

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ОВОДЕНКО ДМИТРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ
ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ СТАДИЙ IV2 – IVB**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Ашрафян Лев Андреевич

Москва — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Оценка текущего состояния проблемы местнораспространенного рака шейки матки	14
1.2. Стадирование, лучевая диагностика	16
1.3. Лечение больных раком шейки матки, химиотерапия	25
1.4. Осложнения химиотерапии, рентгенэндоваскулярные вмешательства	34
1.5. Оценка эффективности химиотерапии	37
1.6. Хирургия инвазивного рака шейки матки	46
1.7. Лапароскопические операции при раке шейки матки	52
1.8. Осложнения радикальных операций при раке шейки матки	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
2.1. Методы исследования	60
2.1. Характеристика исследованных больных	67
2.3. Лечение больных	80
2.4. Статистический анализ	89
ГЛАВА 3. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ СТАДИЙ IV2 – IIIВ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ	91
3.1. Переносимость химиотерапии, побочные эффекты	92
3.2. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии при внутривенном введении цитостатиков (первая подгруппа основной группы больных)	94
Клиническое исследование	95
МРТ	95
УЗИ	96
3.3. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии при внутриартериальной инфузии цитостатиков (вторая подгруппа основной группы больных)	103
Клиническое исследование	104
МРТ	104

УЗИ	105
3.4. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в подгруппе пациенток, которым проводили 2 курса химиотерапии – системный и с внутриаартериальной инфузией цитостатиков и эмболизацией артерий опухоли (третья подгруппа основной группы)	111
3.5. Результаты иммуногистохимического исследования	114
3.6. Характеристики пациенток, которым не проводили радикальные операции	120
3.7. Сравнение диагностической ценности МРТ и УЗИ у исследованных больных	122
3.8. Заключение	126
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ	128
4.1. Характеристики операций	130
4.2. Особенности течения послеоперационного периода	137
4.3. Осложнения	140
4.4. Заключение	142
ГЛАВА 5. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ	143
5.1. Адьювантная терапия	143
5.2. Выживаемость пациенток, рецидивы	155
5.3. Заключение	174
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	176
ВЫВОДЫ	195
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	197
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	200

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, лечение пациенток с инвазивными формами этого заболевания остается до конца не решенной проблемой онкогинекологии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что за последние десятилетия в РФ, а также в ряде других стран наблюдается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от РШМ [1; 2; 3].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РШМ занимает шестое место. В 2018 году в мире было выявлено 569 847 новых случаев РШМ, что составило 3,2% от общего количества диагностированных злокачественных опухолей, 311 365 женщин умерли от данного заболевания [1].

Несмотря на наличие современных чувствительных диагностических тестов и скрининговых программ, заболеваемость РШМ в различных регионах России неуклонно возрастает, за последние 10 лет увеличившись с 17,58 до 22,33 на 100000 населения [2]. Каждый год в нашей стране диагностируется более 16 тыс. новых случаев РШМ [2; 3], всего у 65,6% пациенток болезнь выявляется на I-II стадиях [2].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2018 году среди женщин РШМ составил 4,8%, заняв десятое место. На первом году с момента установления диагноза умерли 14,6% пациенток, что связано с большим количеством выявления запущенных стадий заболевания. РШМ может встречаться в любом периоде жизни женщины, средний возраст в 2018 г. составил 52,1 года [2]. В последние несколько лет отмечается настораживающая тенденция к повышению уровня заболеваемости среди женщин в возрастной группе до 40 лет, среди них возрастает частота выявления РШМ стадий IB2 – IVA. По данным

эпидемиологических исследований, в 2018 г. среди женщин 30-39 лет РШМ является основной причиной онкологической смертности [1; 2].

В настоящее время РШМ принято разделять на локализованные (начальные, «early-stage») и местнораспространенные формы. Традиционно к первым относят заболевания стадий IA1, IA2, IB1, IIA и IB2, ко вторым – IIB – IVA [4; 5]. Некоторые авторы РШМ стадии IB2 относят к местнораспространенным формам болезни [4; 6; 7].

При локализованных формах РШМ удается достигнуть удовлетворительных результатов лечения, используя радикальные операции и сочетанную лучевую терапию, показатель пятилетней общей выживаемости при этом превышает 93% [8; 9; 10].

При местнораспространенном РШМ основным методом лечения в настоящее время является лучевая и химиолучевая терапия. Несмотря на то, что современная техника облучения позволяет подводить необходимые дозы облучения к опухолевому очагу, не всегда удается достигнуть надежного излечения пациенток. При использовании этого метода пятилетняя выживаемость у больных РШМ IIB стадии составляет от 48 до 63%, IIA – от 35 до 44%, IIIB – 12 – 31,5% [11; 12]. Повышение дозы облучения приводит к увеличению частоты и тяжести лучевых осложнений [1; 13; 14].

Роль химиотерапии при местнораспространенном РШМ исследуется с 1980-х годов. Было показано, что за счет системного воздействия цитостатиков уменьшается вероятность лимфогенного и гематогенного распространения опухоли. Кроме того, использование химиопрепаратов приводит к значительному уменьшению размеров первичного опухолевого очага [15; 16], в результате чего у большинства таких пациенток появлялись условия для выполнения радикальных операций.

В последние несколько лет в литературе развернулась широкая дискуссия, посвященная изучению отдаленных результатов при местнораспространенных формах РШМ при использовании различных подходов к лечению больных. В ряде работ было показано, что неоадьювантная химиотерапия с последующими

радикальными операциями может являться перспективным направлением у таких пациенток [15; 16], в других публикациях указывается на лучшие результаты при использовании химиолучевой терапии. Проведенные исследования пока не позволили выявить явных преимуществ того или иного подхода к комплексному лечению больных местнораспространенным РШМ. В онкологических клиниках Российской Федерации также не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы, используются в различных сочетаниях лучевая, химиолучевая терапия, радикальные операции.

Современное развитие медицинских технологий предъявляет высокие требования к качеству жизни больных после перенесенных вмешательств. Это привело к тому, что все большее распространение в хирургии и в онкологии получают эндоскопические способы выполнения операций [17; 18]. В последние годы проведен ряд исследований, вызвавших широкую дискуссию о несколько худших результатах выживаемости пациенток с начальными формами РШМ при использовании лапароскопических операций по сравнению с «открытыми» хирургическими вмешательствами [17]. Это привело к ограничениям в применении лапароскопии, которая, тем не менее, продолжает использоваться в некоторых онкогинекологических стационарах, как в России, так и за рубежом [19].

При РШМ стадий IB2 – IIIB после неoadъювантной химиотерапии эндовидеохирургические радикальные операции применяются только отдельными авторами, результаты лечения пациенток при этом остаются малоизученными.

Таким образом, несмотря на показанную в ряде исследований эффективность неoadъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями при РШМ стадий IB2 – IIIB, тактика лечения данной группы больных в настоящее время не вполне разработана. Не определены условия применения, критерии эффективности неoadъювантной химиотерапии, оптимальные способы и пути введения цитостатиков. Требуют изучения особенности операций после применения противоопухолевых лекарственных препаратов. Не определены условия проведения радикальных операций, возможность использования при этом

видеоэндоскопических технологий. Отсутствуют рандомизированные исследования, изучающие отдаленные результаты у больных местнораспространенным РШМ, пролеченных с использованием неоадьювантной химиотерапии и радикальных хирургических вмешательств.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что лечение больных РШМ стадий IB2 – IIIB представляет собой важную проблему онкогинекологии, а проводимое исследование эффективности различных вариантов комплексной терапии пациенток является актуальным и современным.

Цель исследования

Улучшить показатели выживаемости больных РШМ стадий IB2 – IIIB путем разработки оптимальной стратегии применения неоадьювантной химиотерапии и радикальных операций.

Задачи исследования

1. Определить клиническую эффективность персонифицированного многоэтапного комплексного лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB.
2. Провести сравнительную оценку ближайших результатов неоадьювантной химиотерапии, проведенной с использованием внутривенной и внутриартериальной инфузии цитостатиков у больных РШМ стадий IB2 – IIIB.
3. Разработать способы мониторинга опухолевого процесса у больных РШМ в процессе проведения неоадьювантной химиотерапии.
4. Определить критерии эффективности неоадьювантной химиотерапии при РШМ на основании анализа данных УЗИ и МРТ в динамике.
5. Установить критерии резектабельности у больных РШМ стадий IB2 – IIIB после неоадьювантной химиотерапии.
6. Оценить степень патоморфоза опухолевой ткани, экспрессию иммуногистохимических маркеров пролиферации и непосредственные гистопатологические результаты радикальных операций, выполненных с использованием лапароскопического и лапаротомного доступов у больных РШМ после неоадьювантной химиотерапии.

7. Сравнить характер осложнений при выполнении различных вариантов радикальных операций после неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB.

8. Оценить отдаленные результаты у больных РШМ стадий IB2 – IIIB, пролеченных с использованием неоадьювантной химиотерапии и радикальных операций.

Методы и методология исследования

Исследование носило проспективно-ретроспективный характер. Были проанализированы результаты обследования и лечения 308 больных РШМ стадий IB2, IIB и IIIB. Все пациентки проходили лечение в ФГБУ «РНЦРР Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» Министерства Здравоохранения РФ и в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ за период с 2007 по 2017 год. Исследованные больные были разделены на две группы – основную (209 пациенток, которым проводили неоадьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией) и группу сравнения (99 больных РШМ, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе). Пациентки основной группы, которым после химиотерапии были произведены радикальные операции, были разделены на две подгруппы в зависимости от примененных хирургических доступов (137 больных, которым были выполнены «открытые», и 55 – лапароскопические расширенные экстирпации матки).

Для изучения ближайших и отдаленных результатов применения исследуемых методов в различных группах пациенток анализировали клинические, сонографические, МРТ характеристики распространенности опухолевого процесса в процессе лечения, переносимость химиотерапии, гистопатологические и иммуногистохимические показатели препаратов после

операций, осложнения операций, проведение адъювантной лучевой терапии, общую и безрецидивную выживаемость пациенток.

Статистический анализ проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 copyright © StatSoft.

Производили выборку и группировку данных, оценку параметров распределений и репрезентативности выборок; вычисление относительных и средних величин, их ошибок и дисперсий. Определяли коэффициент корреляции Спирмена (r непараметрический метод) и последующим установлением его значимости по критерию t .

Показатели выживаемости рассчитывали с применением метода Каплана-Мейера. За общую выживаемость принимали период от даты начала лечения до смерти пациентки (или даты последнего контакта с ней), смерть учитывали только от онкологического заболевания.

Научная новизна

1. На большом клиническом материале показана эффективность неоадъювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB. Разработана и научно обоснована стратегия и тактика динамического мониторинга опухолевого процесса при проведении лекарственного лечения

2. Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов неоадъювантной химиотерапии, выполненной с применением внутривенной и внутриартериальной инфузии цитостатиков. Показаны особенности изменения морфометрических и функциональных (особенностей кровотока) характеристик опухолевого процесса при различных способах проведения химиотерапии.

3. Определена эффективность рентгенэндоваскулярных вмешательств, позволяющих использовать внутриартериальный способ введения цитостатиков, реализовать комбинацию системного и локального воздействия на ткани новообразований, добиться снижения локорегионарного распространения

опухолевого процесса, воздействовать на возможные регионарные и отдаленные метастазы.

4. Проанализирована чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики (УЗИ, МРТ) при определении локо-регионарной диссеминации опухолевого процесса у больных РШМ стадий IB2 – IIIB. На основе оптимизации комплексного применения УЗИ, МРТ, патоморфологического и иммуногистохимического исследования (экспрессии ki-67, p63 и p16 на биопсийном и операционном материале) разработаны объективные документированные критерии оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ в ходе реализации предложенной программы лечения.

5. Впервые на основании анализа эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ разработаны показания к выполнению радикальных операций, определены критерии резектабельности опухолевого процесса.

6. Проведен сравнительный анализ технических особенностей и непосредственных патоморфологических результатов радикальных операций, выполненных с применением лапароскопического и «открытого» доступов у больных РШМ стадий IB2 – IIIB после неоадьювантной химиотерапии.

7. Изучена прогностическая ценность лучевых методов диагностики, а также широкой панели иммуногистохимических, патоморфологических маркеров, как критерия эффективности проводимой комплексной терапии при РШМ стадий IB2 – IIIB.

8. Представлена сравнительная оценка характера, частоты, сроков и степени тяжести осложнений радикальных операций, выполненных с применением лапароскопического и «открытого» доступов у больных РШМ стадий IB2 – IIIB после неоадьювантной химиотерапии. Установлено отсутствие различий в гистопатологических показателях радикальности таких операций.

9. Проведена сравнительная оценка отдаленных результатов у больных РШМ стадий IB2 – IIIB при использовании различных вариантов комплексного лечения при проведении многокомпонентной терапии пациенток.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в формировании научно обоснованной концепции комплексного лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB. Изучена клиническая эффективность применения различных способов неoadъювантной химиотерапии, предложены методы динамической оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациенток. Исследованы диагностические характеристики клинических и лучевых методов, а также особенностей патогистологических и иммуногистохимических характеристик тканей в оценке и мониторинге опухолевого процесса.

Практическая значимость работы заключается в разработке и научном обосновании принципиально нового подхода к комплексному многокомпонентному лечению больных РШМ стадий IB2 – IIIB с использованием неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций. Применение указанного способа позволяет установить точную стадию заболевания, воздействовать на потенциально радиорезистентные клоны опухолевых клеток, в некоторых случаях – сохранить функцию яичников, снизить частоту применения адъювантной лучевой терапии и, в конечном итоге, улучшить не только показатели безрецидивной выживаемости пациенток, но и качество их жизни.

Разработаны и научно обоснованы способы динамического мониторинга опухолевого процесса при реализации предложенных программ комплексного лечения больных РШМ. Усовершенствование способов многократного получения документированной информации в процессе лечения позволило представить объективные критерии оценки эффективности воздействия цитостатиков и определить наличие оптимальных условий для выполнения радикальных операций. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение эндовидеохирургической техники у больных РШМ стадий IB2 – IIIB после

неoadьювантной химиотерапии позволяет достигать достаточного уровня радикальности операций.

Предлагаемые способы являются воспроизводимыми, не требуют при внедрении в клиническую практику принципиально нового аппаратного оснащения, позволяют улучшить на 20% показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток.

Положения, выносимые на защиту

1. Современный подход к лечению больных РШМ IB2 – IIIB стадий требует применения многокомпонентных комплексных программ с включением неoadьювантной химиотерапии. Введение цитостатиков при этом может осуществляться как методом внутривенной, так и внутриартериальной инфузии.

2. Стратегическим принципом, определяющим тактику многокомпонентного лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB, является индивидуальный дифференцированный подход с комплексным анализом результатов клинического обследования, МРТ и УЗИ до начала терапии и на каждом этапе ее проведения.

3. Для выбора и коррекции варианта многокомпонентного лечения при РШМ необходима объективная оценка эффективности проводимой терапии. Основными критериями ответа на воздействие цитостатиков являются изменение объема новообразования, а также параметров кровотока в тканях опухоли.

4. При достижении резектабельности опухолевого процесса на фоне проведения неoadьювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB выполнение радикальных операций улучшает результаты выживаемости. Проведение адьювантной лучевой/химиолучевой терапии осуществляется при этом в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями.

5. Современный подход к реализации хирургического этапа лечения при РШМ стадий IB2 – IIIB предполагает применение технологий, позволяющих достигать не только наибольшей радикальности вмешательств, но и высокого уровня реабилитации пациенток. Лапароскопические расширенные экстирпации

матки, выполненные у больных РШМ после неоадьювантной химиотерапии, характеризуются показателями радикальности, не уступающими таковым при лапаротомии, позволяя достигать высокого уровня реабилитации и меньшего количества осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

В данное исследование были включены 308 больных РШМ. Медиана наблюдения составила 66 месяцев, максимальный срок наблюдения – 144 месяца, что является достаточно длительным периодом для изучения отдаленных результатов лечения пациенток.

Ближайшие и отдаленные результаты, диагностические показатели изучаемых методов анализировали с применением методов статистической обработки. Достоверность данных подтверждается актами проверки первичной документации от 10.08.2019 г.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования.

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Оценка текущего состояния проблемы местнораспространенного рака шейки матки

РШМ является на сегодняшний день одной из наиболее сложных и актуальных проблем онкогинекологии. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что за последние десятилетия в России, а также в ряде других стран отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей данной локализации [1; 2; 12]. Так, стандартизованный показатель заболеваемости в нашей стране за период с 2007 по 2017 г. увеличился с 17,58 до 22,33 [2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РШМ занимает шестое место. В 2018 году в мире было выявлено 569 847 таких пациенток, что составило 3,2% от общего количества диагностированных злокачественных опухолей. 311 365 женщин умерли от проявлений данного заболевания [1].

РШМ относится к новообразованиям визуальной локализации, тем не менее, всего у 65,6% пациенток болезнь выявляется на I-II стадиях [2]. Недопустимо высоким (14 – 18%) остается показатель летальности на первом году после выявления болезни, что свидетельствует о поздней диагностике и, как следствие, не всегда хороших результатах лечения [2; 8; 12].

Сравнительно давно было показано, что внедрение цитологического скрининга обеспечивает повышение эффективности профилактики РШМ. Чувствительность цитологического исследования составляет 66-83%, специфичность – 60-85%. Подсчитано, что скрининг женщин в возрасте 25-64 лет с интервалом 5 лет может привести к снижению смертности от РШМ на 84% [20; 21]. Это происходит за счет выявления больных ранними стадиями заболевания с благоприятным прогнозом. Однако, помимо цитологического скрининга, на уровень заболеваемости и смертности женщин от РШМ влияют множество других, в том числе и трудно учитываемых факторов, характеризующих уровень и

стиль жизни в данном регионе [21]. Кроме того, на современном этапе развития системы здравоохранения существует ряд препятствий, как организационного, так и экономического характера, которые затрудняют дальнейшее распространение и продвижение данного метода [22].

Среди заболевших РШМ более 70% составляют женщины работоспособного возраста (15–59 лет) [12]. На этом фоне особенно неблагоприятной представляется тенденция к росту заболеваемости среди пациенток репродуктивного периода, а также увеличению частоты у них запущенных форм РШМ, отличающихся неблагоприятным клиническим течением и прогнозом. Так, за последнее десятилетие среди женского населения в возрастной группе 20 – 39 лет заболеваемость РШМ увеличилась на 17% [2]. В структуре смертности российских женщин до 30 лет РШМ составляет 9,8% [2; 12].

Основным фактором, определяющим тактику лечения и прогноз при РШМ, является стадия заболевания, устанавливать которую эксперты FIGO рекомендуют с использованием клинических критериев [23]. Одну из определяющих ролей при этом играет объем новообразования, который оценивают на основании данных осмотра и пальпации, а также анализа изображений, полученных с использованием современных лучевых методов диагностики. С размерами первичного опухолевого очага связана оценка loco-регионарного распространения РШМ. Параметральные инфильтраты являются частью первичных опухолей и должны учитываться при расчете объемов новообразований. Известно, что при неоплазиях диаметром до 2х см регионарные метастазы в тканях параметриев и в тазовых лимфоузлах наблюдаются у 6,2% больных, а при опухолях более 4х см – в 35,8% случаев [23; 24].

Цервикальные карциномы, при которых отмечается распространение клеток за пределы шейки матки, но отсутствуют отдаленные метастазы, считают местнораспространенными формами РШМ, к ним относят заболевания от IIВ до IVА стадий [4; 5; 10; 13; 15]. Некоторые авторы РШМ стадии IB2 также относят к местнораспространенным формам заболевания [4; 6; 7].

Известно, что увеличение размеров (объема) новообразования при РШМ связано обратной корреляционной зависимостью с пятилетней выживаемостью пациенток. Так, у больных ранними стадиями заболевания данный показатель составляет около 95% , при стадии IB2 он уменьшается примерно до 80%, IIВ – 48–63%, IIIА – 35–44%, IIIВ – 12–31,5% [11; 25].

Таким образом, решение проблемы РШМ возможно как за счет повышения эффективности выявления больных ранними стадиями, так и усовершенствования вариантов лечения пациенток с местнораспространенными формами заболевания. Несмотря на достижения в области изучения этиопатогенеза РШМ, повсеместное применение цитологического скрининга, вакцинации против вируса папилломы человека, частота встречаемости местнораспространенных форм заболевания увеличивается. Необходимость улучшения результатов общей и безрецидивной выживаемости таких пациенток делают обоснованным поиск новых эффективных схем комплексного лечения таких пациенток.

1.2. Стадирование, лучевая диагностика

Для диагностики РШМ используют комплекс различных методов – кольпоскопия, цитологическое исследование цервикальных мазков, гистологическое исследование биоптата шейки матки и соскоба цервикального канала. Как и при злокачественных новообразованиях других локализаций, основным фактором, определяющим тактику лечения и прогноз, является стадия заболевания. Стадирование РШМ осуществляют на основании принятых классификаций (FIGO – классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, TNM) [23; 26].

Стадию заболевания определяют с учетом размеров первичной опухоли, вовлечения в процесс влагалища, параметральной клетчатки, соседних органов (мочевого пузыря, прямой кишки), поражения регионарных лимфатических узлов. Используют клинические критерии распространенности опухолевого процесса. Согласно рекомендациям FIGO, а также RUSSCO [23; 27; 28], стадию заболевания необходимо устанавливать на основании физикального обследования, лучевых,

эндоскопических методов и морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки. Клиническое стадирование РШМ рекомендуется производить до начала специальной терапии, при этом указывается, что данные дополнительных методов исследования, таких как УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ, лапароскопии, могут представить ценную диагностическую информацию для планирования лечения, однако на установленную стадию заболевания не влияют. Морфологические находки у больных, полученные после операций, также не изменяют клиническую стадию, но должны быть отмечены отдельно с использованием номенклатуры pTNM. В случаях, когда есть затруднения в стадировании РШМ, эксперты FIGO и RUSSCO рекомендуют устанавливать более раннюю стадию.

Известно, что ведущие пути распространения РШМ – прямой рост и лимфогенное метастазирование. У большинства больных в течение длительного времени РШМ характеризуется местным или местно-регионарным распространением, оставаясь локализованным в малом тазу. В ряде случаев при этом летальный исход наступает до генерализации заболевания и образования отдаленных метастазов [8; 24].

Одним из важнейших прогностических факторов, определяющих клиническое течение РШМ, является объем новообразования и связанный с ним показатель наличия опухолевых инфильтратов в тканях параметриев. Увеличение размеров опухоли приводит к непосредственному замещению опухолевыми клетками связочного аппарата матки, вследствие чего образуются параметральные инфильтраты. Они являются частью первичного очага, частота их обнаружения прямо коррелирует с объемом новообразования шейки матки [29].

Лимфогенное метастазирование также является важнейшим фактором в патогенезе и клиническом течении заболевания. Регионарное распространение опухоли происходит чаще всего ортоградным путем и характеризуется этапностью поражения лимфатических коллекторов. Частота выявления регионарных метастазов повышается по мере увеличения размеров

новообразований. Так, при опухолях менее 2х см в диаметре метастазы в лимфоузлах таза отмечаются в 6% случаев, а при размерах новообразований более 4х см данный показатель возрастает до 36% [25].

При IV стадии РШМ метастазы в тазовых лимфоузлах выявляются в 16% - 30,9% случаев [24, 30], при III стадии – у 50-60% пациенток [9]. Количество пораженных лимфатических узлов является важным прогностическим фактором: при наличии от одного до трех метастатически измененных лимфоузлов прогрессирование заболевания после лечения наступает у 30 – 50 % пациенток, четырех и более – у 68% [8].

Поражение поясничных лимфатических узлов определяет переход от местно-регионарного распространения опухоли к отдаленному метастазированию и имеет решающее значение в выборе тактики лечения больных РШМ. Выявлено, что при РШМ стадии IIВ метастазы в поясничных лимфоузлах встречаются в 21% случаев, при III стадии – у 31% пациенток [30]. По данным различных исследователей, примерно в 3 – 4% случаев поражений парааортальных лимфоузлов не отмечались метастазы в регионарных лимфатических коллекторах [31; 32].

