плоскоклеточный неороговевающий рак

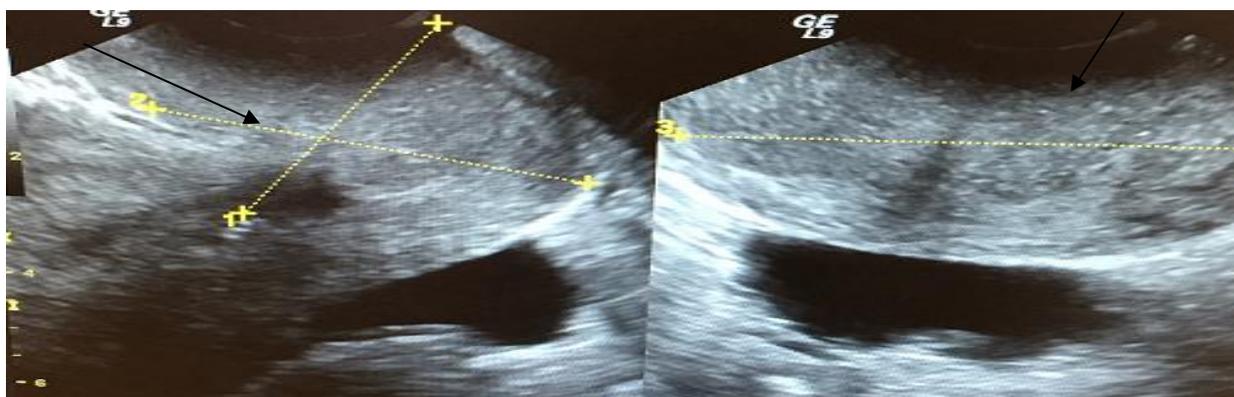
*Генитальный статус:* Наружные половые органы развиты правильно. Паховые лимфатические узлы не увеличены. Стенки влагалища мягкие. Шейка матки замещена экзофитной опухолью, каменной плотности, контактно кровоточит. Тело матки и придатки не увеличены, смещаемые, область пальпации их безболезненная. Ректально: справа параметрий инфильтрирован до стенки таза, слева тяжистый. Стенки прямой кишки мягкие. Дугласово пространство свободное. Рисунок 6



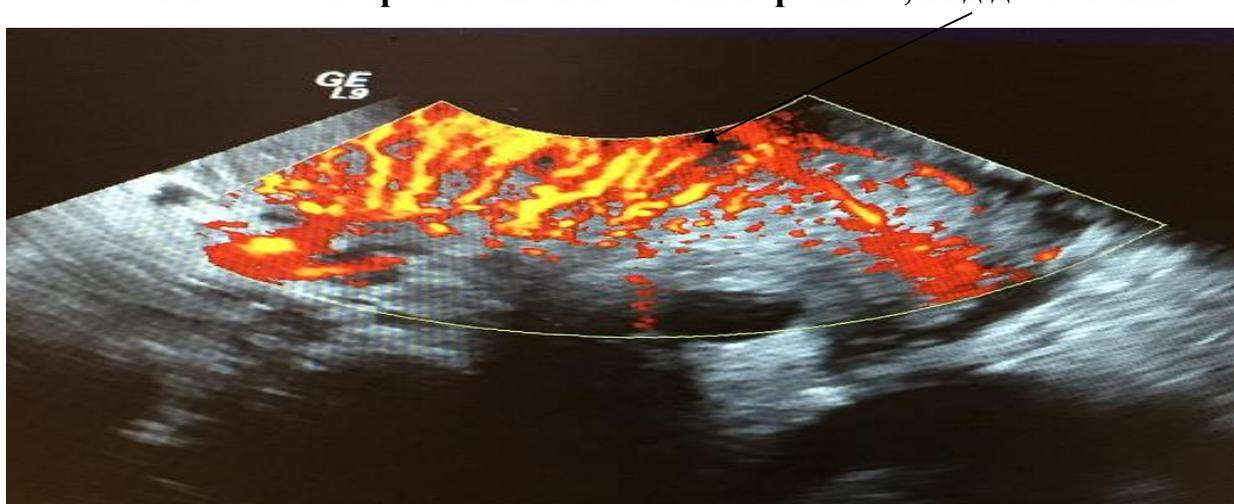
**Рис. 6- Вид шейки матки в зеркалах до лечения**

По УЗИ малого таза- объем шейки матки 45см<sup>3</sup>, контуры неровные, нечеткие, эхоструктура неоднородная. Скорость внутриопухолевого кровотока в восходящей маточной артерии – 51.2±1.1 см/с, RI-0.78 ±0.01, в нисходящей маточной артерии 48.2±1.3 см/с, RI- 0.79 ±0.02, в шейке матки 15,3±1,2см/с, RI

$0.58 \pm 0.02$ . Отмечается выраженная сосудистая сеть шейки матки с высокой скоростью кровотока, неравномерным распределением сосудов внутри опухоли, разнокалиберность просвета сосудов. Рисунок, 7,8,9,10,11.

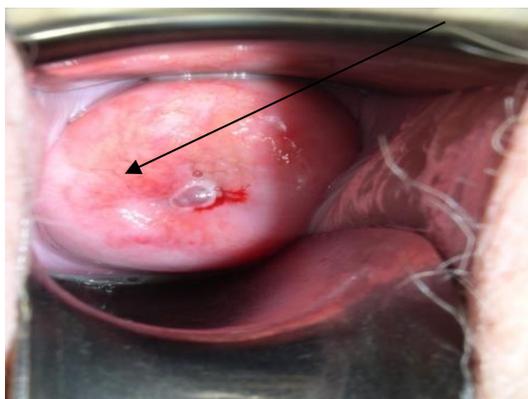


**Рис. 7- Сонограмма шейки матки В-режиме, вид до лечения**



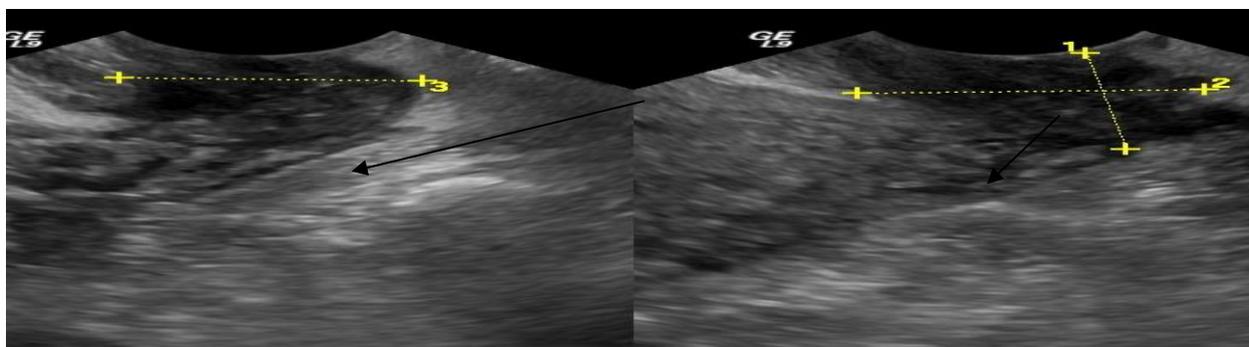
**Рис. 8- Сонограмма шейки матки в режиме ЦДК, ЭДК. Вид до лечения**

После проведения большой двух циклов НАПХТ, отмечается выраженная положительная динамика: шейка матки соответствует нормальным размерам, экзофитный компонент уменьшается, определяются очаги эпителиализации. Резорбция опухоли 90%, рисунок 9.

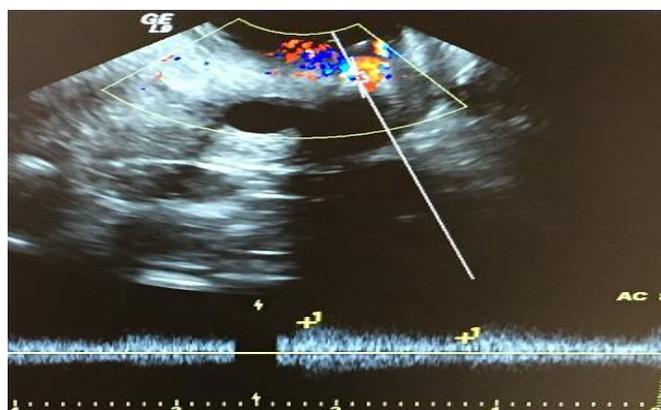


**Рис. 9- Вид шейки матки в зеркалах после 2 циклов НАПХТ**

При УЗИ органов малого таза в В-режиме-объем шейки матки 5см<sup>3</sup>, контуры четкие, ровные, эхо структура однородная, рисунок 10.



**Рис. 10- Сонограмма шейки матки В-режиме, вид после 2 циклов НАПХТ.**



**Рис. 11- Сонограмма шейки матки в режиме ЦДК, ЭДК. Вид после 2 циклов НАПХТ**

При УЗИ исследовании в режиме ЦДК, ЭДК наблюдается уменьшение количества цветных локусов, увеличение индекса резистентности и уменьшения скорости кровотока; Скорость внутриопухолевого кровотока в восходящей маточной артерии –  $44.4 \pm 1.2$  см/с,  $RI-0.81 \pm 0.01$ , в нисходящей маточной артерии  $41.2 \pm 1.6$  см/с,  $RI- 0.81 \pm 0.02$ , в шейке матки  $14,3 \pm 1,1$  см/с,  $RI$

0.64±0.02. Статистически значимое снижение МСС в восходящей и нисходящей артерии. Увеличение индекса резистентности в восходящей артерии и шейки матки. Рисунок 11.

Следовательно, проведение НАПХТ приводит к резорбции опухоли, благодаря чему у части больных нерезектабельный процесс переходит в резектабельное состояние.

Таким образом, необходимо отметить:

- Полная резорбция опухоли после 2 циклов НАПХТ чаще наблюдается при экзофитной форме ПЛРШМ, следовательно, экзофитный компонент при ПЛРШМ более чувствителен к проведению НАПХТ

- Для оценки эффективности лекарственной терапии необходимо использовать ультразвуковые методы исследования, позволяющие получать объективную информацию о динамике регресса объема и степени изменения кровоснабжения опухоли.

- Для получения максимальной резорбции опухоли нужно проводить 2 цикла НАПХТ на основе платиносодержащих препаратов.

- Плоскоклеточный РШМ более чувствительный к проведению НАПХТ, чем аденогенные формы рака шейки матки, что подтверждается данными ультразвукового исследования.

### **3.2 Оценка степени токсичности лекарственной терапии**

Для оценки степени выраженности нежелательных побочных эффектов от проведения ПХТ мы использовали общепринятые критерии оценки интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов по ВОЗ и NCIC. На степень выраженности токсических реакций цитостатических препаратов мы использовали оценку общего состояния пациенток по шкале ECOG-ВОЗ.

После каждого цикла химиотерапии нежелательные побочные реакции различной степени тяжести отмечались в каждой группе. Следует отметить, что токсические реакции IV ст. не были зарегистрированы ни в одном случае.

Все пациентки, которым проводилась лекарственная терапия, по системе ECOG имели высокий уровень качества жизни по шкале ECOG от 0 до 2 баллов, что позволяло не редуцировать дозы химиотерапевтических препаратов.

Для удобства интерпретации данных все нежелательные реакции нами были разделены на миелосупрессивные и немиелосупрессивные.

Миелосупрессивные нежелательные эффекты представлены в таблице 14.

По представленным данным в таблице миелосупрессивные реакции наблюдались у 39 (25,7%) пациенток. Большую часть составляли больные с лейкопенией 1 степени - 11 (7,2%) и анемией 1 степени 12 (7,9%). Следует отметить, что нейтропения 2 степени и тромбоцитопения 2 степени наблюдалась редко только с одинаковой частотой во всех группах.

Анемия на фоне ПХТ корректировалась путем назначения препаратов железа в таблетированной форме (феррум-лек по 1 таблетке 2 раза в день), болевой синдром купировался применением ненаркотических анальгетиков в инъекционной форме (артрум 2.0 в/м 2-3 раза в день).

Статистически значимых различий по количеству миелосупрессивных нежелательных реакций в группах при всех гистологических вариантах опухоли не отмечено. Все гематологические осложнения купировались медикаментозно в срок, что позволяло провести циклы лекарственной терапии в полных дозах без перерывов в лечении. Контроль показателей общего анализа крови проводили через каждые 5 дней.

Несмотря на проведение профилактической противорвотной лекарственной терапии, у части пациентов не удавалось купировать возникновение данных побочных симптомов. Тошноту 1 степени испытывали 89 (58,6%) пациенток, рвоту 1 степени 63 (41,4%) женщин. Статистически достоверной разницы по частоте развития побочных эффектов в изучаемых группах не наблюдалось.

Немиелосупрессивные нежелательные реакции приведены в таблице 15.

**Таблица 14. Характеристика миелосупрессивных нежелательных реакций, наблюдаемых в результате проведения ПХТ с учетом гистологической структуры опухоли у больных РШМ**

Нежелательные Реакции	ПлРШМ N=99		АКШМ N=36		ЖПлРШМ N=17		Стат Знач (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Тромбоцитопения							
1 ст.	3	3,0	1	2,8	1	5,9	P>0.05
2ст	1	1,0	0	0	0	0	P>0.05
Лейкопения							
1ст.	7	7,1	3	8,3	1	5,9	P>0.05
2ст.	1	1,0	0	0	0	0	P>0.05
Нейтропения							
1ст.	5	5,1	2	5,6	0	0	P>0.05
2ст.	0	0	1	2,8	0	0	P>0.05
Анемия							
1ст.	7	7,1	3	8,3	2	11,8	P>0.05
2ст.	1	1,0	0	0	0	0	P>0.05
Всего	25	25,3	10	27,8	4	23,5	

Статистически значимых различий нет.

**Таблица 15. Характеристика немиелосупрессивных нежелательных реакций, наблюдаемых в результате проведения ПХТ с учетом гистологической структуры опухоли шейки матки**

Нежелательные Реакции	ПлРШМ N=99		АКШМ N=36		ЖПлРШМ N=17		Стат Знач (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Тошнота							
1 ст.	59	59,6	21	58,3	9	52,9	P>0.05
2ст	12	12,1	9	25	4	23,5	P>0.05
Рвота							
1ст.	47	47,5	12	33,3	4	23,5	P>0.05
2ст.	9	9,1	4	8,3	1	5,9	P>0.05
Снижение аппетита							
	43	43,4	15	41,7	7	41,2	P>0.05

Статистически значимых различий нет.

Статистически значимых различий по общему количеству осложнений после 2 циклов НАПХТ между изучаемыми гистологическими вариантами опухоли не наблюдалось.

При проведении НАПХТ прогрессирования процесса ни у одной пациентки не зарегистрировано.

Таким образом, можно заключить следующее:

- Полная и частичная резорбция опухоли после 2 циклов НАПХТ при ПлРШМ и АКШМ статистически достоверно чаще встречалась при экзофитной форме роста опухоли, стабилизация процесса при смешанной форме роста опухоли.

- При ПлРШМ после 2 циклов НАПХТ по данным ультразвуковой диагностики выявлено достоверное снижение количества внутриопухолевых сосудов и увеличение индекса резистентности по сравнению с аденогенными формами, что говорит о большей чувствительности плоскоклеточного рака к проведению НАПХТ.

- Платиносодержащая полихимиотерапия для каждого гистологического варианта опухоли не имеет выраженной миелосупрессивной и немиелосупрессивной (гастроинтестинальной) токсичности. У пациенток во время лечения токсических реакций IVст. не наблюдалось. Остальные побочные эффекты выявлялись нечасто.

Данные схемы медикаментозной лекарственной терапии позволяют провести лечение в запланированном объеме без редукции химиотерапевтических препаратов и перерывов в лечении.

После проведения двух циклов лекарственного лечения проводилось контрольное исследование (УЗИ или МРТ органов малого таза), показателями для отбора больных на второй - хирургическое лечение, были пациентки с наличием следующих показателей:

1. уменьшение объема шейки матки от 30 до 100%.
2. полное исчезновение параметральной инфильтрации.
3. изначально высокий уровень качества жизни по шкале ECOG: 0-1.

4. низкая, не превышающая 2 степень токсичности полихимиотерапия.

5. наличие добровольного согласия пациентки на хирургическое лечение с разъяснением всех возможных осложнений и последствий.

Таким образом, на хирургическое лечение были отобраны пациентки в возрасте до 60 лет, с условно благоприятным прогнозом, без наличия отягощенной сопутствующей патологии, без гидронефроза, с выраженной резорбцией опухоли на неoadьювантную полихимиотерапию. Больные с гидронефрозом, с отягощенной сопутствующей патологией, с наличием инфильтрации в параметральной клетчатке после двух циклов ПХТ исключались из многокомпонентного лечения на лучевую терапию.

## **Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

### **4.1 Особенности хирургического лечения больных местно-распространенным раком шейки матки**

История развития хирургического лечения МРРШМ насчитывает более 100 лет [10,29,44]. Первые хирургические лечения по поводу инвазивного рака шейки матки были выполнены во второй половине 19 века. Первую операцию по поводу инвазивного рака шейки матки выполнил австрийский гинеколог Вертгейм 16 ноября 1898 года. В монографии «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» в 1911 г. Вертгейм описал результаты 500 расширенных гистерэктомий. Позже были описаны модификации данного оперативного пособия в Японии Okabayashi, в США Meigs и некоторыми другими авторами. Благодаря усилиям отечественных ученых - А.И. Сереброва, А.Т.Губарева, Я.В. Бохмана расширенная гистерэктомия прочно укоренилась в отечественной онкогинекологии. Со временем появлялись модификации данного хирургического лечения и показания к данной операции [44,46,47]. Однако предложенное хирургическое лечение выполнялось пациенткам только с I-IIА стадиями заболевания. В последствие широкое применение ПХТ позволило расширить показания к хирургическому лечению МРРШМ как одного из этапов многокомпонентного лечения. НАПХТ продемонстрировала хорошие результаты при лечении больных инвазивным РШМ, она позволяет у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Благодаря этому появляется возможность оперировать больных с первично нерезектабельным опухолевым процессом вследствие того, что местно-распространённую опухоль удаётся переводить в условно локализованную форму заболевания. Примерно 30% больных РШМ IIВ-IIIВ после 2 циклов НАПХТ являются кандидатами на хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки [5,6,7].

Преимуществами хирургического метода являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища. Кроме того, во время операции у хирурга есть возможность оценить истинное распространение опухолевого процесса (отдалённые метастазы, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, придатки - что нередко встречается при аденогенных формах опухоли, оценить распространение по брюшине- канцероматоз) и тем самым уточнить стадию заболевания.

В свою очередь выполнение операции позволяет удалить химио- и радиорезистентные клетки, которые в последующем могут приводить к неизлеченности процесса и локо-регионарным рецидивам заболевания.

Челябинскими онкологами операция Вертгейма начала применяться при локализованных стадиях заболевания в шестидесятые годы прошлого столетия, а с 1997 года при местно-распространённых формах заболевания в плане многокомпонентного лечения. За последние 15 лет в гинекологическом отделении Челябинского областного клинического онкологического диспансера, данная операция претерпевала некоторые модификации. Однако в настоящее время применяется единая техника выполнения хирургического вмешательства.

Непосредственно перед оперативным лечением влагалище больной тампонируется марлевым бинтом, в мочевого пузырь устанавливается катетер Фолея. Хирургическое лечение начинается с нижней срединной лапаротомии, нередко с частичным или полным обходом пупочного кольца слева. После чего выполняется ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Устанавливается речный ранорасширитель или ранорасширитель Сигала. Использование ранорасширителя Сигала, особенно у больных с избыточным весом, заметно облегчает выполнение операции. При этом улучшается обзор тазовых органов, а лопасти ранорасширителя натягивают брюшину, облегчая сепаровку тканей. Петли кишечника посредством пеленок, смоченных в растворе фурациллина, отводятся вверх. Тело матки в области дна прошивается лавсановыми нитями и фиксируется на зажим Микулича, который служит как держалка, при помощи которой матку можно отводить в стороны.

Мобилизация препарата начинается с пересечения левой круглой маточной связки, как можно ближе к глубокому отверстию пахового канала. После пересечения связки дополнительно рассекается брюшина по направлению к пузырно-маточной складке и вдоль латерального края воронко-тазовой связки, при этом образуется широкое окно в левом забрюшинном пространстве. Подтягивая вверх и раздвигая в стороны культы пересечённой круглой маточной связки и рассечённые края брюшины, рассекаем фиброзные тяжи, которыми фиксируется тазовая жировая клетчатка с заключёнными в ней лимфатическими узлами к париетальной брюшине и низводим клетчатку вниз до большой поясничной, подвздошно-поясничной мышц и подвздошных сосудов. По завершении этой манипуляции широко раскрывается забрюшинное пространство, где видим: тазовую жировую клетчатку с заключёнными в ней лимфатическими узлами, расположенную вдоль подвздошных сосудов; непересечённую воронко-тазовую связку; мочеточник, расположенный на заднем листке широкой маточной связки. Затем вскрываем брюшину вдоль медиального края воронко-тазовой связки, продолжая разрез до развилки аорты, а при необходимости и на парааортальную область. После того, как воронко-тазовые связки пересечены и лигированы, культы круглых и воронко-тазовых связок за лигатуры с помощью зажимов крепятся к пелёнкам.

Далее вскрывается брюшина пузырно-маточной складки и переднего листка широкой маточной связки до места пересечения круглой маточной связки с противоположной стороны. После рассечения брюшины пузырно-маточной складки нередко видим патологическую сеть венозных сосудов, которые остались после резорбции опухоли вследствие НАПХТ. Прежде чем начать отсепаровку мочевого пузыря все эти сосуды коагулируются. Пересечение круглой и воронко-тазовых связок с правой стороны и широкое раскрытие забрюшинного пространства производится аналогичным образом, как и слева.

Следующим этапом выделяем мочеточники и берём их на турникеты из тонких полиэтиленовых трубок. Причём мочеточники полностью отделяет от заднего листка широкой маточной связки, но при этом стараемся сохранить

сосуды, сопровождающие мочеточник. В такой ситуации мочеточник хорошо виден при всех этапах операции, что немаловажно при нарушении анатомии и структуры тканей в процессе резорбции опухоли и позволяет предупредить интраоперационные осложнения. При выделении мочеточников в дистальном направлении доходим до маточных сосудов, которые проходят над ним в месте его вхождения в туннель, образованный между кардинальной и пузырно-маточной связками. Маточные сосуды выделяются и пересекаются.

Далее приступаем к удалению тазовых лимфатических узлов. Тазовая лимфаденэктомия начинается с удаления группы лимфатических узлов, расположенных латерально от общей подвздошной и наружной подвздошных артерий. Вскрывается подвздошная фасция на 2-3 см латеральнее и параллельно сосудам, начиная от развилки аорты до паховой связки. Жировая клетчатка, с заключёнными в ней лимфатическими узлами, расположенная на этой фасции, покрывающей большую поясничную и подвздошно-поясничную мышцы, смещается до общей подвздошной и наружной подвздошной артерий. При этом становится хорошо видимым бедренно-половой нерв. Затем рассекаются фасции, покрывающие общие и наружные подвздошные сосуды, и удаляемый препарат мобилизуется до медиального края общей подвздошной и наружной подвздошной вены. Медиальная стенка выделенных вен отводится в латеральном направлении лопаткой Буяльского, одновременно рассекаются нежные фиброзные тяжи, фиксирующие жировую клетчатку запирающей ямки и клетчатку, расположенную от развилки аорты до развилки наружных подвздошных сосудов к задней стенке указанных сосудов. После завершения этого этапа жировая клетчатка с заключёнными в ней лимфатическими узлами легко смещается от развилки аорты до развилки общей подвздошной артерии. Препарат остаётся фиксированным к ветвям внутренней подвздошной артерии, структурам запирающей ямки и развилке общих подвздошных сосудов. Мочеточник смещается в медиальном направлении, после чего удаляется клетчатка из развилки общих подвздошных сосудов и вдоль ветвей внутренних подвздошных сосудов до верхней пузырной артерии. Для более удобного удаления

лимфатических узлов выделяемый блок захватывается окончатым зажимом. С латеральной стороны клетчатка легко отходит от боковой стенки таза до запирающего нерва. Подтягивая блок мобилизуемой клетчатки за окончательный зажим тупоконечными ножницами, смещаем жировую клетчатку с заключёнными в ней запирающими лимфатическими узлами в дистальном направлении. Завершающим этапом является удаление предпузырной жировой клетчатки вдоль верхней пузырной артерии и клетчатки, расположенной вдоль подвернутого края паховой связки медиальнее наружной подвздошной вены. Весь блок выделенной клетчатки отсекается от стенки мочевого пузыря.

После выполнения лимфаденэктомии начинаем мобилизацию связочного аппарата матки. По нашему мнению, наиболее оптимально её начинать с пересечения кресцово-маточных связок, что делает препарат более мобильным, одновременно облегчается выполнение последующих этапов операции и уменьшается кровопотеря. Для этого задние листки широких маточных связок рассекаются до латеральных краёв кресцово-маточных связок. Затем вскрывается брюшина между медиальными краями указанных связок над прямой кишкой, и передняя стенка прямой кишки легко отслаивается от задней стенки влагалища. После этого хорошо видно с латеральных сторон подвздошные сосуды и мочеточники, медиально - кресцово-маточные связка и по центру образовавшееся пространство между прямой кишкой и стенкой влагалища. На связки накладываются зажимы, они пересекаются и лигируются.