Поскольку используемые в настоящее время системы определения стадии РШМ основаны на клинических данных, полученная при этом информация носит субъективный характер и не всегда точно характеризует истинное распространение опухолевого процесса [33; 34]. Так, в классификации FIGO указано, что при пальпаторном определении инфильтрата, достигающего стенки таза в виде «тяжа», а не «узла», следует устанавливать стадию IIВ, в то время как к третьей стадии относят опухоли, вовлекающие стенку таза вследствие своего размера или узлового инфильтрата [35].

В настоящее время отсутствуют общепринятые методы обследования пациенток, позволяющие получить объективные и достоверные данные о распространении опухоли по тканям параметриев, а также о наличии метастазов в регионарных и отдаленных лимфатических узлах. По этой причине, а также за счет того, что большинство пациенток с местнораспространенным РШМ

подвергаются химиолучевой терапии, гистопатологическая верификация стадии заболевания, как правило, недоступна. В ряде работ при хирургическом лечении больных РШМ стадии IIВ гистологическое исследование выявило вовлечение параметриев в 21 – 55% случаев [29; 36], что говорит о завышении стадии у значительного числа пациенток. Кроме того, при проведении системной поясничной лимфаденэктомии метастазы в парааортальных лимфатических узлах выявлены в 8,4% случаев при IB1 стадии РШМ, и почти в 31% при III стадии заболевания [30; 35; 37].

Несмотря на то, что, согласно рекомендациям FIGO, применение КТ, МРТ, ПЭТ не является обязательным в диагностике РШМ, в настоящее время планирование лечения пациенток должно базироваться на использовании современных лучевых методов исследования. В течение последних нескольких десятилетий отмечается бурное развитие способов лучевой диагностики, что связано с внедрением методик, позволяющих на основе одного или нескольких физических факторов создать двух- или трехмерное отображение тканей в определенной плоскости тела пациентки. Это позволяет более точно устанавливать стадию РШМ, характер местного, местно-регионарного и отдаленного метастазирования с целью планирования вариантов комплексного лечения.

КТ является методом лучевой диагностики, позволяющим судить о локализации, размерах опухоли, соотношении ее с соседними органами. В основе метода лежит математическая обработка данных о поглощающей способности тканей при прохождении через них пучка рентгеновских лучей, в результате чего получается дифференцированное рентгенологическое изображение «пироговского» анатомического среза. В то же время КТ-изображения характеризуются недостаточным относительным контрастом мягких тканей, что значительно затрудняет разграничение опухоли и нормальной стромы шейки матки и параметриев, а также разделение нормальных структур внутренних гениталий. Это ограничивает возможности КТ в определении размеров новообразования и инфильтратов в параметриях. Качество изображения может

быть снижено из-за наличия металлических конструкций в зоне интереса, двигательной активности, в том числе дыхательных движений, избыточного веса пациентки. Кроме того, при необходимости проведения многократных исследований, например, при оценке эффективности в процессе лечения, определенное значение приобретает лучевая нагрузка: в среднем эффективная доза трехфазного КТ брюшной полости и малого таза составляет 25–30 мЗв. В целом чувствительность КТ составляет 64%, специфичность — 81% [38; 39; 40].

Применение радионуклидной диагностики позволяет не только отображать анатомо-топографическую структуру исследуемых объектов, но и определять некоторые функциональные характеристики областей. ПЭТ – это метод ядерной медицины, использование которого основано на возможности метить радионуклидами глюкозу, участвующую в метаболических процессах организма. Изображение исследуемой анатомической области получается за счёт регистрации системой детекторов гаммаквантов, образующихся при столкновении позитронов с электронами при распаде радиофармпрепарата в процессе и после окончания его распределения в организме пациентки [41; 42]. Позитронные томографы снабжены кольцевой детекторной системой, позволяющей получать информацию посредством одновременного сканирования всего тела, в отличие от вышеперечисленных методов лучевой диагностики, которые отображают топографо-анатомические взаимоотношения тканей и органов в определенной области [43].

В настоящее время ПЭТ все шире используется в диагностике онкологических заболеваний, в том числе в онкогинекологии. Поскольку биохимические изменения клеток всегда предшествуют морфологическим, регистрация функциональных особенностей тканей позволяет выявлять первичные и метастатические опухоли на ранних стадиях развития [43].

Практическим выражением метода ПЭТ является количественная оценка активности опухолевых очагов, благодаря чему в ряде случаев достигается возможность дифференциальной диагностики характера заболевания (доброкачественная, злокачественная опухоль, неопухолевое поражение), в

отличие от других методов лучевой диагностики, которые оценивают динамику опухолевых субстратов по изменению их размеров и структуры. Существуют работы, показывающие значительную эффективность ПЭТ при диагностике, стадировании РШМ. Благодаря возможности идентификации жизнеспособной опухолевой ткани может проводиться не только раннее выявление рецидивов заболевания, но и оценка эффективности лечения [44]. Недостатком данного метода лучевой диагностики является вероятность получения ложноположительных результатов вследствие воспалительных заболеваний тазовых органов, наличия большого количества зон физиологического накопления контраста в областях малого таза. Кроме того, трудности топической диагностики связаны с отсутствием анатомических ориентиров зоны исследования [42; 45; 46]. Ограничением к использованию ПЭТ являются аденокарциномы шейки матки, характеризующиеся низким уровнем накопления 18-ФДГ [39]. В целом чувствительность ПЭТ в диагностике распространенности РШМ составляет 75%, специфичность – 92% [47].

МРТ является методом лучевой диагностики, который занимает в настоящее время одно из ведущих мест в онкологии. В основе лежит эффект ядерно-магнитного резонанса, т.е. избирательного поглощения различными тканями электромагнитного излучения. Интерес к данному виду исследования обусловлен рядом преимуществ по сравнению с другими лучевыми методами: высокой тканевой специфичностью и топографической точностью, неинвазивностью и безопасностью, возможностью получать одновременно множество срезов исследуемого органа или области в любой плоскости. Все это позволяет выявить отличия при отображении нормальных и патологически измененных тканей, а также получить наглядное изображение патологических процессов в сложных анатомических областях для облегчения их топической диагностики. Кроме того, отсутствие ионизирующего излучения дает возможность неоднократного обследования пациенток с целью динамического контроля в процессе проводимого лечения [39; 48; 49; 50; 51; 52]. Общая точность МРТ в определении стадии инвазивного РШМ составляет 77–90% [50; 53].

Ограничения повсеместного применения данного метода у пациенток РШМ связаны с рядом объективных факторов. Абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ являются: наличие вживленных электронных устройств, например, водителей ритма или дозаторов лекарственных средств, крупные металлические конструкции (импланты) и ферромагнитные фрагменты (осколки) в зоне интереса, клаустрофобия. Кроме того, исследование МРТ требует достаточно длительного времени, в связи с чем пропускная способность данного метода ограничена, он на сегодняшний день является менее доступным по сравнению с другими лучевыми методиками визуализации [39].

В целом чувствительность и специфичность МРТ и ПЭТ при оценке распространения опухоли шейки матки на параметрии, по данным различных исследователей, составляет от 44 до 92%, КТ – 30 – 62% [39; 50]. Авторы указывают, что с применением указанных методов не всегда возможен дифференциальный диагноз между воспалительным и опухолевым поражением связочного аппарата матки.

Определение метастатических лимфоузлов производится с помощью оценки их формы и размеров. Неправильность контуров, наличие центрального некроза, увеличение короткой оси узла до 8–10 мм и неомогенный характер накопления контрастного препарата могут свидетельствовать о возможном наличии метастазов. Информативность КТ, МРТ и ПЭТ при этом ограничена размерами пораженных лимфоузлов, которые должны быть более 1 см. Микрометастазы в лимфоузлах, а также увеличение их размеров вследствие реактивного воспаления может привести к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [46; 50; 52]. В целом чувствительность и специфичность МРТ и КТ при диагностике метастазов в лимфоузлы составляет, по данным различных авторов, от 29 до 88% [39; 46]. Применение ПЭТ повышает показатели чувствительности и специфичности определения метастатических лимфоузлов почти до 94% [39; 47].

Таким образом, несмотря на высокие диагностические показатели современных лучевых методов исследования, достаточно сложно получить

полный объем необходимой информации о характере локо-регионарного, а также отдаленного распространения опухолевого процесса. Кроме того, указанные методы являются дорогостоящими и обладают невысокой пропускной способностью, в связи с чем их применение у больных РШМ в ряде случаев сопряжено с объективными трудностями.

Одним из наиболее распространенных в настоящее время методов диагностики при заболеваниях органов малого таза у женщин является УЗИ [48; 54]. Применение современной ультразвуковой техники позволяет в большинстве случаев получить достаточно четкое представление о размерах, степени васкуляризации и некоторых других важных прогностических характеристиках карцином шейки матки [55; 56]. Неинвазивность, простота проведения, безопасность для больных и персонала, возможность многократного повторения, высокая информативность наделяют УЗИ неоспоримыми преимуществами перед другими методами исследования [54; 57; 58; 59]. В последние десятилетия благодаря бурному развитию лучевых технологий возможности УЗИ значительно расширились, наряду с традиционным исследованием в В-режиме стало возможным использование комплекса доплерографических методик: цветное и энергетическое доплеровское картирование (ЦДК и ЭДК), трехмерная ультразвуковая ангиография и спектральная доплерография [55; 59; 60; 61; 62; 63].

При традиционном УЗИ в В-режиме информация, полученная с помощью эффекта отражения ультразвуковой волны от границы раздела сред, позволяет оценить размеры, локализацию, контуры и эхоструктуру шейки матки [64; 65; 66; 67]. Двухмерные черно-белые изображения, полученные при использовании данного метода, позволяют оценить глубину инвазии, степень распространения опухоли в окружающую клетчатку, смежные органы, а также определить увеличенные лимфатические узлы таза [40]. Все это обеспечивает достаточно точное определение стадии опухолевого процесса и может использоваться для оценки эффективности проводимого лечения пациенток.

Известно, что в патогенезе роста и метастазирования РШМ одну из ключевых ролей играют процессы неоангиогенеза, клиническим выражением которых является интенсивность кровотока и ангиоархитектоника стромы новообразования [68]. При этом злокачественный характер опухоли определяется наличием артериовенозных шунтов, которые могут встречаться на различных уровнях – от прямых артериовенозных сбросов до микроциркуляторных коммуникаций сосудов [61; 69; 70]. Данные показатели можно оценить с применением цветового и энергетического доплеровского картирования с трехмерной реконструкцией изображения. Указанные методы основаны на эффекте Доплера, заключающемся в изменении воспринимаемой датчиком длины волны при движении источника излучения. Это позволяет в режиме реального времени получить изображение зоны интереса с ее сосудистой сетью, определить кровотоки и его параметры. Поэтому доплеровские методики в дополнение к традиционному УЗИ расширяют возможности диагностики и стадирования РШМ. Кроме того, определение уровня редукции кровотока в опухоли в процессе лечения может свидетельствовать о степени ответа ткани новообразования на терапевтические воздействия в процессе лечения пациентки [55; 61].

По данным ряда авторов, с усовершенствованием технических характеристик сонографической аппаратуры данный метод в диагностике РШМ достиг показателей чувствительности и специфичности, не уступающих таковым при использовании МРТ [46; 71; 72]. Так, при оценке параметрального роста опухоли и вовлечения тазовых лимфоузлов чувствительность УЗИ составляет от 72,7 до 90,5%, специфичность – от 78,6 до 97,2% [49; 73].

Современное УЗИ с применением энергетического доплеровского картирования, спектральной доплерографии, режима трехмерной реконструкции требует меньших материальных затрат по сравнению с другими методами лучевого исследования.

С учетом факторов доступности, простоты, экономической целесообразности и безопасности комплексное УЗИ является одним из наиболее эффективных и доступных методов исследований, позволяющим максимально

объективно определить объем, конфигурацию новообразования шейки матки, особенности внутриопухолевого кровотока, предположить наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах [74]. Все это может играть решающую роль в выборе тактики лечения пациентки. Кроме того, определение активности РШМ на основе анализа количественных показателей кровотока может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии [60; 61; 75; 76].

1.3. Лечение больных раком шейки матки, химиотерапия

Для лечения больных РШМ в настоящее время используются в различных сочетаниях хирургические вмешательства, лучевая терапия и химиотерапия [4; 16; 77; 78; 79]. У больных ранними стадиями РШМ (IA1, IA2, IB1, IIA1) удастся достигнуть удовлетворительных результатов лечения, используя как радикальные операции, так и сочетанную лучевую терапию, показатель пятилетней общей выживаемости при этом превышает 93% [4; 8; 80; 81].

Было проведено значительное количество рандомизированных исследований, показавших ряд преимуществ радикальных операций по сравнению с лучевой терапией при ранних стадиях РШМ. В настоящее время экспертами ведущих мировых онкологических сообществ с высоким уровнем доказательности при ранних стадиях РШМ рекомендуется на первом этапе выполнять радикальные операции [4; 8; 27; 28; 82; 81; 82; 83; 84].

При местнораспространенных формах РШМ тактика лечения больных, несмотря на обширные литературные данные и большое количество проведенных исследований, до настоящего времени остается предметом дискуссий между хирургами, химиотерапевтами и радиологами. С 30х годов прошлого столетия до недавнего времени сочетанная лучевая терапия занимала доминирующие позиции, являясь для большинства таких пациенток не только основным, но единственно возможным методом лечения [8; 85; 86; 87].

Результаты лечения больных местнораспространенным РШМ с применением сочетанной лучевой терапии показаны в таблице 1 [88].

Таблица 1 – Частота рецидивов и осложнений лучевой терапии у больных РШМ при использовании сочетанной лучевой терапии [88]

Авторы, год	Метод лечения	Число больных	Выживаемость, %	
			II стадия	III стадия
Крикунова Л. И., 2000			Общая 5-летняя	
	¹³⁷ Cs	50	86,7	69,2
	⁶⁰ Co	50	81,3	28,6
Косенко И. А., 1999, 2000			Общая 3-летняя / 5-летняя	
	¹³⁷ Cs	76	78,1/64,5	64,3/59,0
	⁶⁰ Co	76	86,7/62,5	62,8/57,4
Канаев С. В., Туркевич В. Г., 2000, 2002			Безрецидивная 5-летняя	
	¹³⁷ Cs	112	81	63
	¹⁹² Ir	174	85	62
Медведцева Н. С., 2002			Общая 5-летняя	
	⁶⁰ Co	302	64,5	30
Демидова Л. В., 2006			Безрецидивная 3-летняя / 5-летняя	
	⁶⁰ Co	108	85,5/76,4	64,2/56,6
Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., 2006			Безрецидивная 3-летняя / 5-летняя / 10-летняя	
	⁶⁰ Co	170	65,7/56,9/54,9	42,6/36,8/33,8

Стремление к улучшению отдаленных результатов у больных местнораспространенным РШМ привело к идее сочетания радикальных операций и лучевой терапии. Предполагалось, что при проведении послеоперационного облучения малого таза происходит девитализация оставшихся опухолевых клеток в зоне первичного очага и регионарных лимфоузлов, что может улучшить результаты лечения пациенток [8]. Применение лучевой терапии в неоадьювантном режиме позволяло достигнуть уменьшения размеров опухолей за счет воздействия на радиочувствительные клетки и выполнить радикальные операции. Однако в рандомизированных исследованиях было показано, что применение неоадьювантной лучевой терапии с последующими хирургическими вмешательствами не улучшает отдаленные результаты по сравнению с радикальной химиолучевой терапией [14; 89; 90; 91], но увеличивает количество

осложнений. В настоящее время неoadъювантная лучевая терапия с последующими расширенными экстирпациями матки применяется редко.

Адъювантная лучевая терапия проводится после операций при выявлении факторов риска прогрессирования заболевания (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев, опухоль в краях резекции влагалища, инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки; инвазия опухолью лимфатических и кровеносных сосудов; размер первичной опухоли более 4 см) [28]. Существуют исследования, в которых показано значительно большее количество осложнений при проведении лучевой терапии после расширенных экстирпаций матки, чем при изолированном использовании любого из этих методов, поэтому авторы рекомендуют по возможности избегать подобного сочетания [14; 92].

Благодаря совершенствованию техники лучевой терапии и применению новых агрессивных схем облучения результаты лечения пациенток улучшаются, продолжительность жизни увеличивается. Вместе с тем повышается риск возникновения отсроченных радиоиндуцированных новообразований, являющихся одним из ограничивающих факторов применения лучевой терапии [93; 94; 95; 96; 97; 98; 99]. Известно, что при облучении организм пациентки подвергается определенному канцерогенному воздействию, которое в будущем может привести к развитию новых злокачественных опухолей или лейкоза [97; 98]. Механизм радиационного канцерогенеза при этом не вполне ясен, но известно, что при воздействии всех видов ионизирующего излучения возникают повреждения ДНК, изменяющие генетическую структуру клеток и способствующие увеличению пролиферативного пула [98]. Кроме того, иммунодепрессия, развивающаяся во время лучевого лечения, также может способствовать развитию метакронных злокачественных опухолей [98]. Для реализации канцерогенного эффекта необходим, как правило, довольно длительный промежуток времени, величина которого обратно пропорциональна дозе облучения [97], поэтому развитие первично множественных метакронных новообразований происходит обычно через 5 – 50 лет (в среднем 10–15 лет) после

лучевого воздействия [95; 100]. Также имеет значение рассеянное излучение и индивидуальная радиочувствительность организма и отдельных органов [95]. Частота первично множественных опухолей, развивающихся после лучевой терапии, составляет 5–26% [98].

Несмотря на постоянное совершенствование техники для проведения лучевой терапии, появление новых радиомодификаторов, использование данного метода позволяет достигнуть пятилетней выживаемости при РШМ стадии IB 80%, при стадии IIB – 65%, и при III стадии – 40% [8; 83; 101]. Летальность на первом году после лечения при всех стадиях РШМ составляет 25%, в течение 5 лет от рецидивов заболевания погибают, по данным разных авторов, от 30 до 45% пациенток [102; 103; 104]. Установлено, что эффективность сочетанной лучевой терапии при РШМ зависит от размеров новообразования. По мере увеличения к моменту начала лечения объемов первичных опухолевых очагов показатели эффективности лучевой терапии уменьшается. Так, если при лечении больных РШМ с объемом опухоли до 10 см^3 пятилетняя выживаемость составляет более 90%, то при показателе свыше 15 см^3 – 5 и более лет проживают менее 50% пациенток [86; 105]. При радикальной сочетанной лучевой терапии критическим для эффективного лечения признан объем опухоли до 30 см^3 [8; 87; 106; 107].

Наиболее частой причиной смерти больных РШМ является прогрессирование заболевания в области малого таза, а также возникновение отдаленных метастазов [8; 108]. Рецидивы РШМ после сочетанной лучевой терапии характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом в связи с ограничениями возможностей хирургического лечения и низкой эффективностью химиотерапии. Повторное облучение малого таза при рецидивах РШМ эффективно не более, чем в 10% случаев [8].

Неудовлетворенность онкогинекологов результатами лечения больных местнораспространенным РШМ привела к тому, что с 80х годов прошлого столетия активно исследуется и внедряется в клиническую практику химиотерапия при данном заболевании [109; 110; 111]. До этого времени РШМ считался нечувствительным к противоопухолевым лекарственным препаратам.

Развитию оптимистичных убеждений в отношении химиотерапии при РШМ способствовал ряд рандомизированных исследований, показавших значительное улучшение результатов лучевой терапии при ее комбинации с введением платиносодержащих цитостатиков [15; 84; 112].

Авторы показали, что химиотерапия при лечении больных местнораспространенным РШМ может применяться параллельно с лучевой терапией. Воздействие химиопрепаратов приводит к уменьшению размеров опухоли и, следовательно, повышению эффективности последующей лучевой терапии. Кроме того, за счет системного распространения препаратов появляется возможность эрадикации лимфогенных и гематогенных микрометастазов [109; 113]. Кроме того, при введении цитостатиков одновременно с лучевой терапией обеспечивается лучшая доставка лекарств к опухоли, так как сосуды не замещены фиброзной тканью вследствие облучения. Показано, что химиопрепараты потенцируют воздействие лучевой терапии за счет нарушения механизма репарации ДНК в клетках первичной опухоли и ее микрометастазов, предотвращая их последующий рост [114; 115]. В ряде крупных рандомизированных исследований обнаружены достоверно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости больных местнораспространенным РШМ при использовании химиолучевой терапии по сравнению с сочетанной лучевой терапией.

В настоящее время химиолучевая терапия является основным методом лечения пациенток с местнораспространенным РШМ, который включен в рекомендации американского, европейского и российского онкологических сообществ с высоким уровнем доказательности [4; 27; 28; 83; 113; 116; 117; 118].

Несмотря на успехи химиолучевой терапии при местнораспространенном РШМ, частота рецидивов заболевания остается высокой, достигая 35% при всех стадиях, сохраняются и побочные эффекты, связанные с облучением [97; 119; 120].

В ряде работ было показано, что после проведения химиотерапии у больных местнораспространенным РШМ происходило уменьшение размеров опухолей и

параметральных инфилтратов, что создавало условия для выполнения радикальных операций [101; 121]. Авторы отмечают, что лучшие результаты были получены при использовании производных платины в сочетании с паклитакселом [116; 122; 123; 124; 125; 126; 127].

В метаанализе [124] показано исследование результатов у больных местнораспространенным РШМ, которым проведено комплексное лечение с включением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций. Сравнительная характеристика результатов лечения пациенток в зависимости от схем химиотерапии представлена в таблице 2 [124].

Таблица 2 – Сравнительная характеристика результатов лечения больных РШМ при использовании различных схем химиотерапии

Автор	Схема химиотерапии, дозировки	Курсов	Количество пациенток	Стадия	2 летняя БВ, %	2 – летняя ОВ, %	5 летняя БВ, %	5 летняя ОВ, %
Shoji <i>et al.</i> , 2013 [128]	Карбоплатин (AUC6), паклитаксел (175 мг/м ²)	2	18	Ib2-Пб	64	78	60	68
Yamaguchi <i>et al.</i> , 2012 [129]	Недаплатинп (80 мг/м ²), иринотекан (60 мг/м ² D1,8)	3	66	Ib2-Пб	73.8	76	-	-
Pinheiro <i>et al.</i> , 2011 [130]	Митомицин С (10 мг/м ²), метотрексат (300 мг/м ² с фолиевой кислотой), блеомицин (15 мг/м ² дни 1,8)	4	27	IB2-ПВВ	-	-	59	67
Vizza <i>et al.</i> , 2011 [131]	цисплатин (75 мг/м ²), паклитаксел (175 мг/м ²), ифосфамид (5 мг/м ² , месна)	3	40	IB2-ПВ	87.5	90	-	-
Mossa <i>et al.</i> , 2010 [132]	цисплатин (50 мг/м ²), винкристин (1 мг/м ²), блеомицин (25 мг/м ² дни 1,8)	3	153	IB2-ПВВ	-	-	65.4	70.4
Kokawa <i>et al.</i> , 2007 [133]	митомицин-с (10 мг/м ²), иринотекан (100 мг/м ² дни 1,8,15)	2 - 3	33	IB2-ПВВ	77	84	69	72

Eddy <i>et al.</i> , 2007 [134]	цисплатин, винкристин	3	145	IB2	-	-	71	78
Choi <i>et al.</i> , 2006 [135]	цисплатин (100 мг/м ²), пифторурацил (1000 мг/м ² дни 2-5)	2	62	IB2- IIA	77	82	71	76.4
Cai <i>et al.</i> , 2006 [136]	цисплатин (100 мг/м ²), пифторурацил (1000 мг/м ² дни 2-5)	2	52	IB2	-	-	72.7	84.6
Termrungruanglert <i>et al.</i> , 2005 [137]	цисплатин (70 мг/м ²), гемцитабин (1000 мг/м ² дни 1,8)	2	25	IB2	81	88.9	-	-
Taneja <i>et al.</i> , 2005 [138]	цисплатин (50 мг/м ²), блеомицин (15 мг/м ² дни 1, 2), винкристин (1 мг/м ²)	3	22	IB2- IIIB	-	-	62	69
Hwang <i>et al.</i> , 2003 [139]	цисплатин (50 мг/м ²), блеомицин (15 мг/м ² дни 1, 2), винкристин (1 мг/м ²)	3	102	IB2- IIA	-	-	65	69
Napolitano <i>et al.</i> , 2003 [140]	цисплатин (50 мг/м ²), блеомицин (15 мг/м ² дни 1, 2), винкристин (1 мг/м ²)	3	106	IB2- IIIB	-	-	71.7	76.4
D'Agostino <i>et al.</i> , 2002 [141]	цисплатин (100 мг/м ²), эпирубицин (100 мг/м ²), паклитаксел (175 мг/м ²)	3	42	IB2- IIA	-	-	85	90
Benedetti-Panici <i>et al.</i> , 2002 [109]	цисплатин (80 мг/м ²), винкристин (1 мг/м ²), блеомицин (25 мг/м ² 3 дня)	2	152	IB2- IIIB	-	-	56.5	61
Duenas-Gonzalez <i>et al.</i> , 2002 [142]	цисплатин (100 мг/м ²), гемцитабин (1 мг/м ² дни 1,8)	3	23	IB2- IIIB	65	69	-	-
Zanetta <i>et al.</i> , 1998 [143]	цисплатин (50 мг/м ²) (75 мг/м ²), паклитаксел (175 мг/м ²), ифосфамид (5 мг/м ² , месна)	3	32	IB2- IIIB	76	90	-	-

Авторы отмечают, что радикальные операции после неoadьювантной химиотерапии при РШМ IB2 – IIIB стадий удалось произвести 1596 больной из 1760 (90%) [124].

Исследование отдаленных результатов показало, что применение указанной схемы лечения больных местнораспространенным РШМ приводит к лучшим показателям общей и безрецидивной выживаемости пациенток, чем использование сочетанной лучевой терапии [101; 109; 121; 144]. Так, в исследовании J.E. Sardi с соавт. проанализированы отдаленные результаты у 295 больных РШМ IIIB стадии. Семилетняя выживаемость в группе больных, которым проведено хирургическое лечение после химиотерапии, составила 65%; при проведении только лучевой терапии – 48% ($p < 0,005$) [145]. Аналогичные результаты были получены Scambia G. с соавт. [146], при лечении 441 больной РШМ IB2–III стадий. Недостатками этих исследований является то, что контрольная группа состояла из больных, которым проводили только лучевую терапию, сравнение с химиолучевой терапией не выполнялось.

Авторы указывают, что ответ опухоли на введение цитостатиков, подтвержденный морфологическими находками и коррелирующий с клиническими данными, отмечался в 67-89% случаев [147].

В обзорной статье из базы данных Cochrane проведена оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных РШМ, при которой отмечено статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости пациенток [148].

На период написания данной работы продолжалось проведение рандомизированных исследований III фазы EORTC 55994, NCT 00193739. Авторы изучают отдаленные результаты у больных РШМ стадий IB2, IIA2 и IIIB, пролеченных с использованием неoadьювантной химиотерапии и операций, по сравнению таковыми у пациенток, получивших стандартную химиолучевую терапию.

При анализе отдаленных результатов у больных местнораспространенным РШМ выявлено, что степень ответа на неoadьювантную химиотерапию может

служить независимым прогностическим фактором выживаемости, следующим за стадией заболевания, размером опухоли, гистологическим вариантом опухоли и др. [149; 150; 151].

Основными точками приложения неоадьювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ являются уменьшение размеров первичной опухоли и инфильтратов в параметриях, и, возможно, уменьшение частоты лимфогенного метастазирования. Это позволяет выполнять радикальные хирургические вмешательства с соблюдением правил абластики, что, в итоге, может привести к улучшению отдаленных результатов лечения таких пациенток [109; 124; 125; 145; 151; 152]. Применение радикальных операций позволяет удалить потенциально радиорезистентные опухолевые клоны, установить точную стадию РШМ с морфологической верификацией, определить наличие или отсутствие метастазов в лимфоузлах, сохранить функцию яичников у молодых пациенток. Кроме того, появляется возможность снизить частоту назначения адьювантного облучения таза, что позволит уменьшить число осложнений лучевой терапии, а также отсроченных радиоиндуцированных опухолей. Существуют работы, в которых показано, что применение адьювантного облучения таза при наличии факторов риска снижает частоту рецидивов в малом тазу, но не оказывает влияния на выживаемость больных [14; 153].

Все вышеизложенное не только определяет важность радикального выполнения хирургического этапа лечения пациенток с целью как можно более полного удаления зон местного и регионарного распространения опухоли [82].

Эксперты NCCN при местнораспространенном РШМ рекомендуют применять химиолучевую терапию как наиболее эффективный метод лечения [4; 112]. Радикальные операции рекомендовано включать в программы комплексного лечения при стадиях IB2 и IIA2, хотя и с невысоким уровнем доказательности (уровень 2B) [4]. Рекомендации ESMO позиционируют химиолучевую терапию как метод выбора у больных местнораспространенным РШМ с высоким уровнем доказательности (1A) [154], при этом авторы не исключают улучшение показателей выживаемости больных РШМ стадий IB2 и IIB при использовании

радикальных операций, однако указывают, что данный вопрос требует дальнейшего изучения [154]. Рекомендации RUSSCO при местнораспространенном РШМ допускают несколько вариантов лечения, включающих в себя, помимо химиолучевого лечения, расширенные экстирпации матки III типа, в том числе и после неоадьювантной химиотерапии. Уровень доказательности при этом не указывается [28].

1.4. Осложнения химиотерапии, рентгенэндоваскулярные вмешательства

Проведение системного лекарственного лечения, помимо воздействия на первичный очаг и метастазы, практически всегда сопровождается развитием побочных эффектов со стороны различных органов и систем пациентки. Связано это с тем, что цитостатический эффект противоопухолевых лекарственных препаратов обусловлен блокированием митотической активности клеток. Цитостатики при этом действуют циклоспецифически и оказывают максимальный повреждающий эффект на все активно делящиеся клетки организма. Наряду с опухолевыми, поражающему воздействию подвергаются клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов, предшественники гемопоэза и некоторых других тканей с высокой регенеративной активностью. Цитостатическое воздействие на кроветворные клетки костного мозга приводит к снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов [155; 156].

Тошнота и рвота являются также существенными осложнениями при введении цитостатиков [155; 157], встречаются у подавляющего большинства пациенток, принимающих препараты платины. Это приводит к необходимости проведения антиэметогенной терапии с одновременным применением нескольких групп препаратов, блокирующих активность большинства нейротрансмиттеров. С этой целью используются блокаторы рецепторов допамина, кортикостероиды, антагонисты рецепторов серотонина, активаторы нейрокининовых рецепторов (NK-1) центральной нервной системы [155; 158].

Другими проявлениями дозолимитирующей токсичности для многих групп цитостатиков является нефротоксичность, а также цитостатическое повреждение кроветворных клеток костного мозга, приводящее к снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов [156; 159].

Авторы метаанализа [160] отмечают, что в настоящее время оптимальный интервал между введениями химиопрепаратов не определен, однако приводят ряд исследований, свидетельствующих о значительной эффективности и умеренной токсичности при проведении двух курсов химиотерапии с интервалом 3 недели.

Требованиями сегодняшнего дня в медицине является достижение в короткие сроки максимального результата лечения с наименьшим количеством осложнений [161]. В связи с этим в настоящее время активно исследуются способы регионарного введения лекарственных препаратов с целью снижения системного воздействия, а также увеличения концентрации в опухолевом очаге.

Появление и развитие новых хирургических технологий, внедрение рентгенэндоваскулярных вмешательств в различные отрасли онкологии побудило исследователей к изучению результатов регионарного внутриартериального введения цитостатиков в сочетании с эмболизацией питающих сосудов опухоли как способа неoadъювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ, в том числе, сопровождающемся влагалищными кровотечениями различной степени выраженности.

Впервые внутриартериальное введение химиопрепаратов было проведено в 1962 г. при метастатическом раке печени [162]. Авторы указывают, что при введении цитостатиков в печеночную артерию концентрация в метастатических очагах была в 10–100 раз выше, чем при внутривенной инфузии [163; 164]. Системное распространение препарата при этом снижалось [163; 165], что приводило к уменьшению проявлений токсичности химиотерапии [166].

Проведенные многочисленные исследования показали повышение эффективности химиотерапии у пациенток с различными локализациями злокачественных новообразований при использовании внутриартериального введения цитостатиков и эмболизации питающих артерий опухоли [167; 168; 169;

170; 171]. Так, доказана эффективность данного метода в комбинированном лечении больных раком почки, печени, остеогенной саркомой, а также с опухолями головы и шеи [172; 173; 174].

При внутриартериальной инфузии доставка химиопрепаратов осуществляется непосредственно в опухолевый очаг и зоны его регионарного метастазирования, что должно способствовать увеличению концентрации цитостатика в опухоли и снижению системной токсичности. При выборе препаратов для внутриартериальной химиотерапии используют лекарственные средства с наименьшим временем системного клиренса. Так, при злокачественных новообразованиях различных локализаций посредством внутриартериальной инфузии вводят цисплатин, карбоплатин, метотрексат, фторурацил и др.[175; 176].

Эмболизация питающих артерий вызывает замедление кровотока и уменьшение кровенаполнения опухоли, что приводит к сокращению ее объема. Кроме того, учитывая важнейшее значение ангиогенеза в развитии злокачественных новообразований всех локализаций [68; 176; 177], гипоксия ткани опухоли может являться дополнительным повреждающим агентом, блокирующим образование новых сосудов, тем самым способствуя прекращению роста и частичному некрозу опухолевых клеток [169; 171; 177; 178].

Преимуществом регионарной химиотерапии является селективность воздействия, так как химиопрепарат вводится непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухоль. Однако это может привести к снижению системных эффектов цитостатиков, поэтому некоторые авторы считают целесообразным сочетание регионарного введения химиопрепаратов с внутривенной инфузией [179].

Показано, что использование сочетания рентгенэндоваскулярного внутриартериального введения цитостатиков с эмболизацией сосудов опухоли позволяет в достаточно короткие сроки получить максимальный терапевтический эффект за счет прямого цитотоксического воздействия химиопрепаратов и ишемических изменений тканей новообразования [180].

При местнораспространенном РШМ внутриартериальная неoadъювантная химиотерапия и эмболизация маточных артерий с последующими радикальными операциями применяется достаточно редко, многие аспекты указанного вида лечения остаются неизученными. Тем не менее, по данным некоторых авторов, указанный метод химиотерапии обладает значительной эффективностью, позволяя в значительном количестве случаев достигать уменьшения размеров опухоли и параметральных инфильтратов, достаточного для проведения радикальных операций [23; 142].

Таким образом, полученные результаты, а также непрерывно продолжающиеся исследования свидетельствуют об эффективности лекарственной терапии при местнораспространенном РШМ. Включение в схему комплексного лечения неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций может улучшить результаты общей и безрецидивной выживаемости таких пациенток.

Несмотря на достигнутые результаты, до настоящего времени не разработаны четкие рекомендации по применению различных режимов проведения химиотерапии, не определены сроки и критерии оценки ответа опухоли на введение цитостатиков, условия для проведения радикальных операций. Достаточно редко применяется внутриартериальная химиотерапия и эмболизация маточных артерий, остаются малоизученными многие аспекты указанного вида лечения.

1.5. Оценка эффективности химиотерапии

В настоящее время появляется все больше сторонников комбинированного лечения больных местнораспространенным РШМ с включением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций. Ключевое значение в ходе реализации данного подхода приобретает оценка эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, что требует наличия в арсенале практикующих онкогинекологов объективных и доступных методов исследования, позволяющих

как можно раньше выявить пациенток, которым возможно после химиотерапии выполнить радикальные хирургические вмешательства.

С целью определения эффективности неоадьювантной химиотерапии при РШМ используются, как правило, те же методы, которые применяются для первичной оценки распространенности опухолевого процесса. Было показано, что надежными критериями ответа на лечение являются динамика объема опухоли шейки матки, характера и степени ее васкуляризации [181].

Физикальные методы включают в себя осмотр шейки матки, бимануальное ректовагинальное исследование, которое в ряде случаев позволяет оценить динамику объема шейки матки и параметральных инфильтратов после химиотерапии. Информация, полученная опытным онкогинекологом при клиническом исследовании пациенток, играет решающую роль в выборе тактики ведения при РШМ.

Объективные документированные данные об эффективности первого этапа лечения можно получить только с использованием современных лучевых методов исследования. Изменение морфометрических данных шейки матки может быть зафиксировано с использованием методов лучевой визуализации – МРТ, УЗИ. Кроме того, современное УЗИ позволяет оценить динамику внутриопухолевого кровотока на фоне лечения. Было показано, что при хорошем ответе на введение противоопухолевых лекарственных препаратов у пациенток отмечалось значительное увеличение индекса резистентности (ИР) внутри опухоли, в то время как при отсутствии эффекта на лечение данный показатель не изменялся [61; 75; 182; 183]. По мнению авторов, комплексное УЗИ на сегодняшний день может рассматриваться как один из наиболее доступных, информативных и безопасных методов исследования с целью оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных местнораспространенным РШМ [54].

Диагностическая ценность непрямых (без гистологической верификации) методов оценки ответа опухоли на терапию ограничена из-за невозможности точного объективного определения размеров новообразования, оценки поражения лимфатических узлов. В некоторых исследованиях было показано, что при

патогистологическом исследовании операционного материала опухолевую ткань обнаруживали в препаратах пациенток, у которых при использовании лучевых методов отмечали полный эффект от лечения [184; 185; 186; 187].

Эффективность химиотерапии определяется не только количеством остаточных жизнеспособных опухолевых элементов, но и их биологическими особенностями, которые можно оценить при иммуногистохимическом анализе [188].

С целью унификации патоморфологической оценки ответа опухоли на терапию были разработаны несколько классификаций лечебного патоморфоза, в основу которых положены количественные и качественные гистологические критерии, а также их комбинации. Эти системы предполагают определение степени «клеточности» новообразования, а также некротических изменений ткани. Оценка патоморфоза основана на вычислении количественного соотношения остаточной жизнеспособной опухолевой ткани, а также состояния оставшихся клеток новообразования. Полным патоморфозом называют отсутствие опухолевых элементов в исследуемом органе.

Одной из первых разработок систем оценки лечебного патоморфоза стала классификация Е.Ф. Лушникова [189]. Она предполагает выделение четырех степеней реакции тканей на воздействие цитостатиков:

1 – изменения можно определить только на молекулярном и субклеточном уровне, в окружающих опухолевые комплексы тканях реакция отсутствует.

2 – повреждения в паренхиматозных элементах опухоли. Морфологически в этой стадии в опухолевых клетках выявляют дистрофические и некробиотические изменения, нарушение деления клеток с появлением гигантских форм, а также сосудистые изменения в строме опухоли, активация клеток соединительной ткани.

3 – нарушение типичной структуры опухоли в результате массовой гибели опухолевых клеток с образованием полей некроза, выраженные сосудистые расстройства в виде кровоизлияний и лимфостаза, разрастания рыхлой соединительной ткани. В окружающих нормальных тканях нарастают явления

атрофии и дистрофии. Вариантом терапевтического патоморфоза 3 степени при плоскоклеточном раке считают наличие участков с гиперороговением клеток, образование роговых кист. Наряду с указанными изменениями сохраняются устойчивые к терапии популяции опухолевых клеток без грубых повреждений, которые в дальнейшем могут приводить к рецидиву опухоли.

4-замещение некротизированной опухолевой ткани соединительнотканнми элементами, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях выявляются атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Другой распространенной методикой оценки лечебного патоморфоза стала классификация Г.А. Лавниковой [190], основанная на учете изменений структурных особенностей опухолевой ткани (соотношение стромального и паренхиматозного компонентов, атипическая архитектура ткани, степень дистрофических изменений и полиморфизма клеток, количество фигур митозов). В ней также выделены 4 степени: I степень – сохранено более 50% опухолевой паренхимы; II степень – сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; III степень – до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Известны и другие системы оценки патоморфологических изменений при неoadьювантном лечении: классификация А. Нувос [191] предполагает выделение следующих степеней патоморфоза: I – минимальные, в основном внутриклеточные изменения, общая площадь некротизированной опухолевой паренхимы не превышает 50%; II – некроз или организация некротизированной опухоли занимает 50–90% ее объема при наличии жизнеспособных участков; III – некроз или явления организации в более чем 90% от объема опухоли при сохранении единичных опухолевых клеток или их групп, в том числе с выраженными дистрофическими изменениями; IV – тотальный некроз или организация опухоли без патоморфологически определяющихся опухолевых элементов.

Классификация патоморфоза по I.D. Miller и соавторам [192] была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациентов в зависимости от степени патоморфологического ответа опухоли и состояния лимфатических узлов. В соответствии с этой классификацией выделяют пять степеней патоморфоза, полный ответ регистрируется только при отсутствии опухолевых клеток.

Некоторые авторы предпринимали попытки к объединению разных количественных и качественных признаков патоморфоза для повышения прогностической значимости. Так, классификация А.А. Суховерша и соавторов [193] включает в себя оценку изменения объема опухолевой ткани, процентного соотношения жизнеспособной и дистрофически измененной остаточных опухолевых элементов, соотношения пролиферации и апоптоза в онкоцитах, особенностей воспалительной реакции опухоли (таблица 3).

Таблица 3 – Схема оценки лечебного патоморфоза опухоли по А.А. Суховерша; I. В. Біленький; С. М. Чекан [193]

Параметры патоморфоза		Градация и объем параметров (баллы)		
		1	2	3
Структура опухоли	Соотношение объемов индуцированных изменений и первичной опухоли, %	< 30	30–70	> 70
	Объем жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, %	> 70	30–70	> 30
	Объем дискомплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	< 30	30–70	> 70
	Объем дискомплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	< 30	30–70	> 70
Качественные изменения остаточной опухоли	Количество опухолевых клеток-гигантов	1	2–5	> 5
	Митотическая активность	< 2	2	> 2
	Апоптоз онкоцитов	Единичные	Разрозненные	Многочисленные
Воспалительная реакция в опухоли	Характеристика, тип реакции	Альтеративная	Продуктивная	Продуктивно-гранулематозная
	Степень	Очаговая	Диффузная	Диффузно-очаговая

Было показано, что в некоторых опухолях (например, раке молочной железы) [194] патоморфологический ответ на неоадьювантную химиотерапию имеет прямую корреляцию с безрецидивной и общей выживаемостью больных. Высокая степень значимости гистологической оценки объема опухоли как прогностического фактора подтверждена для новообразований двенадцатиперстной кишки, пищевода, карцином толстой кишки и ряда новообразований других локализаций [195].

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что оценка патоморфоза опухоли – это важнейший критерий эффективности неоадьювантной химиотерапии и, следовательно, прогноза заболевания.

В нашей работе для оценки морфологических особенностей опухоли после неоадьювантной терапии мы использовали классификацию Е.Ф. Лушникова, как наиболее адаптированная к органным особенностям плоскоклеточных карцином шейки матки, а также хорошо воспроизводимая и широко распространенная. Данная классификация использована для схожих задач и другими авторами [196].

Отдельного внимания заслуживает применение иммуногистохимического исследования для комплексной оценки динамики опухолевого процесса на фоне проведения лечения. Было показано, что изменение содержания различных маркеров в тканях после лечения позволяет более точно оценить степень патоморфоза и определить прогноз, а также скорректировать тактику ведения пациента [197].

Известно, что использование иммуногистохимического способа окрашивания срезов для оценки патоморфоза неоплазий после неоадьювантной терапии в первую очередь касается белков клеточной пролиферации (Ki-67, PCNA, EGFR, CyclinD1, COX-2, p57kip2, AURKA, HER2), апоптоза (BAX, bcl-2, p53), клеточной адгезии (Е-кадгерин), а также ангиогенеза (VEGF). Так, опубликованы данные об эффективности иммуногистохимических маркеров в оценке патоморфологических изменений опухолевой ткани при раке прямой кишки, желудка [198; 199; 200].

По данным некоторых исследователей, эффективными иммуногистохимическими маркерами оценки неадьювантной терапии являются следующие:

- 1 Маркеры пролиферативной активности.

- Белок Ki-67. Антитела к Ki-67 позволяют детектировать клетки, находящиеся в различных фазах цикла, кроме G0. Ki-67 можно считать эффективным показателем пролиферации в опухолях различной органной принадлежности [200; 201].

- Белок PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), его экспрессия отмечается в фазах G1, S и G2 фазах клеточного цикла и достигает максимального уровня во время фазы S. Повышение экспрессии Ki-67 и PCNA находится в прямой корреляции со степенью злокачественности опухоли, поражением лимфатических узлов и дифференцировкой опухолевых клеток [202; 203].
- Циклооксигеназа-2 (COX-2) представляет собой белок, повышение экспрессии которого снижает апоптотическую активность клеток, способствуя увеличению адгезивных свойств онкоцитов по отношению к экстрацеллюлярному матриксу, что приводит к повышению метастатического потенциала и ухудшает прогноз [204].

2 Маркеры апоптотической активности

- Bcl-2 (B cell lymphoma/ leukemia-2) – семейство белков, регулирующих как проапоптотическую, так и противоапоптотическую активность
- Белок p53, продукт TP53B, активация данного гена ведет к остановке клеточного цикла в фазе G1 и G2, и, следовательно, к неопластической трансформации клеток. К гомологичным p53 относятся еще и белки p63 и p73, белки, которые могут трансаktivировать гены-мишени p53 и индуцировать апоптоз [205; 206].
- Белки клеточной адгезии. Клеточная адгезия является важнейшим механизмом в развитии и потенцировании инвазии опухоли и способности ее к метастазированию. Генетические изменения при кодировании гликопротеинов клеточной адгезии могут привести к утрате межклеточных контактов в опухолевой ткани и развитию метастазов. К таким белкам можно отнести E-кадгерины, трансмембранный гликопротеин, присущий клеткам эпителиальных тканей, который обеспечивает сильные межклеточные взаимодействия. Мутантные молекулы данного белка утрачивают способность образовывать комплекс с актиновыми волокнами, в результате чего нарушается стабильность межклеточных контактов. Опубликованы

данные об участии Е-кадгерина в регуляции экспрессии белка p53 [207].

3 Факторы ангиогенеза. Неоангиогенез в опухолевых тканях определяется экспрессией эндотелиального сосудистого фактора роста – VEGF. Сами опухолевые клетки также могут экспрессировать рецепторы VEGF, активация которых потенцирует образование метастазов. Показана прямая корреляция между плотностью микрососудов в опухоли и возможностью гематогенного пути распространения опухолевых клеток [208].

При плоскоклеточных карциномах шейки матки сведения об экспрессии иммуногистохимических маркеров, которые могут быть использованы в качестве компонента комплексной оценки патоморфоза с целью определения эффективности неoadъювантной химиотерапии, в литературе освещены недостаточно.

Был проведен ряд исследований, посвященных оценке взаимосвязи изменения уровня иммуногистохимических маркеров в опухолях после неoadъювантной терапии со степенью уменьшения объема новообразований и выживаемостью больных, а также уровнем патоморфоза опухолевой ткани. Показано, что на высокую степень патоморфоза и, следовательно, значительную эффективность противоопухолевой терапии может указывать уменьшение пролиферативной активности, сопровождающееся снижением экспрессии маркеров Ki-67 и PCNA в опухолевых клетках [202; 203]. С другой стороны, отсутствие такой реакции можно рассматривать в качестве плохого прогностического признака, свидетельствующего, как правило, о неблагоприятном прогнозе для пациента [202].

Smith F.M. с соавторами [209] определяли уровень маркера COX-2 у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки в процессе неoadъювантной химиолучевой терапии. Было показано, что усиление экспрессии данного маркера после воздействия лечебных факторов коррелирует с низкой степенью патоморфоза в опухоли, у таких пациентов отмечались плохие

результаты выживаемости, быстрое возникновение рецидивов и прогрессирования заболевания.

В ряде исследований было показано значение фактора EGFR при оценке прогноза для пациенток. По мнению J. Dvorak [210], наиболее важную роль при этом играет не сама по себе интенсивность экспрессии EGFR, а ее повышение в процессе лечебного воздействия.

Онкобелок p53, который встречается у большинства пациенток с плоскоклеточным РШМ, изучен достаточно хорошо. При усилении степени экспрессии p53 после терапии часто отмечается низкая степень лечебного патоморфоза, повышение количества митозов, увеличение размера опухоли и появление отдаленных метастазов в течение первых 2-х лет после лечения [205]. Сходные результаты были получены в исследованиях рака прямой кишки, молочной железы и немелкоклеточного рака легкого [211].