Следующий важный и нередко довольно сложный этап операции - это выделение мочеточников из туннелей, образованных кардинальными и пузырно-шеечными связками. После НАПХТ у больных МРРШМ вследствие резорбции опухоли ткани могут быть существенно фиброзированы и, нередко сохраняется остаточная воспалительная инфильтрация. Это существенно затрудняет выделение мочеточников, что может вести к их травматизации и ранению мочевого пузыря с формированием в последующем свищей. Диссектором над мочеточником, ориентируясь на стенку мочевого пузыря, проходим в туннель и формируем пласт тканей, который является верхней стенкой туннеля. После

наложения зажимов ткани пересекаются и лигируются. Освободить мочеточник из-под верхней стенки туннеля удаётся обычно в 2-3 этапа. Дном туннеля является кадиальная связка. Мочеточник к ней фиксирован тонкими фиброзными сращениями, которые осторожно рассекаются и его смещают в латеральную сторону. После этого становится хорошо видна большая часть кадиальной связки, на которую накладывают зажимы в максимальном удалении от матки. Связка пересекается и лигируется. Аналогичным образом манипуляции выполняют с противоположной стороны.

Завершающим этапом мобилизации препарата является выделение верхней трети влагалища с паракольпиями, что осуществляется путём наложения зажимов вдоль влагалищной трубки. Препарат отсекается. Культия влагалища обшивается викриловыми швами. Ранее в запираемые ямки и область параметриев мы устанавливали турунды, пропитанные антисептиком, которые выводили во влагалище и выполняли глухую линейную перитонизацию малого таза. Однако с учетом довольно большого процента, формирующихся ложных лимфатических кист, в настоящее время от такого дренирования и перитонизации мы отказались. В настоящее время турунды не устанавливаем, а поступаем следующим образом. В запираемые ямки устанавливаются гемостатические губки «Тахокомб». К передней стенке влагалища подшивается брюшина мочевого пузыря, к задней стенке - брюшина заднего ректо-вагинального кармана. Данный способ позволяет оставлять открытой параметральную область и одна часть лимфатического отделяемого оттекает через влагалище, а другая часть подвергается резорбции в брюшной полости. Данный способ привел к тому, что в настоящее время лимфатические кисты не наблюдаются вообще. Передняя брюшная стенка ушивается послойно наглухо.

Таким образом, в настоящее время применяется единая, отработанная методика хирургического лечения. Проведение платиносодержащей химиотерапии позволило выполнить пациенткам расширенное хирургическое лечение в объеме – Операции Вертгеймаи удалить химио- и радиорезистентные опухолевые клетки.

## 4.2 Осложнения хирургического этапа лечения

Все осложнения, возникающие у больных после операции Вертгейма с учетом гистологических вариантов опухоли можно разделить на интраоперационные и послеоперационные.

Статистические значимые различия по количеству интраоперационных осложнений в группах больных с учетом гистологических вариантов отмечены за счет интраоперационной кровопотери (более 500мл).

При ПлРШМ интраоперационная кровопотеря более 500мл. наблюдалась у 2 (2%) пациенток, при аденогенных формах у 8 (15%), что говорит о большей распространенности опухолевого процесса при аденогенных формах и меньшей чувствительности аденогенных форм к полихимиотерапии. ( $P < 0.05$ ). Интраоперационные осложнения представлены в таблице № 16

В группе с аденогенными формами процент интраоперационных осложнений составил 18,8%, против группы с ПлРШМ 4%. Наименьший процент осложнений отмечен в группе с гистологическим вариантом ПлРШМ.

**Таблица 16. Интраоперационные осложнения у больных МРРШМ с различными гистологическими вариантами опухоли**

	ПлРШМ N=99	АКШМ N=36	ЖПлРШМ N=17	АКШМ + ЖПлРШМ N=53	P
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Ранение мочевого пузыря	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	$P > 0.05$
Ранение мочеточников	1 (1%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	$P > 0.05$
Пересечение запирающего нерва	1 (1,0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	$P > 0.05$
Объем кровопотери более 500мл	2 (2%)	5 (13,8%)	3 (17,6%)	8 (15%)	$P < 0.05$
Всего	4(4%)	6 (16,6%)	4 (23,5%)	10(18,8%)	$P < 0.05$

При изучении протоколов операций больных с ранениями мочевого пузыря и мочеточников во время лапаротомии спаечный процесс, у пациенток в анамнезе неоднократные хирургические вмешательства на органах малого таза- по поводу кесаревых сечений у 2 пациенток и у одной по поводу внематочной беременности с перитонитом ( больная с ПлРШМ с ранением мочеточника). Кровотечения чаще наблюдались у больных с ЖПлРШМ-15%. Максимальная кровопотеря 500мл-700мл наблюдалась у пациенток с аденогенными формами РШМ, средний объем кровопотери составил  $505.6 \pm 193.4$ мл при АКШМ у 5 (13,8%) и при ЖПлРШМ у 3 (17,6%). При ПлРШМ объем кровопотери составил  $250.5 \pm 128$  мл, при АКШМ  $280.7 \pm 140.5$ мл. Таким образом, при ЖПлРШМ и АКШМ наблюдалась тенденция к повышенной кровоточивости тканей, большему проценту осложнений. Минимальный объем кровопотери при операции составил 100мл, максимальный 700мл.

Наиболее частое послеоперационное осложнение во всех группах — это анемия I степени: при ПлРШМ -7,1%, при АКШМ 8,3%, при ЖПлРШМ 5,9%, данное осложнение связано не только с кровопотерей во время операции, его также можно объяснить проведением до операции двух циклов НАПХТ. Анемия I и II степени наблюдалась преимущественно в группе с аденогенными формами, что связано с большей кровопотерей во время операции. Данное осложнение купировалось консервативно, только в одном случае потребовала переливание эритроцитарной массы. Ложные лимфатические кисты, при ПлРШМ - 4.0%, при АКШМ 5,6%, при ЖПлРШМ -11,8%. Данное осложнение диагностировалось методом УЗИ подвздошных областей на 7-10сутки послеоперационного периода и клинически у части пациенток вообще не проявлялось, у четверти пациенток проявлялось повышением температуры тела до 37,5С. Лечение проводилось с помощью рассасывающей терапии. Ни в одном из случаев повторное хирургическое вмешательство не потребовалось.

Послеоперационные осложнения представлены в таблице 17.

Несостоятельность послеоперационной раны в виде расхождения краев раны встретилось в одном случае, что составило 1.7% у больной с АКШМ.

Больная имела повышенную массу тела, при росте 165см, вес 90кг, с сопутствующей патологией –сахарный диабет и анемией легкой степени тяжести. Острый цистит и пиелонефрит встречался в единичных случаях при всех гистологических вариантах и купировался назначением антибактериальных препаратов с учетом чувствительности. Пузырно-влагалищный свищ диагностировался у 1 больной (1,01%) с ПлРШМ, на 32 сутки после операции, данное осложнение потребовало отсроченного хирургического лечения. У данной пациентки во время лапаротомии был спаечный процесс в малом тазу. Гематома малого таза отмечена у 1 пациентки (5,9%) с ЖПлРШМ, ей была проведена консервативная рассасывающая терапия, дренирование гематомы через влагалище. После расширенной операции Вертгейма в 98.5% случаев все осложнения купируются консервативно и не прерывают запланированное лечение.

**Таблица17.Послеоперационные осложнения у больных МРРШМ с различными гистологическими вариантами опухоли**

	ПлРШМ N=99	АКШМ N=36	ЖПлРШМ N=17	АКШМ + ЖПлРШМ N=53	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Ложные лимфатические кисты	4 (4%)	2 (5,6%)	2 (11,8%)	4 (7,5%)	P>0.05
Нагноение послеоперационной раны.	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P>0.05
Гематома малого таза	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	P>0.05
Анемия Iст.	7 (7,1%)	3 (8,3%)	1 (5,9%)	4 ( 7,5%)	P>0.05
Анемия IIст	1 (1%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)	P>0.05
Острый цистит	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	P>0.05
Острый пиелонефрит	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0.05
Пузырно-влагалищный свищ	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P>0.05
Всего	14 (14,1%)	7 (19,4%)	5 (29,4%)	12 (22,6%)	P>0.05

Таким образом, в целом осложнения при МРРШМ в послеоперационном периоде наблюдались чаще при аденогенных формах РШМ 22,6% против 14,1%

осложнений диагностированных при ПлРШМ, однако статистической разницы не выявлено.

На 16-20 дни 150 (98,6%) пациенткам начат послеоперационный курс сочетанной лучевой терапии. Двум больным, что составили 1,3%, с ранением мочеточников послеоперационный курс не проводился, в связи с полученными интраоперационными осложнениями и необходимостью лечения в урологическом отделении. У одной пациентки с ПлРШМ пришлось прервать послеоперационный курс ДГТ в связи с диагностикой пузырно-влагалищного свища. Таким образом, 149 (98,0%) женщинам проведен послеоперационный курс лучевого лечения в запланированном объеме.

Таким образом, при сравнении осложнений при аденогенных формах и ПлРШМ, можно сделать вывод, что осложнения при ПлРШМ и аденогенных формах встречаются не часто. При ПлРШМ интраоперационные осложнения составили 4%. При аденогенных формах 18,8%, преимущественно за счет интраоперационной кровопотери – 15%. Послеоперационные осложнения без статистических различий в группах, составили для ПлРШМ- 14,1%, для аденогенных форм -22,6%. Статистическая достоверность по количеству осложнений зарегистрирована в виде повышенной интраоперационной кровопотери у пациенток с аденогенными формами РШМ, что было обусловлено большей опухолевой распространенностью.

Однако в целом данное хирургическое вмешательство предоставляет больным хороший шанс на выживаемость при приемлемом риске осложнений.

- хирургическое лечение позволяет выполнить тщательную интраоперационную ревизию, удалить радиорезистентные клетки, уточнить состояние подвздошных лимфатических узлов, что определяет тактику следующего этапа адьювантной терапии.

### **4.3 Послеоперационная лучевая терапия, ее осложнения у больных с многокомпонентным лечением местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического варианта опухоли.**

Лучевая терапия является основным методом для лечения инвазивного рака шейки матки. В последнее время неуклонно растет эффективность лучевой терапии, что является результатом введения новых достижений ядерной физики и клинической дозиметрии. Широко применяется сочетание противоопухолевого воздействия ионизирующего излучения и химиотерапии (12,34).

Общие принципы лучевой терапии РШМ в настоящее время определены. Дистанционное облучение, позволяет сократить размеры первичной опухоли, направлено в основном на тазовые лимфатические узлы. Внутриполостное лучевое воздействие выполняет инактивацию первичного опухолевого очага. Послеоперационное облучение выполняется с целью воздействия на опухолевые клетки оставшиеся в зоне операции, субклинические очаги поражения, в том числе в лимфатических узлах, которые не были удалены во время хирургического лечения. Так же показанием к проведению послеоперационного курса лучевой терапии является: глубокая инвазия опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах. Послеоперационное лечение проводится с помощью источников высоких энергий (гамма-терапия, линейные ускорители электронов с энергией тормозного излучения 5-20 МэВ) в статистическом или подвижном режиме. Разовая поглощенная доза 2 Гр, суммарные 40-50 Гр. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия дополнялась облучением культи влагалища. При этом разовые дозы на глубине 1см приложением к куполу влагалища составляют 5 Гр., суммарные – 20-25 Гр. Внутриполостное облучение проводится с ритмом два раза в неделю в дни, свободные от дистанционной лучевой терапии.

Так же, в настоящее время Ю.М. Крейниной разработана стратегия и тактика внутриполостной и дистанционной послеоперационной лучевой терапии при многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки,

что позволило снизить количество постлучевых повреждений при увеличении общей выживаемости больных.

Согласно классификации М.С. Бардычева (1988) местные лучевые повреждения подразделяются на ранние и поздние. К ранним относятся лучевые повреждения, которые развиваются в процессе прохождения лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после ее окончания. К поздним лучевым повреждениям относятся местные лучевые повреждения, развивающиеся через 3 месяца после окончания лучевой терапии или спустя несколько лет. Из 149 (98%) женщин, которым проведено лучевое лечение, наблюдались ранние лучевые реакции и осложнения у 85 (56,7%) женщин.

В нашем исследовании после хирургического этапа лечения всем больным на 16-20 дни начат послеоперационный курс лучевой терапии на аппаратах: «Theratron Elite 80», радиоактивный источник –  $Co\ 60$ , ускорителях высоких энергий «SL 15», «ElectaSynegy» с энергией 6 МэВ.

Перед проведением наружного облучения любого вида обязательно осуществляли специальную рентгенотопометрическую подготовку с использованием рентгеновского симулятора. С этой целью получают два обзорных снимка в положении на спине и на животе с введённой во влагалище металлической контрастной меткой. Центральный луч на теле больной отмечают красителем. Верхнюю границу поля отмечают на уровне L4, нижнюю на уровне середины лонного сочленения. Определяют передне-задний размер. Максимальная ширина поля на уровне внутреннего зева. По полученным на симуляторе данным изготавливают индивидуальную топометрическую карту больной, по которой физик-дозиметрист осуществляет индивидуальное дозиметрическое планирование.

Послеоперационное лечение больных МРРШМ проводилось до суммарной очаговой дозы в точке В 40-50Гр. Облучение в статистическом или подвижном режиме планировалось с учетом неблагоприятных прогностических факторов (глубокая инвазия, распространение опухоли на тело матки, метастазы в регионарные лимфатические узлы).

При наличии вышеперечисленных факторов облучение начиналось со статистического режима до СОД в точке В 20 Гр (РОД 2 Гр в точке В), затем в подвижном режиме до СОД 50 Гр в точке В (РОД 2 Гр в точке В). При наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы ДГТ проводилось до суммарной очаговой дозы 50 Гр в точке В. В статическом режиме облучение начинали на аппарате «Theratron Elite 80», или ускорителе «SL 15» или «ElectaSynergy» с двух открытых полей,  $S=16 \times 18-20$  см, разовая очаговая доза 2 Гр в точку В до СОД 20 Гр в точке В, затем в режиме двухосевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей,  $S=6 \times 18-20$  см., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах ДГТ проводили до СОД 40 Гр в точке В в режиме 2-х – осевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей,  $S=6 \times 18-20$  см., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, РОД 2 Гр в точке В. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов послеоперационное облучение проводилось в ротационном режиме до СОД 40 Гр.

Лечение больных раком шейки ПВ стадии (T2bN0M0) проводилось по стандартным схемам:

1. Сочетанная лучевая терапия в традиционном варианте:

– дистанционная гамма-терапия (ДГТ) до СОД в точке В 40 – 42 Гр (20 – 21 фракция по 2 Гр). После разметки на рентгеновском Симуляторе лечение начинали на аппаратах «Тератрон Эквинокс» или ускорителе «SL 15», «ElectaSynergy» с 2-х открытых полей, размерами,  $16 \times 17-20$  см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 18-20 Гр в точке В, затем 4-х с разведённых наклонных полей,  $6 \times 18-20$  см, расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 40-42 Гр в точке В. После разведения полей начинали внутриволостную гамма-терапию на аппарате «Мультисорс HDR» или «Агат ВУ» высокой мощности дозы до СОД в точке А 49 – 50 Гр (7 фракций по 7 Гр или 10 фракций по 5 Гр; ритм облучения 2–3 раза в неделю). Лечение больных раком шейки ПВ стадии (T2-3bN0-1M0) проводилось по стандартным схемам:

Через 21 – 28 дней после операции этой группе больных проводили послеоперационную дистанционную гамма – терапию до СОД в точке В 50 изоГр. Лечение проводили в режиме 2-х – осевой ротации на аппарате «Тератрон Эквинокс» или ускорителе «SL 15», «ElectaSynergy» с 2-х параллельных полей, 6x17-20 см, угол качания 180 град., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 20 Гр (50 изоГр точке В от пред-и послеоперационной ДГТ).

При отсутствии предоперационной ДГТ после 2 циклов НАПХТ и операции Вертгейма 3 типа проводили послеоперационную ДГТ по следующей методике: после разметки на рентгеновском Симуляторе лечение начинали на аппаратах «Тератрон Эквинокс» или ускорителе «SL 15», «ElectaSynergy» с 2-х открытых полей, размерами, 16x17-20см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 20 Гр в точке В, затем в режиме 2-х – осевой ротации с 2-х параллельных полей, 6x17-20 см, угол качания 180 град., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 50 Гр точке В. При передне-заднем размере более 27 см послеоперационную ДГТ проводили в режиме 2-х – осевой ротации с 2-х параллельных полей, 6x17-20 см, угол качания 180 град., расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см. РОД 2 Гр в точке В до СОД 50 Гр точке В. Ритм облучения 2 поля в день

### **Послеоперационная внутриполостная гамма-терапию (ВПГТ)**

Облучение проводили приложением двух боковых овоидов без их разведения к куполу влагалища. Лечение осуществляли на глубину 1 см на аппаратах «Агат-В2» или «Агат-ВУ» HDR с активностью источников CO 60 в диапазоне 6,8-13,5 ГБк. или «Мультисорс» HDR 3D на культю влагалища. Разовая поглощенная доза составляла РОД 3-5-5,5 Гр., суммарная - 21-27,5 Гр. Ритм облучения 2 раза в неделю. После проведения сеанса внутриполостной гамма-терапии с целью профилактики лучевых реакций и осложнений ежедневно назначали обработки влагалища с жировыми эмульсиями – синтомициновой, метилурациловой, с мазью «пантенол».

Лучевые реакции являются неизбежным следствием действия ионизирующего излучения, так как органы малого таза расположены в непосредственной близости к облучаемому органу, т.е. находятся в зоне наиболее интенсивного лучевого воздействия. К числу факторов, которые определяют вероятность и степень тяжести лучевых реакций и повреждений относятся: величина и мощность поглощенной дозы, режим ее фракционирования, объем облучаемых тканей, сопутствующие заболевания, органы, входящие в зону облучения. По мере увеличения суммарной дозы риск лучевых повреждений возрастает.

В нашем исследовании перед проведением курса послеоперационного лучевого лечения всем больным выполнялись дообследования включающие в себя следующие лабораторные исследования: развернутый ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, ЭКГ, консультацию терапевта. При нормальных клиничко-биохимических показателях, отсутствия грубой патологии по ЭКГ пациенткам проводился 3 этап многокомпонентного лечения. Оценка степени токсичности оценивалась по шкале токсичности CTC-NCIC.

Характеристика осложнений приведена в таблице 18.

**Таблица 18. Характеристика гематологических осложнений послеоперационного этапа лучевой терапии с учетом вариантов гистологического строения опухоли.**

Название осложнения	ПлРШМ N=86	АКШМ N=29	ЖПлРШМ N=16	АКШМ + ЖПлРШМ N=45	P
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Анемия I ст.	16 (18,6%)	7 (24,1%)	4 (25%)	11 (24,4%)	P>0,05
Анемия II ст.	10 (11,6%)	4 (13,8%)	0 (0%)	4 (8,9%)	P>0,05
Лейкопения I ст.	9 (10,5%)	4 (13,8%)	4 (25%)	8 (17,8%)	P>0,05
Лейкопения II ст.	3 (3,5%)	3 (10,3%)	1 (6,3%)	4 (8,9%)	P>0,05
Всего	38 (44,2%)	18 (62,1%)	9 (56,3%)	27 (60%)	P>0,05

Из таблицы 18 следует, что у больных с ПлРШМ половина женщин имеет гематологические осложнения, при аденогенных формах более половины

больных аналогично имеют гематологические осложнения. Наиболее частые осложнения при всех гистологический вариантах анемия I степени, лейкопения I степени. При ПЛРШМ 9 (9,2%) пациенток были старше 50 лет и все имели гематологические осложнения, при аденогенных формах 27 (51,9%) все имели гематологические осложнения ( $p>0,05$ ).

Рассмотрим лучевые реакции послеоперационного этапа лучевой терапии. Наиболее частое осложнение - послучевой эпителиит 1ст., который встречается у 38% женщин с ПЛРШМ и 46% больных с аденогенными формами, реже наблюдается послучевой цистит у 27,9-28,5% пациенток, остальные осложнения встречаются реже ( таблица 19).

**Таблица 19. Характеристика лучевых реакций послеоперационного этапа лучевой терапии с учетом вариантов гистологического строения опухоли.**

Название осложнения	ПЛРШМ N=86	АКШМ N=29	ЖПЛРШМ N=16	АКШМ + ЖПЛРШМ N=45	P
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Послучевой эпителиит 1ст.	33 (38,4%)	13 (44,8%)	8 (50%)	21 (46,7%)	$P>0,05$
Послучевой эпителиит 2ст.	13 (15,1%)	8 (27,6%)	5 (31,3%)	13 (28,5%)	$P>0,05$
Послучевой цистит	24 (27,9%)	9 (31%)	4 (25%)	13 (28,5%)	$P>0,05$
Послучевой ректит	20 (23,3%)	8 (27,6%)	4 (25%)	12 (26,7%)	$P>0,05$

После лучевой терапии в нашем исследовании наиболее часто возникали различные лучевые повреждения слизистых оболочек (радиоэпителииты), осложнения в области мочевого пузыря (радиационные циститы), кишечника (энтероколит, ректит), а так же нарушения состава периферической крови (анемии, лейкопении).

Перерывы в лечении наблюдались у 7 ( 4,6%) пациенток, в следствии развившейся лейкопении 1ст., однако после 3-4 дней, после получения контрольных анализов крови, показатели лейкоцитарной формулы восстанавливались и больные продолжали лечения по прежней программе.

Профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты возникновения поздних лучевых повреждений можно разделить на системные, местные и радиологические (45). К системным воздействиям относятся методы направленные на коррекцию общего состояния больной, профилактика обострения хронических заболеваний, своевременное лечение сопутствующей патологии- прием препаратов для нормализации работы желудочно-кишечного тракта, обильное питье и почечный чай с целью профилактики возникновения цистита, поливитаминотерапия, общеукрепляющая терапия, сбалансированное питание, прием препаратов улучшающих внутритканевой кровотоков, препаратов направленных на укрепление сосудистой стенки, антиоксидантов. При необходимости назначаются антибактериальные средства. Пациентки принимали препараты для нормализации работы желудочно-кишечного тракта- «Линекс» по 2 таблетки 3 раза в день или «Бифиформ» по 1 таблетке 3 раза в день. Для профилактики циститов- обильное питье – клюквенный морс 1 литр в сутки, негаированная питьевая вода 1 литр в сутки, «Полисорб» рассчитывался с учетом массы тела, почечные фито-чай. Поливитамины по 1 капсуле 2 раза в день. При варикозно-расширенных венах назначался препарат «Флебодия» 1 таблетка в сутки.

Местная профилактика лучевых повреждений включала в себя лечение хронических заболеваний, попадающих в зону облучения и применения средств, улучшающих трофику органов малого таза. Для локальной профилактики использовались аппликации метронидазола. Для предотвращения развития постлучевых эпителиитоввыполнялась ежедневная обработка влагалища, для этого широко применялись мазевые обработки с метиурацилом, солкосерилом, актовегином.

К радиологическим методам относилось соблюдение уровня суммарных поглощенных доз, адекватный выбор мощности дозы и режима ее фракционирования, оптимальное пространственное распределение энергии ионизирующего излучения.

Следует отметить, что своевременная диагностика и терапия поздних лучевых повреждений является оптимальным фактором профилактики поздних лучевых осложнений.

Таким образом, данная глава демонстрирует постлучевые осложнения лечения МРРШМ, сравнительный анализ осложнений с учетом гистологической структуры опухоли и возраста больных.

Необходимо отметить:

- вследствие осложнений, развившихся после специальных методов лечения (хирургического и лучевого компонента) 3 (2%) пациентки исключены из 3 этапа лечения –сочетанная лучевая терапия.

- статистически значимые осложнения в группах наблюдались в виде интраоперационной кровопотери (более 500мл), у пациенток в группе с аденогенными формами РШМ и составили 15%, против группы с ПлРШМ, где кровопотеря наблюдаюсь в 2% случаев.

## **Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОДВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

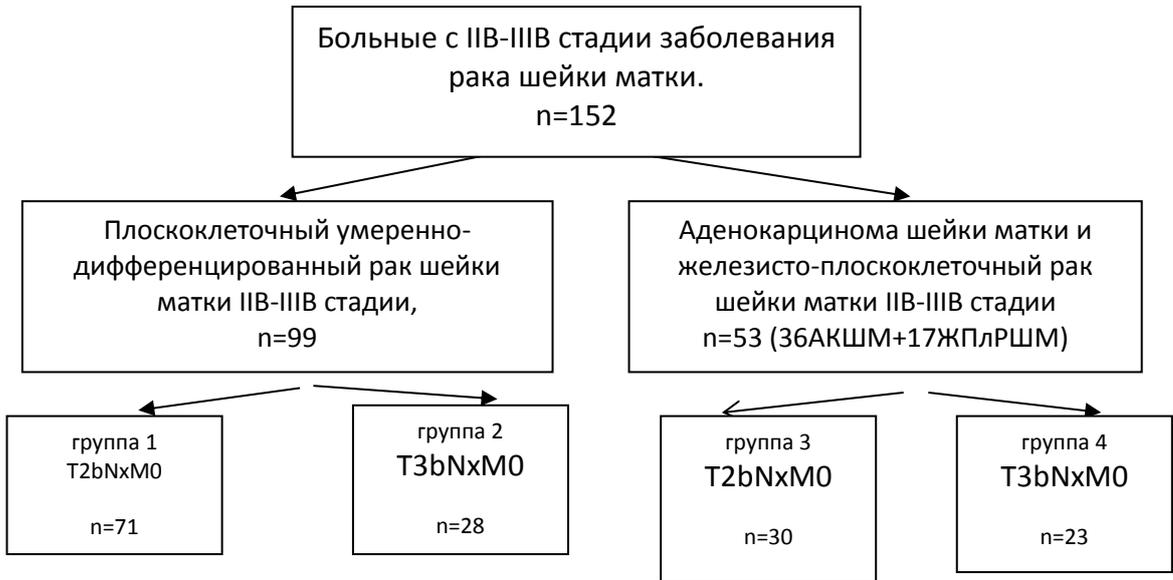
### **5.1 Особенности клинического течения больных с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов с учетом гистологической структуры опухоли**

Весь послеоперационный материал отправлялся для гистологического исследования для установления размеров опухоли, ее инвазии, оценки лечебного патоморфоза, метастатического поражения лимфатических узлов, степени их замещения, изучения краев резекции опухоли.

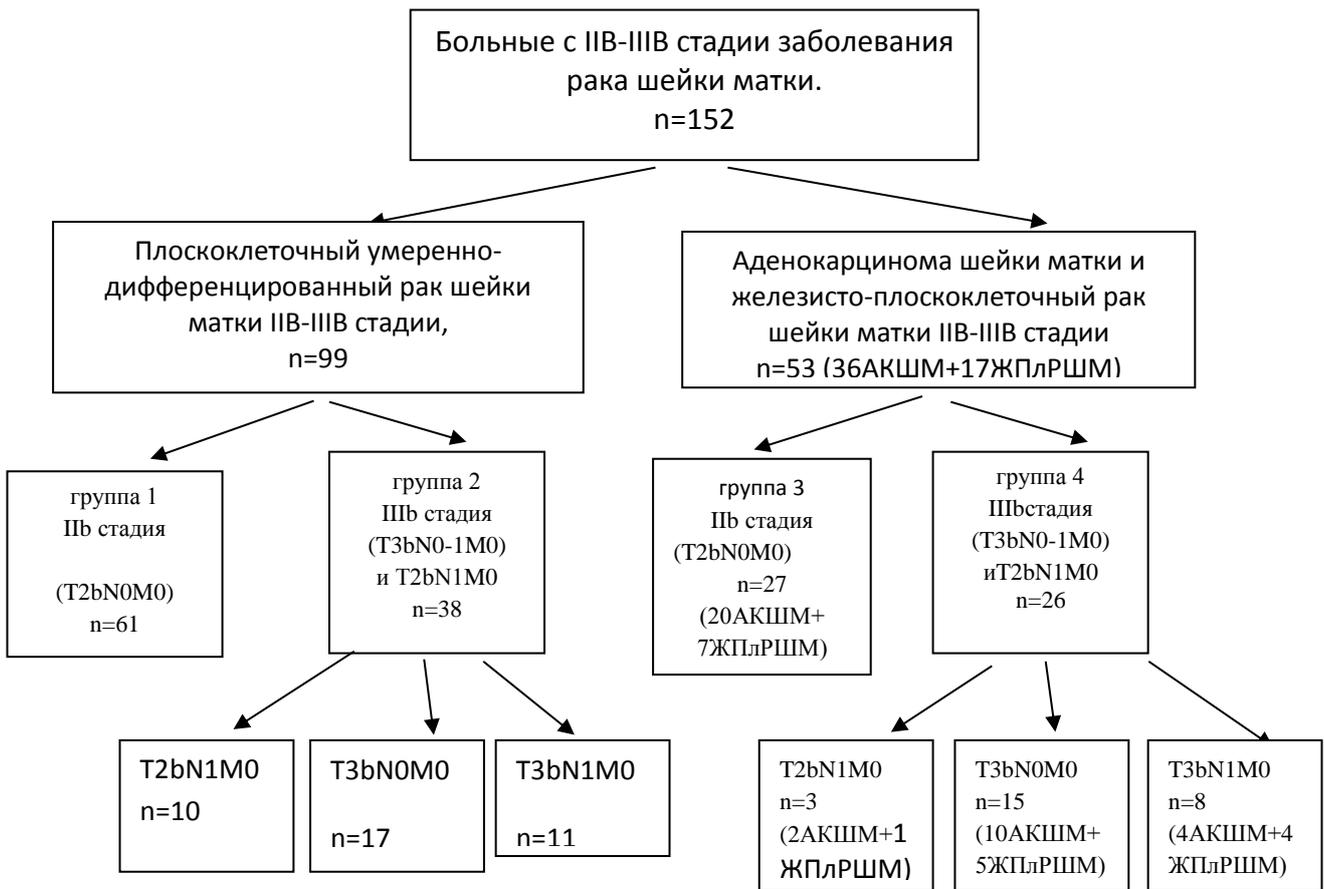
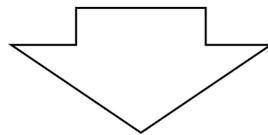
Так как наиболее неблагоприятным фактором является наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, проведен анализ больных с учетом гистологического строения опухоли с метастазами в подвздошные лимфоузлы. До хирургического лечения из 99 пациенток с ПЛРШМ наблюдались 71 больная со стадией T2bNxM0 (IIВ стадия), 28 - T3bNxM0 (IIIВ стадия). Больные с аденогенными формами разделились соответственно на 30 пациенток со стадией T2bNxM0 (IIВ стадия), и 23 женщины с T3bNxM0 (IIIВ стадия).

После морфологического исследования удаленных подвздошных лимфатических узлов у 13 (12,9%) пациенток со IIВ стадией (T2bNxM0) диагностированы метастазы в подвздошные лимфатические узлы, в связи с чем выполнено хирургическое рестадирование в IIIВ стадию (T2bN1M0). У 19 (37,3%) больных с IIIВ стадией (T3bNxM0) произведено рестадирование в IIIВ стадию (T3bN1M0).

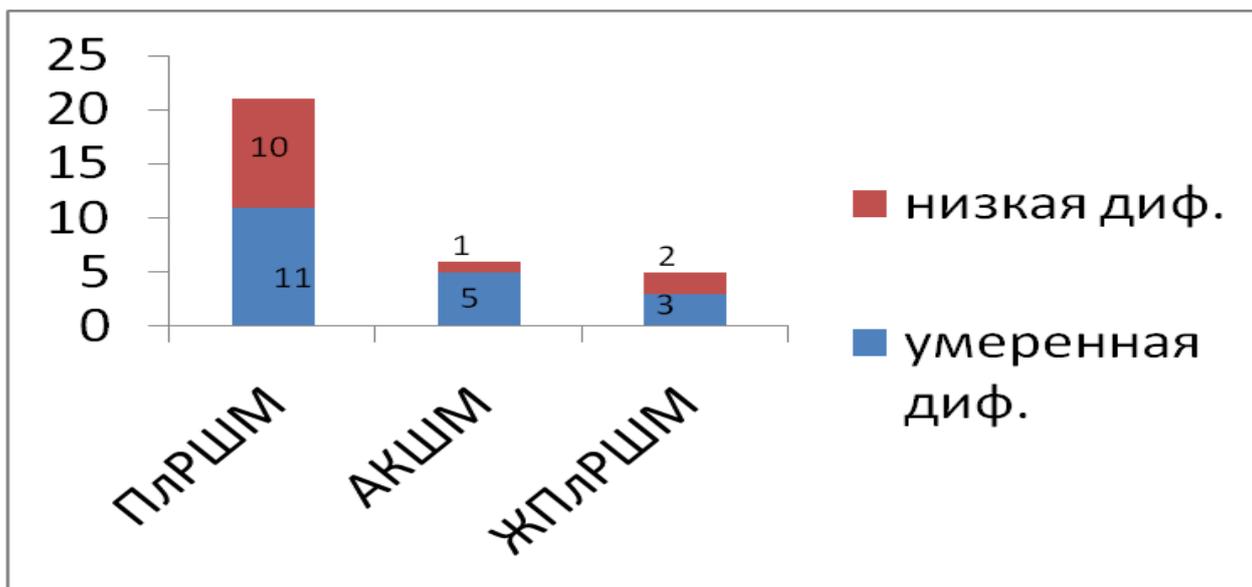
Метастатическое поражение лимфатических узлов подтверждено после хирургического вмешательства у 32 (21,1%) больных. При ПЛРШМ диагностировано у 21 пациентки (21,2%), из них у 10 больных (47,6%) был низкодифференцированный ПЛРШМ, у 11 (52,4%) умереннодифференцированный ПЛРШМ. Данные представлены на рисунке 12,13.



**Рис. 12- Дизайн исследования больных до хирургического лечения**



**Рис. 13- Дизайн исследования больных после хирургического лечения**



**Рис.14- Метастатическое поражение лимфатических узлов с учетом гистологического строения опухоли и степени дифференцировки больных**

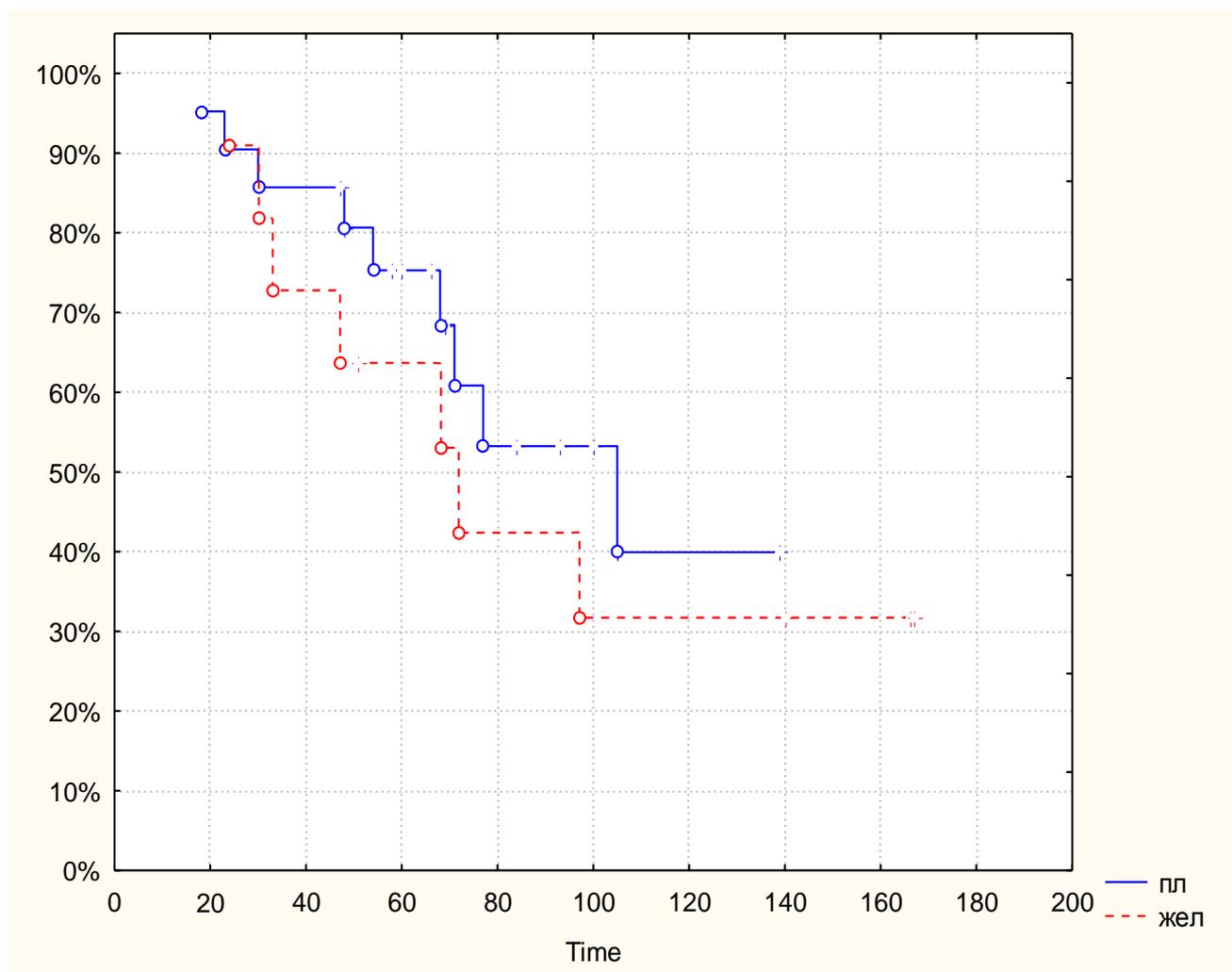
Обращает на себя внимание, что при ПЛРШМ половина больных – 10 (47%) женщин имеют низкую дифференцировку опухоли, а при аденогенных формах, только 3 (27%) пациентки имеют низкодифференцированную форму, при этом, несмотря на данное обстоятельство низкодифференцированный ПЛРШМ протекает более благоприятно, чем аденогенные формы с умеренной степенью дифференцировки, данные представлены на рис.14.

На рисунке 15 представлена общая выживаемость пациенток с метастазами в подвздошные лимфатические узлы с учетом гистологической структуры опухоли.

При ПЛРШМ погибло 9 (42,9%) женщин, живы 12 (57,1%) человек. Одногодичная выживаемость составила 100%, трехлетняя-85,7%, пятилетняя 76,2%. После 5 лет умерло еще 4 (19%). При железистых формах погибло 7 (63,6%) больных, живы 4 (36,3%). После 5 лет умерли еще 3 (27,3) пациенток. Одногодичная выживаемость составила 100%, трехлетняя-72,7%, пятилетняя 63,6%.

Таким образом, при ПЛРШМ общая выживаемость выше, чем при железистых формах, что говорит о его более благоприятном течении, даже при метастатическом варианте опухоли. Общая пятилетняя выживаемость для ПЛРШМ составила 76,2% против 63,6% при аденогенных формах. Общая

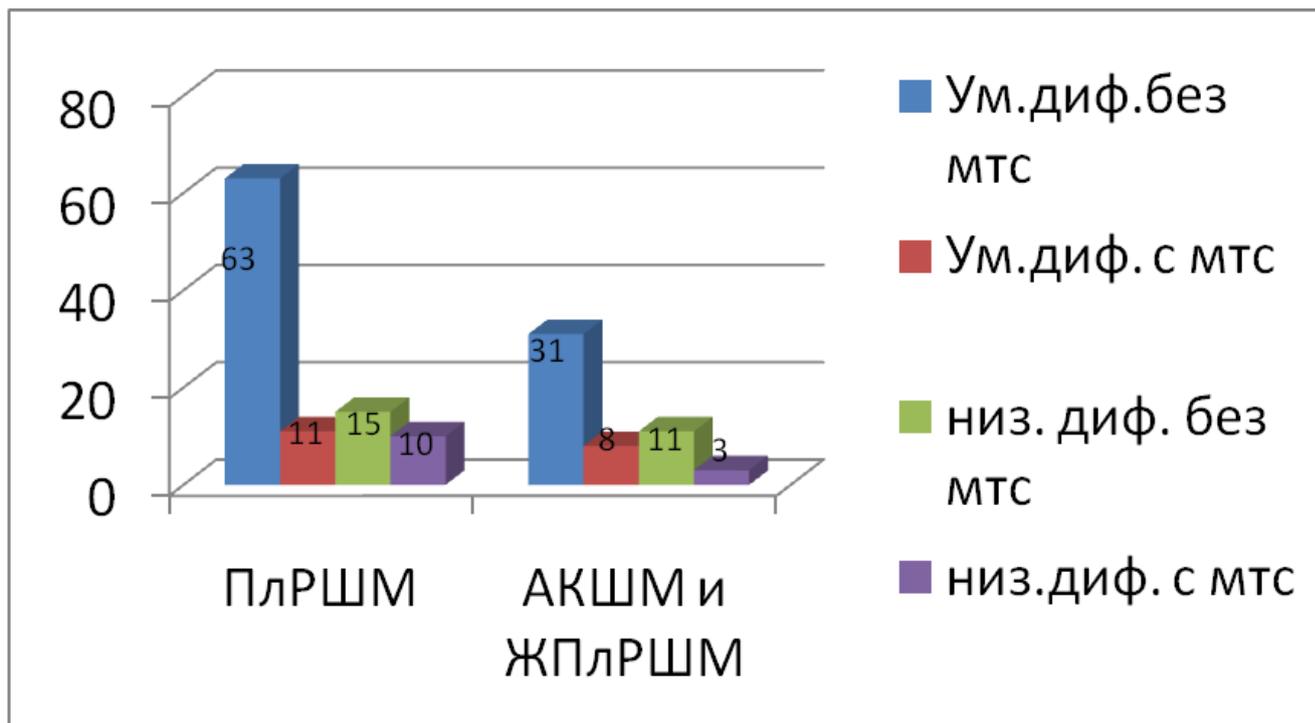
десятилетняя выживаемость для ПЛРШМ составила 57,1%, для железистых форм 36,3% ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 15- Общая выживаемость больных с ПЛРШМ и АКШМ с ЖПЛРШМ, с метастазами в тазовые лимфатические узлы**

На рисунке 16 представлено соотношение больных с ПЛРШМ и аденогенными формами в зависимости от дифференцировки опухоли с учетом с метастатическим вариантом и без метастазов в подвздошные лимфатические узлы и без них.

Из рисунка 16 следует, что более половины женщин при ПЛРШМ и аденогенных формах имеют умеренную дифференцировку опухоли без метастатического поражения лимфатических узлов -63,6% и 58,5% соответственно, 1/5 пациенток имеют метастатический вариант опухоли -21,2 и 20,8% соответственно.

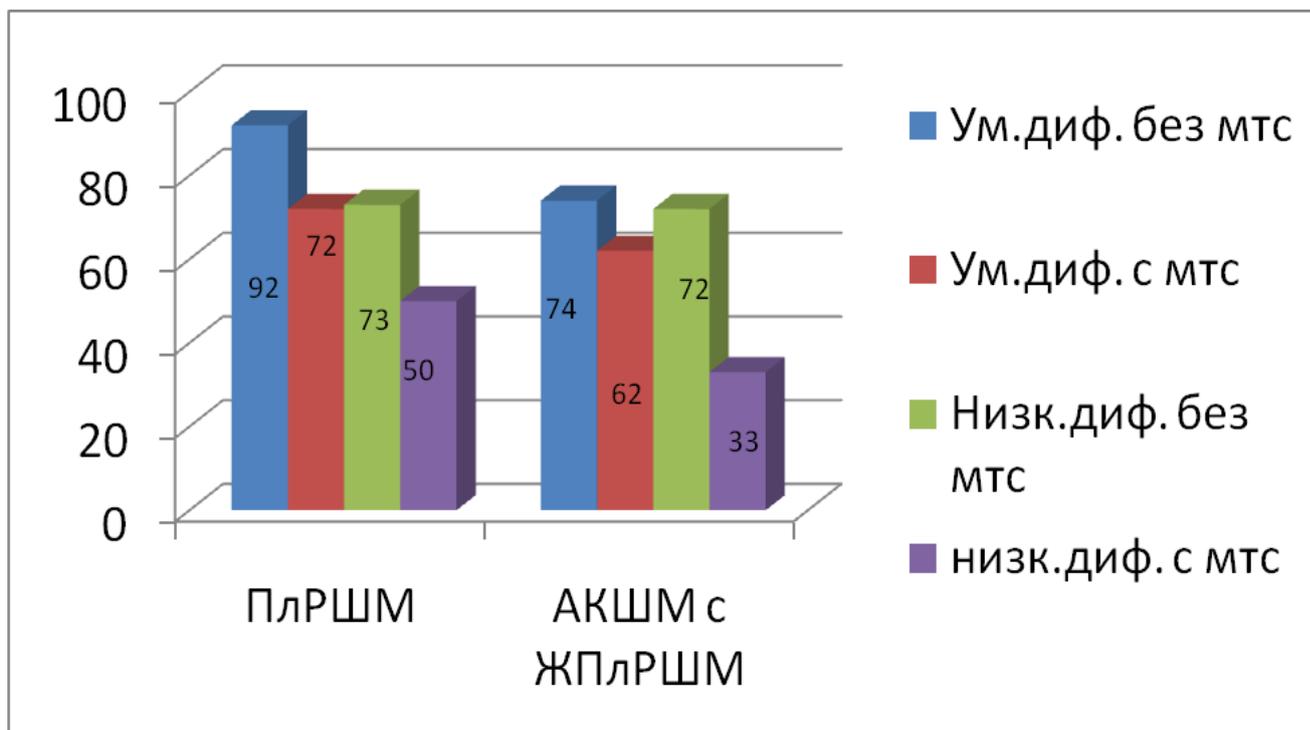


**Рис. 16 -Соотношение больных с ПлРШМ и аденогенными формами в зависимости от дифференцировки опухоли с учетом с метастатическим вариантом и без метастазов в подвздошные лимфатические узлы и без них**

Далее рассмотрим показатели общей пятилетней выживаемости с учетом гистологической структуры опухоли в зависимости от дифференцировки и состояния подвздошных лимфатических узлов. Данные представлены на рисунке 17.

Из данных рисунка 17 следует, что при сравнении ПлРШМ и аденогенных форм, во всех группах - с низкой и умеренной дифференцировкой, с метастатическим вариантом и без, показатели общей пятилетней выживаемости достоверно выше ( $p < 0,05$ ) при ПлРШМ, за исключением группы с низкой дифференцировкой опухоли без метастазов в подвздошные лимфатические узлы (73,3% и 72,7%,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, при ПлРШМ течение более благоприятное, чем при АКШМ и ЖПлРШМ, за исключением низкодифференцированных форм, где наблюдается тенденция к более высокой выживаемости.



**Рис. 17- Показатели общей пятилетней выживаемости с учетом гистологической структуры опухоли в зависимости от дифференцировки и состояния подвздошных лимфатических узлов**

Мы проанализировали динамику выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологической структуры опухоли в зависимости от степени лечебного патоморфоза, дифференцировки, формы роста опухоли, степени замещения лимфоидной ткани опухолью, количества метастатически пораженных лимфатических узлов.

Данные представлены в таблице 20, 21, 22, 23.

При ПЛРШМ с поражением лимфатических узлов 11 (52,4%) женщин имели умеренную дифференцировку опухоли, низкая дифференцировка у 10 (47,8)% пациенток. При аденогенных формах опухоли из 11 человек лишь у 3 (27,3%) женщин встретилась низкая дифференцировка опухоли.

При анализе больных с ПЛРШМ умеренной и низкой степенью дифференцировки показатели одногодичной выживаемости составили 100 и 100%, трехлетней 90 и 80%, пятилетней 72,7 и 50%, семилетней 27,3 и 40%, десятилетней 9,1 и 0%. Данные представлены в таблице 20.

**Таблица 20. Динамика выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологического строения опухоли в зависимости от степени дифференцировки опухоли**

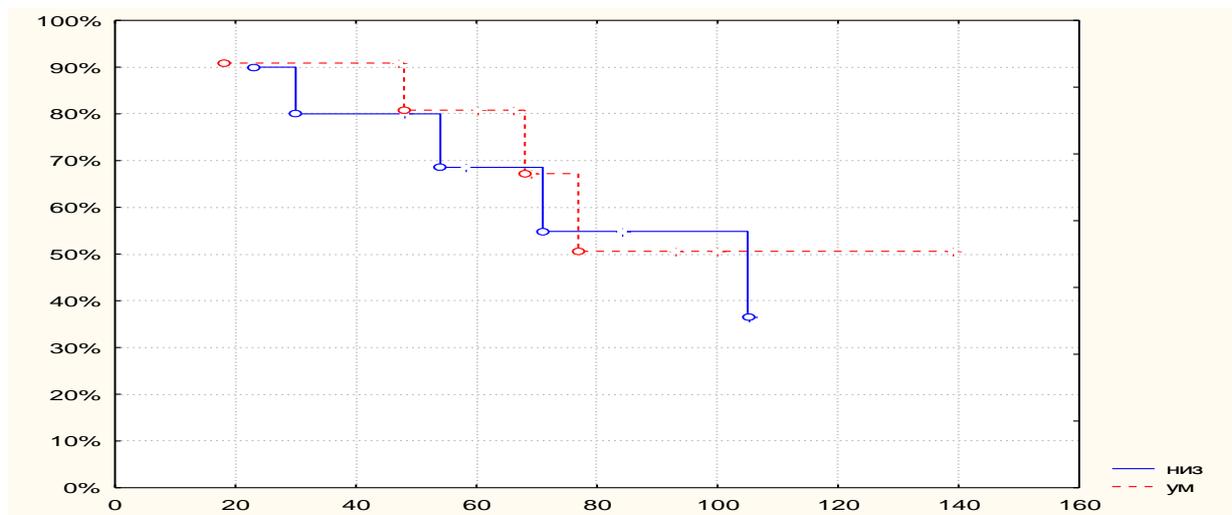
Выживаемость	ПлРШМ		АКШМ		ЖПлРШМ		АКШМ + ЖПлРШМ		p
	Умеренная диф-ка	Низкая диф-ка							
одногодичная	11 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	P>0,0 5
трехлетняя	10 (90,9%)	8 (80%)	4 (40%)	0 (0%)	3 (100%)	1 (50%)	7 (87,5%)	1 (33,3%)	P>0,0 5
пятилетняя	8 (72,7 %)	5 (50%)	3 (30%)	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (50%)	5 (62,5%)	1(33,3 %)	P>0,0 5
семилетняя	3 (27,3%)	4 (40%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (50%)	3 (37,5%)	1 (33,3%)	P<0,0 5
десятилетняя	1 (9,1%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	3 (12,5%)	0 (0%)	P>0,0 5
умерли	4 (36,4%)	5 ( 50 %)	3 (30%)	1 (100%)	1 (33,3%)	2 (100%)	4 (50%)	3 (100%)	P>0,0 5
Всего	11 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	

Далее рассмотрим анализ общей выживаемости больных с метастазами в подвздошные лимфатические узлы ПлРШМ с учетом степени дифференцировки опухоли. Данные представлены на рисунке 18.