Взаимосвязь уровня Е-кадгерина с лечебным патоморфозом и прогнозом для пациентки является одной из наименее изученных. В некоторых исследованиях было показано, что при метастазах колоректального рака в печень благоприятный прогноз для пациенток после лечения ассоциировался со снижением патологической локализации экспрессии Е-кадгерина и повышением нормальной локализации [207].

Таким образом, согласно литературным данным, оценка эффективности противоопухолевой терапии должна проводиться с применением клинической и лучевой диагностики в комплексе с патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием. В нашей работе с целью оценки эффективности химиотерапии мы использовали иммуногистохимические маркеры, которые рутинно применяются и для определения гистотипа опухоли – p16, Ki-67, p63. Это позволило проводить комплексную оценку изменений опухолевого процесса с учетом известных биологических особенностей новообразований, а также различных сигнальных путей, находящихся в основе канцерогенеза.

1.6. Хирургия инвазивного рака шейки матки

Стандартом хирургического лечения при инвазивном РШМ является расширенная экстирпация матки, или операция Вертгейма [212]. С момента описания техники данной операции Э.Вертгеймом в 1912 г. основные принципы ее выполнения претерпели лишь незначительные изменения. Рядом отечественных и зарубежных исследователей проведена детализация отдельных этапов операции [8; 18; 213; 214; 215; 216; 217; 218].

Целью расширенной экстирпации матки при РШМ является полное удаление опухоли, а также соединительнотканых и клетчаточных структур малого таза в пределах неизмененных тканей [82].

Существуют несколько классификаций экстирпации матки в зависимости от уровня отсечения удаляемых препаратов, а также анатомических зон, визуализируемых в операционном поле в процессе выполнения операций. Согласно классификации, предложенной в 1979 году в США [216], гистерэктомии разделяют на 5 типов: I – экстрафасциальная экстирпация матки; II – модифицированная расширенная экстирпация матки, включающая удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок до уровня их пересечения с мочеточниками; III – расширенная экстирпация матки с удалением бо́льших частей кардинальных, крестцово-маточных связок (на уровне внутренних подвздошных сосудов), верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза (по Meigs, 1944, 1951гг); IV – расширенная экстирпация матки с удалением периуретральных тканей, начиная от уровня внутренних подвздошных сосудов, а также три четверти влагалища; V – частичная экзентерация, предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря, выполняется при прорастании опухоли в мочевой пузырь.

Европейская классификация, предложенная Querleu и Morrow в 2008 году [219], подразделяет гистерэктомии на 4 типа, обозначаемых буквами латинского алфавита. Тип А включает в себя экстрафасциальную экстирпацию матки, при этом идентификацию и пальпацию мочеточников рекомендуется проводить без

диссекции мочеточникового канала, маточные артерии и кардинальные и крестцово-маточные связки пересекают в непосредственной близости от матки, отсечение препарата производят на уровне влагалищных сводов. Тип В1 предполагает выделение и смещение мочеточников к стенкам таза, частичное иссечение крестцово-маточных и пузырно-маточных связок, отсечение парацервикальных тканей на уровне тоннеля мочеточника, удаление не менее 10 мм влагалищной трубки, без удаления латеральных парацервикальных лимфатических узлов (границей между латеральными парацервикальными и париетальными лимфатическими узлами является обтураторный нерв). При гистерэктомии типа В2 удаляют латеральные парацервикальные лимфатические узлы. Тип С1: полностью мобилизуют мочеточники, пересечение крестцово-маточных связок производят на уровне крестца, пузырно-маточных – на уровне мочевого пузыря. Также необходимо произвести полное иссечение парацервикальных тканей, матку отсекают с захватом 15 – 20 мм влагалищной трубки. При этом пересечение связочного аппарата производят с сохранением ветвей гипогастрального нерва, в отличие от операции типа С2, при котором связки матки пересекают ниже прохождения данного нерва. Операции типа D подразделяются на D1 и D2. При D1 производят полное иссечение парацервикальных тканей до костно-мышечных стенок таза, к препарату приобщают основные стволы гипогастральных сосудов, обнажая корешки седалищных нервов. Операции типа D2 дополняются иссечением мышц таза и подлежащей фасции.

Тазовая лимфодиссекция является одним из ключевых этапов радикальных операций при инвазивном РШМ. Вероятность нахождения метастатических клеток не только в лимфоузлах, но и в лимфоваскулярных пространствах тканей определяет исключительную важность тщательного удаления клетчатки. Используемая в настоящее время классификация лимфаденэктомий основана на анатомических регионах малого таза, клетчаточные пространства которых содержат лимфатические сосуды и узлы, собирающие лимфу от различных органов женской репродуктивной системы [220]. Известно, что лимфа от шейки

матки по сети протоков собирается в три больших лимфатических ствола: передний, задний и латеральный, которые продолжают в межподвздошные, общие подвздошные, obturatorные, нижние и верхние ягодичные и верхние прямокишечные, или пресакральные, лимфоузлы [221].

Изучение сигнальных лимфоузлов [222] позволило установить различное клиническое значение указанных систем, так, поражение верхних прямокишечных, верхних и нижних ягодичных уровней лимфооттока встречается крайне редко. Регионарными для РШМ являются группы общих, наружных и внутренних подвздошных, obturatorных лимфатических узлов. В зависимости от уровня удаления клетчатки используется следующая классификация тазовой лимфаденэктомии [220]:

- сигнальный лимфоузел – удаляют только лимфоузел, отмеченный контрастным веществом.
- Тип 1 – удаляют лимфоузлы, расположенные спереди и медиально от наружных подвздошных сосудов. Каудальная граница – глубокая вена, огибающая подвздошную кость. Obturatorные лимфоузлы удаляют до уровня запирающего нерва. Верхняя граница лимфодиссекции – середина общих подвздошных сосудов.
- Тип 2 – дополнительно к типу 1 производят удаление лимфоузлов между наружными подвздошными сосудами и поясничной мышцей после мобилизации и скелетирования указанных сосудов. Выполняют диссекцию внутренней подвздошной вены и удаление внутренних подвздошных, пресакральных лимфоузлов. Obturatorные лимфоузлы удаляют ниже уровня запирающего нерва.
- Тип 3 – дополнительно производят удаление общих подвздошных лимфоузлов до бифуркации аорты, полное выделение общих подвздошных сосудов и удаление глубоких общих подвздошных лимфоузлов между латеральной стенкой общей подвздошной вены и поясничной мышцей, до уровня люмбосакрального нерва.

Верхней границей тазовых лимфоузлов считается уровень бифуркации общей подвздошной артерии. Выявление метастазов в клетчатке выше данного уровня классифицируется, как M1 (pTNM), что соответствует переходу заболевания от локо-регионарного распространения к генерализованному [215]. Согласно классификации FIGO 2018 г. [23], метастазы РШМ в поясничных лимфоузлах соответствуют стадии IIIC2.

Наиболее распространенным типом операций при РШМ является расширенная экстирпация матки тип River III, или C1-C2. Тазовую лимфодиссекцию при этом выполняют, как правило, первого, второго или третьего типа [82; 220].

При локализованных формах РШМ хирургическое лечение рекомендуют эксперты российского, европейского и американского онкологических сообществ как метод выбора, обладающий достаточной эффективностью и предоставляющий ряд преимуществ перед сочетанной лучевой и химиолучевой терапией [4; 27; 28; 154]. Отсутствие постлучевых стенозов влагалища, препятствующих половой жизни и крайне неблагоприятно сказывающихся на психоэмоциональном статусе больных, возможность сохранения яичников, исключение риска отсроченных радиоиндуцированных опухолей делают радикальные операции предпочтительным методом лечения, особенно у пациенток молодого возраста [8; 27; 82; 93; 98].

Местнораспространенные формы РШМ до недавнего времени считались ограничением к применению радикальных операций [1; 223]. Благодаря показанному в ряде исследований уменьшению размеров новообразований после неоадьювантной химиотерапии [121; 224; 225], некоторые авторы провели оценку результатов использования радикальных операций в программах комплексного лечения таких пациенток. Были получены данные, что применение такого подхода позволяет улучшить результаты общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Появляется возможность провести точное морфологическое стадирование опухолевого процесса, выполнить сохранение и транспозицию

яичников у женщин репродуктивного возраста, а также ограничить использование адъювантной лучевой терапии [122; 226].

Несмотря на проведенные исследования, в настоящее время хирургия местнораспространенного РШМ представляет собой одну из сложных и неоднозначных проблем в онкогинекологии, а техническая сложность радикальных операций после неoadъювантной химиотерапии вызывает дискуссии о необходимости их применения.

Основным условием выполнения хирургических вмешательств при местнораспространенных формах РШМ является полное удаление всех клетчаточных и соединительнотканых структур таза, которые могут содержать опухолевые элементы [82]. С этой целью после ревизии и оценки распространенности опухолевого процесса определяют техническую возможность выполнения операций в пределах свободных от опухоли краев резекции. Транстуморальное пересечение тканей при РШМ недопустимо, в случае невозможности достижения показателя «R0» выполнение запланированного объема вмешательства теряет смысл. В этих ситуациях операции следует прекратить, по завершении послеоперационного периода пациенткам проводят химиолучевую терапию [8, 9].

Согласно классическим представлениям [8], основным направлением распространения РШМ является прямой рост с замещением опухолевыми клетками связочного аппарата матки. Предложенная в 80х гг. методика «giant section» позволила определить, что при увеличении размеров новообразований повышается количество опухолевых эмболов в тканях параметриев [227]. В связи с этим одной из ключевых концепций в хирургическом лечении больных местнораспространенным РШМ является тотальная параметрэктомия [82].

Важность данного этапа операций была показана в ряде исследований. Так, E. Burghardt с соавторами [227], P. Benedetti-Panici с соавторами [228] показали, что локализация метастазов РШМ в параметриях не подчиняется каким-либо закономерностям. Латеральная и медиальная части связочного аппарата поражаются одинаково часто. Следовательно, полнота и качество удаления

парацервикальных тканей является важнейшим фактором, определяющим результаты лечения больных начальными и местнораспространенными формами РШМ [82].

Наряду с параметрэктомией определяющую роль в радикальности операций при местнораспространенном РШМ играет лимфодиссекция. Техника ее достаточно широко освещена в гинекологической и урологической литературе [227, 229; 230; 231], уровень иссечения клетчатки оценивают, подсчитывая количество удаленных лимфатических узлов. Данный показатель, хотя и зависит от конституциональных особенностей пациентки и качества патологоанатомического исследования, является, по существу, единственным объективным методом оценки радикальности данного этапа операции [220].

С точки зрения хирургической анатомии основной функцией лимфатической системы таза является отведение лимфы от нижних конечностей. Многочисленные анастомозы тазовых лимфатических протоков с сосудами, несущими лимфу от органов женской репродуктивной системы, создают выраженную сеть в клетчаточных пространствах таза [220]. Вероятность нахождения метастатических клеток при РШМ не только в лимфоузлах, но и в лимфоваскулярных пространствах тканей, определяет исключительную важность радикального удаления всей клетчатки малого таза.

Частота выявления макрометастазов в лимфоузлах таза у больных РШМ повышается со стадией заболевания. Традиционно макрометастазы, выявленные при дооперационном обследовании, являются ограничением для хирургических вмешательств, таким пациенткам проводят химиолучевую терапию.

Согласно классическим исследованиям радиобиологии, для девитализации 90% массы опухолевого узла размерами до 2 см необходима лучевая терапия в дозировке 60 Гр. Превышение такой дозы может привести к тяжелым лучевым повреждениям смежных органов, в основном, тонкого кишечника [232; 233]. Поэтому все большее число авторов склоняются к необходимости удаления метастатических лимфоузлов малого таза с расширением уровня лимфодиссекции до уровня почечных сосудов [232; 234; 235].

После хирургических вмешательств при выявлении факторов риска прогрессирования заболевания назначают адъювантную лучевую/химиолучевую терапию [27], целью которой является девитализация опухолевых клеток в зоне проведенной операции [8].

Таким образом, расширенные экстирпации матки при местнораспространенном РШМ предъявляют повышенные требования к полному удалению связочного аппарата матки и клетчатки, в том числе при наличии метастатических лимфоузлов, фиксированных к крупным сосудистым или нервным структурам малого таза. Подобные операции, являясь технически сложными и травматичными, требуют как наличия опытной бригады хирургов, так и хорошего состояния пациентки.

1.7. Лапароскопические операции при раке шейки матки

При традиционной «открытой» хирургии достаточную радикальность выполнения операций может обеспечить продольный разрез брюшной стенки, который должен продолжаться от лона и на 2-3 см выше пупка, а при необходимости выполнения поясничной лимфаденэктомии – до уровня мечевидного отростка грудины [8].

Следует отметить, что, помимо неудовлетворительных косметических характеристик данного доступа, существует ряд негативных факторов, связанных с его травматичностью. Так, длительный болевой синдром, возможные нарушения заживления ран могут затруднять реабилитацию пациенток после перенесенных операций и отдалять сроки начала адъювантной терапии.

Современное развитие медицинских технологий предъявляет все более высокие требования к качеству жизни пациенток после перенесенных операций. В связи с этим в последние несколько десятилетий доминирующей тенденцией в медицине является внедрение и широкое распространение малоинвазивных технологий практически во все отрасли хирургии, в том числе онкогинекологию [17; 161; 236; 237].

Следует отметить, что при доброкачественных гинекологических заболеваниях лапароскопический доступ уже давно перешел в разряд рутинных, являясь «золотым стандартом» лечения пациенток. Современное цифровое эндовидеохирургическое оборудование с качественным видеосигналом высокого разрешения позволяет выполнять расширенные операции с достаточной точностью и прецизионностью. В традиционной гинекологической хирургии на сегодняшний день практически не существует объемов хирургических вмешательств, которые невозможно выполнить с применением лапароскопии [238; 239; 240; 241]. Эндохирургический способ позволяет реализовать ряд существенных преимуществ перед традиционными «открытыми» операциями. Среди них наиболее важными являются следующие: небольшой срок госпитализации, уменьшение болевого синдрома в послеоперационном периоде, быстрая реабилитация пациенток. Кроме того, прецизионное выделение анатомических структур в различных отделах брюшной полости дает возможность «бескровного» оперирования с исключением механического и электрического воздействия на окружающие органы и ткани, что приводит к уменьшению послеоперационных спаек и трофических осложнений в виде образования свищей. Отсутствие обширной раны на брюшной стенке позволяет уменьшить количество раневых осложнений, а также обеспечивает лучший косметический результат.

Все это обеспечило быстрое и повсеместное распространение лапароскопических технологий в хирургии доброкачественных гинекологических заболеваний, после чего взгляды хирургов и исследователей обратились в сторону использования малоинвазивных вмешательств у больных злокачественными опухолями, в том числе РШМ. Однако, если в случае доброкачественных заболеваний возможности хирургов ограничены только техническими аспектами и мануальными навыками, то при злокачественных новообразованиях обязательно соблюдение онкологических принципов радикальности, предполагающих удаление не только пораженного органа, но и зон его

возможного регионарного метастазирования в пределах здоровых тканей («R0»), выполнение адекватного объема лимфодиссекции [242].

Возражения против малоинвазивной хирургии изначально были связаны с возможностью возникновения метастазов в местах установки лапаропортов, однако это предположение при РШМ в дальнейшем не получило подтверждений [243]. Canis M. с соавторами предположили возможность диссеминации опухолевого процесса после лапароскопической биопсии тазовых и парааортальных лимфатических узлов [244]. Alain G. предположил нецелесообразность применения лапароскопической методики при аденокарциноме шейки матки, связывая с возможным отрицательным влиянием на прогноз [245].

Сегодня противники малоинвазивных вмешательств в абдоминальной онкологии аргументируют свою позицию тем, что при лапароскопических операциях не могут быть соблюдены основные онкологические принципы – обеспечение негативного хирургического края (R0-резекция) и выполнение расширенной лимфодиссекции. Кроме того, в России своеобразными барьерами на пути внедрения лапароскопии являются консерватизм мышления онкогинекологов, отсутствие доступного высокотехнологичного оборудования и обученных специалистов. Авторы указывают на необходимость проведения целого ряда тщательно спланированных и организованных исследований не только по изучению непосредственных результатов лечения, но и по оценке общей и безрецидивной выживаемости, а также качества жизни пациентов [242].

Все это обуславливает более медленное внедрение эндоскопических вмешательств в онкогинекологию по сравнению с другими отраслями хирургии. Целесообразность и безопасность применения лапароскопического доступа в лечении больных злокачественными опухолями женской половой системы остается предметом многолетней дискуссии хирургического сообщества.

В литературе существует достаточное количество публикаций, посвященных исследованию безопасности и эффективности лапароскопических операций при ранних стадиях РШМ. История данного вопроса берет начало с

1988 г., когда Н. Reich впервые описал лапароскопическую экстирпацию матки [246]. Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия была описана Denis Querleu в 1991 году [247]. Dennis Querleu и Arno Vatiez в 1991 году произвели лапароскопическую расширенную гистерэктомию – операцию Вертгейма [248; 249; 250].

В России первая лапароскопическая гистерэктомию была выполнена в 1994 году В.И. Карнаухом [248], лапароскопическая гистерэктомию с тазовой лимфодиссекцией – в 2001 году С.В. Байдо [251].

Более чем за два десятилетия после выполнения первых лапароскопических операций при ранних стадиях РШМ в мире накоплен значительный опыт, позволяющий считать лапароскопические радикальные гистерэктомии наиболее эффективным методом лечения пациенток. Показано, что гистопатологические результаты, а также показатели выживаемости пациенток при этом не уступают таковым при использовании лапаротомного доступа [237; 252; 253]. При этом преимущества, предоставляемые малоинвазивными технологиями, могут быть использованы как для более раннего начала адъювантного лечения пациенток, так и для снижения рисков адъювантной лучевой/химиолучевой терапии [236; 237; 254; 255; 256].

Более позднее масштабное исследование, законченное в 2018 г. («LACC»), свидетельствует о несколько худших результатах выживаемости пациенток, оперированных с применением лапароскопического доступа, по сравнению с традиционными «открытыми» операциями. Это привело к ограничению применения эндохирургических расширенных экстирпаций матки в ряде центров. Тем не менее, несмотря на широкую дискуссию, продолжающуюся и в настоящее время, данный подход продолжает использоваться в ведущих мировых онкогинекологических стационарах [17; 19].

Несомненно, что эндоскопические технологии как метод выполнения операций не может оказать значительного влияния на выживаемость пациенток, но позволит ускорить реабилитационный период, минимизировать кровопотерю и избежать послеоперационных осложнений.

Рекомендации американского общества NCCN указывают на возможность применения лапароскопических расширенных гистерэктомий при начальных формах РШМ, с информированием пациенток о результатах исследования «LACC» [4; 17; 257; 258]. Указывается при этом, что с использованием лапароскопической техники может быть снижено количество осложнений, возникающих при сочетании хирургического лечения и адъювантной лучевой терапии [23; 259; 260; 261].

Российскими рекомендациями RUSSCO также допускается применение лапароскопических расширенных экстирпаций матки при локализованных формах РШМ [27].

Публикации, показывающие возможность лапароскопических операций после неоадъювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ, в литературе представлены недостаточно [131; 262]. Некоторые авторы указывают, что расширенные экстирпации матки, выполненные с использованием малоинвазивных технологий при местнораспространенном РШМ, не уступает традиционным «открытым» операциям по непосредственным патогистологическим показателям, а также по результатам выживаемости пациенток [263].

1.8. Осложнения радикальных операций при раке шейки матки

С развитием и совершенствованием техники операций, внедрением более агрессивных, радикальных хирургических вмешательств тесно связан вопрос об осложнениях, риск которых является прогнозируемым неблагоприятным фактором у больных РШМ. Различают интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные осложнения. Интраоперационные кровотечения, повреждения крупных сосудов и внутренних органов могут наблюдаться при различных вмешательствах на органах брюшной полости и забрюшинного пространства и должны быть устранены в ходе операции. При расширенных экстирпациях матки повреждения мочевого пузыря встречаются у 2,2% пациенток, мочеточников – 0,8%, крупных сосудов – в 1,5% случаев [257; 264].

Грозными осложнениями операций являются раневые инфекции, возникающие примерно в 0,94% случаев [257; 265], сравнительно редко встречается эмболия легочной артерии и спаечная кишечная непроходимость.

Кроме указанных состояний, часть из которых присуща собственно лапаротомии как доступу и которые могут встречаться при различных операциях, существуют осложнения, характерные для радикальной тазовой хирургии. К ним относятся нарушения со стороны мочевыводящих путей, а также системы лимфатического оттока от нижних конечностей [8; 82; 266].

К осложнениям расширенных экстирпаций матки некоторые авторы относят гипотонию нижних мочевыводящих путей и формирование урогенитальных свищей. Нарушения функции мочевого пузыря возникают вследствие параметрэктомии во время операции 3 типа или С2. Известно, что симпатические волокна гипогастрального нерва и пузырьные ветви тазового сплетения вызывают повышение тонуса сфинктера уретры и расслабление детрузора, а парасимпатические волокна, проходящие в нижнем гипогастальном сплетении, приводят к релаксации сфинктера уретры и повышению тонуса детрузора мочевого пузыря [267]. При указанном типе расширенных экстирпаций матки пересечение кардинальных и крестцово-маточных связок производится ниже уровня прохождения ветвей гипогастрального нерва, анастомозирующего с тазовым нервным сплетением [223; 258; 268], в связи с чем нарушается вегетативная иннервация нижних мочевыводящих путей. Нарушение произвольного опорожнения мочевого пузыря, снижение чувствительности к позывам на мочеиспускание в отдаленные сроки после расширенных операций типа С2 наблюдаются, по данным различных авторов, от 9,0 до 30,0% случаев [269; 270]. Профилактические меры заключаются в бережном прецизионном выполнении операций, длительной катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде. При нервосберегающих расширенных гистерэктомиях (тип С1) подобные осложнения возникают гораздо реже [18; 271].

Другим осложнением расширенных экстирпаций матки является формирование урогенитальных свищей. По данным различных авторов,

мочеточниково-влагалищные свищи образуются после таких операций от 0,5 до 5,0% случаев [9; 272; 273]. В патогенезе главную роль играет нарушение кровоснабжения тазовых отделов мочеточников при диссекции пространств таза, также возможно повреждение стенки мочеточников коагуляционному воздействию при остановке кровотечения. Кроме того, при проведении адьювантной лучевой терапии поражение стенки мочеточников ионизирующим излучением также является предрасполагающим фактором к развитию трофических нарушений. Разрушающее воздействие радиации на базальные мембраны клеток капилляров приводит к окклюзии, тромбозу капилляров и неоваскуляризации, что, стимулирует пролиферацию фибробластов, и развитие фиброза стромы [274]. Все это ухудшает кровоснабжение тканей, снижая их способность к регенерации, и может способствовать формированию урогенитальных свищей. Лечение – хирургическое, производят иссечение пораженных частей мочеточников и создание уретероцистонеоанастомозов.

Другим специфическим осложнением расширенных экстирпаций матки являются лимфатические кисты и лимфедема. Учитывая общую лимфодренажную систему нижних конечностей и органов малого таза, возникновение этих неблагоприятных состояний обусловлено скоплением лимфы, поступающей из нижних конечностей. Оценить истинную частоту этих осложнений невозможно, так как во многих случаях они не вызывают симптомов и не требуют специальной терапии. По данным различных исследователей, лимфатические кисты и лимфостазы нижних конечностей встречаются у 3,6 – 5,0% пациенток [8]. Профилактикой является соблюдение прецизионной техники операций, отказ от перитонизации забрюшинных пространств таза.

Следует отметить, что операции, проводимые при местнораспространенном РШМ после неoadьювантной химиотерапии, характеризуются большой длительностью и объемом кровопотери за счет возможного наличия метастатических лимфоузлов, фиксации их к сосудам таза, а также инфильтрированного связочного аппарата матки [197]. Повышенные требования при этом к радикальности вмешательств определяют необходимость наличия

опытных хирургов, качественного анестезиологического обеспечения и готовности хирургической бригады к возникновению нестандартных ситуаций.