Из рисунка 18 следует, что больные с умеренной степенью дифференцировки с метастазами в подвздошные лимфатические узлы имеют тенденцию к более высоким показателям общей выживаемости, чем при низкодифференцированных опухолях с временного интервала более 5 лет.

При аденогенных формах показатели общей одногодичной выживаемости при умеренной степени составили 100%, при низкой 100%, трехлетней выживаемости 87,5 и 33,3%, пятилетней 62,5 и 33,3%, десятилетней 12,5 и 0% соответственно.

Таким образом, наблюдается тенденция к более высоким показателям общей выживаемости при умеренной степени дифференцировки опухоли.



**Рис. 18. Анализ общей выживаемости больных с метастазами в подвздошные лимфатические узлы ПЛРШМ с учетом степени дифференцировки опухоли**

В таблице 21 представлена динамика выживаемости больных с метастазами в лимфатические узлы таза с учетом гистологической структуры опухоли и степени патоморфоза.

Статистически значимые различия выживаемости наблюдаются при патоморфозе I-II степени: пятилетняя выживаемость при ПЛРШМ составила 54,5%, при аденогенных формах - 27,3%.

Из данных таблицы 21 следует, что патоморфоз IV степени диагностировался у 1 (4,8%) пациентки с ПЛРШМ IIIВ (T3bN1M0) стадии умеренной степени дифференцировки, с полным замещением лимфоидной ткани в 1 лимфатическом узле. Показатель общей выживаемости у больной 47 месяцев, данных за рецидив на сегодняшний день не выявлено.

У 9 (42,9%) больных зарегистрирован патоморфоз III степени, при этом однолетняя выживаемость составила 100%, трехлетняя 100%, пятилетняя 77,8%, погибли 2 пациентки: одна с умеренно дифференцированным ПЛРШМ стадия T2bN1M0, с метастазом в 1 л/у (размер 0,2см) с частичным замещением на сроке 48 месяцев от птичьего гриппа, при вскрытии признаков прогрессирования болезни выявлено не было.

**Таблица 21** Динамика выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологического строения опухоли в зависимости от патоморфоза опухоли

Выживаемость	ПлРШМ N=21			АКШМ N=6			ЖПлРШМ N=5			АКШМ+ЖПлРШМ N=11		
	Патоморфоз			Патоморфоз			Патоморфоз			Патоморфоз		
	IVст	IIIст	I-IIст	IVст т	IIIст	I-IIст	IVст т	IIIст	I-IIст	IVст т	IIIст	I-IIст
одногодичная	1 (100%)	9 (100%)	11 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	7 (100%)
трехлетняя	1 (100%)	9 (100%)	8 (72,7%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (66,7%)	0 (0%)	4 (100%)	4 (57,1%)
пятилетняя	0 (0%)	7 (77,8%)	6 (54,5%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (66,7%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (27,3%)
умерли	0 (0%)	2 (22,2%)	7 (63,6%)	0 (0%)	1 (50%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	1 (25%)	6 (85,7%)
Всего	1 (100%)	9 (100%)	11 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	7 (100%)

Вторая пациентка погибла на сроке 71 месяц с ПлРШМ, стадия T2vN1M0, с поражением одного лимфатического узла с тотальным замещением лимфоидной ткани от прогрессирования заболевания- метастазы в парааортальные лимфатические узлы, почечная недостаточность. Патоморфоз I-II степени зарегистрирован у 11 (52,4%) пациенток, однолетняя выживаемость составила 100%, трехлетняя 72,7%, пятилетняя 54,5%, умерли 7 (63,6%) пациенток. При АКШМ и ЖПлРШМ IV степени патоморфоза не зарегистрировано. Патоморфоз III степени выявлен у 2 (33,3%) пациенток, заболевших АКШМ, пятилетняя выживаемость в этой группе составила 100%, одна больная умерла на сроке 72 месяца от генерализации процесса. У данной больной было выявлено метастатическое поражение 3 лимфатических узлов с полным замещением лимфоидной ткани. Вторая пациентка прослежена 167 месяцев, признаков прогрессирования не выявлено. С ЖПлРШМ патоморфоз III степени

зафиксировану 2 (40%) пациенток, пациентки прослежены на протяжении 51 и 140 месяцев соответственно без признаков прогрессирования заболевания. Минимальный патоморфоз диагностирован у 4 (66,7%) женщин с АКШМ, пятилетняя выживаемость составила 25%, погибли 3 (75%) больных от прогрессирования заболевания, при ЖПлРШМ патоморфоз I-II степени выявлен у 3 (60%) пациенток, пятилетняя выживаемость составила 66,7%, все пациентки погибли от прогрессирования болезни, что указывает на более агрессивный характер течения опухоли при данном гистологическом варианте.

Таким образом, более половины больных при всех гистологических вариантах имели минимальный патоморфоз опухоли, при этом показатели пятилетней выживаемости при ПлРШМ с патоморфозом I-II степени составили 54,5% против 27,3% при аденогенных формах. Следовательно, степень лечебного патоморфоза является прогностическим фактором. Чем выше степень лечебного патоморфоза, тем выше общая выживаемость. В целом при сравнении ПлРШМ и аденогенных форм рака шейки матки патоморфоз IV степени диагностирован только при ПлРШМ. При патоморфозе III степени общая пятилетняя выживаемость в группе с ПлРШМ составила 88,9% против 75% в группе аденогенных форм. Следовательно, с одинаковой степенью патоморфоза ПлРШМ протекает более благоприятно, чем АКШМ с ЖПлРШМ.

Рассмотрим динамику выживаемости больных с метастазами в лимфатические узлы таза с учетом гистологического строения опухоли в зависимости от степени замещения лимфоидной ткани, данные представлены в таблице 22.

Из данных таблицы 22 следует, что при ПлРШМ тотальное замещение лимфоидной ткани наблюдалось у 8 (38,1%) больных, при аденогенных формах у 7 (63,6%) пациенток, таким образом, при железистых формах тотальное замещение лимфоидной ткани встречалось на 25% чаще, что указывает на более агрессивный характер течения аденогенных форм. Метастаз в синусе и под капсулой при всех гистологических вариантах встречался не часто в 9% случаев в

двух исследуемых группах. Субтотальное замещение чаще при ПЛРШМ 52,4%, против 36% при АКШМ с ЖПЛРШМ.

При ПЛРШМ с тотальным замещением пятилетняя выживаемость составила 50%, умерли 6 (75%) пациенток. Из 8 больных 4 (50%) были с низкодифференцированным плоскоклеточным вариантом, из них 3 женщины с минимальным патоморфозом и поражением 2-3 лимфатических узлов, 1 пациентка с патоморфозом III степени и поражением 1 л/у, все 4 больных погибли от генерализации опухолевого процесса. С умеренной степенью дифференцировки ПЛРШМ 4 (50%) пациенток, из них 2 пациентки с минимальным патоморфозом и поражением 2 и 3 л/у, погибли от генерализации процесса. Другие 2 пациентки с патоморфозом III-IV степени и поражением 1 л/у живы в настоящее время без признаков прогрессирования. Субтотальное замещение л/у диагностировано у 11 (52,4%) больных, пятилетняя выживаемость составила 63,6%, умерло 3 (27,3%) пациенток: 2 женщин с минимальным патоморфозом и 2-3 метастатически измененными л/у, 1 больная погибла от птичьего гриппа. Метастаз в 1 лимфатический узел в синус или под капсулу выявлен у 2 больных, патоморфоз опухоли минимальный, все пациентки живы без признаков прогрессирования. У больных с АКШМ тотальное замещение лимфоидной ткани диагностировано у 4 (66,7%) больных, 3 пациенток имели поражение от 3 -5 лимфатических узлов, с минимальным патоморфозом, одна из них с низкой дифференцировкой опухоли (общая выживаемость 33 месяца), выживаемость не превысила 47 месяцев, 1 пациентка с патоморфозом III степени, выживаемость составила 72 месяца. Все пациентки погибли от генерализации процесса. Общая пятилетняя выживаемость составила 25%. Субтотальное замещение диагностировано у 1 (16,7%) пациентки, больная жива 166 месяцев без признаков прогрессирования, 1 (16,7) больная с метастазом под капсулой, патоморфозом III степени жива без признаков прогрессирования. При анализе ЖПЛРШМ тотальное замещение зарегистрировано у 3 (60%) пациенток, пятилетняя выживаемость -66,7%, все пациентки погибли, у них диагностирован минимальный лечебный патоморфоз и поражением только 1 лимфатического

узла. Смерть наступила на сроке 97, 68 и 24 месяца от генерализации процесса. Частичное замещение лимфоидной ткани диагностировано у 2 (40%) пациенток с патоморфозом III степени с поражением 1 и 2 лимфатических узлов. Больные живы без признаков прогрессирования болезни.

**Таблица 22. Динамика выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологического строения опухоли в зависимости от степени замещения лимфоидной ткани.**

Выжи- ваемость	ПлРШМ			АКШМ			ЖПлРШМ			АКШМ + ЖПлРШМ		
	Тотальное замещение л/у	Суб-Тотальное	Метастаз в синусе, под капсулой	Тотальное замещение л/у	Суб-тотальное	Метастаз в синусе, под капсулой	Тотальное замещение л/у	Суб-тотальное	Метастаз в синусе, под капсулой	Тотальное замещение л/у	Суб-тотальное	Метастаз в синусе, под капсулой
одиночная	8 (100%)	11 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	7 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
трехлетняя	6 (75%)	10 (90,9%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (100%)	1 (100%)	2 (66,7%)	2 (100%)	0 (0%)	4 (57,1%)	3 (75%)	1 (100%)
пятилетняя	4 (50%)	7 (63,6%)	2 (100%)	1 (25%)	1 (100%)	1 (100%)	2 (66,7%)	1 (50%)	0 (0%)	3 (42,9%)	2 (66,7%)	1 (100%)
умерли	6 (75%)	3 (27,3%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	2 (50%)	0 (0%)
Всего	8 (100%)	11 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	7 (100%)	3 (75%)	1 (100%)

Следовательно, при всех гистологических вариантах степень замещения лимфоидной ткани опухолью является неблагоприятным прогностическим фактором и на прямую коррелирует с общей выживаемостью больных, а так же сочетается с другими неблагоприятными факторами, такими как степень патоморфоза опухоли, и степенью дифференцировки, так как у пациенток с тотальным замещением лимфоидной ткани патоморфоз опухоли был

минимальным и увеличивалось количество метастатически измененных лимфатических узлов.

При аденогенных формах полное замещение лимфоидной ткани встречалось в 63,6%, при ПЛРШМ в 38,1%, таким образом, полное замещение лимфоидной ткани наблюдалось чаще на 25% при аденогенных формах, чем при ПЛРШМ, что является фактором более агрессивного течения железистых форм.

Рассмотрим динамику выживаемости больных с метастазами в лимфатические узлы подвздошных областей с учетом гистологического строения опухоли и количества пораженных лимфатических узлов (данные представлены в таблице 23).

При ПЛРШМ и АКШМ с ЖПЛРШМ практически у половины больных 52,4% и 54,2% женщин имеют поражение только 1 лимфатического узла, при этом пятилетняя выживаемость составляет для ПЛРШМ 63,8%, для аденогенных форм 66,7%. При ПЛРШМ с метастатически пораженным лимфатическим узлом погибли 3 (27,3%) пациентки – одна с полным замещением лимфатического узла, патоморфозом III степени на сроке 71 месяц, другая - с минимальным патоморфозом на сроке 54 месяца и третья пациентка погибла от птичьего гриппа на сроке 48 месяцев. Поражение 2-х лимфатических узлов диагностировано у 6 (28,6%) пациенток, у 3 больных низко дифференцированным ПЛРШМ, 3-х - умереннодифференцированным раком. Поражение 3 лимфатических узлов зарегистрировано у 3 (14,3%) больных, все пациентки с низкой дифференцировкой опухоли. Поражение 5 лимфоузлов зарегистрировано у 1 пациентки с частичным замещением лимфоидной ткани, с патоморфозом III степени. Она жива без признаков прогрессирования. При АКШМ с поражением 1 лимфатического узла выявлены 3 (50%) пациентки, пятилетняя выживаемость которых составила 66,7%, из них умерли 2 больные, одна на сроке 47 месяцев минимальным патоморфозом и тотальным замещением лимфоидной ткани, вторая на сроке 97 месяцев с минимальным патоморфозом с тотальным замещением лимфоидной ткани. Поражение 3 лимфатических узлов зафиксировано у 2 пациенток с тотальным замещением лимфоидной ткани с

минимальным патоморфозом через 33 месяца и патоморфозом III степени на сроке 72 месяца от генерализации процесса. При ЖПлРШМ поражение 1 лимфатического узла выявлено у 3 (60%) больных две из них с тотальным замещением лимфоидной ткани и минимальным патоморфозом, одна из них погибла на сроке 24 месяца. Два измененных лимфоузла диагностированы у 2 (40%) пациенток, одна из них погибла (минимальный патоморфоз и тотальное замещение лимфоидной ткани) на сроке 68 месяцев.

**Таблица 23. Динамика выживаемости больных с метастатическим вариантом опухоли с учетом гистологического строения опухоли в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов**

Выживаемость	ПлРШМ N=21				АКШМ N=6				ЖПлРШМ N=5				АКШМ + ЖПлРШМ N=11			
	1 л/у	2л/у	3л/у	4-5 л/у	1 л/у	2л/у	3л/у	4-5 л/у	1 л/у	2л/у	3л/у	4-5 л/у	1 л/у	2л/у	3л/у	4-5 л/у
Количество л/у % от общего :	52,4 %	28,6 %	14,3%	4,8%									54,5%	18,2%	18,2 %	9,1 %
одного дичная	11 (100 %)	6 (100 %)	3 (100 %)	1 (10 0%)	3 (100 %)	0 (0% )	2 (100 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	2 (100 %)	0 (0% )	0 (0% )	6 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
трехлет няя	10 (90, 9%)	5 (83, 3%)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	0 (0% )	1 (50 %)	0 (0% )	2 (66, 7%)	2 (100 %)	0 (0% )	0 (0% )	5 (83,3 %)	2 (100 %)	1 (50 %)	0 (0% )
пятилет няя	7 ( 63,8 %)	5 (83, 3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,7 %)	0 (0% )	1 (50 %)	0 (0% )	2 (66, 7%)	1 (50 %)	0 (0% )	0 (0% )	4 (66,7 %)	1 (50%)	1 (50 %)	0 (0% )
умерли	3 (27, 3%)	4 (66, 7%)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)	0 (0% )	2 (100 %)	1 (100 %)	2 (66, 7%)	1 (50 %)	0 (0% )	0 (0% )	3 (50%)	1 (50%)	2 (100 %)	1 (100 %)
Всего	11 (100 %)	6 (100 %)	3 (100 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	0 (0% )	2 (100 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	2 (100 %)	0 (0% )	0 (0% )	6 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)

Статистически значимых различий нет.

Таким образом, количество пораженных лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим фактором и, в сочетании с другими неблагоприятными прогностическими факторами, влияет на общую выживаемость, однако в группах статистических различий не было. При всех неблагоприятных факторах течение ПЛРШМ более благоприятное, показатели выживаемости выше, чем при аденогенных формах.

Таким образом:

- При всех гистологических вариантах опухоли более половины больных имеют умеренную дифференцировку опухоли;

- Пятая часть больных при всех гистологических вариантах опухоли имеют метастазы в подвздошные лимфатические узлы;

- При ПЛРШМ в 47,6% случаев наблюдаются метастазы низкодифференцированного рака, в отличие от аденогенных форм, для которых характерно метастазирование умереннодифференцированных форм в 72,8%, на низкодифференцированные формы приходится 27,2%. При этом ПЛРШМ протекает более благоприятно.

- показатели общей выживаемости при всех гистологических вариантах опухоли зависят от дифференцировки опухоли, количества метастатически пораженных лимфатических узлов малого таза, степени их патоморфоза, степени замещения лимфоидной ткани.

- При метастатическом поражении лимфатических узлов малого таза и умеренной степени дифференцировки ПЛРШМ имеет статически достоверно более высокие показатели по сравнению с аденогенными формами при всех факторах неблагоприятного прогноза.

- У больных с ПЛРШМ тотальное замещение лимфоидной ткани наблюдается на 25,6% реже чем при аденогенных формах, данное замещение лимфоидной ткани, что говорит о более агрессивном течении аденогенных форм.

- При минимальной степени патоморфоза ПЛРШМ имеет на 27,5% более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с аденогенными формами, что указывает на более благоприятное его течение .

- Общая десятилетняя выживаемость при метастатическом варианте опухоли для ПлРШМ составила 57,1%, для аденогенных форм 36,3%.

Таким образом, данная глава демонстрирует сравнительный анализ групп с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ при метастатическом поражении лимфатических узлов малого таза с учетом прогностических факторов: степени дифференцировки, патоморфоза, степени замещения лимфоидной ткани, количества метастатически пораженных лимфатических узлов и указывает на более благоприятное течение ПлРШМ по сравнению с аденогенными формами.

## **Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

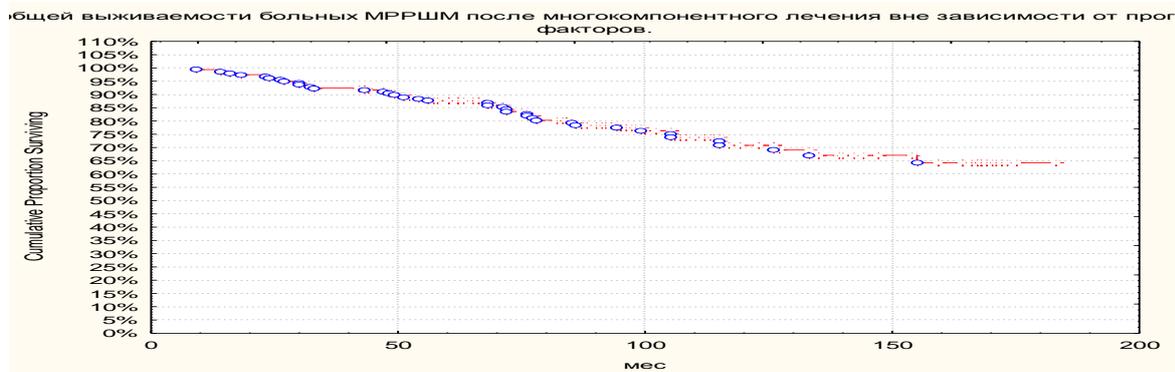
### **6.1 Результаты многокомпонентного лечения больных ПЛРШМ**

Эффективность проведенного лечения оценивалась с помощью показателей безрецидивной и общей выживаемости. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания. Общая выживаемость рассчитывалась от времени начала специального лечения до наступления смерти больной от любой причины, в работе мы определяли общую и безрецидивную 1 -летнюю, 3-летнюю и 5-летнюю и 10-летнюю выживаемость с учетом гистологического варианта опухоли, патоморфоза опухоли, метастазов в подвздошные лимфатические узлы, степени замещения лимфоидной ткани опухолью, количества пораженных метастазами лимфатических узлов.

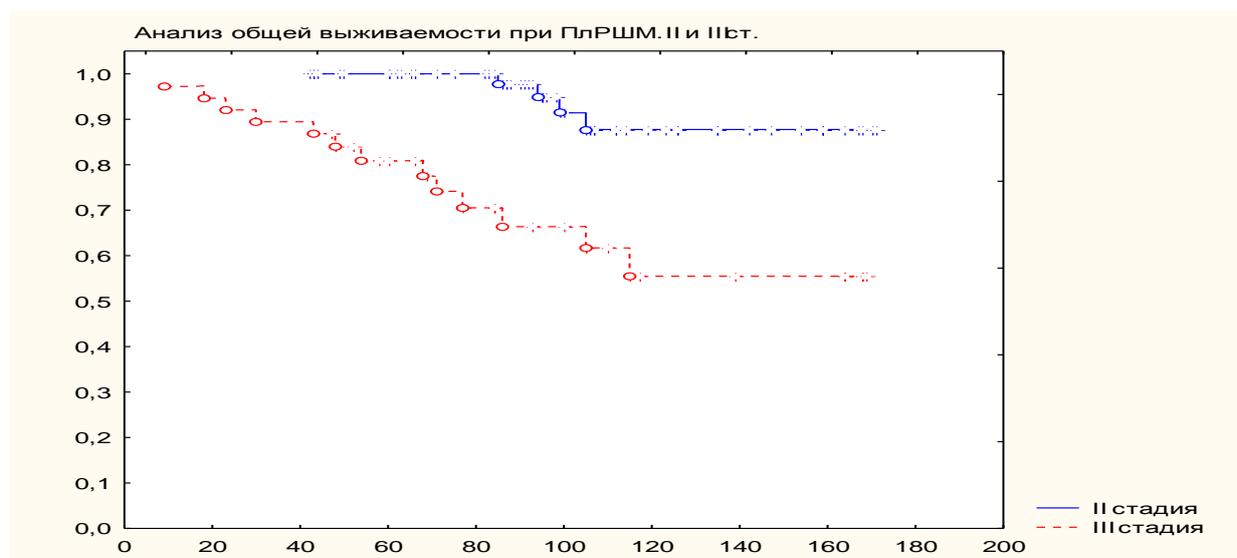
Необходимо напомнить, что у всех больных прослежена пятилетняя выживаемость, так как набор больных в исследование завершен в 2010 году, что позволило проследить выживаемость полных пять и десять лет.

На рисунке 19 представлена общая выживаемость больных после проведенного многокомпонентным лечением МРРШМ вне зависимости от прогностических факторов (гистологического варианта опухоли, стадии заболевания, степени дифференцировки). Всего прослежено 152 женщины с МРРШМ. Общая 1 летняя выживаемость составила 99,3%, 3 летняя 92,8%, пятилетняя 87,5%, общая 10 летняя 75,7%

Подробно разберем результаты лечения ПЛРШМ. На рисунке 20 представлена общая выживаемость больных с ПЛРШМ II и III стадиями заболевания.



**Рис.19- Анализ общей выживаемости при многокомпонентном лечении МРРШМ вне зависимости от прогностических факторов**



**Рис. 20- Анализ общей выживаемости больных с ПлРШМ II и III стадии заболевания**

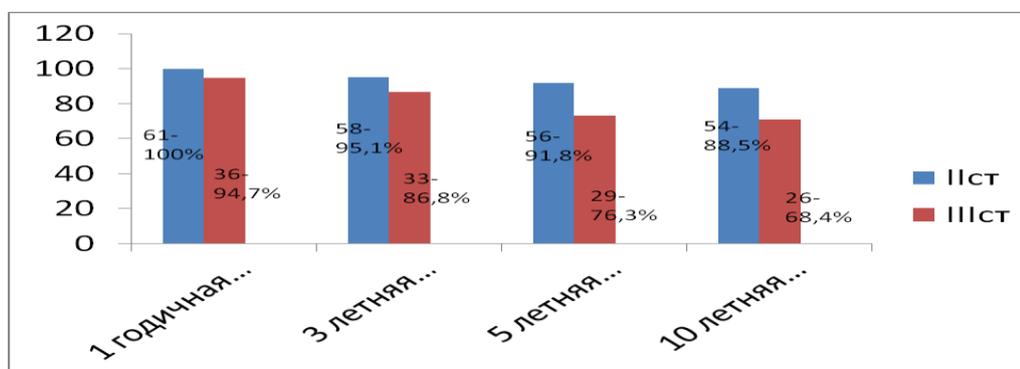
При ПлРШМ со второй стадией заболевания – IIb стадия (T2bN0M0) -61 больная, одногодичная безрецидивная и общая выживаемость составила 100% наблюдений. Притретьестадии (T2-3N0-1M0) -38 больных, одногодичная безрецидивная выживаемость составила 94.7% случаев. У одной пациентки диагностирована неизлеченность процесса (продолженный рост в области первичного очага) на сроке 4 месяца. Больная со стадией T3bN0M0, опухолью умеренной степени дифференцировки, общая ее выживаемость составила 9 месяцев. У второй пациентки диагностированы метастазы в правые паховые лимфатические узлы на сроке 8 месяцев, женщина погибла через 54 месяца. Таким образом, однолетняя общая выживаемость при третьей стадии составила - 97.4%.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость со второй стадией заболевания составила 95,1% наблюдений. У 3 (4,9%) пациенток диагностирована генерализация процесса на сроке 21, 25 и 30 месяцев. На сроке 21 месяц выявлен метастаз в нижнюю долю левого легкого, женщина через 99 месяцев с момента окончания лечения погибла, у пациентки был минимальный патоморфоз опухоли, множественные опухолевые эмболы в сосудах. У двух больных на сроке 25 и 30 месяцев генерализация опухолевого процесса. У одной больной метастазы в паховые лимфатические узлы, выполнена пахово-бедренная лимфаденэктомия, у второй женщины метастазы в печень. Больные живы до настоящего времени, получают паллиативную лекарственную терапию. Общая трехлетняя выживаемость составила 100%.

С третьей стадией опухолевого процесса показатель безрецидивной трехлетней выживаемости составил 86,8%. Еще у 3 (7,8%) больных диагностирована генерализация процесса на сроке 18, 23 и 30 месяцев. Все пациентки погибли, у больных диагностирована стадия – T3bN1M0, с минимальным опухолевым патоморфозом и тотальным замещением лимфоидной ткани, у трех зафиксирована низкая дифференцировка опухоли. Одна женщина погибла от местного рецидива, возникшего на сроке 13 месяцев, общая ее выживаемость составила 23 месяца. Двое умерли от генерализации опухолевого процесса на сроках 18, 30 месяцев (метастазы парааортальные, забрюшинные, паховые лимфатические узлы, позвоночник). Общая трехлетняя выживаемость составила при третьей стадии 89,5%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при IIВ стадии заболевания составила 91,8% случаев. У одной женщины зарегистрирован на сроке 59 месяцев локорегионарный рецидив, пациентка в настоящее время жива, общая выживаемость ее составила 71 месяц, у второй больной на сроке 53 месяца зарегистрирована генерализация опухолевого процесса, множественные метастазы в легкие, пациентка погибла на сроке 85 месяцев после лечения. Общая пятилетняя выживаемость составила 100%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных с третьей стадией заболевания составила 76,3%. Диагностировано еще у 4 (10,5%) женщин

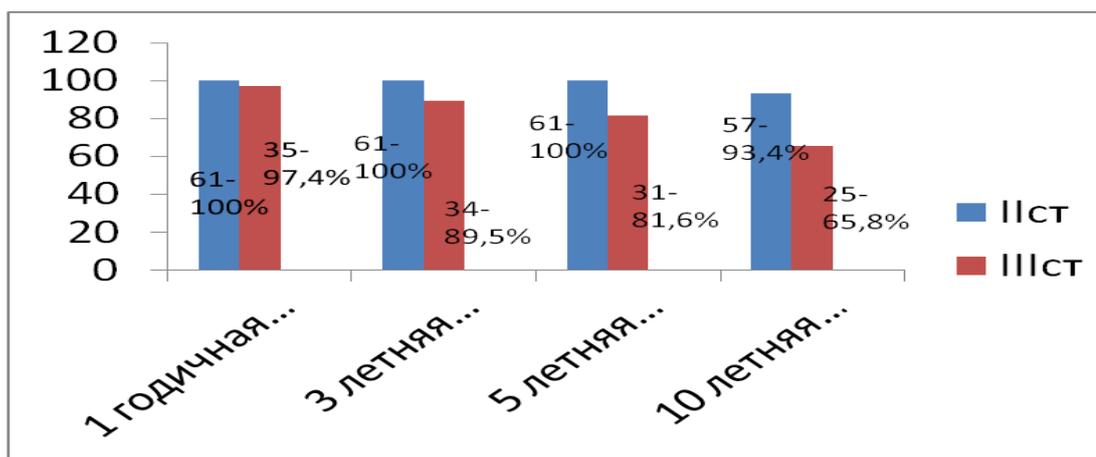
генерализация процесса, проявившаяся метастазами в легкие, печень, кости позвоночника, парааортальные, забрюшинные лимфатические узлы на сроке 49, 45, 54, 52 месяца. У двух пациенток был низкодифференцированный плоскоклеточный рак с метастазами в подвздошные лимфатические узлы, женщины погибли на сроке 71 и 77 месяцев. У двух умереннодифференцированный плоскоклеточный рак с метастазами в подвздошные лимфатические узлы, больные погибли на сроке 68 и 86 месяцев. Общая пятилетняя выживаемость составила 81.6%. Две пациентки погибли на сроке 43 и 48 месяцев от инконкурентных заболеваний – птичий грипп и спаечная кишечная непроходимость, на вскрытии и женщин данных за прогрессирование заболевания не было. После 5 лет при 2 стадии болезни погибли 4 (6.6%) пациентки на сроке 105,85,94,99 месяцев от генерализации опухолевого процесса. При третьей стадии после 5 лет погибли 5 пациенток на сроке 86,115,105, 74,77 месяцев от генерализации процесса. Таким образом, десятилетняя безрецидивная выживаемость при второй стадии составила 88.5% (всего 7 рецидивов), общая выживаемость 93.4% (погибло 4 женщины). При третьей стадии безрецидивная десятилетняя выживаемость составила 68,4% (12 рецидивов), общая 65.8 % (умерло 13 пациенток). При третьей стадии погибли 2 пациентки от инконкурентных заболеваний (спаечная кишечная непроходимость и птичий грипп, что обуславливает показатели общей выживаемости -65,8%).

Для более наглядного изображения, на рисунке 21 представлена диаграмма безрецидивной выживаемости больных с ПЛРШМ II и III стадии заболевания.



**Рис. 21-Анализ безрецидивной выживаемости больных с ПЛРШМ II и III стадии заболевания**

На рисунке 22, представлена диаграмма общей выживаемости больных с ПЛРШМ II и III стадиях заболевания.

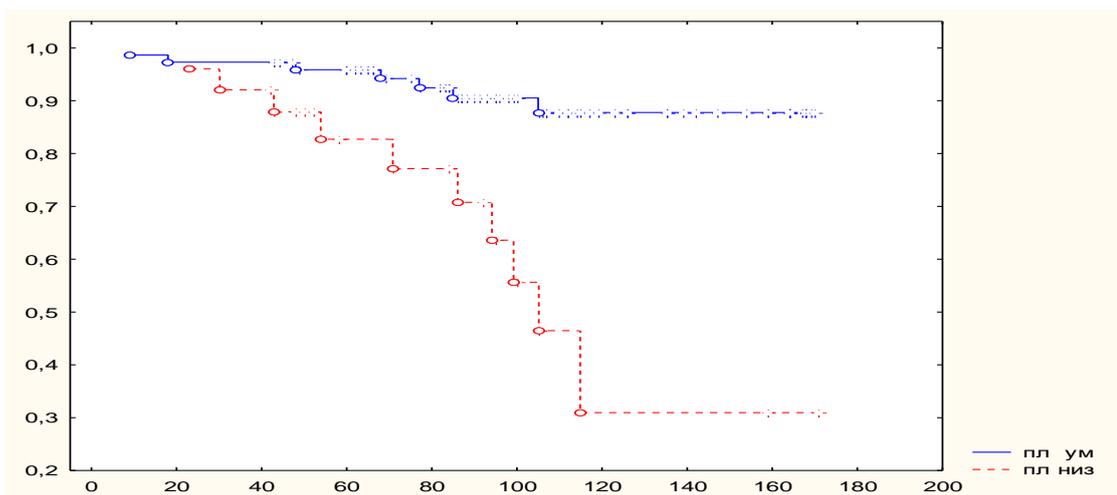


**Рис. 22- Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ II и III стадиями заболевания**

Следовательно, при сравнении 2 и 3 стадии при ПЛРШМ показатели одногодичной общей выживаемости составили 100 и 97.4% % ( $P > 0,05$ ), трехлетней 100 и 89.5 % ( $P > 0,05$ ,  $p = 0.061$ ), пятилетней 100 и 81.6% % ( $P < 0,05$ ), десятилетней 93.4 и 65.8% ( $P < 0,05$ ). Таким образом показатели выживаемости с 60 месяцев имеют четкую статистическую значимость, вторая стадия протекает значительно более благоприятно, в отличии от третьей стадии.

Проведем анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ в зависимости от дифференцировки опухоли, чтобы понять как влияет дифференцировка опухоли на течение ПЛРШМ. На рисунке 24 представлена выживаемость больных со второй и третьей стадией в учетом дифференцировки опухоли.

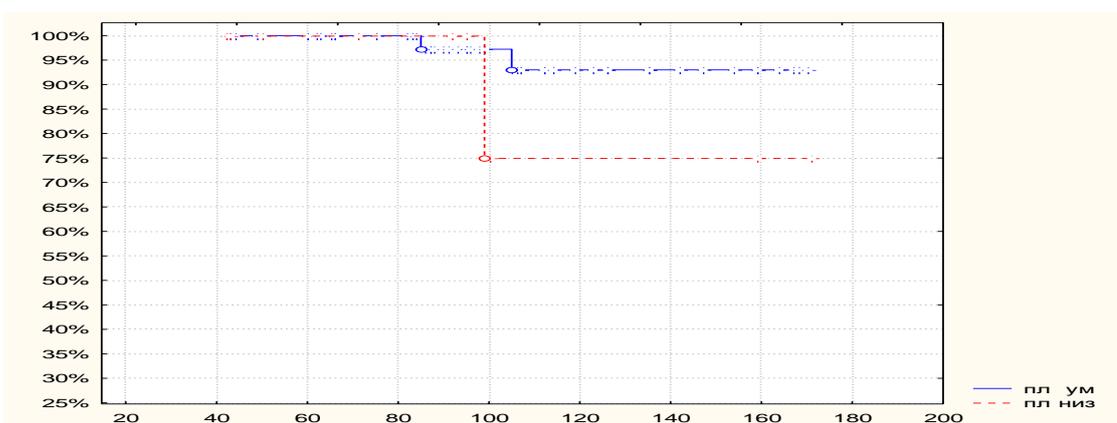
Показатели одногодичной выживаемости (74 человека) составили 98,6 и 100% ( $P > 0,05$ ), трехлетней 97,3 и 92% ( $P > 0,05$ ), пятилетней 90,5 и 84% ( $P > 0,05$ ,  $p = 0.061$ ), десятилетней 87 и 60% ( $P < 0,05$ ). В абсолютных цифрах показатели одногодичной выживаемости (74 человека) составили 73 и 25 человек ( $P > 0,05$ ), трехлетней 71 и 23 больные ( $P > 0,05$ ), пятилетней 71 и 21 женщина ( $P > 0,05$ ,  $p = 0.061$ ), десятилетней 67 и 15 больных ( $P < 0,05$ ).



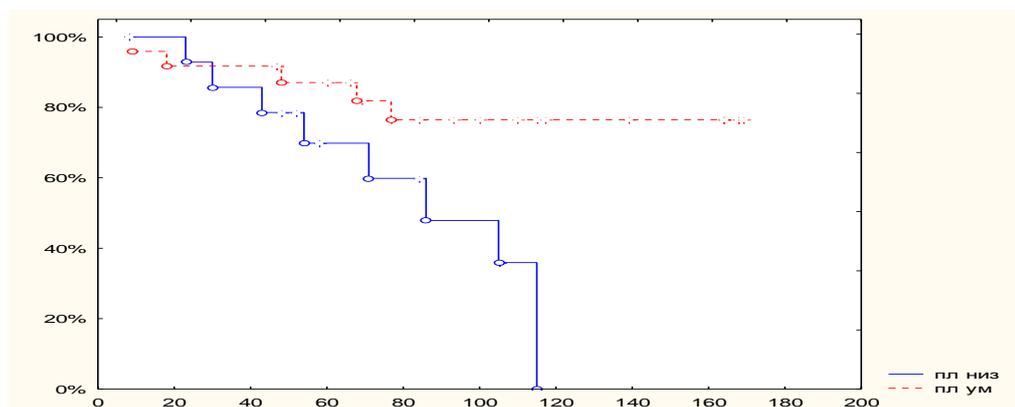
**Рис. 23-** Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ II и III стадиями с учетом дифференцировки опухоли (умеренная и низкая дифференцировка)

Таким образом, показатели выживаемости с 120 месяцев имеют четкую тенденцию к статистической значимости, однако показатели десятилетней выживаемости статистически достоверно выше при умеренной степени дифференцировки, чем у больных с низкой дифференцировкой. Таким образом, низкая степень дифференцировки статистически достоверно протекает более неблагоприятно, чем умереннодифференцированные опухоли.

На рисунке 24а,б представлена выживаемость больных с ПЛРШМ второй и третьей стадии болезни с учетом степени дифференцировки.



**Рис. 24а-** Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ II ст. учетом дифференцировки опухоли (умеренная и низкая дифференцировка)



**Рис. 246- Анализ общей выживаемости больных с ПлРШМШ ст. учетом дифференцировки опухоли (умеренная и низкая дифференцировка)**

При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ II ст. учетом дифференцировки опухоли показатели одногодичной выживаемости составили 100 и 100% ( $P>0,05$ ), трехлетней 100 и 100% ( $P>0,05$ ), пятилетней 100 и 100 % ( $P>0,05$ ), десятилетней 93,5 и 75 % ( $P<0,05$ ). Наблюдается четкая тенденция более высоких показателей общей выживаемости при умеренной дифференцировке опухоли в отличие от низкой дифференцировки начиная с пятилетнего рубежа наблюдения.

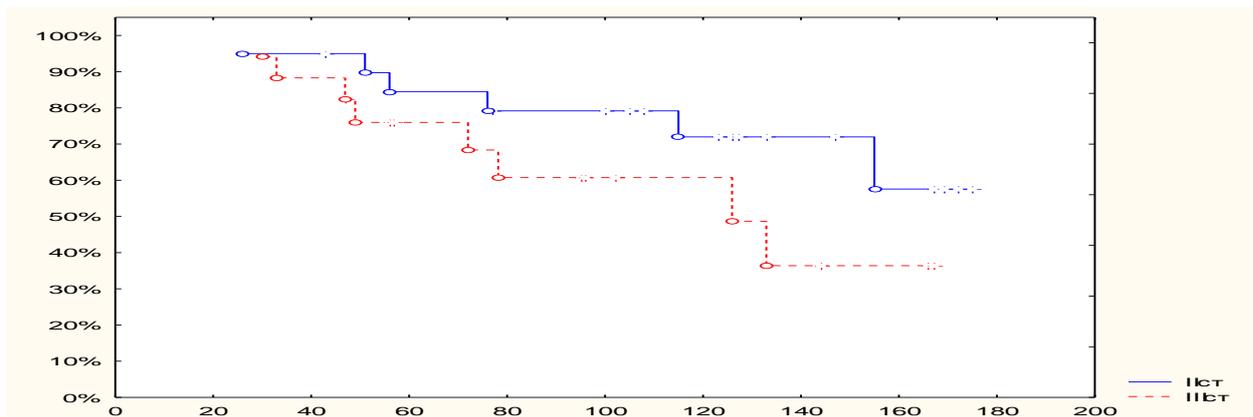
При анализе III стадии ПлРШМ показатели одногодичной общей выживаемости составили 95,8 и 100% ( $P>0,05$ ), трехлетней выживаемости 91,7 и 86,7% ( $P>0,05$ ), пятилетней выживаемости 87,5 и 73% ( $P<0,05$ ), десятилетней выживаемости 79,2 и 0% ( $P<0,05$ ). Таким образом, при ПлРШМ III стадии выживаемость при умеренной степени дифференцировки достоверно выше, чем при низкой дифференцировки. Десятилетнего рубежа наблюдения при низкой дифференцировки больные не достигли не в одном случае, что характеризует его более агрессивное течение.

## **6.2 Результаты многокомпонентного лечения больных с АКШМ и ЖПлРШМ**

В нашем исследовании в группу с аденогенными формами включено 53 (34,9%) пациенток. Проанализируем общую и безрецидивную выживаемость

больных АКШМ. На рисунке 25 представлена общая выживаемость пациенток второй и третьей стадии заболевания с гистологическим вариантом АКШМ.

При АКШМ со второй стадией заболевания – IIb стадия (T2bN0M0) – 20 больных, одногодичная безрецидивная выживаемость составила 95% случаев. Диагностировано у одной женщины на сроке 9 месяцев неизлеченность процесса, пациентка погибла на сроке 26 месяцев от множественных метастазов в печень. Общая однолетняя выживаемость составила 100% наблюдений.



**Рис. 25-** Анализ общей выживаемости больных с АКШМ с учетом стадии заболевания.

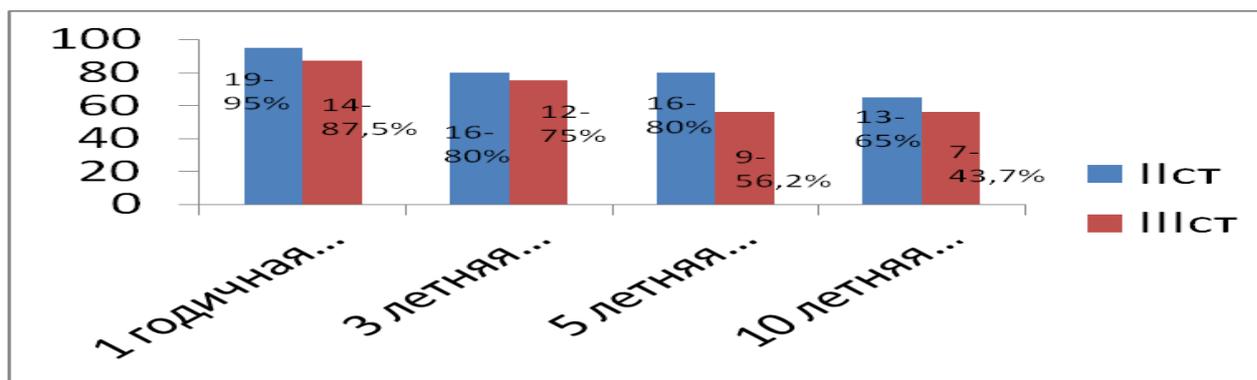
Притретьей стадии – 16 больных, одногодичная безрецидивная выживаемость составила 87.5%, зарегистрирован у 2 (12.5%) пациенток со стадией T3bN1M0 рецидив в малом тазу. У одной пациентки на сроке 12 месяцев с метастатическим поражением трех лимфатических узлов с полным замещением лимфоидной ткани, диагностирован рецидив в малом тазу, больная погибла на сроке 47 месяцев. У второй- на сроке 8 месяцев с поражением трех подвздошных лимфатических узлов с тотальным замещением лимфоидной ткани и патоморфозом 1 степени, генерализация процесса, множественные метастазы в парааортальные, подвздошные лимфатические узлы, местный рецидив, данная пациентка погибла на сроке 33 месяца. Общая однолетняя выживаемость составила 100% . Безрецидивная трехлетняя выживаемость при второй стадии составила 80%, диагностировано еще у 3 (15%) пациенток генерализация процесса на сроке 28,33 и 16 месяцев в виде метастазов в печень, позвоночник (поясничный отдел), парааортальные лимфатические узлы, все пациентки

погибли на сроке 51,76 и 56 месяцев. При этом общая трехлетняя выживаемость составила 95%. Погибла одна пациентка на сроке 26 месяцев. При третьей стадии трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 75%, диагностировано еще два прогрессирования процесса на сроке 14 и 30 месяцев. У пациентки со стадией T3bN0M0 в виде метастазов в легкие, больная погибла на сроке 49 месяцев. У пациентки со стадией T2bN1M0 - метастатическое поражение 2 справа и 5 слева подвздошных лимфатических узлов с тотальным замещением лимфоидной ткани и минимальным патоморфозом, диагностированы на сроке 14 месяцев метастазы в позвоночник, плеврит, пациентка погибла на сроке 30 месяцев. Общая трехлетняя выживаемость составила 87.5%. Погибли две пациентки на сроке 33 и 30 месяцев с метастатическими измененными лимфатическими узлами (T2bN1M0, T3b N1M0).

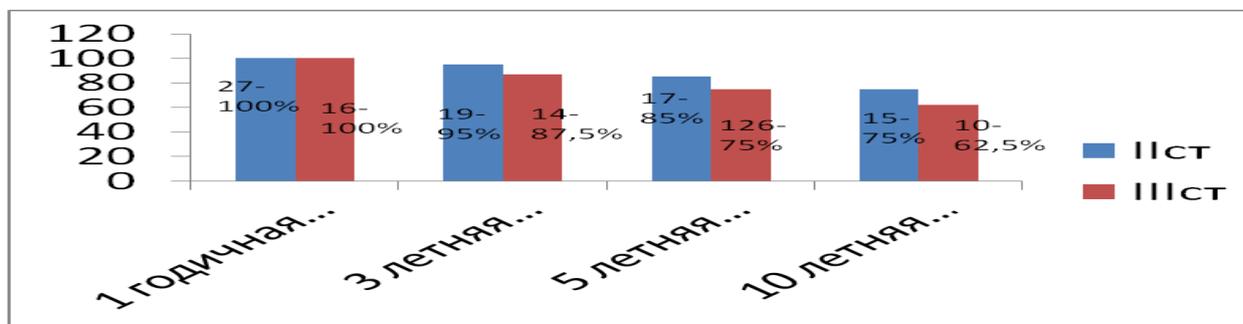
Пятилетняя безрецидивная выживаемость при второй стадии осталась без изменений – 80% (4 рецидива). Общая пятилетняя выживаемость составила 85% (3 женщины погибли). При третьей стадии безрецидивная пятилетняя выживаемость составила -56.2% (всего 7 рецидивов). Диагностировано еще три прогрессирования процесса на сроке 58,58 и 49 месяцев. У пациентки со стадией T2bN1M0 с метастазами в двух лимфатических узлах слева и одном справа с тотальным замещением лимфоидной ткани с патоморфозом 3 степени, на сроке 58 месяцев в виде метастазов в позвоночник. Пациентка погибла на сроке 72 месяца. У двух пациенток со стадией T3bN0M0, на сроке 58 и 49 месяцев множественные метастазы в парааортальные лимфатические узлы, одна пациентка погибла, ее общая выживаемость составила 78 месяцев, вторая пациентка получает в настоящее время паллиативную лекарственную терапию. Общая пятилетняя выживаемость при третьей стадии составила 75% , погибли еще 2 пациентки на сроке 47 и 49 месяцев, всего погибло 4 больные. Общая десятилетняя безрецидивная выживаемость при второй стадии составила 65% (7 рецидивов), общая выживаемость-75% (5 женщин погибло). При третьей стадии десятилетняя безрецидивная выживаемость составила 43,7% (9 рецидивов), общая выживаемость -62.5% ( 6 женщин умерло).

Диаграммы с безрецидивной и общей выживаемостью представлены на рисунках 26,27.

Следовательно показатели одногодичной общей выживаемости составили 100 и 100% ( $P>0,05$ ), трехлетней 95 и 87,5% ( $P>0,05$ ,  $p= 0,059$ ), пятилетней выживаемости 85 и 75% ( $P<0,05$ ), десятилетней 75 и 62,5%, следовательно выживаемость при II стадии достоверно выше чем при III стадии больных с АКШМ со статистической достоверностью начиная с пятилетнего рубежа наблюдения.

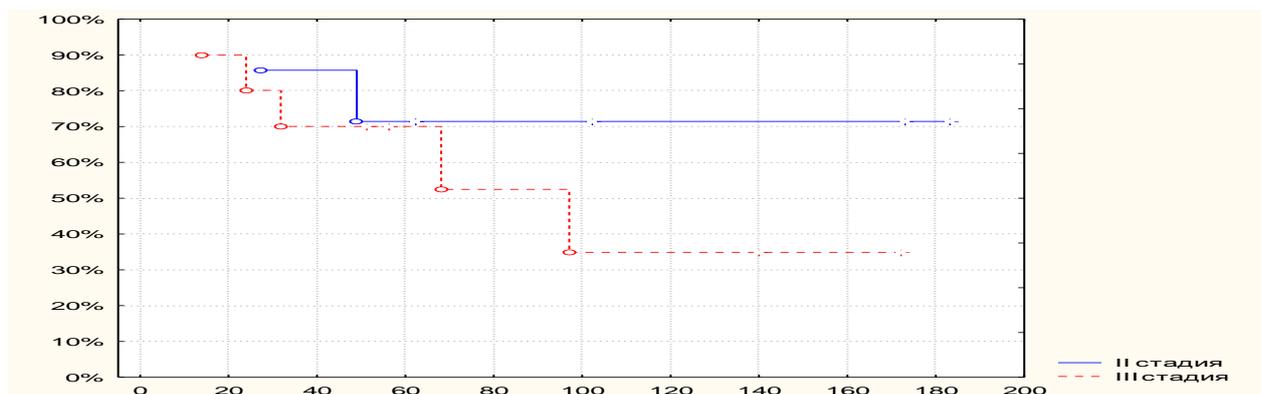


**Рис. 26-** Показатели безрецидивной выживаемости больных с АКШМ с учетом стадии заболевания



**Рис.27-** Показатели общей выживаемости больных с АКШМ с учетом стадии заболевания

При анализе гистологического варианта ЖПлРШМ, необходимо отметить, что данный гистологический вариант встречается довольно редко и из-за малого количества пациенток статистическая достоверность данных не высока. На рисунке 28, представлена выживаемость пациенток с ЖПлРШМ с учетом стадии болезни.