Таким образом, несмотря на значительное развитие технического оснащения, постоянный поиск новых технологий, направленных на повышение выживаемости пациенток с местнораспространенным РШМ, результаты, полученные к настоящему времени, нельзя признать удовлетворительными. Проведение неоадьювантной химиотерапии открывает перспективу включения радикальных операций в программу комплексного лечения при данном заболевании, что, возможно, позволит повысить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Особую важность при этом приобретают лучевые методы оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии, которые позволят своевременно определить наличие условий для выполнения радикальных операций или, при необходимости, скорректировать тактику лечения больной. Современные противоопухолевые лекарственные препараты, возможность их рентгенангиографического внутриартериального введения дают шанс улучшить результаты лечения больных местнораспространенным РШМ. Применение эндовидеохирургической техники для хирургических вмешательств после неоадьювантной химиотерапии у пациенток с местнораспространенным РШМ позволит снизить количество осложнений, достигнуть быстрой реабилитации у данной группы больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило проспективно-ретроспективный характер. Были проанализированы результаты обследования и лечения 308 пациенток. Критерием включения в данное исследование был морфологически верифицированный плоскоклеточный РШМ стадий IB2, IIB и IIIB. Все пациентки проходили амбулаторное и стационарное лечение в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России за период с 2007 по 2017 год. Исследованные больные были разделены на две группы. Основную группу составили 209 пациенток с IB2, IIB и IIIB стадиями РШМ, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. В группу сравнения вошли 99 больных РШМ стадий IB2, IIB и IIIB, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

У всех исследованных пациенток морфологическая структура опухоли соответствовала плоскоклеточному раку – ороговевающему (55,2%) и неороговевающему (44,8%).

2.1. Методы исследования

Всем больным было проведено комплексное обследование с использованием общеклинических, лабораторных и лучевых методов диагностики.

Общеклиническое исследование состояло в детализированном изучении преморбидного фона больных, их общесоматического и гинекологического статуса. Оценку общего состояния пациенток («performance status») проводили с использованием шкалы ECOG–ВОЗ [275; 276]. Все больные, включенные в настоящее исследование, соответствовали 0 – 1 степени данной шкалы.

Применение стандартных лабораторных методов и лучевой диагностики (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, ректороманоскопия, цистоскопия) позволяло получить необходимую информацию о наличии осложнений и сопутствующих заболеваний, а также

возможного отдаленного метастазирования РШМ. Результаты этих исследований использовали для определения тактики ведения больных, необходимости проведения корригирующей терапии до начала специального лечения, а также выбора анестезиологического пособия.

При осмотре шейки матки в зеркалах и бимануальном пальпаторном исследовании определяли форму, размеры, характер роста новообразований, вовлечение влагалищных сводов, распространение на ткани параметриев. Для сравнения полученных результатов вычисляли объем опухоли шейки матки, используя для этого формулу $V = A \times B \times C \times 0,52$ (формула объема эллипсоида), где А, В, С – размеры новообразований, включая параметральные инфильтраты, в трех ортогональных плоскостях.

Кроме стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования, до начала специального лечения и на всех его этапах применяли МРТ и УЗИ.

МРТ проводили на аппарате Toshiba ExcelartVantage 1,5 Тесла с применением контрастного препарата «Магневист» в дозе 0,4 мл/кг массы тела. За счет различной интенсивности сигнала от новообразования и окружающих тканей отмечали визуализацию опухолевого очага, фиксировали его форму, характер контуров, плотность. Инфильтрацию парацервикальных тканей устанавливали по нарушенному кольцу цервикальной стромы, распространению опухолевой ткани за пределы шейки матки. Отмечали наличие увеличенных лимфатических узлов, их размеры. Фиксировали размеры новообразований шейки матки, включая инфильтраты (при наличии), в трех ортогональных плоскостях, вычисляли объем с использованием формулы эллипсоида.

УЗИ проводили на сканере ESAOT Mylab 70. Применяли следующие методы: двухмерная эхография в В-режиме, 3D реконструкция в В-режиме, ЭДК, ЦДК, 3D-ангиография. Использовали мультимодальные, широкополосные датчики с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме.

Для трансвагинального исследования использовался микроконвексный объемный ультразвуковой датчик с частотой 3-9 МГц и глубиной сканирования 28-159мм.

Ультразвуковые изображения архивировали одним блоком в памяти жесткого диска рабочей станции ультразвукового сканера, USB носителях, термобумаге. Фиксирование объемной информации в системе архивации и дальнейшего просмотра статистических и динамических эхограмм «ВИДАР-ИнфоРад2.0» обеспечивало возможность ретроспективного сравнительного анализа полученных данных.

Обследование больных начинали с трансабдоминального УЗИ на фоне наполненного мочевого пузыря. Процедуру выполняли стандартно в положении лежа на спине. После опорожнения мочевого пузыря проводили трансвагинальное исследование. При этом оценивали взаиморасположение органов малого таза, состояние мочевого пузыря, положение, общие размеры (длина, ширина, передне-задний), форму, контуры и внутреннюю эхоструктуру тела и шейки матки; передне-задний размер (Рисунок 1), контуры и эхоструктуру срединных маточных структур (М-эхо), также определяли эхоструктуру регионарных лимфоузлов.



Рисунок 1 – РШМ стадии T2aN0M0. Влагалищный вариант (продольное сканирование)

Следующим этапом выполняли УЗИ в трехмерном В-режиме. Данный метод благодаря трехмерной реконструкции полученного изображения позволяет

получить срез исследуемого органа в любой желаемой плоскости [71], что играет важную роль в определении объема новообразования [173] (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Трехмерная эхограмма (режим поверхностной реконструкции). РШМ стадии T4 (прорастание стенки мочевого пузыря)

Далее исследовали сосудистые структуры опухоли шейки матки. При качественной оценке внутриопухолевого кровотока определяли степень васкуляризации, расположение сосудов, их форму, равномерность, разнокалиберность, прерывистость хода и плотность распределения [60].

С помощью ЦДК получали ультразвуковое изображение тока крови в сосудах за счет отображения движения эритроцитов. В режиме ЭДК получали угонезависимые изображения сосудистых структур. Метод, в основе которого лежит анализ плотности эритроцитов в заданном объеме, позволяет визуализировать сосуды, идущие под любым углом и в любом направлении [67; 277] (Рисунки 3,4).

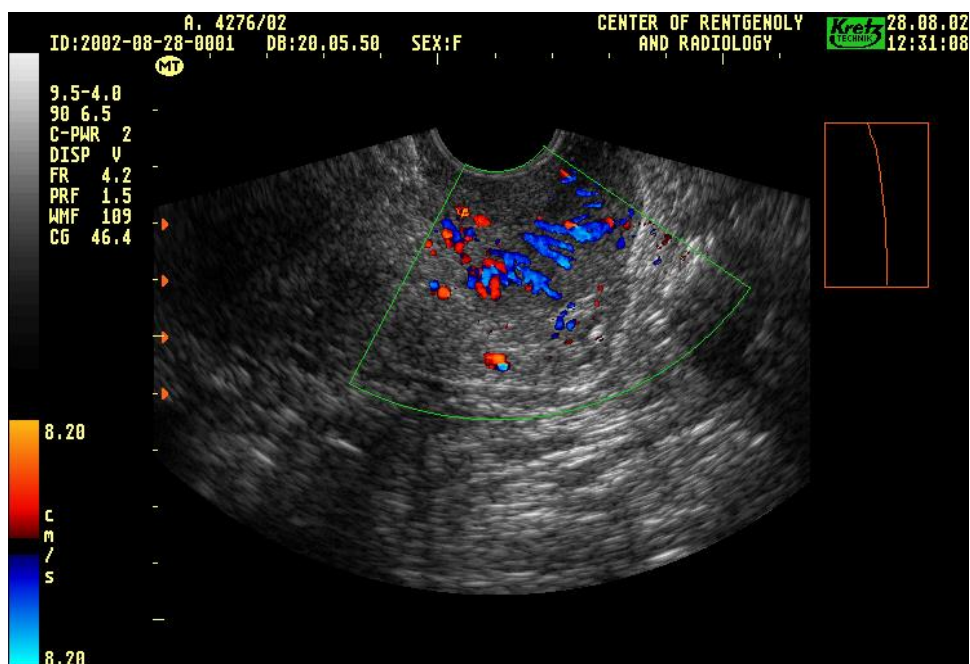


Рисунок 3 – Доплерограмма РШМ стадии IB2 в режиме ЦДК

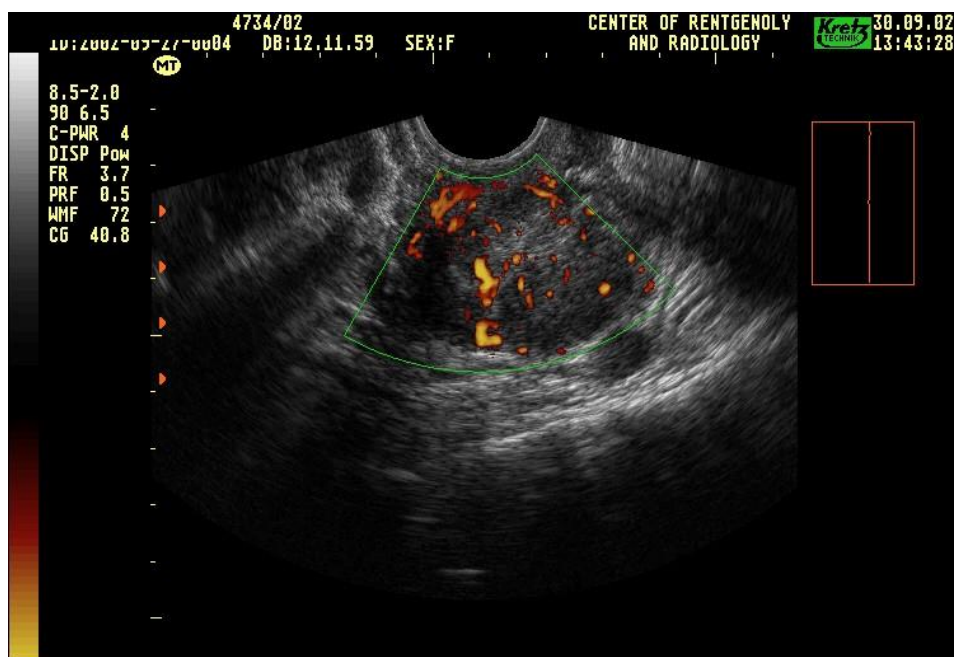


Рисунок 4 – Доплерограмма РШМ стадии ПА в режиме ЭДК

Трехмерную ультразвуковую доплерографию, а также трехмерную реконструкцию срезов, полученных в режиме ЭДК, применяли для получения пространственного отображения внутриопухолевого кровотока [74] (Рисунок 5).

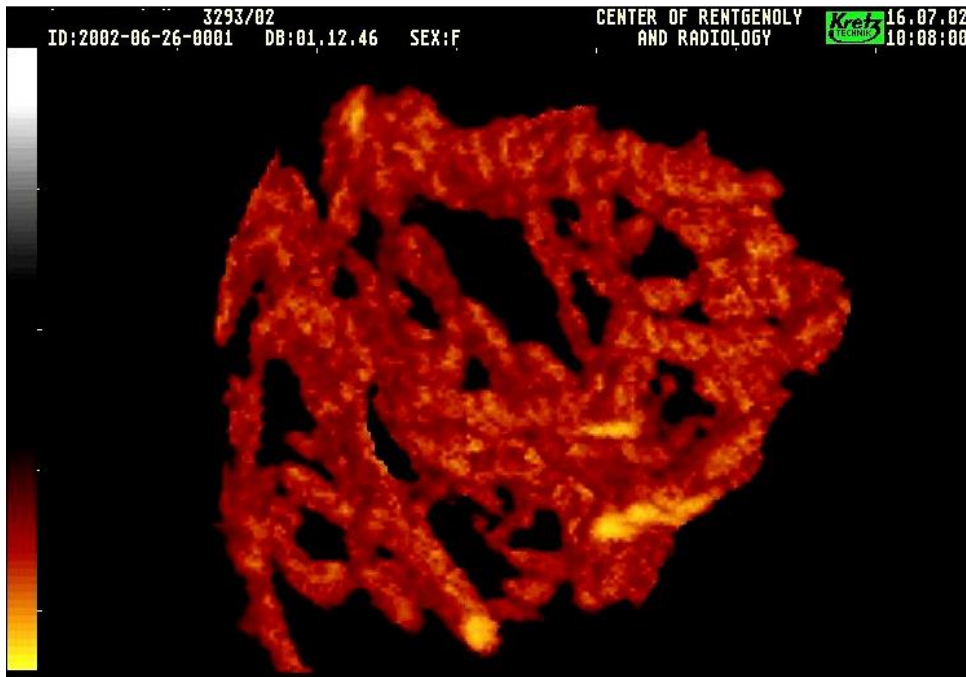


Рисунок 5 – Трехмерная ангиограмма РШМ стадии IIIВ (в режиме ЭДК)

Для оценки характера и скорости кровотока в опухолевых сосудах использовали метод импульсной потоковой спектральной доплерометрии. В точку исследования кровотока помещали метку контрольного объема, и визуализировали все сосуды вне зависимости от их хода относительно ультразвукового луча. Проводили обработку полученного сдвига частот в автоматическом режиме, получая кривые скоростей кровотока, которые использовали для расчета доплерометрических показателей и индексов.

При анализе скорости кровотока определяли следующие показатели: максимальная систолическая скорость кровотока (МСС), которая отображает наивысшую скорость в точке локации, максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (КДС), отражающая наибольшую скорость в конце диастолы, индекс периферического сопротивления (индекс резистентности – ИР), который является соотношением разности МСС и КДС к МСС.

Для исследования внутриопухолевого кровотока определяли три разных по типу цветовых локуса, которые имели наибольшее значение МСС и ИР, наименьшее значение ИР и наибольшую скорость венозного кровотока.

Морфологические исследования проводили в патологоанатомических отделениях ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. На первом этапе выполняли морфометрию новообразований шейки матки. Гистологическое типирование ткани проводили с помощью световой микроскопии окрашенных гематоксилином и эозином срезов, а для верификации молекулярных характеристик опухолей использовали иммуногистохимическую панель.

Патоморфологическое исследование выполняли с использованием микроскопа Leica DM 2000, микросъемку – с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 320. Обработку цифровых изображений проводили на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Paint».

Степень патоморфоза для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии в различных группах пациенток определяли в соответствии с критериями, описанными Е.Ф. Лушниковым в 1977 и 1993 годах [189].

Оценку экспрессии иммуногистохимических маркеров выполняли следующим образом. Для маркера клеточной пролиферации Ki-67 положительным результатом считали наличие специфического коричневого окрашивания определенного количества ядер онкоцитов, выраженного в процентах от 1000 проанализированных клеток. Окрашивание маркеров p16, p63, СЕА оценивали в процентах.

Стадирование РШМ осуществляли на основании принятых классификаций (FIGO – классификации Международной федерации гинекологов и акушеров и TNM [23; 26]). Стадии заболевания при этом определяли с учетом размеров первичной опухоли, вовлечения в процесс влагалища, параметральной клетчатки, соседних органов (мочевого пузыря, прямой кишки), поражения регионарных лимфатических узлов. Использовали клинические критерии распространенности опухолевого процесса. Согласно рекомендациям FIGO, а также RUSSCO [23; 28], стадия заболевания должна устанавливаться на основании физикального обследования, лучевых, эндоскопических методов и морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки. Клиническое стадирование РШМ

рекомендуется проводить до начала специальной терапии, при этом указывается, что данные дополнительных методов исследования, таких как УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ, лапароскопии, могут представить ценную диагностическую информацию для планирования лечения, однако на установленную стадию заболевания не влияют. Морфологические находки у больных, полученные после хирургических вмешательств, также не изменяют клиническую стадию, но должны быть отмечены отдельно с использованием номенклатуры pTNM. В случаях, когда есть затруднения в стадировании РШМ, эксперты FIGO и RUSSCO рекомендуют устанавливать более раннюю стадию.

Согласно классификации FIGO 2018 г. [23], метастазы в поясничных лимфоузлах соответствуют стадии IIIC2, однако все пациентки, вошедшие в данное исследование, были пролечены до публикации этих рекомендаций.

2.1. Характеристика исследованных больных

Распределение исследованных пациенток по стадиям РШМ представлено в таблицах 4, 5. Во всех группах преобладали пациентки с IIВ стадией заболевания, несколько реже встречались IB2, а также IIIВ стадии. В целом среди исследованных больных РШМ соотношение пациенток с различными стадиями было примерно одинаковым.

Таблица 4 – Распределение по стадиям основной группы больных

Стадия РШМ	Количество боль-		Метастазы в тазо-	
	п	%	п	%
IB2	34	16,3	7	20,6
IIВ	121	57,9	35	28,9
IIIВ	54	25,8	17	31,5
Всего	209		59	30,7

Таблица 5 – Распределение по стадиям больных группы сравнения

Стадия РШМ	Количество больных	
	n	%
IB2	22	22,2
IIВ	49	49,5
IIIВ	28	28,3
Всего	99	100,0

Самой молодой больной, включенной в исследование, было 26 лет, самой пожилой – 67 лет.

В основной группе пациенток средний возраст составил $42,1 \pm 10,5$ лет. 16 пациенток (7,7%) были моложе 30 лет, 22 (10,5%) – старше 60 лет. Наибольшее количество больных были в возрастном интервале 30-39 лет (103 женщины – 49,3%), 40-49 лет (36 пациенток, 17,2%) и 50-59 лет (32 больные, 15,3%). В репродуктивном периоде находились 155 больных (74,2%), 54 (25,8%) пациентки были в пери- и постменопаузе.

Среди пациенток группы сравнения средний возраст составил $43,7 \pm 11,2$ лет. Моложе 30 лет оказались 5 пациенток (5,1%), старше 60 лет – 16 (16,2%). Преобладали пациентки в возрастном интервале 30-49 лет (64 женщины – 64,6%). В репродуктивном периоде находились 74 больных (74,8%), 25 (25,3%) пациенток были в пери- и постменопаузе.

Распределение по возрасту пациенток всех исследованных групп был примерно одинаковым (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение по возрасту исследованных пациенток

Возраст	Количество пациенток			
	Основная группа		Группа сравнения	
	n	%	n	%
До 30	16	7,7	5	5,1
30-39	103	49,3	42	42,4
40-49	36	17,2	22	22,2
50-59	32	15,3	14	14,1
60 и более	22	10,5	16	16,2
Всего	209	100,0	99	100,0

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по отношению веса (массы тела человека в кг) к росту (в м²). Определение ИМТ для характеристики степени ожирения было предложено в 1869 году Адольфом Кетеле. Расчёт производили по формуле: $I = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах.

Согласно определению ВОЗ, при ИМТ ≥ 25 определяется избыток массы тела, при ИМТ ≥ 30 диагностируют ожирение (Таблица 7).

Таблица 7 – Классификация ИМТ (рекомендации ВОЗ)

ИМТ	Соответствие между массой человека и его ростом
16,5 и ниже	Выраженный дефицит массы тела
16,5 – 18,49	Недостаточная масса тела (дефицит)
18,5 – 24,99	Нормальный вес
25 – 29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30 – 34,99	Ожирение I степени
35 – 39,99	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

Показатели ИМТ в различных группах исследованных пациенток значительно не различались, составляя в среднем $23,4 \pm 5,7$ кг/м².

Избыточной массой тела и ожирением страдали 127 пациенток (54,3%) всех исследованных групп. Среди больных РШМ, которым произведены лапароскопические операции, избыточная масса тела отмечена у 13 женщин (23,6%), ожирение I степени – у 14 (25,5%), II степени – у 3 (5,4%). В подгруппе пациенток, которым радикальные операции после неоадьювантной химиотерапии производили с использованием лапаротомии, избыточная масса тела встречалась в 39 случаях (28,5%), ожирение I и II степеней – в 27 (19,7%), и 16 (11,7%) случаях, соответственно. Ожирение III степени отмечено у одной больной РШМ, оперированной лапаротомным доступом.

Нельзя не отметить, что при избыточном весе, который встречался более, чем у половины пациенток всех исследованных групп, операции значительно усложнялись независимо от используемых доступов. В нашем исследовании показатель ИМТ не оказывал влияния на определение тактики лечения пациентки (отказ от операции), а также выбор хирургических доступов, однако можно допустить, что ожирение III степени является ограничивающим фактором к проведению расширенных гистерэктомий с применением и как лапаротомной, и лапароскопической техники. Не было выявлено статистически достоверных различий показателей ИМТ в группах больных, которым операции производили с использованием различных доступов (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение прооперированных больных по ИМТ

ИМТ	Лапаротомия		Лапароскопия	
	n	%	n	%
Недостаточный и нормальный вес (ИМТ до 24,9)	54	39,4	25	45,5
Избыточный вес (ИМТ 25 – 29,9)	39	28,5	13	23,6
Ожирение I степени (ИМТ 30 – 34,9)	27	19,7	14	25,5
Ожирение II степени (ИМТ 35 – 39,9)	16	11,7	3	5,4
Ожирение III степени (ИМТ 40 и более)	1	0,7	0	0
Всего	137	100	55	100

Перенесенные операции на органах брюшной полости, в том числе по поводу разлитого гнойного перитонита, встречались у 23 (16,8%) больных РШМ, которым расширенные экстирпации матки были произведены с применением лапаротомии и у 16 (16,5%) из группы лапароскопических операций. Следует отметить, что спаечный процесс не являлся противопоказанием к применению эндовидеохирургии, требуя в качестве особенности только открытого способа наложения карбоксиперитонеума.

Распределение больных по сопутствующим заболеваниям в различных группах было примерно одинаковым (Таблица 9). Из сопутствующих

гинекологических заболеваний отмечалась миома матки с небольшими размерами миоматозных узлов (26 пациенток, 7,4%), доброкачественные опухоли яичников (18 пациенток, 5,1%) (Рисунок 6).

Первично множественных синхронных злокачественных новообразований мы не наблюдали.

Таблица 9 – Сопутствующие соматические заболевания у прооперированных пациенток

Сопутствующие заболевания	Основная группа			
	Лапаротомия		Лапароскопия	
	п	%	п	%
Гипертоническая болезнь	22	16,1	6	10,9
ИБС	6	4,4	2	3,6
Бронхиальная астма	16	11,7	0	0
ЖКБ, хронический холецистит	12	8,8	5	9,1
Язвенная болезнь желудка и 12- п.к.	12	8,8	1	1,2
Хронический пиелонефрит	31	22,6	16	29,1

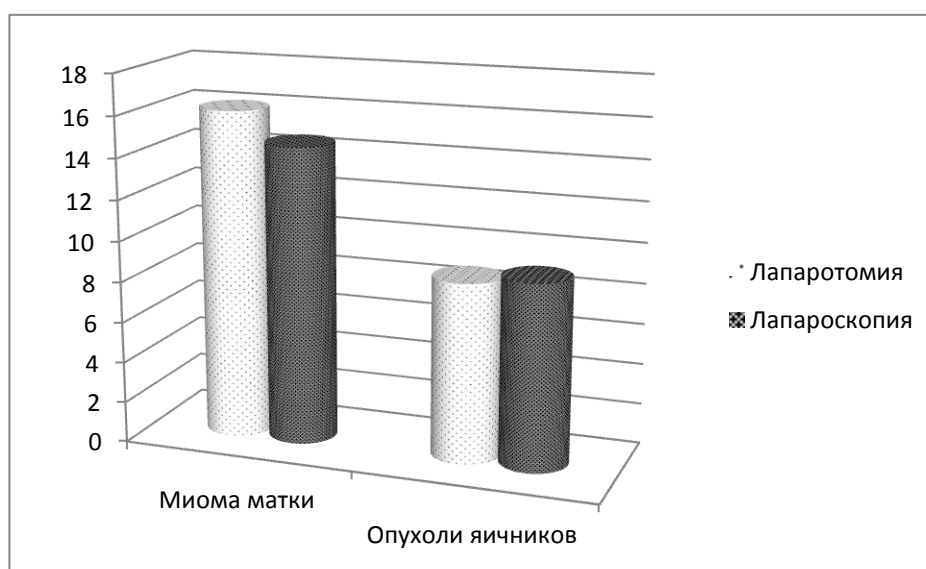


Рисунок 6 – Сопутствующие гинекологические заболевания у прооперированных пациенток

Таким образом, в группах больных, которым радикальные операции проводили после неоадьювантной химиотерапии, отсутствовали достоверные различия в возрастном составе больных, а также стадиях РШМ.