**Рис.28 - Анализ общей выживаемости больных с ЖПлШМ с учетом стадии заболевания**

Так одногодичная безрецидивная выживаемость при второй стадии составила 100%, общая выживаемость 100%. При третьей стадии безрецидивная выживаемость составила -80%. У двух (20%) больных диагностированы рецидивы. У одной пациентки со стадией T3bN1M0 с метастазом в 1 из 3 подвздошных лимфатических узлах с полным замещением и слабым патоморфозом на сроке 8 месяцев продолженный рост опухоли в малом тазу и метастазы в парааортальные лимфатические узлы, больная погибла на сроке 24 месяца. У второй пациентки со стадией T3bN0M0 на сроке 9 месяцев диагностированы метастазы в легкие, больная погибла на сроке 14 месяцев. Общая одногодичная выживаемость составила 100%.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость при второй стадии составила 71.4%, выявлено два рецидива (28,6%) на сроке 22 и 23 месяца, в виде метастазов в паховые и забрюшинные лимфатические узлы, пациентки погибли на сроке 49 и 27 месяцев. Общая трехлетняя выживаемость составила 85.7%. При третьей стадии трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 70%. Еще у одной пациентки диагностирован локо-регионарный рецидив на сроке 16 месяцев, погибла больная на сроке 32 месяца. Общая выживаемость составила -70%.

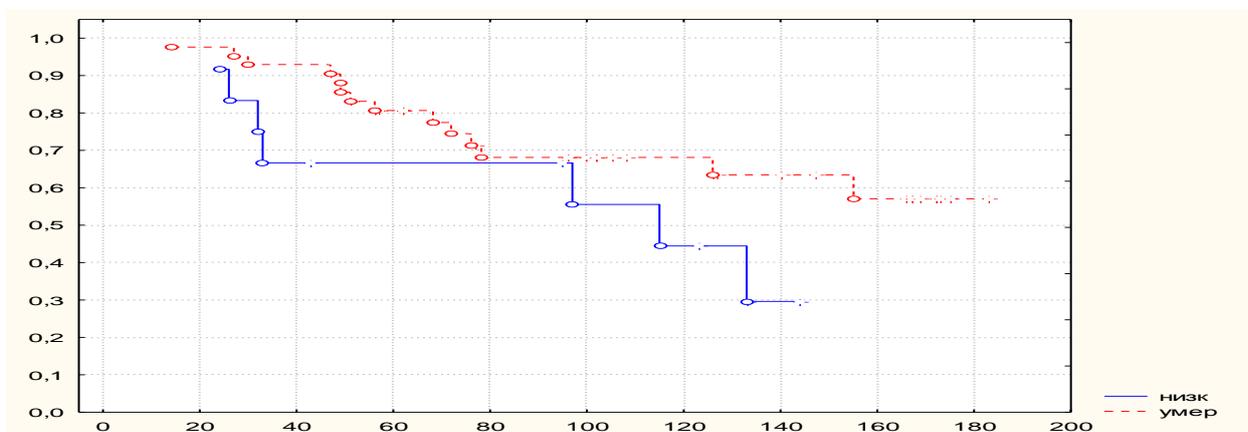
Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость для второй стадии осталась без изменений и составила 71.4% и 70% соответственно. При третьей стадии пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 60%, диагностированы метастазы в паховые лимфатические узлы и легкие у больной со

стадией T3N1M0 на сроке 47 месяцев, пациентка погибла на сроке 68 месяцев. Таким образом, общая пятилетняя выживаемость составила 70%.

При второй стадии безрецидивная десятилетняя выживаемость составила 57.1%, общая 70%. При третьей стадии безрецидивная десятилетняя выживаемость составила 50%, общая 50%.

Таким образом, мы можем наблюдать тенденцию к более высокой выживаемости при второй стадии заболевания.

На рисунке 29 представлен анализ выживаемости больных с гистологическими вариантами АКШМ и ЖПлРШМ с учетом степени дифференцировки.



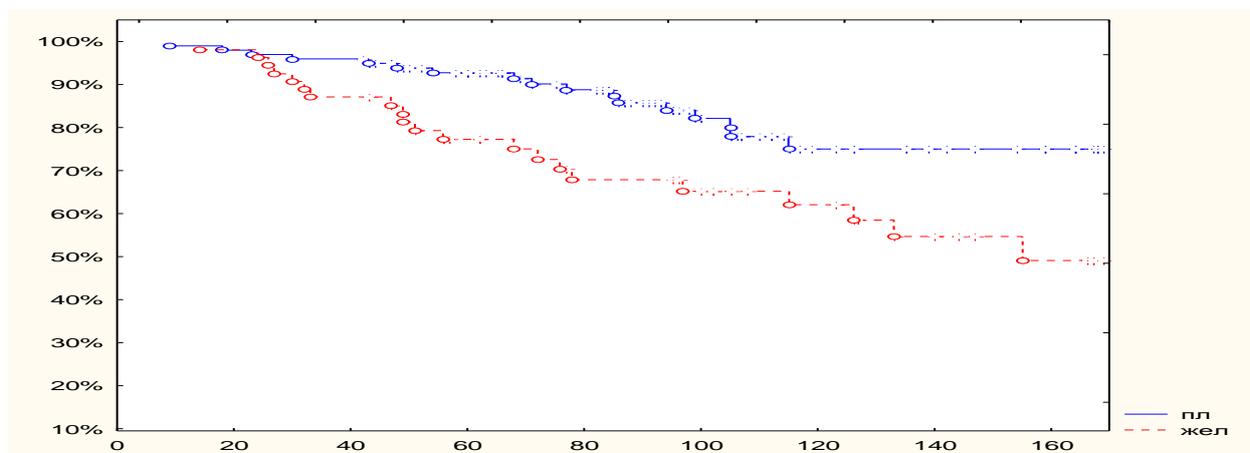
**Рис.29- Анализ выживаемости больных с аденогенными формами с учетом степени дифференцировки опухоли**

При анализе степени дифференцировки опухоли у больных с АКШМ и ЖПлРШМ (53 женщины): умеренную степень дифференцировки имели 41 (77,4%) больная, низкую дифференцировку 14 (22,6%) пациенток. При сравнении данных дифференцировок, показатели одногодичной выживаемости составили для пациенток с умеренной дифференцировкой 100%, для больных с низкой дифференцировкой – 100%, трехлетней выживаемости 92,7 и 66,6%, пятилетней выживаемости 80,5 и 66,7%, десятилетней выживаемости 70,7 и 50% соответственно.

Таким образом, низкая степень дифференцировки для больных с аденогенными формами протекает более агрессивно, с течением времени этот показатель становится статистически более достоверным.

### 6.3 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ.

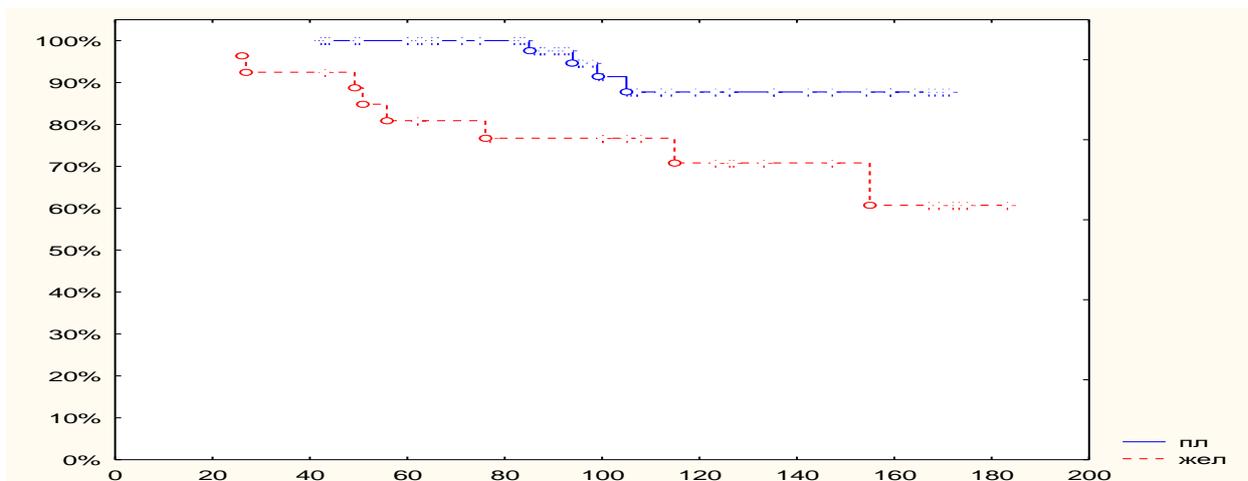
При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами вне зависимости от стадии заболевания (вторая и третья стадии совместно) показатели одногодичной выживаемости составили 99 и 100 % ( $P>0,05$ ), трехлетней 96 и 86% ( $P>0,05$ ), пятилетней 92,9 и 77% ( $P<0,05$ ), десятилетней ( 75 и 66%) ( $P>0,05$ ). Данные представлены на рисунке 30.



**Рис. 30- Анализ общей выживаемости больных с ПлРШМ и аденогенными формами II и III стадиями (совместно)**

При плоскоклеточном варианте РШМ прослежено 99 больных, при аденогенных формах 53 больные. На окончания наблюдения, на начало 2015г, что составило для всех больных полных пять лет ( срок наблюдения составил от 60 до 120 месяцев), при ПлРШМ умерло 17( 17.2%) человек из них со второй стадией 4 (4%), с третьей стадией 13 (13.1%), при аденогенных формах 21(58,3%), из них до 120 месяцев 18 (34%), со второй стадией 8 (15.1%), с третьей 10 (18,9%). С АКШМ 10 (27,8%): со второй стадией -5 (13,9%), с третьей стадией 5 (13,9%), при ЖПлРШМ 8 (47,1%): со второй стадией 3 (17,6%), с третьей – 5 (29,4%). Таким образом, выживаемость больных при плоскоклеточном гистологическом варианте РШМ II и III стадии заболевания достоверно статистически выше чем при аденогенных формах аналогичных стадий.

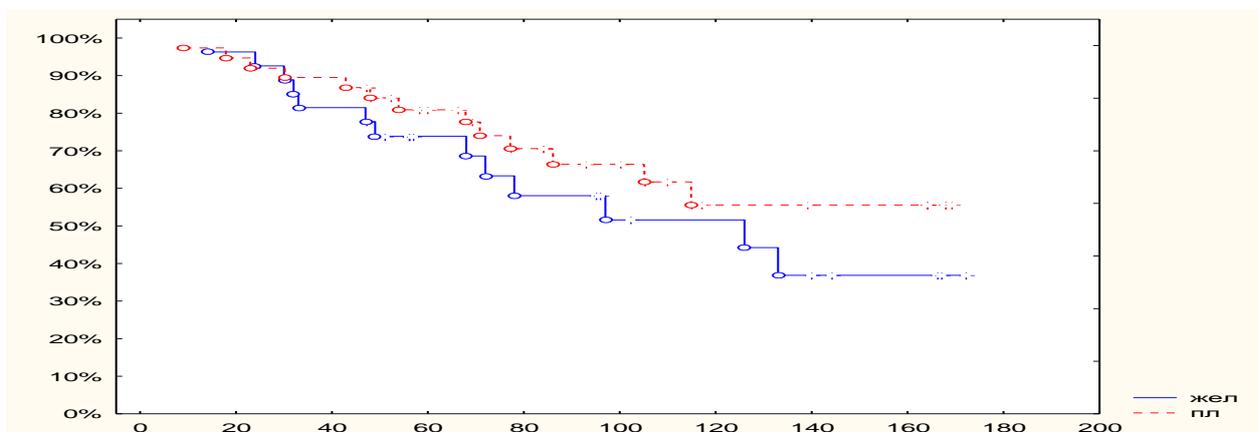
Далее проведем анализ общей выживаемости при II стадии ПЛРШМ и железистых форм. Данные представлены на рисунке 31.



**Рис. 31- Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ и аденогенными формами II стадия**

При анализе общей выживаемости больных с ПЛРШМ и железистыми формами со второй стадией болезни, показатели одногодичной выживаемости составили 100 и 100 % ( $P > 0,05$ ), трехлетней 100 и 92,6% ( $P > 0,05$ ), пятилетней 100 и 77,8% ( $P < 0,05$ ), десятилетней (93 и 74,1%) ( $P > 0,05$ ). Таким образом, статистически достоверно показатели общей выживаемость при ПЛРШМ выше показателей при железистых формах РШМ.

Аналогично проведем анализ общей выживаемости при III стадии ПЛРШМ и железистых форм. Данные представлены на рисунке 32.



**Рис. 32- Анализ общей выживаемости больных с ПЛРШМ и аденогенными формами III стадия заболевания**

При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами с третьей стадией болезни, показатели одногодичной выживаемости составили 97,4 и 100 % ( $P>0,05$ ), трехлетней 89,5 и 80,8% ( $P>0,05$ ), пятилетней 81,6 и 73,1% ( $P<0,05$ ), десятилетней (65,8 и 57,7%) ( $P>0,05$ ).

Таким образом, статистически достоверно показатели общей выживаемости при ПлРШМ выше показателей при железистых формах РШМ.

Следовательно:

- При сравнении II и III стадий ПлРШМ показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно выше при II стадии по сравнению с III стадией болезни.

- При ПлРШМ до 18 месяцев преобладают местные рецидивы и локо-регионарные, после 18-20 месяцев наблюдения превалируют генерализации процесса в виде метастазов в парааортальные, паховые лимфатические узлы.

- При III стадии заболевания с метастазами в лимфатические узлы малого таза при всех гистологических вариантах превалирует прогрессирование процесса в виде метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов.

- При операции Вертгейма, как находка, часто у пациенток диагностировались метастазы в парааортальные лимфатические узлы (данная группа не включена в работу в связи с рестадированием в IVB стадию), что может указывать на феномен дормантности. Данное обстоятельство привело к необходимости всем пациенткам, перед планированием многокомпонентного лечения выполнять ПЭТ-КТ.

ПлРШМ при умеренной степени дифференцировки протекает со статистической достоверностью более благоприятно, чем низкодифференцированные формы опухоли. Показатели пятилетней выживаемости составляют 90,5 и 84% ( $P>0,05$ ,  $p=0.061$ ), десятилетней 87 и 60% ( $P<0,05$ ). Чем больше срок, тем выше достоверность.

- При аденогенных формах в 25% случаев прогрессирование протекает в виде метастатического поражения позвоночника.

Выживаемость при АКШМ при II стадии достоверно выше чем при III стадии со статистической достоверностью начиная с пятилетнего рубежа наблюдения.

- При сравнении степени дифференцировки при аденогенных формах низкая степень дифференцировки для больных с аденогенными формами протекает более агрессивно по сравнению с умеренной, с течением времени этот показатель становится статистически более достоверным.

- При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами вне зависимости от стадии заболевания (вторая и третья стадии совместно) показатели выживаемости при ПлРШМ выше, чем при аденогенных формах (пятилетняя выживаемость 92,9 и 77% ( $P < 0,05$ ), десятилетней (75 и 66%) ( $P > 0,05$ ). Следовательно, выживаемость больных при плоскоклеточном гистологическом варианте РШМ II и III стадии заболевания достоверно статистически выше, чем при аденогенных формах аналогичных стадий.

Таким образом, данная глава со статистической достоверностью демонстрирует при всех стадиях МРРШМ более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости наблюдаются при ПлРШМ по сравнению с аденогенными формами (АКШМ и ЖПлРШМ) при периоде наблюдения 120 месяцев, что доказывает более благоприятное течение ПлРШМ.

#### **6.4 Метод ПЭТ – КТ в оценке отдаленных результатов после проведенного многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки**

Центр позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ-центр) предназначен для выполнения высокотехнологичной диагностики – позитронной эмиссионной томографии. Представлен полным комплексом оборудования для синтеза радиофармпрепаратов (РФП) и последующего их использования с диагностической целью.

ПЭТ-центр ГБУЗ «Челябинского областного клинического онкологического диспансера» был организован в 2008 году и стал первым региональным центром

в Российской Федерации. Инициатором, автором, разработчиком идеи создания на Южном Урале центра позитронной эмиссионной томографии является член-корреспондент РАН, профессор Важенин Андрей Владимирович.

Началось все с организации в 2002 году ассоциации ядерных городов между г. Челябинск, г. Снежинск (РФ) и Луизианой (США), при этом был разработан полномасштабный бизнес-план создания ПЭТ-центра. С 2010 года ПЭТ-центр открыл двери для первых пациентов, которые проходили сцинтиграфические исследования костной системы на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе.

ПЭТ-центр ГБУЗ «ЧОКОД» представлен на рисунке 33.

В этом же году были проведены успешные синтезы и наработка радиофармпрепарата для позитронной эмиссионной томографии -  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы с анализом контроля качества и фармакологической пригодности препарата.



**Рис. 33- ПЭТ центр ГБУЗ «ЧОКОД»**

2 января 2011 года был принят первый пациент на позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией.

Томограф представлен на рисунке 34

Структура ПЭТ-центра состоит из производственного и диагностического блоков. Производственный блок предназначен для синтеза радиофармпрепаратов и включает: компактный циклотрон с автономной защитой EclipseRD, радиохимические модули синтеза Exproгаи автоматизированное оборудование для

фасовки и контроля качества радиофармпрепаратов. В производственный блок включены также помещения и оборудование радионуклидной лаборатории по приготовлению радионуклида (технеция) из привозного генератора. Диагностический блок включает оборудование для позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией: два ПЭТ/КТ-сканера Biograph-40, Biograph-64 и однофотонный эмиссионный компьютерный томограф.



**Рис.34 ПЭТ/КТ-сканера ГБУЗ «ЧОКОД».**

В ГБУЗ «ЧОКОД» за период с января 2000г. по декабрь 2010г. проведено многокомпонентное лечение 152 пациенткам с диагнозом местно-распространенный рак шейки матки ( T2b-3b N0-1 M0).

С января 2011г. по июнь 2016г. из 152 пролеченных больных - 59 проведено ПЭТ-КТ: из них 44 пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки, 12 с аденокарциномой и 3 пациентки с железисто-плоскоклеточным вариантом рака шейки матки. Показаниями для проведения исследования было подозрение на рецидив или генерализацию заболевания по данным УЗИ малого таза и брюшной полости и/или маркера SCCA, рентгенографии органов грудной клетки. Из 59 пациенток у 7 (11,8%) по данным ПЭТ-КТ была диагностирована генерализация опухолевого заболевания на сроке от 18 до 60 месяцев. При плоскоклеточном раке шейки матки у 2 (3,3%) пациенток по данным ПЭТ-КТ генерализация заболевания: одна больная с III B стадией (T2bN1M0) на сроке 42 месяца после многокомпонентного лечения имела картину метаболчески

активных забрюшинных и подвздошных лимфатических узлов, протяженностью 111мм, от уровня отхождения почечных артерий, врастающие в поясничную мышцу. У второй пациентки на сроке 30 месяцев после многокомпонентного лечения по ПЭТ-КТ – выявлены метаболически активные паховые лимфатические узлы слева, парааортальные лимфатические узлы ( метастатическое поражение).

При аденогенных формах местно-распространенного рака шейки матки у 5 ( 8,4%) пациенток диагностирована генерализация заболевания по данным ПЭТ-КТ: у двух пациенток в течение 30 и 33 месяцев после проведенного специального лечения с III В стадией (T3b N1M0) по ПЭТ-КТ картина метаболически активных подключичного лимфатического узла справа, парааортальных лимфатических узлов (метастатическое поражение), картина интерстициальных изменений в обоих легких, больше данных за лимфогенный канцероматоз; у двух пациенток с III В стадией (T3bN0M0) через 48 и 58 месяцев по результатам ПЭТ-КТ картина метаболически активных лимфатических узлов забрюшинных, парааортальных лимфоузлов. У одной пациентки с III В стадией (T3b N0M0) на сроке 30 месяцев после окончания лечения по результатам ПЭТ-КТ диагностированы метаболически активные паховые лимфатические узлы, картина инфильтративных изменений в базальных отделах нижней доли обоих легких, с признаками метаболической активности, больше данных за канцероматоз;

У остальных 52 обследованных пациенток следующие результаты: у 31 (52,5%) -фиброзно-рубцовые изменения в малом тазу, данных за прогрессирование заболевания на момент обследования не выявлено. У 17 ( 28,8%) - данных за рецидив не выявлено, очаговой патологии в зоне исследования не выявлено. В одном случае - солитарное метаболически не активное образование печени, воспалительные изменения. В двух случаях - Диффузный пневмофиброз. Объемное пристеночное образование левой подвздошной области без метаболической активности – осумкованная жидкость (послеоперационные изменения). В одном случае -больше данных за гиперметаболическое образование брыжейки тонкого кишечника ( наиболее вероятно – лимфатические узлы, нельзя

исключить метастатический характер их поражения).пациентка в процессе динамического наблюдения.

*Клинический пример 1.*

*Пациентка Б. 32 года, история болезни № 3561 поступила в ГБУЗ «ЧОКОД» онкоотделение гинекологическое с диагнозом: Рак шейки матки IVB стадия, экзофтная форма, левосторонний влагалищно-параметральный вариант. Диагноз подтвержден гистологически – плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки. Пациентка обследована по органам и системам (УЗИ малого таза, брюшной полости, УЗИ мочевого пузыря, SCCA, ФГДС, ФОГ, клинико-биохимические показатели) данных за отдаленные метастазы не выявлено. Лечение начато с апреля 2013г. : стандартно проведено 2 цикла НАПХТ на основе препаратов платины, динамика на лечении положительная, визуально опухоли не определяется, параметрии свободные, решено вторым этапом провести операцию Вертгейма, 15.06.13г. Выполнена операция Вертгейма, во время лапаротомии диагностированы метастатически измененные лимфатические парааортальные лимфатические узлы. В послеоперационном периоде пациентка рестадирована в стадию IVB (T2bN0M1). Проведено ПЭТ-КТ: метастатическое поражение парааортальных, надключичных лимфатических узлов, селезенки. Начат курс ПХТ по схеме ТС, проведено 4 цикла, прогрессирование. Проведено 3 цикла по схеме GC, прогрессирование. Проведено 3 цикла МХТ ифосфамидом, прогрессирование, в настоящее время пациентки проводится симптоматическая терапия. Рисунок 35.*

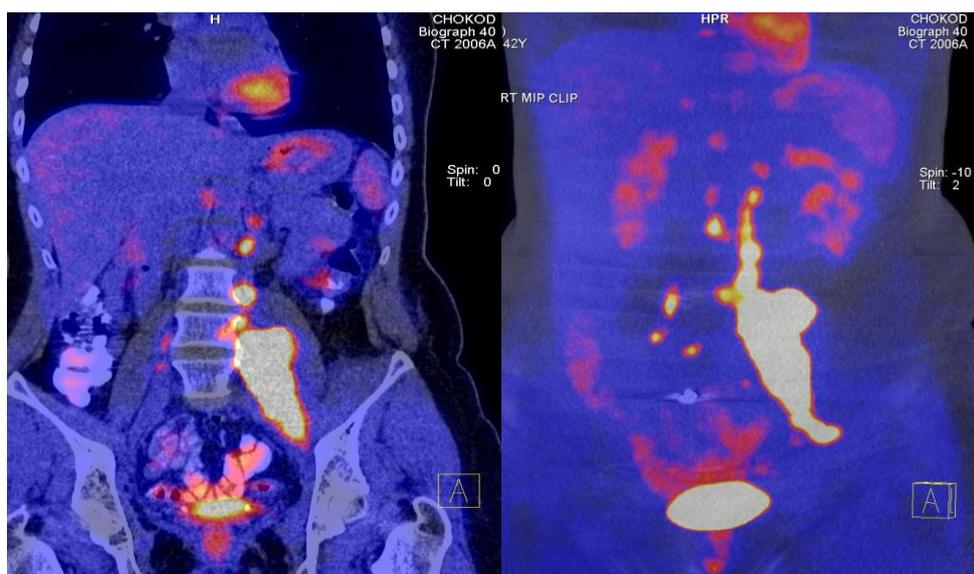


**Рис.35. ПЭТ-КТ при генерализованном процессе рака шейки матки.**

Таким образом, ПЭТ-КТ является объективным методом в диагностики распространенного рака шейки матки в доклинической фазе заболевания.

*Клинический пример 2.*

*Пациентка С.42 года, история болезни № 6155в ГБУЗ «ЧОКОД» с диагнозом: Рак шейки матки IIIв стадия (T3в N1 M0), состояние после многокомпонентного лечения в 2006 году ( 2 цикла НАПХТ препаратами планины + Операция Вертгейма+ ДГТ до СОД 50Гр). С конца 2010 года отмечала умеренную, периодическую отечность лобка и бедра слева, проводились дообследования, по данным УЗИ, рентгенографии позвоночника, МРТ по месту жительства - патологии не выявлено, проводилась рассасывающая терапия, лечение корешкового синдрома по месту жительства. С апреля 2011 года появились боли в левой нижней конечности. В марте - мае 2011 года отмечен рост онкомаркеров :SCCA до 9нг/мл. Спланировано ПЭТ- КТ исследование. По ПЭТ -КТ исследованию -Конгломерат метаболический высокоактивных забрюшинных, подвздошных лимфоузлов слева ( метастатического характера) с инвазией в поясничную мышцу и левый подвздошный сосудисто-нервный пучок. Метастатические поражения забрюшинных лимфоузлов. Образование LIV позвонков - больше данных за дегенеративно-дистрофический характер образования.Рисунок 36 а,б.*



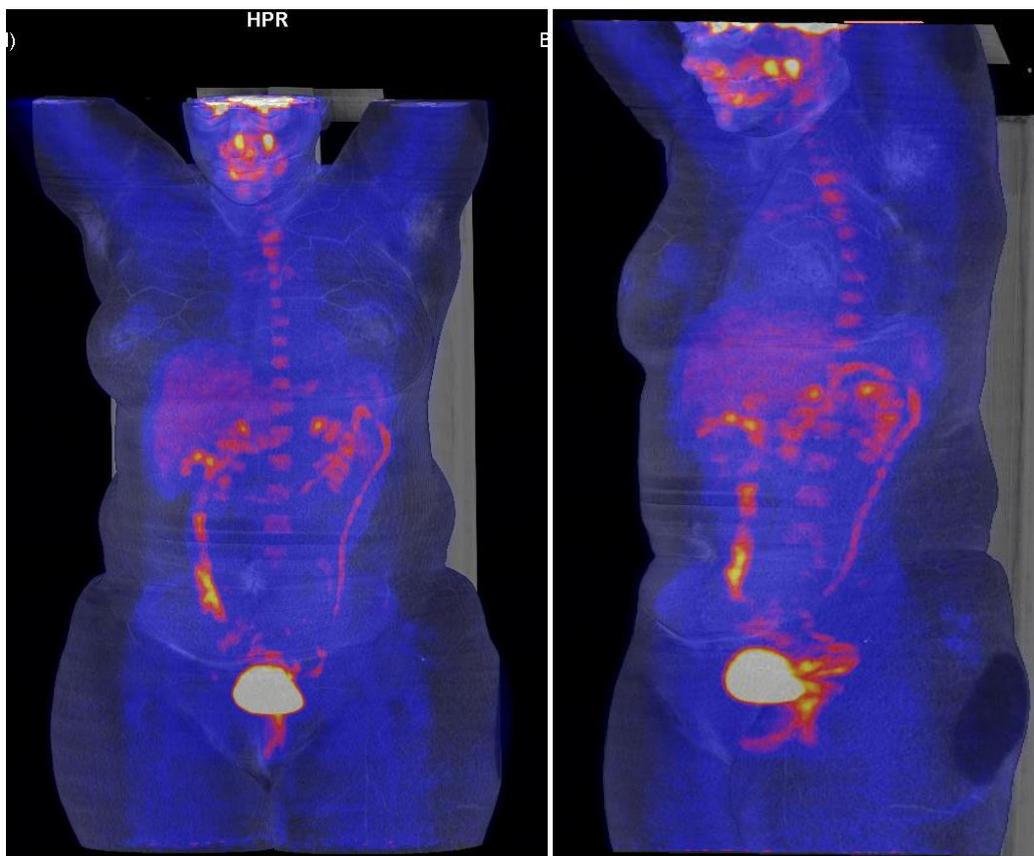
**Рис. 36 а,б. ПЭТ-КТ при генерализованном процессе рака шейки матки.**

Следовательно, ПЭТ-КТ служит объективным методом диагностики при динамическом наблюдении пациенток с МРРШМ после проведенного многокомпонентного лечения, позволяет диагностировать генерализацию процесса и служит достоверным методом контроля в процессе лечения.

*Клинический пример 3.*

*Пациентка А.36 лет, история болезни № 10012с диагнозом: с диагнозом: Рак шейки матки IV стадия (T2bN0M0), после многокомпонентного лечения ( после 2циклов НАПХТ и хирургического лечения в 07.2011г. и 2 циклов НАПХТ препаратами на основе платины Операция Вертгейма+ ДГТ до СОД 40Гр).*

*В сентябре 2015г. по данным УЗИ малого таза- подозрение на инфильтрат в правой подвздошной области. Выполнено ПЭТ-КТ- достоверных данных за рецидив заболевания на момент исследования не выявлено. Рубцово-спаечные изменения в малом тазу. Рисунок 37а,б.*



**Рис. 37 а,б. ПЭТ-КТ –картина после многокомпонентного лечения МРРШМ.**

Следовательно, при первичном планировании многокомпонентного лечения больных с МРРШМ для исключения отдаленного метастазирования, метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов, перед проведением хирургического лечения необходимо выполнять ПЭТ-КТ или диагностическую лапароскопию. В случае распространенного процесса от выполнения операции Вертгейма следует отказаться, при отсутствии отдаленного метастазирования необходимо включать данное хирургическое лечение в схему многокомпонентного лечения МРРШМ.

Таким образом, ПЭТ–КТ исследование является объективным методом обследования пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, как при первичном планировании многокомпонентного лечения, так и при динамическом наблюдении больных с подозрением на генерализацию заболевания. Следовательно, ПЭТ–КТ исследование необходимо рекомендовать перед хирургическим лечением, что позволит диагностировать метастатическое поражение парааортальных, паракавальных лимфатических узлов и отдаленных метастазов в паренхиматозные органы и кости, что позволит адекватно планировать тактику лечения пациенток, так и при динамическом наблюдении пациенток с подозрением по данным локального статуса и инструментальных методов обследования (УЗИ, рентгенография органов грудной клетки), повышения маркера SCCA ( при плоскоклеточном гистологическом варианте)на рецидив заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России на сегодняшний день не существует единого подхода и единых рекомендаций по лечению МРРШМ. Применение лучевого лечения как самостоятельного метода, химиолучевого лечения, многокомпонентного лечения с включением хирургического этапа, применение химиотерапии- все эти вопросы остаются открытыми и выбор метода лечения зависит и определяется оснащением лечебного учреждения, квалификации хирурга, бюджетом учреждения.

Планирование лечения больных РШМ, начиная с первой стадии заболевания, должно осуществляется совместно радиологом и хирургом. Хирургическое лечение выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Однако развитие химиотерапии привело к тому, что у ряда больных местно-распространённым РШМ после проведенной НАПХТ удалось добиться выраженной регрессии опухоли, что способствовало переводу местно-распространённого опухолевого процесса в условно локализованную форму заболевания и давало возможность выполнять хирургическое лечение.

В настоящее время не существует единого взгляда на прогностическую роль гистологической структуры опухоли рака шейки матки. Результаты исследований ряда авторов, касающиеся данной проблемы, в настоящее время крайне противоречивы и прогностическая роль морфологического строения опухоли до конца не ясна.

Таким образом, лечение рака шейки матки в настоящее время представляет собой весьма актуальную проблему.

Целью нашего исследования была оценка роли неоадьювантной полихимиотерапии в сочетании с хирургическим компонентом как прогностического фактора при местно-распространенном раке шейки матки с учетом гистологической структуры первичной опухоли на основании изучения 10 –летних результатов многокомпонентного лечения.

В рамках поставленных нами задач изучалась эффективность специальных методов лечения на каждом этапе многокомпонентного лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли на протяжении десятилетнего наблюдения. Были оценены сроки возникновения и локализации рецидивов в зависимости от гистологической структуры опухоли, проанализированы результаты пяти и десятилетней выживаемости больных местно-распространенным раком шейки матки различных гистологических структур после многокомпонентного лечения с учетом индивидуализации проводимого лечения. Так же проведен многофакторный анализ десятилетних результатов хирургического лечения больных местно-распространенным раком шейки матки при поражении регионарных лимфатических узлов. В рамках работы был разработан алгоритм диспансерного мониторинга пациенток местно-распространенным раком шейки матки с учетом сроков возникновения и локализации рецидивов, гистологического строения опухоли на основании результата десятилетнего наблюдения под контролем ПЭТ-КТ. Определено место ПЭТ-КТ при планировании многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

В нашем исследовании использованы современные статистические методы: для сравнения групп больных по количественным признакам, имеющим нормальное распределение – критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков, имеющих малое абсолютное значение, использовался точный двусторонний критерий Фишера. Достоверность выявленных различий изучаемых показателей оценивали с помощью метода сравнения независимых групп по Краскелу-Уоллису. Подсчет указанных признаков проводился в офисной программе «Microsoft Office Excel-2007» и SPSS (Statistica 6.0) с использованием метода Каплана-Майера.

Все пациентки были разделены в группы по гистологическому варианту опухоли - 99 (65,1%) больных с ПлРШМ, 53 (34,9%) с АКШМ и ЖПлРШМ, большая часть пациенток – 101 (66,4%) со второй стадией заболевания – T2bNxM0, 51 (33,6%) с третьей стадией- T3bNxM0

Учтены возрастные показатели пациенток, так медиана возраста больных местно-распространенным ПлРШМ II стадии составила 37,3 лет, с III стадией – 38,1 лет в группе с АКШИ и ЖПлРШМ II стадии – 46,3 лет, с III стадией – 45,9. Следовательно, по возрасту, больные отличались (со статистической достоверностью). Установлено, что для ПлРШМ пик заболеваемости приходится на 37-40 лет, при аденогенных формах – это 45-50 лет. Поскольку важным фактором, влияющим на прогноз заболевания, является форма роста первичной опухоли, был проведен сравнительный анализ по данному признаку между группами.

В подгруппах с ПлРШМ преобладала экзофитная форма роста опухоли – 57,7% и 60,7% случаев соответственно. Рост железистого рака начинался в цервикальном канале, превалировала эндофитная форма роста – 50,3% и 60,9% наблюдений. Смешанная форма встречалась не часто при всех гистологических вариантах. При внеорганичном распространении опухоли было выявлено, что во всех подгруппах пациенток преобладающим вариантом был влагалищно-параметральный вариант. Поражение параметральной клетчатки встречалось с одной или двух сторон в виде различной выраженности опухолевых инфильтратов, распространяющихся вплоть до стенки таза при третьей стадии болезни.

По степени дифференцировки опухоли при ПлРШМ в 73,1% случ. больные имели умеренную дифференцировку, 26,3% женщин - низкую дифференцировку опухоли. При аденогенных формах 73% больных были с умеренно-дифференцированными опухолями и 26,4% - с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, статистической разницы не наблюдалось. Однако в нашем исследовании, несмотря на данный факт доказано, что 9 (42,9%) больных с низкой степенью дифференцировки при ПлРШМ имели метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, в отличие от аденогенных форм, где лишь 3 (27,3%) имели метастатический вариант, а большая часть - 72,7% случ. имели умеренную степень дифференцировки, при этом течение ПлРШМ с метастазами в лимфатические узлы таза и низкой

степенью дифференцировки было более благоприятно, чем при аденогенных формах умеренной степени дифференцировки.

В нашем исследовании на первом этапе проводилось догоспитальное обследование, после чего выполнялось клиническое стадирование пациенток с МРРШМПВ – ШВ стадии болезни. Огромная роль отводилась методам лучевой диагностики, таким как ультразвуковое сканирование, однако, с января 2010г. в рутинную практику внедрено ПЭТ-КТ исследование. При помощи инструментальных технологий проводилось обследование органы малого таза, брюшной полости, особое внимание уделялось оценке статуса тазового и парааортального лимфатических коллекторов, оценивалась распространенность процесса. В дальнейшем результаты методов лучевого исследования сопоставлялись с данными гистологического исследования операционного материала.

У всех больных, вне зависимости от гистологического варианта опухоли, на первом этапе лечения проведено 2 цикла НАПХТ на основе препаратов платины с оценкой лечебного эффекта. У больных с полной или частичной резорбцией опухоли (при условии отсутствия инфильтратов в параметральной клетчатке) была выполнена операция Вертгейма –Мейгса радикальная гистерэктомия III типа). Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия.

После морфологического исследования удаленных подвздошных лимфатических узлов у 13 (12,9%) пациенток со ШВ стадией (T2bNxM0) диагностированы метастазы в подвздошные лимфатические узлы, в связи с чем у 19 (37,3%) больных с ШВ стадией (T3bNxM0) произведено рестадрование в ШВ стадию (T3bN1M0). Таким образом, данные методы не могут окончательно помочь в оценки распространенности опухолевого процесса, в частности, оценить истинное метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, что заставляет хирургов прибегать к хирургическому стадированию. Хирургическое стадирование по сравнению с клиническим повсеместно признавалось более точным, позволяющим индивидуализировать терапию [RubensD.,1988, QuerleuD.,1996].

В нашей работе осложнения после расширенной операции Вертгейма встречались на 19,9% реже при ПлРШМ по сравнению с аденогенными формами.

По результатам нашего исследования метастатическое поражение лимфатических узлов подтверждено после хирургического вмешательства было диагностировано у 32 (21,1%) больных. Наибольшее количество метастазов в подвздошные лимфатические узлы было выявлено при ПлРШМ в 21 (21,2%) случаев, из них у 10 (26,3%) больных был низкодифференцированный ПлРШМ, у 11 (28,9%) умереннодифференцированный ПлРШМ. В группе с аденогенным вариантом опухоли у 11 (20,8%) пациенток метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов. Из них с АКШМ 6 (23,1%) женщин, с ЖПлРШМ 5 (31,3%) пациенток.

В работе проведен анализ течения гистологических вариантов опухоли с учетом таких факторов, как степень дифференцировки, патоморфоз опухоли, степень замещения лимфоидной ткани, количество метастатически пораженных лимфатических узлов. Так в исследовании доказано, что у больных с плоскоклеточным раком шейки матки тотальное замещение лимфоидной ткани выявлено на 25,6% реже, чем при аденогенных формах. При минимальной степени патоморфоза метастазов в лимфатические узлы больные плоскоклеточным раком шейки матки имеют на 27,5% более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентками с аденогенными формами. После проведенного хирургического лечения больных плоскоклеточным раком метастазы в подвздошные лимфатические узлы низкодифференцированного рака шейки матки наблюдались в 47,6%, при аденогенных формах - 27,2% соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при метастатическом варианте плоскоклеточного рака шейки матки составила 57,1%, при аденогенных формах 36,3%. ( $P < 0,05$ ).

Патоморфоз III-IV степени при метастатическом поражении подвздошных лимфатических узлов при ПлРШМ на 11,2% встречался чаще, чем при аденогенных формах.

В результате проведенного исследования мы пришли со статистической достоверностью к выводу, что с учетом всех факторов прогноза при метастазах в

лимфатические подвздошные узлы ПЛРШМ имеет более благоприятное течение по сравнению с аденогенными формами.

Послеоперационное стадирование позволило провести в адекватной дозе послеоперационную СЛТ с расширением полей облучения. Выполненное хирургическое стадирование заболевания способствовало как уточнению состояния тазовых лимфатических коллекторов, диагностированию микрометастазов, так и определению степени местного распространения опухолевого процесса. Во время лапаротомии при операции Вертгейма «как находка» у пациенток диагностировались метастазы в парааортальные лимфатические узлы, которые не определялись такими методами диагностики, как УЗИ малого таза или, в редких случаях, МРТ малого таза, что позволило диагностировать метастатическое поражение данного лимфатического коллектора и уточнить стадию заболевания, оптимизировать план дальнейшего адьювантного лечения у данной категории больных.

С января 2010г. всем пациенткам ГБУЗ «ЧОКОД» перед началом многокомпонентного лечения выполняется ПЭТ-КТ, которое позволило диагностировать поражение лимфатических узлов выше малого таза и оптимально планировать многокомпонентное лечение. При динамическом наблюдении пациенток после многокомпонентного лечения с помощью ПЭТ-КТ стало возможным диагностировать рецидивы и генерализацию процесса в доклинической фазе.

Так же при III стадии заболевания с метастазами в лимфатические узлы малого таза при всех гистологических вариантах превалировало прогрессирование процесса в виде метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов, что может указывать на феномен дормантности и искать пути совершенствования методов диагностики.

По нашим данным вне зависимости от стадии заболевания общая пятилетняя выживаемость больных с плоскоклеточным раком шейки матки выше, чем при аденогенных формах рака шейки матки - 92,9% и 77% соответственно

( $p > 0,05$ ). Общая десятилетняя выживаемость пациенток при плоскоклеточном раке шейки матки аденогенных формах составила 75% и 66% соответственно.

При наблюдении пациенток с ПлРШМ на сроке 5 лет и более метастазы диагностировались в забрюшинные, паховые лимфатические узлы, реже в легкие и печень в отличие от аденогенных форм, при которых наиболее часто возникали метастазы в паренхиматозные органы и кости на сроке до 3 лет. Следовательно, несмотря на более частое метастатическое поражение лимфатического коллектора при низкодифференцированном ПлРШМ, железистые формы РШМ умеренной степени дифференцировки обладают более агрессивным течением, что отражается на показателях общей выживаемости больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что среди анализируемых гистологических вариантов рака шейки матки наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки – показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости в данной группе пациенток были на всем сроке наблюдения выше, чем в группах с аденогенными формами. По результатам исследования аденогенные формы рака шейки матки должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом. Включение хирургического метода в схему многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки позволяет адекватно стадировать процесс, удалять химио- и радиорезистентные клетки, которые в последующем могут приводить к неизлеченности процесса и локо-регионарным рецидивам заболевания. Проведение ПЭТ-КТ способствует выявлению группы пациенток местно-распространенным раком шейки матки с метастазами за пределами малого таза и оптимизации отбора таких больных для многокомпонентного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. На 1 этапе многокомпонентного лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки при проведении неoadъювантной полихимиотерапии наступление полной резорбции опухоли наблюдалось в 17,1% случаев, частичной резорбции - в 31,3%, при аденогенных формах - в 9,4% и 43,3% клинических случаев соответственно, что позволило выполнить многокомпонентное лечение больных местно-распространенным раком шейки матки по радикальной программе.

2. Если при плоскоклеточном раке шейки матки рецидивы заболевания в сроки до 5 лет и 10 лет возникали соответственно в 14,1 и 19,1 % случаев, то при аденогенных формах - в 32% и 45,2% ( $p < 0.05$ ).

При плоскоклеточном раке шейки матки метастазы локализовались в забрюшинных, паховых лимфатических узлах, реже в легких и печени, а при аденогенных формах метастазирование происходило в паренхиматозные органы и кости.

3. Вне зависимости от стадии заболевания общая пятилетняя выживаемость больных с плоскоклеточным раком шейки матки выше, чем при аденогенных формах рака шейки матки - 92,9% и 77% соответственно ( $p > 0,05$ ). Общая десятилетняя выживаемость пациенток при плоскоклеточном раке шейки матки и аденогенных формах составила 75% и 66% соответственно ( $P < 0,05$ ).

4. У больных плоскоклеточным раком шейки матки тотальное замещение лимфоидной ткани выявлено на 25,6% реже, чем при аденогенных формах. При минимальной степени патоморфоза метастазов в лимфатические узлы больные плоскоклеточным раком шейки матки имеют на 27,5% более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентками с аденогенными формами.

После проведенного хирургического лечения больных плоскоклеточным раком метастазы в подвздошные лимфатические узлы низкодифференцированного рака шейки матки наблюдаются в 47,6%, при аденогенных формах - 27,2% соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при метастатическом варианте

плоскоклеточного рака шейки матки составила 57,1%, для аденогенных форм 36,3%. ( $P < 0,05$ ).

5. Разработан алгоритм длительного диспансерного мониторинга пациенток местнo-распространенным раком шейки матки с учетом сроков, локализации рецидивов и гистологического строения опухоли.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При местно-распространенном раке шейки матки вне зависимости от гистологической структуры опухоли, в случаях планирования многокомпонентного лечения с включением хирургического компонента необходимо выполнять ПЭТ-КТ или КТ, МРТ малого таза и брюшной полости, для выявления метастатического поражения парааортальных, паракавальных лимфатических узлов и отдаленных метастазов в паренхиматозные органы и кости. Как вариант можно рассматривать диагностическую лапароскопию с селективной биопсией парааортальных лимфатических узлов. Однако предпочтение следует отдавать ПЭТ-КТ, так как при селективной лимфаденэктомии можно пропустить метастатически измененный лимфатический узел.

2. При отсутствии признаков метастазирования в парааортальные, паракавальные лимфатические узлы и отдаленных метастазов рекомендуется проведение 2 циклов НАПХТ с платиносодержащими препаратами.

3. После каждого цикла НАПХТ необходимо проводить осмотр онкогинеколога (клиническая оценка), УЗоценку состояния опухоли (ее объем, кровотоки, контуры), для выявления динамики резорбции опухоли в процессе специального лечения.

4. При клинически значимой резорбции первичной опухоли и обязательном условии исчезновения опухолевых инфильтратов в параметриях необходимо планировать хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

5. Последним этапом многокомпонентного лечения является послеоперационная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 40-50Гр в точке В.

6. После специального лечения необходимо осуществлять динамический контроль пожизненно. На протяжении первого года выполнять следующие обследования: УЗИ малого таза (при подозрении на патологию - МРТ малого таза),

осмотр онкогинеколога, взятие цитологического материала с культы влагалища, SCCA ( при ПЛРШМ), УЗИ брюшной полости, паховых лимфатических узлов каждые 3 месяца, один раз в год флюорография или рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костного скелета (для аденогенных форм). Выполнять УЗИ органов малого таза, брюшной полости и паховых лимфатический узлов - каждые 4 месяца на протяжении второго и третьего года, каждые 6 месяцев на протяжении четвертого и пятого года, после пяти лет - один раз в год пожизненно. При выявлении патологии всем больным необходимо выполнять ПЭТ-КТ.

7. При ПЛРШМ и железистых формах в первый год необходимо исключать местные рецидивы. При ПЛРШМ на 3-5 году наблюдения уделить особое внимание паховыми парааортальным лимфатическим узлам, паренхиматозным органам – печень, легкие.

При аденогенных формах на 3-5 году диспансерного наблюдения необходимо исключать отдаленные метастазы в печень, легкие, кости.

8. С учетом более агрессивного течения метастатического варианта железистых форм местно-распространного рака шейки матки, целесообразно включить в схему многокомпонентного лечения проведение адьювантной полихимиотерапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов // Клинические лекции по онкогинекологии. – М., 2009. – С. 12-19, 24
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН//Онкогинекология. -2012. - № 1
3. Антипов В. А., Новикова О. В., Балахонцева О. С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки //Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №. 1.
4. Алиева Г. А. Результаты экзентераций органов малого таза у больных раком шейки матки //Медицинские новости. – 2014. – №. 10 (241).
5. Ашрафян Л. А. и др. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №. 3-4. – С. 120-125.
6. Ашрафян Л. А. и др. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников //Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2012. – Т. 12.
7. Ашрафян Л.А. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова, И.Б. Антонова // Практик. онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчевой и др. - СПб., 2008. - С. 136-141.
8. Ашрафян Л. А. и др. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадии //Российский онкологический журнал. – 2007. – №. 3. – С. 21-25.
9. Баггиш К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. – М., 2009.
10. Босш Х. Релевантность распространенности типов ВПЧ при раке шейки матки // Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей:

материалы науч-практ. конф. с международным участием // Проблемы здоров эколог. – 2010. – Т.1 (23 Прил 1). – С. 53–5

11. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Рипол Классик, 2002.
12. Букуев Н.М. Эффективность различных методов лечения рака шейки матки на ранних стадиях заболевания: автореф. дисс...канд.мед наук. – Бишкек, 2011. – 19 с.
13. Белокриницкая Т. Е. и др. Фактор некроза опухолей А и трансформирующий фактор в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки //Журнал'Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 2006. – №. 1.
14. Багрова С. Г., Горбунова В. А. / Возможности длительного лекарственного лечения с использованием бевацизумаба у больной диссеминированным //Российский онкологический журнал. – 2013. – №. 1.
15. Важенин А.В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А.В. Важенин, А.В. Жаров, И.Г. Шимоткина. – М., 2010. - С. 6-33.
16. Васильева Е.Б. Прогнозирование поздних осложнений после облучения зон регионарного метастазирования у больных раком шейки и тела матки: автореф. дис. канд. мед.наук. - Уфа, 2005. - 27 с.
17. Васьковская О. В. и др. Осложнения после расширенных онкогинекологических операций //Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №. 2.
18. Васьковская О. В. и др. способы временной остановки кровотечений из половых путей при экстренной госпитализации онкогинекологических больных //Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15. – №. 4.
19. Григоренко Т. Б. и др. / Преимущества применения методики порталной визуализации в лучевом лечении метастатического рака шейки матки //Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16. – №. 4.
20. Меньшенина А. П. и др./Динамика иммунного статуса больных раком шейки матки при проведении иммунокоррекции с применением медикаментозных

и немедикаментозных методов//современные проблемы науки и образования.– 2015. – №. 5. – С. 305.

21. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. - Т.21, №2. (приложение 1). - 160 с.
22. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Смертность от злокачественными новообразованиями населения России и странах СНГ в 2012 г //М.: Издательская группа РОНЦ. – 2014. – С. 77-78.
23. Данилова, Н.В. Маркеры стромальной инвазии при фоновых и предраковых изменениях железисто- го эпителия и аденокарциноме шейки матки / Н.В.Данилова, Ю.Ю.Андреева, Л.Э.Завалишина, П.Г. Мальков // Архив патологии.– 2012.– Т. 74.– №4.– С. 28–33.
24. Дигай Л.К., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л., Федоров Н.М. Клинико-экономический анализ эффективности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии при раке шейки матки // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 3- 4. – С. 18-20.
25. Дигай Л. К. и др. Сравнительный анализ методов УЗИ и МРТ исследования в первичной диагностике рака шейки матки //Совр пробл науки и обр. – 2013. – Т. 1.
26. Дисплазии и рак шейки матки. Ошибки в диагностике и пути их предупреждения // Медицинский вестник. – 2012. – №32(1075).– С. 10-14
27. Егорова И.В.Проблемы онкологических заболеваний репродуктивной системы в Красноярском крае // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ / И.В. Егорова, С.А.Максимов. – Ташкент, 2008. - С.15-16.
28. Ершов В. А. и др. Повреждения плоского эпителия шейки матки при папилломавирусной инфекции //Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3.
29. Жаров А.В. Хирургический компонент в комплексном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки / А.В. Жаров, А.В. Важенин, В.В.

Квеладзе и др. // Новые технологии в здравоохранении: сб. науч. тр. - Челябинск, 2006. - Вып. V. - С. 213-214

30. Исамухамедова М.А.,Атаева С.Х.,Мамадалиева Я.С.Возможности комплексной ультразвуковой диагностики рака шейки матки. Ультразвук и функциональная диагностика.2009;5:79-83
31. Ивашина С.В. и др. Современные ультразвуковые методы в оценки эффективности неоадьюватной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 3. – №. 12.
32. Кайрбаев М.Р. Факторы прогноза местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. –2009. – №4 (34). – С. 10-14
33. Кайрбаев М. Р. и др. Молекулярные маркеры рака шейки и тела матки как прогностические факторы //Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – №. 3 (29).
34. Кандакова Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии: автореф. дис. канд. мед.наук. - М., 2001. - 27 с.
35. Каприн А. Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в россии: ситуация и проблемы //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2014. – Т. 1. – №. 2.
36. Каприн А. Д. Скрининг рака шейки матки–нерешенные проблемы //Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – №. 1. – С. 36-41.
37. Кадиева Э. А. и др. Возможности лапароскопической хирургии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки //Research'n Practical Medicine Journal. – 2015. – №. 1.
38. Квеладзе В.В. Многокомпонентное лечение больных с местнораспространенным раком шейки матки в условиях индукционной полихимиотерапии: автореф.дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2005. - 22 с.

39. Киселев В. И., Киселев О. И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы //Журнал'Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 2003. – №. 4.
40. Кит О. И. и др. Роль плазмафереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки //Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – №. 117.
41. Короленкова Л. И. Клинико-морфологическая концепция возникновения и течения тяжелых *сип* //Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – №. 6
42. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н. Роль химиотерапии в лечении местнораспространенных форм рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1 (17). С. 61–63.
43. Коломиец Л. А. и др. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (впч) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. томске //Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №. 3.
44. Косенко И.А. Хирургическое вмешательство в лечении больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом// Мед.панорама.-2007. № 7. С.15-17.
45. Крейнина Ю. М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки //Автореф. докт. мед.наук. Москва. – 2011.
46. Кузнецов В.В. Хирургия инвазивного рака шейки матки / В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов и др. // Практик. онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчеевой и др. - СПб., 2008. - С. 142-147.
47. Кузнецова В.В.,Хайленко В.А.Наука -практическому врачу: Лекции по онкогинекологии. (Под ред. В.В. Кузнецова, В.А. Хайленко.) М.: ООО «ЛЮКС ПРИНТ». 2009; 33, 36.

48. Кудреватых Е. В. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке результатов комбинированного и химиолучевого лечения рака шейки матки //Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №. 6.
49. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки: Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. М.: ЗАО «РИЦ»МДК», 2008. 432 с.
50. Манамбаева З. А. и др./ Качество жизни при иммунотерапии в лечении больных раком шейки матки и яичников //Медицинский альманах. – 2012. – №. 4.
51. Морхов К.Ю. Рак шейки матки / К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов// Лекции по онкогинекологии.-М: МЕДпресс-информ, 2009. – С.199-225.
52. Меньшенина А. П. и др. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местно-растпространенным раком шейки матки //Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 1-8.
53. Молчанов С. В., Коломиец Л. А., Гриднева Т. Д. Роль реабилитации в повышении качества жизни онкогинекологических больных репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения //Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №. 3.
54. Назаренко Ю., Сундуков А. В. Особенности патологии шейки матки у больных с ВИЧ-инфекцией //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 1. – С. 17-22.
55. Наврузова В. С. / Улучшение результатов комбинированного лечения рака шейки матки //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 3.
56. Новикова Е.Г., Рубцова Н.А., Сеницын В. Е. / Возможности МРТ в предоперационной оценке распространенности рака шейки матки //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – №. 3.
57. Новикова Е.Г. Рак шейки матки/ Е.Г. Новикова, В.А. Антипов/ Руководство по онкологии.-М. : МИА,2008.-С.518-528
58. Новикова Е.Г. Опухоли женских половых органов / Новикова Е.Г., В.А. Антипов, О.В. Чулкова и др. // Онкология. Национальное руководство/ под ред.

- акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН Н.И. Давыдова.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.-С. 812-827
59. Онкология: учебник / под ред. В.Н. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.,2009. – 560 с.
60. Оразбекова Г. Н. / Метастазы плоскоклеточной карциномы шейки матки в правый желудочек сердца // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №. 6.
61. Паяниди Ю.Г. Рак шейки матки / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, Б.О. Толокнов // Онкология для практических врачей / Под ред. С.С. Чистякова. – М., 2009.
62. Паяниди Ю.Г., К.И. Жордания ., Савостикова М.В.. / Рак шейки матки. Традиционные подходы к проблеме //Акушерство и гинекология.– 2015. – №. 7. – С. 94-99.
63. Паяниди Ю. Г. и др. Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – Т. 1. – С. 92-96.
64. Паяниди Ю. Г. и др. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста. – 2013.
65. Панышин Г. А. Основные этапы развития методов лучевой терапии и современная подготовка онкологических больных к проведению конформного облучения //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4. – №. 12.
66. Павлов В.Н. и др. / Анализ результатов тазовых эвисцераций при лечении местно-распространенных опухолей малого таза //Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17. – №. 1.
67. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. - С. 73-76.

68. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей //М: МЕД пресс-информ. – 2007. – Т. 56.
69. Покатаев И. А., Тюляндин С. А. / Новые препараты и комбинации в лечении опухолей женской репродуктивной системы //Практическая онкология. – 2015. – Т. 16. – №. 1-2015. – С. 13.
70. Рагинов И. С. и др. Влияние озонотерапии на чувствительность клеток рака шейки матки к химиолучевой терапии //Практическая медицина. – 2013. – №. 3 (71).
71. Рагинов И. С., Мухамедьярова Г. К., Панов А. В. Влияние P2-рецепторов на цитотоксическое действие цисплатина в культуре клеток рака шейки матки //Гены и клетки. – 2014. – Т. 9. – №. 3
72. Романенко Н. М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургической коррекции метроцеле с элонгацией шейки матки //Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – №. 17, № 2. – С. 110-112
73. Рогожин В. А. МРТ в гинекологической практике //RASSAN ELECTRONIC JOURNAL OF RADIOLOGY. – 2012. – Т. 2. – №. 3. – С. 27-40.
74. Романовская А.В. и др. / Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции //Фундаментальные исследования. – 2014. – №. 10-3
75. Переводчикова Н. И. и др. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний //М.: Практическая медицина. – 2005. – Т. 2.
76. Рудык Ю. В. и др. Эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода с применением неoadъювантной химиотерапии //Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №. 4 (58).
77. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Сеницын В.Е. Возможности МРТ в предоперационной оценке местной распространенности рака шейки матки // Акушерство, гинекология, репродукция. 2012. Т. 6, № 3. С. 6–13.
78. Рубцова Н. А. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки //Российский онкологический журнал. – 2012. – №. 2.
79. Салчак Ч.Т. Химиолучевая терапия рака шейки матки с использованием препаратов платины: автореф. дисс.канд.мед наук. – М., 2009. – 20 с.

80. Саргсян С. А. и др. Аденокарцинома шейки матки //Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – №. 3.
81. Семиглазов В.Ф. Новое направление в сберегательном и органосохраняющем хирургическом лечении злокачественных опухолей. СПб., 2009. С. 12–24.
82. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году/Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 232 с.
83. Старинский В.В., Петрова Г. В., Грецова О. П. Эпидемиология злокачественных новообразований //Руководство по онкологии»/Под ред. ВИ Чиссова, СЛ Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство. – 2008. – С. 30-44.
84. Столярова И. В., Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) //Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – №. 3. – С. 220-227.
85. Стуканов М. М. и др. Оценка влияния синтетических коллоидных растворов на параметры системной гемодинамики и летальность у больных с травматическим шоком //Омский научный вестник. – 2012. – №. 2-114.
86. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология. – 2008. – Т. 10, №3. – С. 374-376
87. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки //М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – С. 116-139.
88. Танривердиева Э. К. и др. Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки— клиничко-прогностические характеристики заболевания //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №. 1. – С. 97-102.
89. Титова В. А. и др. Новые технологии органосохраняющего лечения рака вульвы //Журнал радиационная онкология и ядерная медицина. – 2011. – №. 2. – С. 18-26.
90. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец А.Л., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. Применение МРТ в диагностике рака шейки матки //Материалы 16-й

межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины». Абакан, 2013. С. 234–236.

91. Трухачёва Н.Г. и др./ Оценка степени распространенность рака шейки матки при использовании МРТ //Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №. 2.
92. Трухачёва Н. Г. и др. МРТ в оценки эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки //Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №. 5. – С. 84-91.
93. Унгар Л., Нечушкина В.М. Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №3(57). – С. 5-13
94. Ульрих Е. А. и др. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки //Фарматека. – 2014. – №. 4. – С. 68-70.
95. Урманчеева А. Ф., Ульрих Е. А. Опухоли женских половых органов и беременность //Издательство: Н-Л. – 2011.
96. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Августинович А.В. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 5–10.
97. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 28–33.
98. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 72–78.
99. Чернышова А.Л. и др. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки //Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 2 (13).
100. Чернышова А. Л. и др. Формирование запирающего аппарата нижнего маточного сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии //Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №. 5.

101. Чернышова А. Л. и др. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки //Журнал Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 2009. – №. 1.
102. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. С. 260.
103. Чуруксаева О.Н. Повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-рамед. наук. Томск, 2013. С.41
104. Чуруксаева О.Н. Особенности диагностики, клиники, лечения, прогноза плоскоклеточного и железистого рака шейки матки / Чуруксаева О.Н., Л.А. Коломиец // Опух реприсит 2011г №3. – С. 105-108
105. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 82–87.
106. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки //Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №. 2 (56).
107. Чуруксаева О. Н. Региональные особенности распространения папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в Томской области //Список сокращений. – 2012. – С. 97.
108. Шакирова Э.Ж. Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки / Э.Ж. Шакирова, А.М. Муллагалиева, Р.Ш. Хасанов // Онкология. Диагностика. – 2007а. - № 5. - С. 28-31.
109. Швец Н.А.Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неоадьювантной терапии: автореф. дисс...канд.мед наук. – М., 2008. – 21 с.
110. Широкоград В.И. Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей органов малого таза. М.: Медицина; Шико, 2008.

111. Хабас Г. Н. и др. Опыт сохранения беременности у больных инвазивным раком шейки матки на фоне неoadъювантной химиотерапии и после конизации //Research'n Practical Medicine Journal. – 2015. – №. 1.
112. Яскевич Н. Н., Лапин Д. Н. Проблемы онкогинекологической заболеваемости в Тюменской области //Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15. – №. 4
113. Adhesion molecules and p16 expression in endocervical adenocarcinoma / E. Carico [et al.] // Virchovs Arch.– 2009.– Vol. 455.– P. 245–251.
114. Alfsen G.C. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix / G.C. Alfsen, G.B. Kristensen, E. Skovlund// Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2471–2483.
115. Aoki Y. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma / Y. Aoki, T. Sato, M. Watanabe, M. Sasaki // GynecolOncol. – 2001.- Vol. 81(3).- P. 496-9.
116. Armstrong E.P. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types // J. Managed Care Pharm. 2010. Vol. 16 (3). P. 217–230.
117. Arrossi S. The socio-economic impact of cervical cancer on patients and their families in Argentina, and its influence on radiotherapy compliance. Results from a cross-sectional study / S. Arrossi, E. Matos, N. Zengarini et al. // Gynecol. Oncol. - 2007. - Vol. 105, № 2. - P. 335-340.
118. Benedetti-PaniciP. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian Multicenter Randomized Study / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, A. Colombo, et al. // JClinOncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 179-188
119. Bory J.P. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high

- grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women / J.P. Bory, J. Cucherousset, M. Lorenzato et al. // *Int J Cancer*. – 2002. – Vol. 102 (5). – P. 519–25
120. Baggish M. S., Karram M. K. *Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*. London. 2009. p.1172.
121. Bray F. Incidence trends of adenocarcinoma of cervix in 13 European countries. / F. Bray, B. Cartensen, H. Moller et al. // *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. – 2005. – Vol.14. – P. 2191–9.
122. Brewer N.T. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review / N.T. Brewer, K.I. Fazekas // *Prev. Med.* - 2007. - Vol. 45, №2-3. - P. 107-114.
123. Bambauer R., Latza R., Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods // *Fundamental technologies, pathology and clinical results*. – 2013.
124. Correlation between tumor volume response to radiotherapy and expression of biological markers in patients with cervical squamous cell carcinoma / J.M. Noh [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.*– 2009.– Vol. 20.– №4.– P. 215–220.
125. Chen Y.B. et al. Staging of uterine cervical carcinoma: Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom. Imaging* 2011; 36:619-26.
126. Chufal K. S. et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer using gemcitabine: nonrandomized comparison of three sequential protocols // *Cancer Therapy*. – 2007. – T. 5. – C. 43-54.
127. Chernyshova A. L., Lyapunov A. Yu., Kolomiyets L. A., Chernov V. I., Sinilkin I. G. Sentinel lymph node detection during surgical treatment of cervix cancer. *Siberian oncological journal*. 2012. № 3(51). – p.28–33.
128. Chernyshova A. L., Kolomiyets L. A., Krasilnikov S. E. Organ-sparing treatment of invasive cervix cancer. *Siberian oncological journal*. 2011. № 2 (51). – p.72–78.
129. Choynozov E. L., Pisareva L. F., Zhuykova L. D. Malignant tumors in Tomsk region in 2004–2009. Quality of treatment evaluation. *Siberian oncological journal*. 2011. № 3. – p. 29–34.

130. Darlin L., Persson J., Bossmar T., Lindahl B., Kannisto P., Måsbäck A., Borgfeldt C. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 117 (2). P. 266–269. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.035.
131. De Sanjose S., Cortés X., Múñdez C., Puig-Tintore L., Tornó A., Roura E., Bosch F.X., Castellsague X. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Oct;140(2):234–40. Epub 2008 May 21.
132. Diver E.J., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies // *Int J Surg Oncol*, 2012, PMID: PMC3376473.
133. Effects of Human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16, Ki-67, Cyclin D1, p53 and ProEx C in precursor lesions of cervical carcinoma / P. Coneza-Zamora [et al.] // *Amer. J. Clin. Pathol.*– 2009.– 132.– P. 378–390. Вестник новых медицинских технологий – 2013 – N 1 Электронный журнал
134. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? // *BJOG.* 2012. Vol. 119 (2). P. 129–133.
135. Epstein E., Di Legge A., MÅsbacka. Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:512-516.
136. Ferenschild F.T., Vermaas M., Verhoef C. et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies // *World J Surg*, 2009, 33(7):1502–1508.
137. Gaurilcikas A., Vaitkiene D., Cizauskas A. Early-stage cervical cancer: agreement between ultrasound and histopathological finding with regard tumor size and extent of local disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(6):707-715.
138. Giuliano R. et al: Diagnostic Accuracy of MRI in Primary Cervical Cancer *Open Journal of Radiology*, 2012, 2, 14-21 Published Online March 2012
139. Gold M.A., Tian C., Whitney C.W. et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastasis before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma // *Cancer*, 2008, 112(9): 1954–1963.

140. Hertel H. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer / H. Hertel, C. Kohler, D. Grund // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 103. – P. 506–511.
141. Hend E. L. H. et al. Concurrent pelvic radiation with weekly low-dose cisplatin and gemcitabine as primary treatment of locally advanced cervical cancer: A phase II study // *International Journal of Cancer Therapy and Oncology.* – 2015. – Т. 3. – №. 3.
142. Holland-Barkis P. Primary care physicians' awareness and adherence to cervical cancer screening guidelines in Texas / P. Holland-Barkis, S.N. Forjuoh, G.R. Couchman et al. // *Prev. Med.* - 2006. - Vol. 42, № 2. - P. 140-145.
143. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection (LEER) — principles and practice // *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2 Suppl):13–17.
144. Hui C. Overexpression of transketolase-like gene 1 is associated with cell proliferation in uterine cervix cancer / C. Hui, J.-X. Yue, S.-H. Yan et al. // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* – 2009. – Vol. 28. – P. 43
145. Іванкова В. С. и др. Проблеми лікування інвазивних форм раку шийки матки та сучасні перспективи його вдосконалення // *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили]. Сер.: Техногенна безпека.* – 2013. – №. 210, Вип. 198. – С. 101-108.
146. Jauffret C., Lambaudie E., Bannier M. et al. Robot-assisted laparoscopy in the management of recurrent pelvic cancer // *Gynecol Obstet Fertil*, 2011, 39(12):674–80.
147. Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2011. – Vol. 61(2). – P.69-90.
148. Jurado M., Alcázar J.L., Martinez-Monge R. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? a twenty-year experience // *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):38–43.
149. Kuang F. & Jing Ren J. et al: The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer *Eur Radiol* -2013

150. Lee K.B.M. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study / K.B.M. Lee, J.M. Lee, C.Y. Park // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1569–1573
151. Lee-Lin F. Cervical cancer beliefs and pap test screening practices among Chinese American immigrants / F. Lee-Lin, M. Pett, U. Menon et al. // *Oncol. Nurs. Forum.* - 2007. - Vol. 34, № 6. - P.1203-1209.
152. Leelaphattanadit C. et al. Phase II Study of Concurrent Cisplatinum with Ifosfamide and Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Carcinoma // *Siriraj Medical Journal-สารศิริราช.* – 2009. – T. 61. – №. 3. – C. 135-138.
153. Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 4625–4633.
154. Maggioni A., Roviglione G., Landoni F. et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan // *Gynecol Oncol*, 2009,114(1):64–68.
155. Marnitz S., Dowdy S., Lanowska M. et al. Exenterations 60 years after first description. Results of a survey among US and German gynecologic oncology centers // *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5):974–977.
156. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 425-34.
157. Monk B.J., Tewari K.S. Invasive cervical cancer / *Clinical Gynecologic Oncology.* 7 ed. / Eds. P.J. DiSaia, W.T. Creasman. Philadelphia, PA, Mosby, 2007. P. 55–124.
158. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2952–2965.
159. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical

- Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study // *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4649–4655.
160. Nobbenhuis M.A., Balasubramani L., Kolomainen D.F., Barton D.P. Surgical management and follow-up of patients with cervical cancer: Survey of gynaecological oncologists in the UK // *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(6):576–579.
161. Ogawa S., Kobayashi H., Amada S., Yahata H., Sonoda K., Abe K., Baba S., Sasaki M., Kaku T., Wake N. Sentinel node detection with 99mTc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // *Int. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 15 (1). P. 52–58.
162. Ogawa S, Kobayashi H, Amada S. Sentinel node detection with (99m) Tc phytate alone is unsatisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2010, 15 (1):52–58.
163. Payne G.S. et al. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116:246-52.
164. Pecorelli S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 105(2), 103-104 (2009).
165. Prognostic implications of tumor volume response and COX-2 expression change during radiotherapy in cervical cancer patients / J.M. Noh [et al.] // *Radiation Oncology Journal.* – 2012. – Vol. 30. – №4. – P. 218–225.
166. Rasool N., Rose P.G. Fertility-Preserving Surgical Procedures for Patients With Gynecologic Malignancies // *Clinical Obstetrics and Gynecology.* — 2010. — Vol. 53, N 4. — P. 804-814.
167. Rittenberg P.V. Stage II endometrial carcinoma: limiting post-operative radiotherapy to the vaginal vault in node-negative tumors / P.V. Rittenberg, R.J. Lotocki et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 98 (3). – P. 434-8.
168. Sandev A. Cervix tumors. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010; 31(5):399-413.

169. Sathish N. HPV 16 E6 sequence variations in Indian patients with cervical neoplasia / N. Sathish, P. Abraham, A. Peedicayil et al. // *Cancer Lett.* - 2005. - Vol. 229, № 1. - P. 93-99.
170. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890–907.
171. Schmeler K.M., Frumovitz P.T., Ramirez Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? // *Gynecol. Oncol.* — 2011. — N 120(3) — P. 321-325.
172. Schmidt A.-M., Imesch P., Fink D., Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer // *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3):604–609.
173. Schneider A., Köhler C., Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology // *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009, 21(1):4–9.
174. Sidath H. Liyanage, Charlotte A. Roberts & Andrea G. Rockall MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence *Women's Health* (2010) 6(2), 251-269.
175. Sudarshan, S.R. The HPV-16 E5 protein represses expression of stress pathway genes XBP-1 and COX- 2 in genital keratinocytes / S.R. Sudarshan, R. Schktgtl, X. Liu // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2010.– 399(4).– P. 617–622.
176. Suprasert P. Radical hysterectomy for stage II Ib cervical cancer: a review / P. Suprasert, J. Srisomboon, T. Kasamatsu // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2005. - Vol. 15, № 6. - P.995-1001.
177. Surgical strategies for fertility preservation in women with cancer / Bedaiwy M.A. [et al.] // *Current Women's Health Reviews.* — 2010. — N 6. — P. 167-176. 5. Gien L.T., Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2010. — N 117 — P. 350-357.
178. Somani B.K., Nabi G., Wong S., et al. How close are we to knowing whether orthotopic bladder replacement surgery is the new gold standard? Evidence from a systematic review update // *Urology*, 2009, 74(6):1331–1339.

179. Son H., Kositwattanarek A., Hayes M.P. et al. PET/CT Evaluation of Cervical Cancer: Spectrum of Disease // *Radiographics*, 2010, 30(5):1251–1268.
180. Ushijima K. Current status of gynecologic cancer in Japan // *Int.J. Clin. Oncol.* — 2010. — N 15. — P. 117–124. 7. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vo. 12. — P. 192-200.
181. Taechaboonsermsak P. Causal relationship between health promoting behavior and quality of life in cervical cancer patients undergoing radiotherapy / P. Taechaboonsermsak, J. Aewkungwal, P. Singhasivanon et al. // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* - 2005. - Vol. 36, № 6. - P. 1568-1575.
182. Takeda N. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy / N. Takeda, N. Sakuragi, M. Takeda // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2002. – Vol. 81. – P. 1144–1151.
183. Tambaro R. The role chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. *Critical Reviews in oncology* / R. Tambaro, G. Scambia, M. Di Maio et al. // *Hematology.* - 2004. - Vol. 52, № 1. - P. 33-44.
184. The effect of HIV and HPV Co-infection on cervical COX-2 expression and Systemic prostaglandin E2 levels / D.W. Fitzgerald [et al.] // *Cancer Prev. Res.*– 2012.– 5(1).– P. 34–40.
185. The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor volume response in patients treated with radiotherapy for uterine cervical cancer / M.K. Kang [et al.] // *J. Korean Med. Sci.*– 2009.– Vol. 24.– P. 1170–1176.
186. Thompson B. Celebremos la salud a community randomized trial of cancer prevention (United States) / B. Thompson, G. Coronado, L. Chen et al. // *Cancer Causes Control.* - 2006. - Vol.17, № 5. - P. 733-746.
187. Toita T. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan / T. Toita, N. Mitsuhashi et al. // *Jpn.J.Clin.Oncol.* – 2005. – Vol. 35(3). – P. 139-148

188. Tota J., Franco E.L. / HPV infection and cervical cancerogenesis: epidemiology and prevention // Textbook of Gynecological Oncology // Гьнеес Publishing. 2009. P. 49–52.
189. Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A., Devries M., Franco E.L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med.* 2011 Oct 1;53 Suppl 1:S12–21.
190. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Jun; 36(6):650–5.
191. Xue-lian Du, Xiu-gui Sheng\*, Tao Jiang. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer; P. R. China /*BMC Cancer* 2011, 11:157.
192. Whittaker C.S., Coady A., Culver L. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: A Pictorial Review // *Radiographics*, 2009, 29(3):759–774.
193. Zanetta G. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer / G. Zanetta, A. Lissoni, A. Pellegrino et al. // *Ann. Oncol.* — 1998. — № 9(9). — P. 977—980.
194. Zhang Y. Correlates of intent to seek unnecessary pap tests among elderly women / Y. Zhang, T.F. Borders, J.E. Rohrer // *Women’s Health Issues.* - 2007. - Vol. 17, № 6. - P. 351-359.
195. Zola P. et al. Treatment of early cervical cancer: survival, complications and economical aspects // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – №. 3.
196. Yamashita T, Katayama H, Kato Y. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *nt J Gynecol Cancer* 2009, 19 (6):1113–1118.