Самым частым клиническим проявлением заболевания у больных всех исследованных групп были патологические выделения из влагалища, которые наблюдались у 268 пациенток (76,5%), причем в 39 (11,1%) случаях выделения были обильными и носили характер периодически повторяющихся кровотечений. У 36 больных (10,3%) отмечались болевые ощущения внизу живота, у 39 (11,1%) – нарушения менструального цикла, у 41 (11,7%) – серозные или гнойные выделения из влагалища. Не было жалоб на момент обращения у 57 пациенток (16,3%). Эрозии шейки матки в анамнезе отмечали 95 больных (27,1%), отсутствие регулярного посещения гинеколога – 167 (47,7%) женщин.

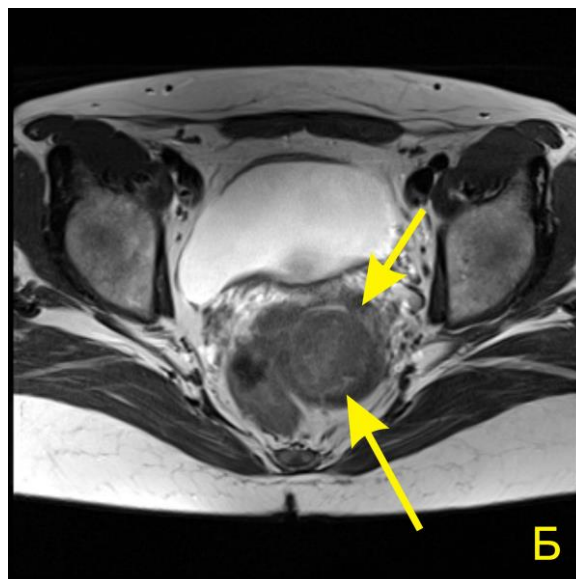
При осмотре шейки матки в зеркалах, а также бимануальной пальпации у 136 больных РШМ (65,1%) определялась экзофитная опухоль, в 43 случаях (20,6%) – эндофитный рост с формированием «бочкообразной» формы шейки матки, у 30 пациенток (14,4%) наблюдалась смешанная эндоэкзофитная форма роста новообразования. При клиническом исследовании показатели объемов опухолей при РШМ IB2 стадии составляли от 28,1 до 131,0 см³, в среднем – 46,5±19,4 см³, IIВ – от 4,2 до 152,9 см³, в среднем - 61,8±27,8 см³, при IIIВ стадии – от 35,1 до 152,9 см³, в среднем – 70,5±23,6 см³.

При МРТ наличие опухолевого очага было установлено у всех исследованных больных РШМ (Рисунок 7). На изображениях МРТ малого таза больной РШМ стадии IB2 представлено мягкотканное образование, расположенное в передней губе шейки матки (Рисунок 7 А, Б), с выраженным ограничением диффузии (Рисунок 7 В, Г), без признаков распространения на параметрии. На постконтрастных томограммах видно, что образование накапливает препарат менее интенсивно, чем неизмененные ткани шейки (Рисунок 7 Д, Е). Новообразования характеризовались неправильной формой и нечеткими неровными контурами. Показатели объемов опухолей, установленные по данным МРТ, при IB2 стадии были от 3,0 до 73,3 см³, в среднем – 36,6±17,0

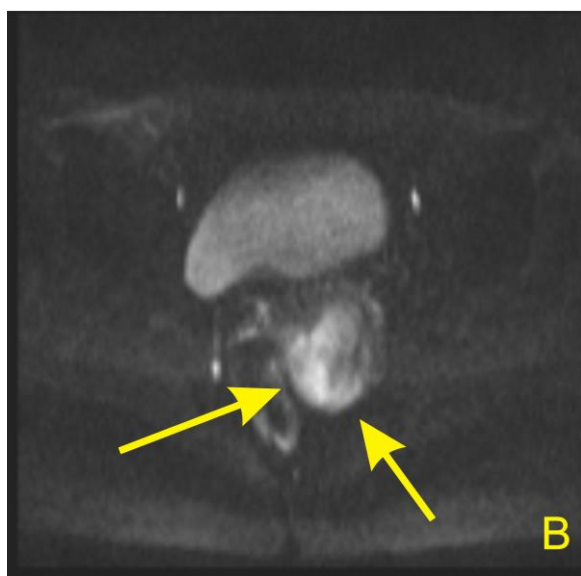
см³, ПВ – от 32,2 до 103,1 см³, в среднем – $64,9 \pm 19,9$ см³, ППВ – от 32,2 до 145,1 см³, в среднем – $72,3 \pm 23,6$ см³.



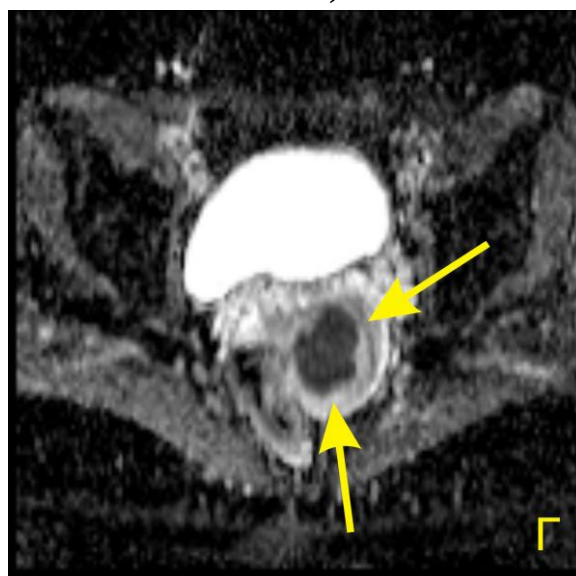
T2ВИ в сагиттальной плоскости



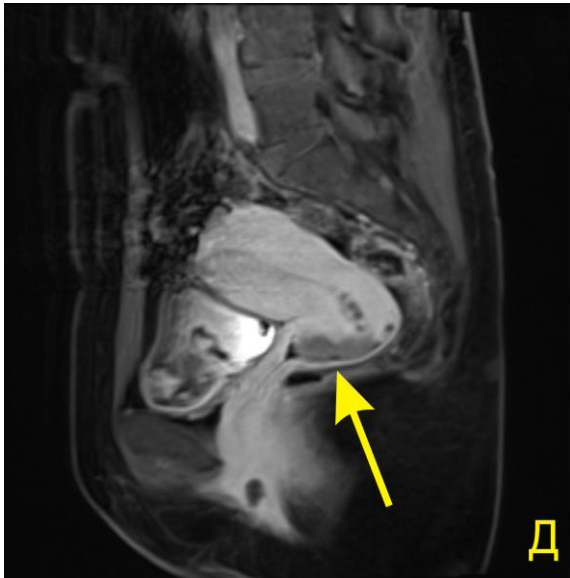
T2ВИ в косой плоскости (перпендикулярно оси шейки матки)



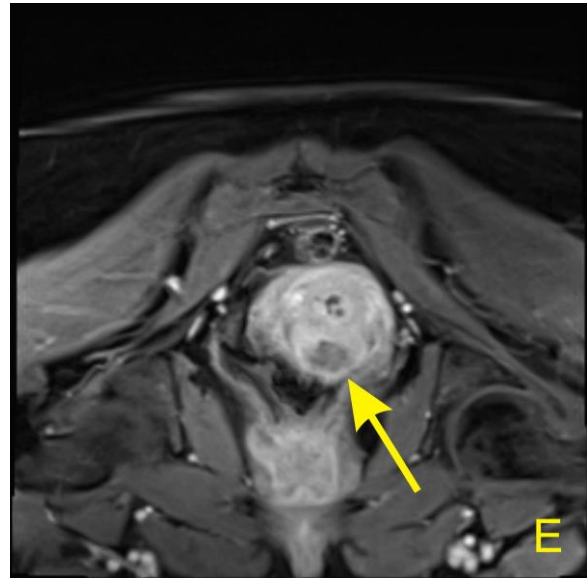
ДВИ в косой плоскости (перпендикулярно оси шейки матки)



ИКД карта в косой плоскости (перпендикулярно оси шейки матки)



Т1ВИ после введения контрастного препарата в сагиттальной плоскости



Т1ВИ после введения контрастного препарата в косой (перпендикулярно оси шейки матки) плоскости

Рисунок 7 – МРТ малого таза больной РШМ стадии IV2

При сонографическом исследовании в режиме серой шкалы (В-режим) опухолевый очаг определяли по характерной неоднородности эхоструктуры ткани, которая обладала преимущественно гипоэхогенными свойствами. Объемы опухолей, определенные по данным УЗИ, варьировали от 0,8 до 169,5 см³, в среднем составляя $61,7 \pm 27,0$ см³ (Рисунки 8, 9). При IV2 стадии данный показатель составлял $39,3 \pm 26,3$ см³ (от 6,7 до 169,5 см³), при IIВ – $64,0 \pm 24,7$ см³ (от 0,8 до 129,8 см³), при IIIВ – $70,7 \pm 24,9$ см³ (от 36,6 до 129,8 см³).



Рисунок 8 – Эхограмма малого таза больной РШМ стадии IIIB (продольное сканирование)

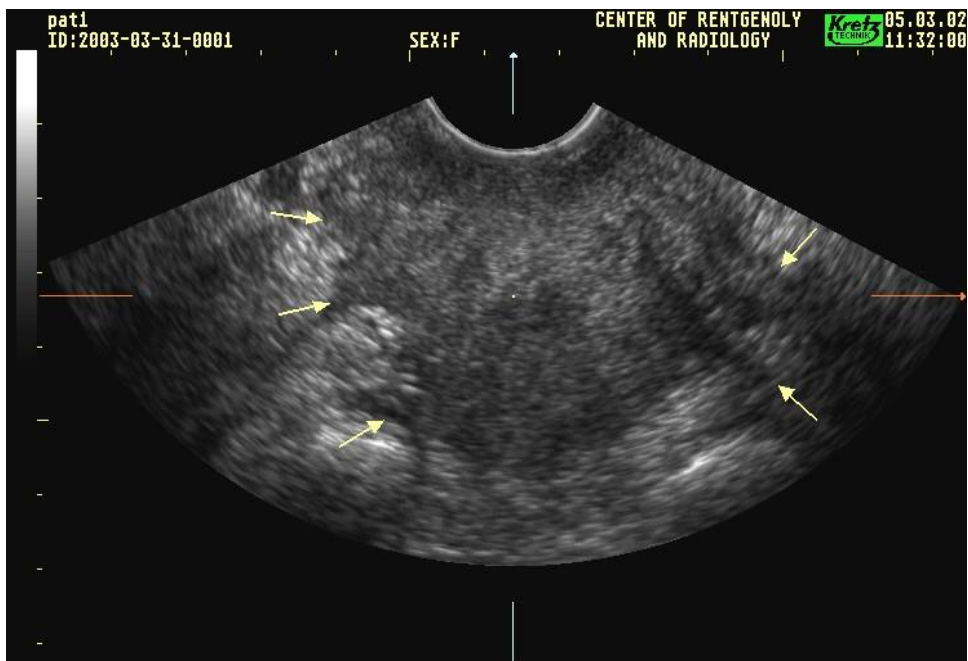


Рисунок 9 – Эхограмма малого таза больной РШМ стадии IIIB (поперечное сканирование)

Фиксировали форму опухолевого очага, характеристики его границ и контуров. Четкие границы, ровные контуры шейки матки наблюдались у 27 больных с IB2 стадией РШМ (79,4%), что позволяло предположить отсутствие инфильтрации тканей параметриев. При РШМ стадии IB четкие контуры и

ровные границы шейки матки отмечались всего у 7 пациенток (5,8%), при IIВ стадии ровных контуров и четких границ мы не наблюдали.

Показатели объемов опухолей шейки матки, полученные при исследовании пациенток до начала специального лечения, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели объемов новообразований шейки матки у исследованных больных до начала специального лечения

Стадия РШМ	Объем опухоли, см³		
	Определенный по результатам клинического исследования	Определенный по результатам УЗИ	Определенный по результатам МРТ
IV2	46,5±19,4	39,3±26,3	36,6±17,0
IIВ	61,8±27,8	64,0±24,7	64,9±19,9
IIIВ	70,5±23,6	70,7±24,9	72,3±23,6

Было выявлено, что у большинства больных РШМ (82,4%) стадии IV2 объем новообразований не превышал 50 см³. Всего у 6 пациенток (17,8%) без инфильтрации параметральной клетчатки размер опухоли оказался выше 50 см³.

У 135 (77,1%) больных с выходом опухолевой ткани за пределы шейки матки (стадии IIВ и IIIВ) объемы первичных очагов, определенные при физикальном исследовании и с использованием УЗИ и МРТ, оказались более 50 см³. Меньшие объемы новообразований встречались лишь у 40 пациенток (22,7%).

При исследовании особенностей ангиоархитектоники в режиме ЭДК внутриопухолевый кровоток выявлен у всех пациенток, маточные сосуды при этом располагались в типичных анатомических зонах. В 100% случаев архитектура сосудов опухоли характеризовалась хаотичным расположением цветовых локусов различной интенсивности по всей массе новообразований. В режиме трехмерной реконструкции сосудов (3D УЗ-ангиографии) получали пространственную карту сосудистых структур шейки матки, при этом во всех наблюдениях внутриопухолевый кровоток характеризовался хаотичностью

распределения сосудов, их разнонаправленностью и разнокалиберностью. При доплерометрии регистрировались высокие скоростные показатели кровотока в восходящей и нисходящей ветвях маточных артерий и снижение индекса периферического сосудистого сопротивления. У 165 пациенток (78,9%) в проекции опухоли определялся высокорезистентный кровоток, у 19 (9,1%) - низкорезистентный, а в 25 случаях (12,0%) в опухоли отмечался смешанный тип кровотока – отмечены как высокие, так и низкие показатели периферического сопротивления сосудов (Рисунки 10, 11). Количественные показатели кровотока в сосудах при РШМ показаны в таблице 11.

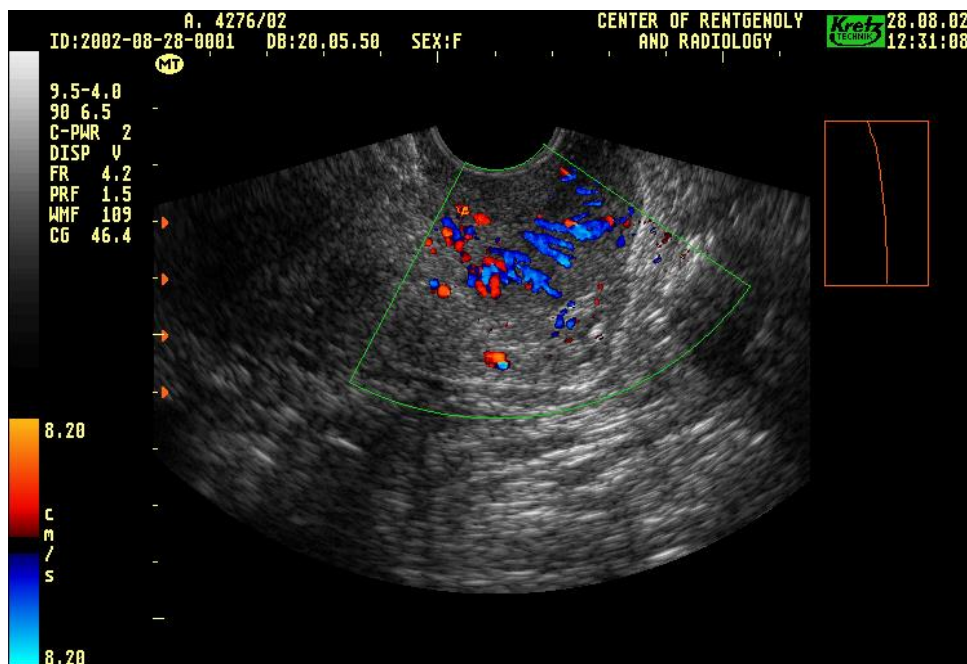


Рисунок 10 – УЗИ малого таза (доплерограмма) больной РШМ стадии IB2 в режиме ЦДК

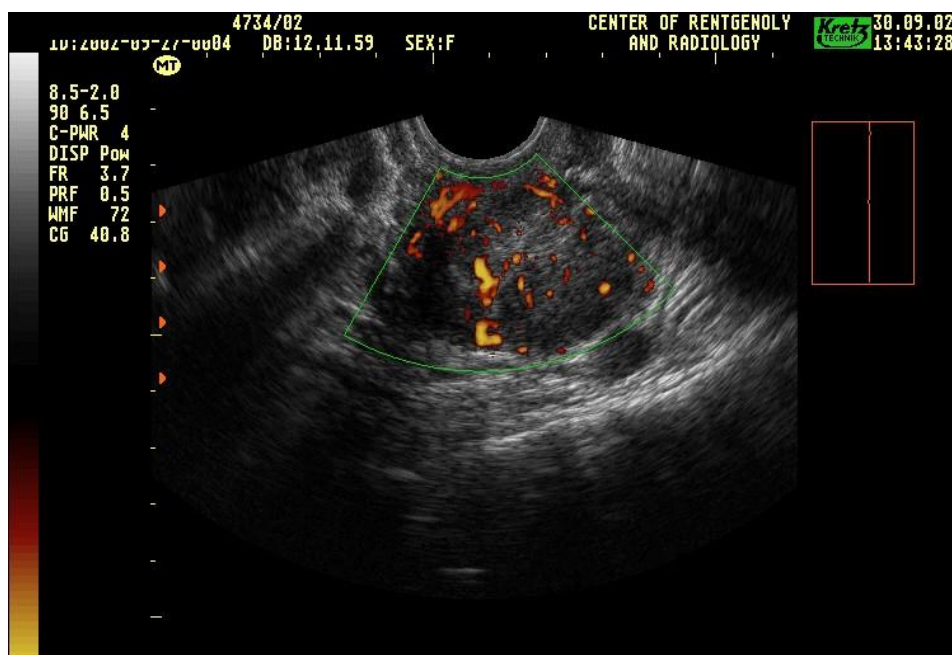


Рисунок 11 – УЗИ малого таза (доплерограмма) больной РШМ стадии ПА2 в режиме ЭДК

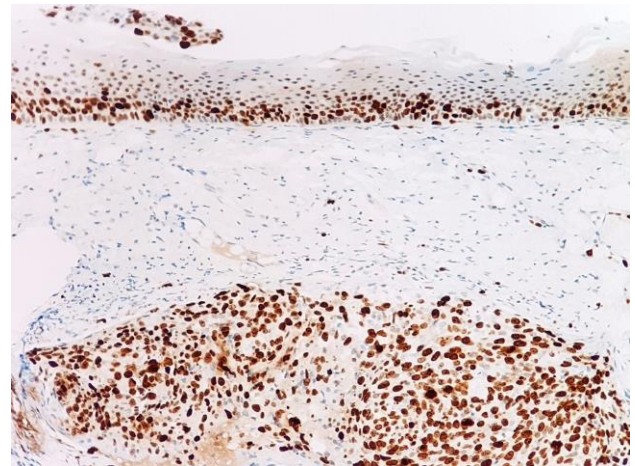
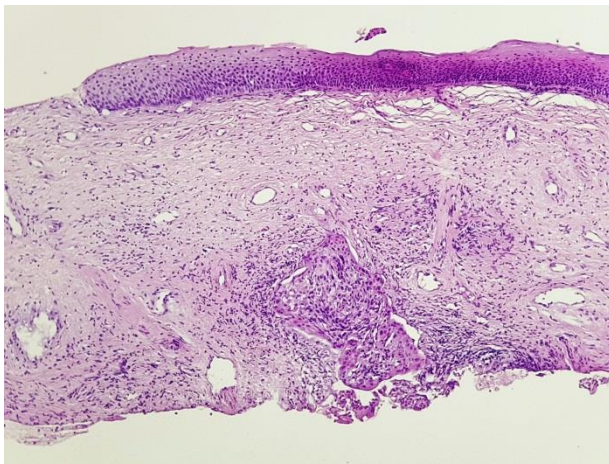
Таблица 11 – Показатели кровотока у исследованных больных РШМ до начала лечения

Стадия РШМ	Восходящая ветвь маточной артерии		Нисходящая ветвь маточной артерии		Строма шейки мат- ки	
	МСС, см/с	ИР	МСС, см/с	ИР	МСС, см/с	ИР
IB2	55,7±5,7	0,76±0,05	56,4±4,0	0,78±0,06	22,1±2,7	0,56±0,07
IIВ	56,4±5,6	0,77±0,05	57,1±5,8	0,77±0,06	22,0±2,7	0,56±0,06
IIIВ	56,4±5,5	0,78±0,04	57,9±5,3	0,76±0,06	22,3±3,1	0,59±0,06

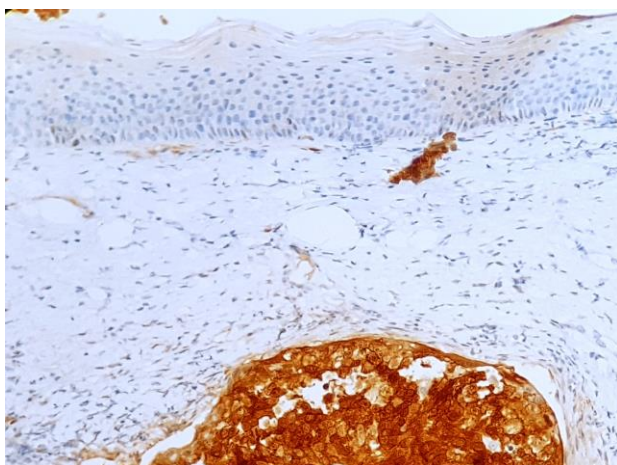
Средняя МСС в восходящих и нисходящих ветвях маточных артерий всех исследованных пациенток составляла $56,4 \pm 9,3$ см/с, индекс резистентности сосудов $0,77 \pm 0,08$. МСС в шейке матки в среднем была $22,4 \pm 5,3$ см/с, ИР – $0,57 \pm 0,10$. Не было выявлено статистически значимых различий данных показателей у пациенток с различными стадиями РШМ, хотя и отмечалась тенденция к снижению ИР и повышению МСС при увеличении стадии заболевания.

Таким образом, высокая скорость кровотока в маточных артериях и внутри опухоли отмечалась у всех исследованных пациенток до начала специального лечения. Это свидетельствует о том, что процессы неоангиогенеза, являясь одними из ключевых механизмов опухолевой прогрессии, к периоду развития местнораспространенного РШМ находятся на этапе сформированного патологического типа ангиоархитектоники с характерными признаками хаотичности, разнонаправленности сосудов и наличия множественных артериовенозных шунтов.

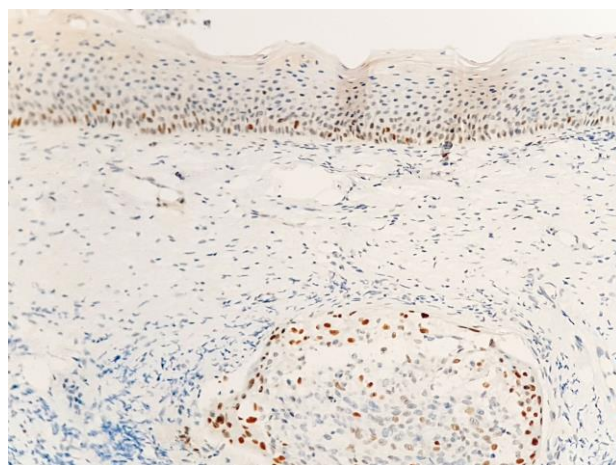
При патоморфологическом исследовании гистотип опухолей во всех случаях соответствовал плоскоклеточному раку. Иммуногистохимическое исследование позволяло определить экспрессию маркеров p16, Ki-67, p53, p63, СЕА, Ki-67 (Рисунок 12). Об иммунофенотипе плоскоклеточного рака свидетельствовала позитивная экспрессия p16 и p63, негативная экспрессия СЕА, а также высокий пролиферативный индекс (Ki-67 во всех случаях более 50%).



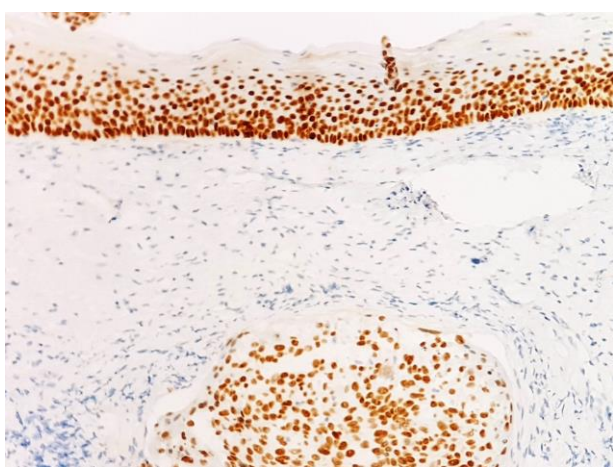
А. Окраска гематоксилином и эози- Б. Экспрессия Ki-67
ном.



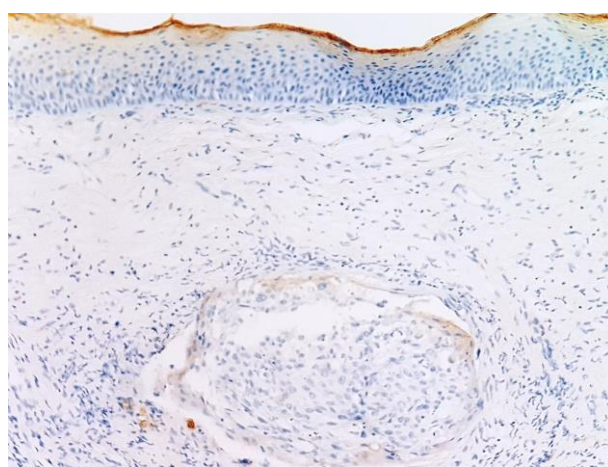
В. Экспрессия p16



Г. Экспрессия p53



Д. Экспрессия p63



Е. Экспрессия СЕА.

Рисунок 12 – Гистопатологические и иммуногистохимические характеристики плоскоклеточного неороговевающего РШМ

2.3. Лечение больных

Больным основной группы проводили комплексное лечение, включающее неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. В зависимости от способа проведения неoadъювантной химиотерапии были выделены три подгруппы.

Подгруппа 1: 106 пациенток, которым лекарственное лечение было проведено с использованием двух курсов внутривенной инфузии цитостатиков.

Подгруппа 2: 67 больных, которым был проведен один курс неoadъювантной химиотерапии с применением комбинации внутривенного и

рентгенангиохирургического внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

Подгруппа 3: 36 пациенток, которым провели 2 курса химиотерапии, первый из которых заключался в системной инфузии цитостатиков, второй – комбинации внутривенного и рентгенангиохирургического внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

Распределение исследованных пациенток с различными стадиями РШМ на подгруппы в зависимости от способа проведения неоадьювантной химиотерапии показано в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение исследованных пациенток на подгруппы по стадиям РШМ

Стадия РШМ	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Подгруппа 3		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IB2	12	11,3	17	25,4	5	13,9	34	16,3
IIВ	66	62,3	34	50,8	21	58,3	121	57,9
IIIВ	28	26,4	16	23,9	10	27,8	54	25,8
Всего	106	100	67	100	36	100	209	100

Пациенткам первой подгруппы проводили два курса химиотерапии. Введение цитостатиков осуществляли последовательно в течение одного дня. На фоне стандартной премедикации, включающей в себя дексаметазон 20 мг внутримышечно за 12 и 6 часов, блокатор H1-гистаминовых рецепторов (димедрол) внутривенно за 30 минут, блокатор H2-гистаминовых рецепторов (квamatел, зантак) за 30 минут до введения цитостатиков, внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м². Затем, после гидратации 0,9% раствором NaCl в дозе 400 мл, внутривенно капельно вводили препарат карбоплатин (AUC6). Дозировку рассчитывали по формуле Кальверта: AUC x (КК + 25), где КК - это клиренс креатинина. Формула расчета клиренса креатинина (по Cockcroft&Gault, 1978):

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{K \times (140 - \text{возраст}) \times (\text{вес в кг})}{\text{Креатинин сыворотки крови в микромолях}}$$

$$K=1,05$$

Повторный курс химиотерапии проводили по аналогичной схеме через 21 день.

Вторую подгруппу составили пациентки, большинство из которых отмечали различной интенсивности кровянистые выделения из половых путей. После проведения гемостатических и корригирующих мероприятий им проводили один курс химиотерапии по следующей схеме: первый день – внутривенная инфузия паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина в дозировке ½ AUC 6 на фоне стандартной премедикации и применения антиэметиков. Второй день – внутриартериальное введение карбоплатина в дозировке ½ AUC 6 в сочетании с эмболизацией маточных артерий.

Манипуляцию проводили под спинально-эпидуральной анестезией в рентген-операционном отделении лучевой диагностики. После пункции правой бедренной артерии по методике Сельдингера катетер устанавливали над бифуркацией брюшной аорты под рентгенографическим контролем. Выполняли серию тазовых артериограмм, после изучения анатомии сосудов осуществляли катетеризацию последовательно левой, а затем – правой маточной артерии, в которые вводили болюсно карбоплатин в общей дозировке ½ AUC-6, после чего осуществляли эмболизацию указанных сосудов эмболами PVA 100 мкм. Непосредственно после завершения процедуры выполняли контрольную ангиографию.

Третья подгруппа – 36 пациенток, которым проводили два курса химиотерапии. Первый курс заключался во внутривенной инфузии цитостатиков. После стандартной премедикации и введения антиэметиков внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м². Затем – внутривенно капельно – карбоплатин в дозе AUC6. Повторный курс химиотерапии проводили через 21 день по следующей схеме: в первый день осуществляли внутривенную инфузию паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина в дозировке ½ AUC 6 на фоне

стандартной премедикации и применения антиэметиков. Второй день – внутриаартериальное введение карбоплатина в дозировке $\frac{1}{2}$ AUC 6 в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

Выраженность побочных реакций химиотерапии определяли с использованием критериев выявления осложнений и оценки степени их тяжести, разработанными Национальным институтом рака США (СТСАЕ версии 4.0). При этом шкалу из 5 степеней тяжести побочных эффектов лечения использовали для оценки анемии, нейтропении, болевого синдрома, тошноты, рвоты [275].

Оценку эффективности химиотерапии осуществляли через 2 недели после ее проведения. Основным критерием ответа опухоли на введение цитостатиков считали изменение объема новообразования шейки матки, определенного по данным клинического обследования, УЗИ и МРТ.

Использовали критерии эффективности химиотерапии системы RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [278], включающие в себя четыре степени ответа опухоли:

- 1) «полная регрессия» – исчезновение всех поражений;
- 2) «частичная регрессия» – большее или равное 30% уменьшение размеров опухоли шейки матки и отсутствие прогрессирования других очагов;
- 3) «прогрессирование заболевания» – большее или равное 20% увеличение размеров опухоли шейки матки или появление новых поражений;
- 4) «отсутствие изменений» – при изменении размеров опухоли, не отвечающим критериям «частичная регрессия» и «прогрессирование заболевания».

Было выявлено, что при внутриаартериальной химиотерапии максимальный эффект достигался после одного курса введения цитостатиков, поэтому от второго курса решено было воздержаться, при появлении условий пациенткам проводили радикальные хирургические вмешательства.

Достижением резектабельности процесса считали ситуации, когда объем опухолевого очага после лечения становился менее 50 см³. При отсутствии условий для операций вторым этапом лечения больным проводилась

химиолучевая терапия по радикальной программе до индивидуально запланированных дозировок.

Второй раздел работы посвящен изучению результатов радикальных операций у исследованных больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии. Нами были прооперированы 192 пациентки. Изучали характеристики и гистопатологические результаты операций, произведенных с использованием различных доступов. Прооперированные пациентки разделены на две подгруппы. Первую составили 137 больных, которым расширенные экстирпации матки были выполнены с использованием лапаротомного доступа, вторую – 55 пациенток, оперированных с применением лапароскопии.

Операции выполняли в объеме расширенных экстирпаций матки III типа по классификации River M.S. с соавт. [216] или тип C2 по классификации Quelreu-Morrow [219].

В группе больных, оперированных с использованием эндовидеохирургической техники, применяли оптическое оборудование фирмы Karl Storz®. Использовали электрохирургическую модульную станцию, стандартный набор манипуляторов – биполярный коагуляционный мягкий зажим, захватывающие щипцы, лапароскопический монополярный крючок, ножницы, иглодержатели, ультразвуковой скальпель.

Лапароскопические операции выполняли по стандартной методике. С помощью установленной в области пупка иглы Вереша создавали карбоксиперитонеум с давлением 12 – 15 мм рт. ст.

Затем в околопупочной области устанавливали 10 мм троакар для 30-градусной оптической системы. В правой, левой подвздошных и надлобковой областях размещали 5 мм троакары для манипуляторов. После тщательной ревизии органов брюшной полости и малого таза второй ассистент устанавливал маточный манипулятор CLERMONT-FERRAND. Операционный стол переводили в положение Тренделенбурга с максимально возможным углом наклона, определявшимся общим состоянием больной.

У пациенток с предполагаемым спаечным процессом в брюшной полости производили минилапаротомию и установку троакара по Hassen.

В подгруппе лапаротомных операций использовали продольный разрез брюшной стенки от лона и на 2-3 см выше пупка, а при необходимости выполнения поясничной лимфаденэктомии – до уровня мечевидного отростка грудины [8].

Основные этапы операций не различались у больных, оперированных с применением лапароскопической техники и лапаротомии. Диссекцию пространств таза начинали с тазовой лимфаденэктомии 2-го типа по классификации Cibula D. и соавт. [220] Одним блоком удаляли общие и наружные подвздошные, а также запираательные группы лимфатических узлов. При выявлении макрометастазов в лимфоузлах таза объем лимфаденэктомии расширяли до уровня почечных артерий ($n = 14$). Верхней границей тазовых лимфоузлов считали клетчатку на уровне бифуркации общей подвздошной артерии. При выявлении метастазов в клетчатке ниже указанного уровня стадию заболевания определяли по классификации pTNM, используя символ N1. Метастатически измененные лимфоузлы выше бифуркации общих подвздошных сосудов свидетельствовали о РШМ с литерой M1 (pTNM).

Следующим этапом производили широкое раскрытие пузырно-влагалищного, ректовагинального, паравезикальных и параректальных пространств малого таза, выделение мочеточников, после чего пересекали передний, латеральный и задний параметрии у стенок таза. Препарат отсекали с захватом верхних 1/3 или 2/3 влагалищной трубки.

Клетчаточное и соединительнотканное содержимое малого таза (пузырно-маточные связки, паракольпий, латеральный параметрий, крестцово-маточные связки) удаляли единым блоком с маткой и верхней третью влагалища.

В конце диссекции были видны следующие анатомические структуры: 1) большая поясничная и запираательная мышцы

2) мышца, поднимающая задний проход

3) латеральные и передняя стенки прямой кишки

- 4) тазовая поверхность крестца до тазового дна
- 5) дугообразная линия
- 6) сеть париетальных ветвей внутренних подвздошных сосудов
- 7) медиальная поверхность внутренней подвздошной вены
- 8) полностью мобилизованные стенка мочевого пузыря и впадающие в него мочеточники [8; 82].

В различных группах пациенток анализировали длительность операций, объем кровопотери, количество удаленных лимфоузлов, наличие метастазов в лимфоузлах, длины удаленных влагалищных «манжет» и параметриев, строение тканей по краям резекции. Проводили сравнительную оценку интра- и послеоперационных осложнений.

После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы риска по развитию прогрессирования заболевания с использованием критериев RUSSCO [27; 28]. Согласно этим рекомендациям, к группе высокого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом анализе выявляли опухолевые клетки в лимфатических узлах, параметриях или краях резекции операционных препаратов. В группу промежуточного риска включали больных, у которых наблюдались два фактора из следующих: размер первичной опухоли более 4 см, инвазия более 1/3 стромы шейки матки, метастазы в лимфатических и кровеносных сосудах. К группе низкого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом исследовании перечисленные выше факторы не выявлялись или выявлялся только один из них.

Пациенткам, относившимся к группам высокого и промежуточного рисков, проводили адъювантную химиолучевую терапию, в группе низкого риска осуществляли динамическое наблюдение (Рисунок 13).

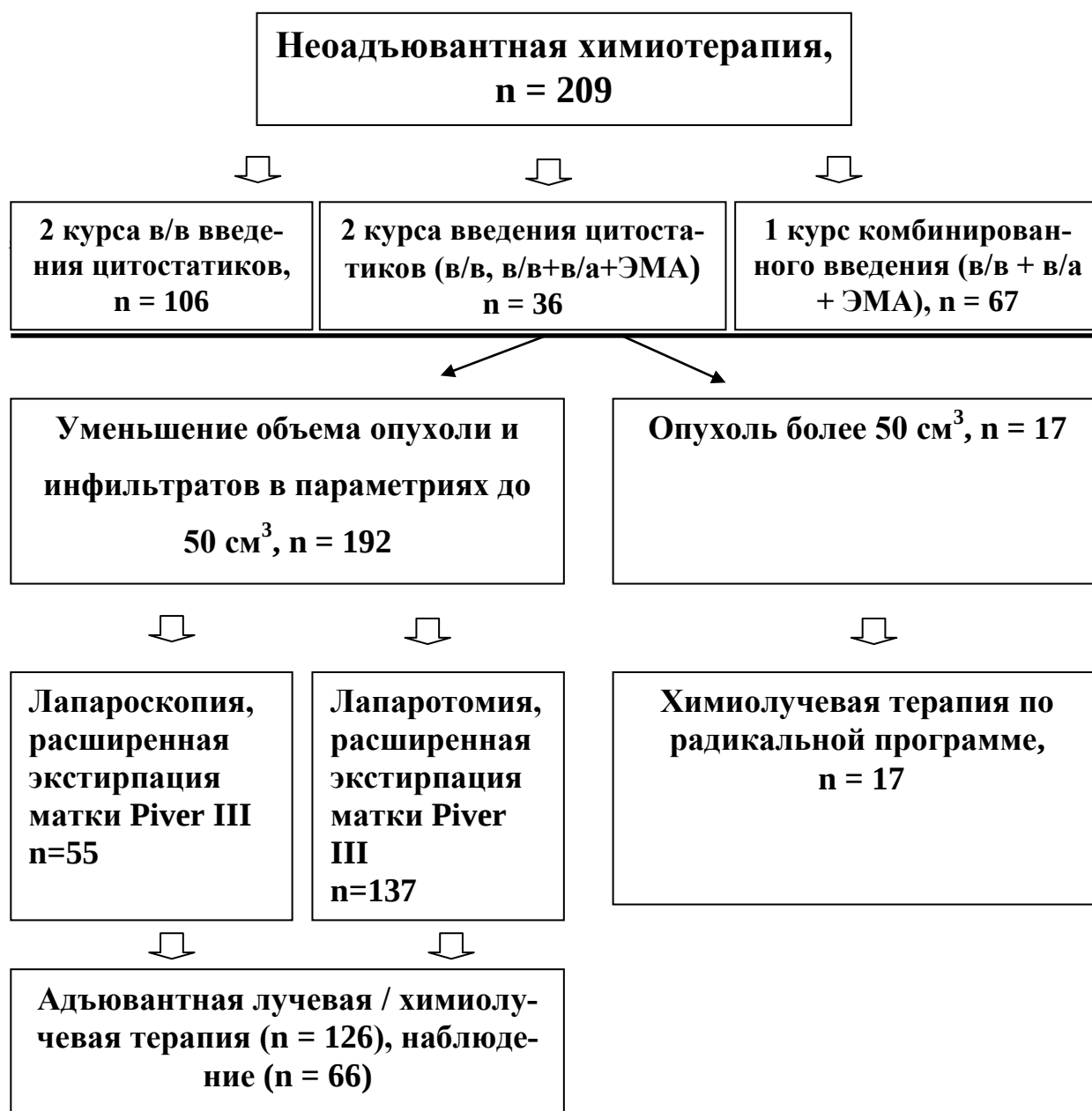


Рисунок 13 – Схема лечения основной группы больных РШМ

99 пациенткам группы сравнения проводилась сочетанная лучевая терапия. На первом – дистанционном – этапе в клинический терапевтический объем (CTV) всей области таза, РОД 1,8 - 2Гр, на втором – сочетанном – ДЛТ РОД 2 -2,4Гр проводилась только на область тазовых (обтураторных, пресакральных, наружных, внутренних, общих подвздошных) лимфатических узлов в соответствии с первичной распространенностью опухоли, СОД 44 - 48Гр, а первичный очаг - матка - облучался только контактно, на брахитерапевтических аппаратах «АГАТ-ВУ» (Россия) и «Микроселектрон НОК» (Голландия)

источниками Со и 1г высокой мощности, с режимами фракционирования 5 - 6Гр 2 раза в неделю до СОДэкв 40 - 50Гр в точке А или по терапевтическому изодозному контуру, соответствовавшему HR-CTV.

Таким образом, всем больным было проведено комплексное обследование с использованием общеклинических, лабораторных и лучевых методов диагностики. Были изучены данные записей историй болезни пациенток, отражающие показатели клинико-лабораторного обследования больных, протоколов операций, протоколов химиотерапии, УЗИ, МРТ, описания операционных макропрепаратов, гистологических заключений, результатов иммуногистохимического исследования. Данные амбулаторных карт исследовали с целью изучения отдаленных результатов проведенного лечения. Была создана база данных, включающая следующие основные признаки:

1. общее состояние пациенток
2. жалобы при обращении
3. клинические характеристики распространенности опухолевого процесса – объем опухоли вместе с параметральными инфильтратами
4. характеристики распространенности опухолевого процесса, полученные при использовании УЗИ, МРТ (объем опухоли, инфильтрация структур параметриев, метастазы в лимфоузлах, показатели кровотока) до начала лечения, а также во время проведения химиотерапии
5. осложнения при введении противоопухолевых лекарственных препаратов
6. характеристики радикальных операций, выполненных с применением различных хирургических доступов – продолжительность, кровопотеря, осложнения
7. гистопатологические характеристики удаленных препаратов – границы резекции, количество удаленных лимфоузлов, длины отсеченных параметриев, влагалищных «манжет», степень патоморфоза ткани опухоли, ее гисто- и иммунофенотип
8. проведение адъювантной лучевой терапии, время до ее начала

9. отдаленные результаты наблюдения – общая и безрецидивная выживаемость пациенток.

2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка включала выборку и группировку данных, оценку параметров распределений и репрезентативности выборок; вычисление относительных и средних величин, их ошибок и дисперсий.

Для сравнительной характеристики полученных величин вычисляли среднее арифметическое (M), а также стандартное отклонение (SD), результат представляли в формате $M \pm SD$. Статистический анализ проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 copyright © StatSoft.

Определение достоверности различий величин проводили по критерию Стьюдента, при этом разность считалась достоверной при $t \geq 2$, что соответствовало вероятности безошибочного прогноза 95% и более или уровню значимости $p < 0,05$.

С целью оценки взаимосвязи показателей объема шейки матки, полученных с применением различных методов исследования, проводили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена (r непараметрический метод) и последующим установлением его значимости по критерию t . Формула расчета коэффициента корреляции Спирмена системы случайных величин X и Y :

$$r = \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}.$$

Каждому показателю X и Y приравнивался определённый ранг. На основе формирования рангов рассчитывали разность и вычисляли коэффициент, n – число наблюдений. Пороговой величиной α -ошибки (уровень значимости p) считали 0,05 (95% уровень значимости).

Показатели выживаемости рассчитывали с применением метода Каплана-Мейера. За общую выживаемость принимали период от даты начала лечения до

смерти пациентки (или даты последнего контакта с ней), смерть учитывали только от онкологического заболевания. Безрецидивной выживаемостью считали период от даты начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания. Достоверность различий выживаемости в группах рассчитывали по log-rank test.

ГЛАВА 3. НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ СТАДИЙ IB2 – IIIB, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

За последние несколько десятилетий проведено множество исследований, указывающих на значительную эффективность комплексного лечения пациенток с местнораспространенным РШМ при использовании неоадьювантной химиотерапии и последующих радикальных операций. Известно, что применение такого подхода позволяет на первом этапе лечения оказывать цитостатическое воздействие на опухолевый очаг и зоны его возможной диссеминации. В результате происходит уменьшение размеров новообразований с парацервикальными инфильтратами, снижение частоты появления лимфогенных и гематогенных метастазов, что позволяет достигать резектабельности опухолевого процесса у таких пациенток.

В данной главе представлены ближайшие результаты первого этапа лечения 209 больных РШМ, которым проведена неоадьювантная химиотерапия с применением паклитаксела и препаратов платины, даны характеристики современных лучевых методов исследования у таких пациенток.

Исследованные больные были разделены на три подгруппы в зависимости от способа проведения неоадьювантной химиотерапии. Показателем эффективности воздействия цитостатиков считали динамику размеров опухоли с ее инфильтратами. Определение эффективности воздействия цитостатиков осуществляли через 14 дней после окончания их введения. Использовали клиническое исследование, МРТ и УЗИ, полученные данные сравнивали между собой и, в последующем, с результатами патоморфологического исследования операционного материала.

Оценивали переносимость, количество побочных эффектов противоопухолевых препаратов, изучали диагностическую ценность различных методов обследования пациенток при формировании тактики дальнейшего ведения.

3.1. Переносимость химиотерапии, побочные эффекты

При использовании цитостатиков одной из сложных проблем является их системная токсичность, связанная с неизбирательным действием на опухолевые и на здоровые клетки организма. Возникающие осложнения химиотерапии могут существенно ухудшать качество жизни пациенток, а ранняя профилактика и коррекция побочных эффектов являются обязательным условием адекватного лечения больных.

В нашем исследовании проведено 248 курсов системной химиотерапии, а также 103 курса – комбинированной химиотерапии с в/в введением паклитаксела и карбоплатина с добавлением локальной внутриартериальной инфузии и эмболизацией сосудов опухоли.

Проведение химиотерапии сопровождалось стандартной премедикацией и введением антиэметогенных препаратов. Во всех исследованных группах пациенток отмечена удовлетворительная переносимость лекарственной терапии, общее состояние пациенток по шкале ECOG на фоне лечения не снижалось менее, чем на 1 балл, проявление побочных явлений цитостатиков по шкале токсичности CTCAE не превышало второй степени.

Проявления гастроинтестинальной токсичности отмечали у 135 пациенток, пролеченных с использованием только внутривенного введения цитостатиков (95,1%). Из них тошнота I степени по шкале токсичности CTC отмечена у 97 больных (68,3%), II – у 38 (26,8%). Рвота I степени отмечена у 17 пациенток (12,0%), II степени – в 1 случае (0,7%). В подгруппах больных, получивших внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию артерий опухоли, проявления гастроинтестинальной токсичности были отмечены у 50 (74,6%). Тошнота I степени наблюдалась у 39 пациенток (58,2%), II степени – у 11 (16,4%). У 3х пациенток всех подгрупп была отмечена рвота 1 степени (1,5%). Тошноты и рвоты III – IV степени среди исследованных пациенток обеих групп мы не наблюдали.

При анализе гематологической токсичности у исследованных пациенток отмечались анемия, нейтропения и тромбоцитопения.

Исходная анемия была у 51 исследованной больной РШМ обеих исследованных групп (24,4%). При необходимости пациенткам проводили специальное гемостимулирующее лечение, к моменту начала химиотерапии уровень гемоглобина составлял не менее 100 г/л.

Нейтропения I степени (не ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$) установлена в 18 случаях у пациенток в группе внутривенного введения цитостатиков (12,7%) и у 7 больных после внутриартериального введения (10,5%). Уровень нейтрофилов восстанавливался без применения гемостимулирующей терапии во всех случаях. Контроль анализа крови осуществляли через 5 дней после введения цитостатиков, при выявлении признаков нейтропении назначали соответствующие препараты, что позволяло выполнять запланированное лечение без нарушения сроков и объемов.

Тромбоцитопения I степени установлена у 10 (7,0%) пациенток, которым проводилось только внутривенное введение цитостатиков, уровень тромбоцитов ниже $90 \times 10^9/\text{л}$ не отмечался, проведение специфической терапии не требовалось. Среди пациенток, подвергнутых внутриартериальной химиотерапии, тромбоцитопения не наблюдалась.

Нефротоксичность проявлялась в виде некоторого повышения уровня креатинина крови. У 18 (12,6%) пациенток, которым производилось только внутривенное введение химиопрепаратов, и у 6 больных (9,0%) из группы внутриартериальной химиотерапии уровень креатинина повышался до 120 ммоль/л. Указанные изменения купировались без проведения специального лечения.

Таким образом, введение противоопухолевых препаратов до индивидуально запланированных дозировок проведено всем больным РШМ. В целом переносимость лечения была хорошей, отмечено несколько меньшее количество проявлений гастроинтестинальной и гематологической токсичности при

внутриартериальном введении химиопрепаратов, однако статистически достоверных различий выявлено не было (Таблица 13).

Таблица 13 – Побочные эффекты химиотерапии

Сте- пень ток- сично- сти	1 и 3 под- группы основной группы		2 под- группа основной группы		Степень токсично- сти	1 и 3 под- группы ос- новной группы		2 подгруппа основной группы	
	п	%	п	%		п	%	п	%
	Тошнота					Рвота			
0	7	4,9	17	25,4	0	140	98,6	66	98,5
1	97	68,3	39	58,2	1	2	1,4	1	1,5
2	38	26,8	11	16,4	2	-	-	-	-
	Нейтропения					Тромбоцитопения			
0	124	87,3	60	89,6	0	132	93,0	67	100,0
1	18	12,7	7	10,5	1	10	7,0	0	0

3.2. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии при внутривенном введении цитостатиков (первая подгруппа основной группы больных)

Два курса химиотерапии с внутривенной инфузией противоопухолевых лекарственных препаратов проведены 106 пациенткам. Распределение их по стадиям показано в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение по стадиям больных РШМ, которым химиотерапию проводили с использованием внутривенной инфузией цитостатиков (первая подгруппа основной группы пациенток)

Стадия РШМ	IB2		IIB		IIIB		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Количество пациенток	12	11,3	66	62,3	28	26,4	106	100

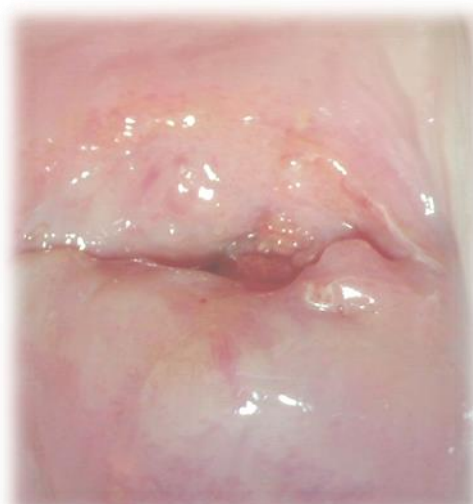
При исследовании эффективности лечения в данной группе больных были получены следующие результаты.

Клиническое исследование

Среди больных РШМ стадии IB2 после неoadьювантной химиотерапии по результатам клинического обследования выявлено уменьшение размеров опухолей в среднем на 54,0% (показатели до начала лечения $46,5 \pm 19,4 \text{ см}^3$, после первого курса химиотерапии – $31,2 \pm 8,3 \text{ см}^3$, после второго – $21,4 \pm 4,8 \text{ см}^3$). При РШМ стадии IIB разница объемов опухолей составила 48,9% (до начала лечения $61,8 \pm 27,8 \text{ см}^3$, после первого курса химиотерапии – $36,6 \pm 18,9 \text{ см}^3$, после второго – $31,6 \pm 16,7 \text{ см}^3$). При IIIB стадии РШМ размеры новообразования с инфильтратами уменьшились в среднем на 46,1% (до начала лечения $70,5 \pm 23,6 \text{ см}^3$, после первого курса химиотерапии – $44,2 \pm 19,5 \text{ см}^3$, после второго – $38,0 \pm 16,6 \text{ см}^3$) (Рисунок 14).



а) До начала химиотерапии



б) Эта же пациентка после двух курсов неoadьювантной химиотерапии («полная регрессия» RECIST 1.1)

Рисунок 14 – Данные осмотра больной РШМ стадии IIB

MPT

По данным MPT при IB2 стадии РШМ объем опухоли уменьшался с первичных $36,6 \pm 17,0 \text{ см}^3$ до $22,4 \pm 16,3 \text{ см}^3$ и $19,2 \pm 5,5 \text{ см}^3$ после первого и второго курсов химиотерапии, соответственно. Разница в среднем составила 47,5%. При РШМ IIB стадии объем опухолевой ткани после первого курса химиотерапии со-

ставил $39,8 \pm 18,7 \text{ см}^3$, после второго – $34,1 \pm 16,6 \text{ см}^3$ (до начала лечения – $64,9 \pm 19,9 \text{ см}^3$, разница 47,5%). У больных РШМ стадии IIВ данный показатель, до начала лечения составляя $72,3 \pm 23,6 \text{ см}^3$, оказался $44,3 \pm 20,2 \text{ см}^3$, и $38,3 \pm 17,0 \text{ см}^3$ после первого и второго курсов химиотерапии, соответственно. Разница составила 76,5%.

УЗИ

По данным УЗИ в В-режиме определяли динамику размеров, эхоструктуры, формы, четкости и ровности контуров новообразования. После двух курсов химиотерапии отмечали появление четких ровных границ шейки матки у 15 больных РШМ стадии IV2 (88,2%), 64 больных РШМ стадии IIВ (73,5%) и 8 пациенток с IIВ стадией заболевания (21,1%). Структура опухоли в большинстве случаев оставалась неоднородной гипозоногенной, объем новообразований уменьшался в среднем на 51,7%, 53,0% и 55,5% при РШМ стадий IV2, IIВ и IIВ, соответственно (Рисунки 15, 16).

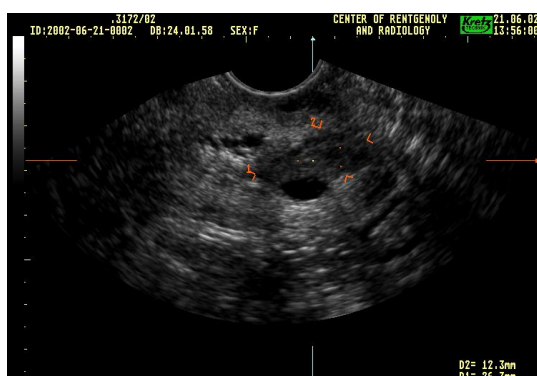


а) до начала лечения



б) после химиотерапии

Рисунок 15 – Эхограмма малого таза больной РШМ стадии IIВ



а) до начала лечения



б) после химиотерапии

Рисунок 16. – Эхограмма малого таза больной РШМ стадии IV2

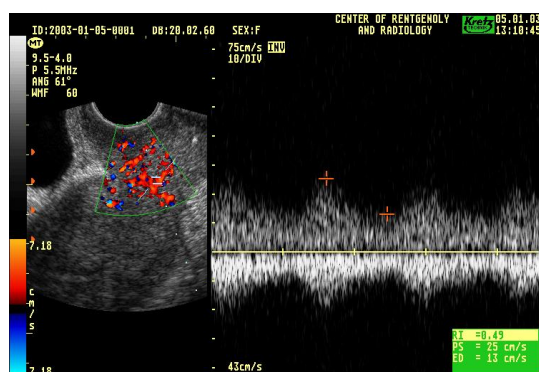
Сравнительный анализ показателей объемов опухоли шейки матки, полученных с применением клинических методов, УЗИ и МРТ у первой подгруппы основной группы пациенток, представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели объемов шейки матки у первой подгруппы основной группы пациенток

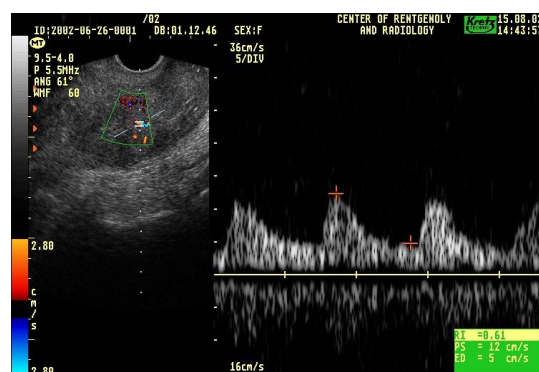
Объем опухоли	До начала лечения, см³	После химиотерапии, см³	Разница, %
РШМ стадии IB2			
Клиническое исследование	46,5±19,4	21,4±4,8	54,0%
МРТ	36,6±17,0	19,2±5,5	47,5%
УЗИ	39,3±26,3	19,0±5,7	51,7%
РШМ стадии IIB			
Клиническое исследование	61,8±27,8	31,8±17,2	48,5 %
МРТ	64,9±19,9	39,8±18,7	47,0%
УЗИ	64,0±24,7	30,1±15,6	53,0%
РШМ стадии IIIB			
Клиническое исследование	70,5±23,6	38,0±16,6	46,1 %
МРТ	72,3±23,6	39,6±16,9	45,2 %
УЗИ	70,7±24,9	31,5±11,9	55,5%

Исследование особенностей кровотока показало выраженное уменьшение количества цветовых локусов в случаях полного или частичного терапевтического ответа опухоли на цитостатики. У больных РШМ, у которых ответ на химиотерапию расценивался как «отсутствие изменений», показатели внутрисосудистого кровотока оставались на прежнем уровне. При спектральной доплерографии было выявлено, что при РШМ стадии IB2 средняя МСС в восходящих ветвях маточных артерий после 1 курса составила 47,1±6,5 см/с, после двух курсов химиотерапии – 39,9±6,7 см/с. Это оказалось достоверно ниже аналогичного показателя до начала лечения ($p<0,005$). ИР после первого и второго

курсов химиотерапии составлял $0,78 \pm 0,05$ и $0,82 \pm 0,04$, соответственно, различия с показателем до начала химиотерапии также статистически достоверны ($0,77 \pm 0,08$). В нисходящих ветвях маточных артерий МСС составила $44,7 \pm 5,8$ см/с и $36,5 \pm 3,3$ см/с, ИР – $0,76 \pm 0,01$, $0,83 \pm 0,05$ после первого и второго курсов химиотерапии, соответственно, что статистически достоверно отличалось от показателей до начала лечения ($p < 0,005$). Исследование параметров кровотока в опухоли шейки матки показало следующее: МСС составила $17,7 \pm 5,7$ и $14,8 \pm 7,4$ см/с, ИР – $0,63 \pm 0,04$ и $0,69 \pm 0,06$ после первого и второго курсов химиотерапии, соответственно, отмечались статистически достоверные различия данных показателей с таковыми до начала лечения пациенток (Рисунок 17, Таблица 16).



а) до начала лечения



б) после химиотерапии

Рисунок 17 – Спектральная доплерограмма малого таза больной РШМ стадии IB2

Таблица 16 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IB2 первой подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После первого курса	После второго курса	P*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	$55,7 \pm 5,7$	$47,1 \pm 6,5$	$39,9 \pm 6,7$	$<0,005$
	ИР	$0,76 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,04$	$<0,005$
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	$56,4 \pm 4,0$	$44,7 \pm 5,8$	$36,5 \pm 3,3$	$<0,005$
	ИР	$0,80 \pm 0,08$	$0,76 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,05$	$<0,005$

Строма шейки матки	МСС, см/с	22,1±2,7	17,7±5,7	14,8±7,4	<0,005
	ИР	0,56±0,07	0,63±0,04	0,69±0,06	<0,005

*Р – достоверность различий показателе й до начала лечения и после проведения неoadьювантной химиотерапии

У больных РШМ стадий IIВ и IIIВ отмечалась сходная динамика показателей. Так, после второго курса химиотерапии средняя МСС в восходящих ветвях маточных артерий составила 38,6±5,6 и 39,5±5,7 см/с, ИР – 0,81±0,04 и 0,81±0,03 при IIВ и IIIВ стадиях, соответственно. В нисходящих ветвях маточных артерий МСС составила 35,5±8,4 и 40,1± 5,5 см/с, ИР – 0,80±0,05 и 0,79± 0,04 при IIВ и IIIВ стадиях РШМ, соответственно. МСС в шейке матки составила 15,0±6,4 и 16,5±4,8 см/с, ИР – 0,70±0,06 и 0,72±0,05 у больных РШМ IIВ и IIIВ стадий, соответственно. Различия с аналогичными показателями до начала химиотерапии носили статистически достоверный характер ($p<0,005$) (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IIВ первой подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После первого курса	После второго курса	Р*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	56,4±5,6	45,4±7,2	38,6±5,6	<0,005
	ИР	0,77±0,05	0,78±0,01	0,81±0,04	<0,005
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	57,1±5,8	47,1±6,5	35,5±8,4	<0,005
	ИР	0,77±0,06	0,79±0,01	0,80±0,05	<0,005
Строма шейки матки	МСС, см/с	22,0±2,7	19,1±8,9	15,0±6,4	<0,005
	ИР	0,56±0,06	0,67± 0,03	0,70±0,06	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения неoadьювантной химиотерапии

Таблица 18 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IIВ первой подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После первого курса	После второго курса	P*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	56,4±5,5	47,8±9,6	39,5±5,7	<0,005
	ИР	0,78±0,04	0,80±0,04	0,81±0,03	<0,005
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	57,9±5,3	45,4±5,9	40,1±5,5	<0,005
	ИР	0,76±0,06	0,78±0,05	0,79±0,04	<0,005
Строма шейки матки	МСС, см/с	22,3±3,1	19,8±6,6	16,5±4,8	<0,005
	ИР	0,59±0,06	0,67±0,03	0,72±0,05	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения неoadъювантной химиотерапии

Определение степени ответа опухоли проводили с использованием классификации RECIST 1.1. В целом по группе «полная регрессия» была достигнута у 6 пациенток (5,7%), «частичная» - у 89 (84,0%), «отсутствие изменений» - у 11 (10,4%). При IB2 стадии РШМ «полная регрессия» была достигнута у 2 пациенток (16,7%), «частичная» – у 9 (75,0%), «отсутствие изменений» – в 1 случае (8,3%). У пациенток с IIВ стадией заболевания «полная регрессия» отмечена у 4 пациенток (6,1%), «частичная» – у 56 (84,9%), «отсутствие изменений» – в 6 случаях (9,1%). При РШМ стадии IIВ «частичная регрессия» и «отсутствие изменений» наблюдались в 24 (85,7%) и 4 (14,3%) случаев, соответственно. «Прогрессирования заболевания» на фоне неoadъювантной химиотерапии мы не наблюдали.

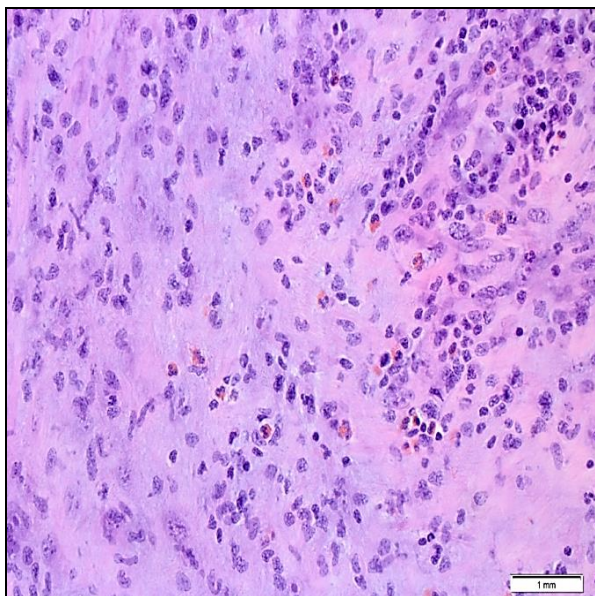
Динамика характеристик опухоли, полученных с использованием УЗИ и МРТ, соответствовала таковой, определенной при клиническом обследовании. Так, при полном или частичном ответе на лекарственное воздействие отмечалось выраженное изменение как морфометрических показателей новообразования

(объем, границы), так и его функциональных характеристик (показателей кровотока в маточных артериях и строме опухоли). В случаях, когда ответ опухоли расценивался как «отсутствие изменений» (RECIST 1.1), динамика характеристик новообразования оказалась минимальной или не отмечалась вовсе.

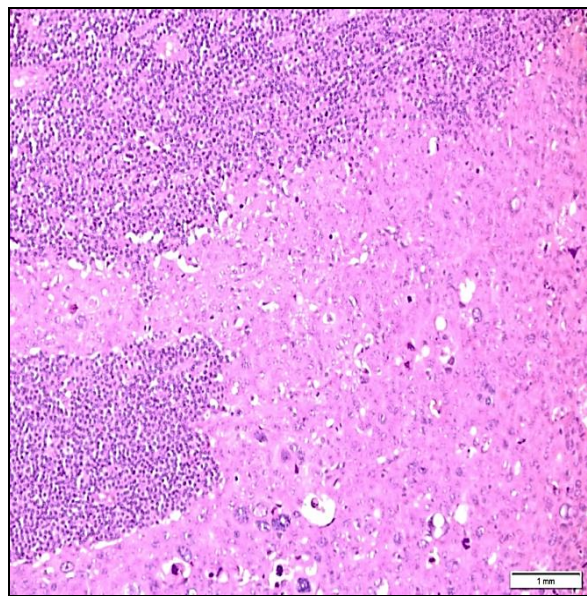
Радикальные операции в данной группе были выполнены 101 пациентке (95,3%). При IB2 стадии РШМ были прооперированы все 12 пациенток, при стадии IIB расширенные экстирпации матки были произведены в 64 случаях (97,0%), при IIIB стадии – у 25 больных (89,3%). У всех прооперированных пациенток была произведена оценка лечебного патоморфоза опухолевой ткани, который в большинстве случаев (72,9%) оказался 2 степени и выше, что может свидетельствовать о высокой чувствительности клеток РШМ к используемым химиопрепаратам (Таблица 19, Рисунок 18).

Таблица 19 – Исследование лечебного патоморфоза в опухолевой ткани первой подгруппы основной группы пациенток

Количество больных	Степень лечебного патоморфоза				
	0	1	2	3	4
101	8 (7,9%)	22 (21,8%)	44 (43,6%)	18 (17,8%)	9 (8,9%)



Лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация стромы шейки матки. Опухолевых клеток не обнаружено. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x400. Плазмциты с оранжевой цитоплазмой, лимфоциты – с темно-синим ядром, мелкие.



Плоскоклеточный неороговевающий РШМ с нерезкими признаками лечебного патоморфоза (дистрофический полиморфизм опухолевых клеток, лимфоидная инфильтрация). Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x200. Опухолевый пласт клеток в правой нижней части микрофото.

Рисунок 18 – Фотографии микропрепаратов РШМ после неоадьювантной химиотерапии в первой подгруппе основной группы пациенток

При патоморфологическом исследовании метастазы в регионарных лимфатических узлах встречались у 36 пациенток (35,6%), в параметриях – у 15 (14,9%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристики локо-регионарного распространения опухолевого процесса у первой подгруппы основной группы пациенток

Стадия РШМ	IB2 n = 12	IIВ n = 64	IIIВ n = 25	Всего n = 101
метастазы в лимфатических узлах	3 (25,0%)	22 (34,4%)	11 (44,0%)	36 (35,6%)
поражение параметриев	1 (8,3%)	5 (7,8%)	9 (36,0%)	15 (14,9%)

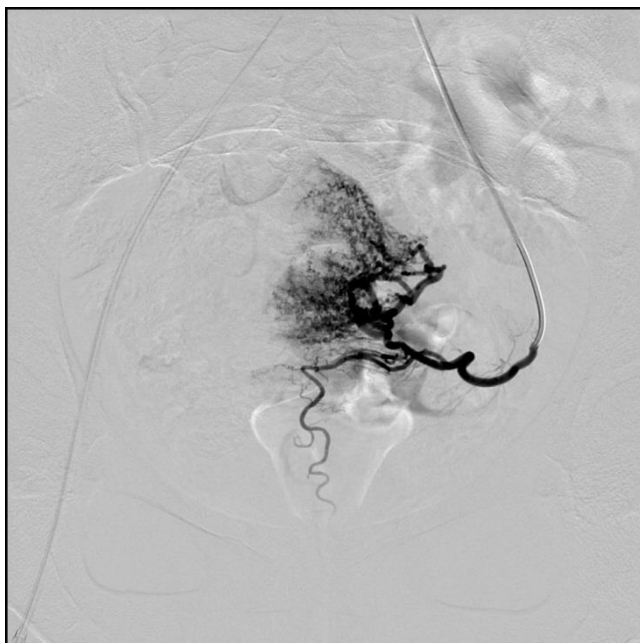
3.3. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии при внутриартериальной инфузии цитостатиков (вторая подгруппа основной группы больных)

Пациенткам второй подгруппы проводили 1 курс неоадьювантной химиотерапии с использованием внутриартериального введения цитостатиков и эмболизации маточных артерий. Распределение их по стадиям было следующим (Таблица 21).

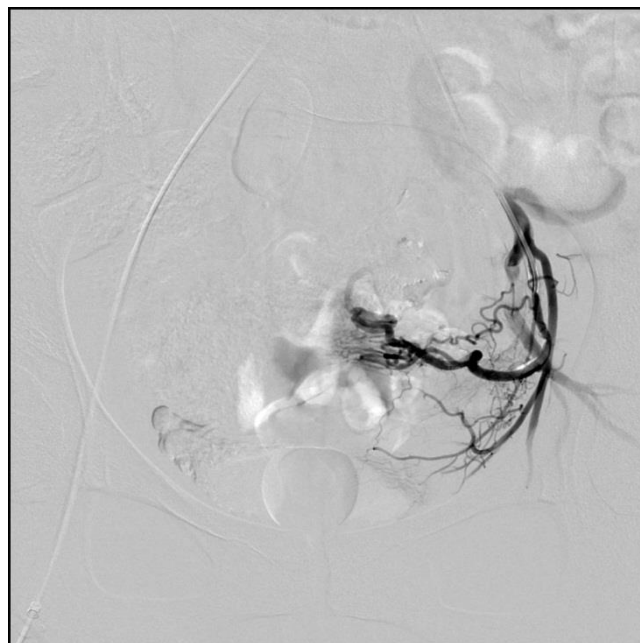
Таблица 21 – Распределение по стадиям второй подгруппы основной группы больных РШМ

Стадия РШМ	IB2		IIB		IIIB		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Количество пациенток	17	25,4	34	50,8	16	23,9	67	100

При проведении рентгенэндоваскулярных вмешательств перед внутриартериальным введением цитостатиков производили ангиографическое исследование. При этом у всех пациенток выявляли патологическую сеть кровеносных сосудов в области шейки матки, свидетельствующую о наличии опухоли, в некоторых случаях определялись патологические сосудистые сети за пределами шейки матки, вероятно, за счет локо-регионарного распространения опухолевого процесса. После введения цитостатиков и эмболизации артерий опухоли наблюдали выраженную редукцию кровотока в данной области (Рисунок 19).



а) исходные данные



б) после введения цитостатиков и эмболов

Рисунок 19 – Ангиограммы больной РШМ стадии IIВ

Определение эффективности лечения осуществляли через 2 недели после проведения курса химиотерапии. При этом были получены следующие результаты.

Клиническое исследование

Физикальное обследование у больных РШМ стадии IB2 показало уменьшение размеров опухоли в среднем на 50,1% ($23,2 \pm 16,6 \text{ см}^3$ после химиотерапии по сравнению с $46,5 \pm 19,4 \text{ см}^3$ до начала лечения). При РШМ стадии IIВ разница объема опухоли составила 43,7% (до начала лечения $61,8 \pm 27,8 \text{ см}^3$, после химиотерапии – $34,8 \pm 18,0 \text{ см}^3$). При IIВ стадии РШМ разница размеров новообразования с инфильтратами оказалась 51,2% (до начала лечения $70,5 \pm 23,6 \text{ см}^3$, после химиотерапии – $34,4 \pm 12,4 \text{ см}^3$).

МРТ

Данные МРТ оказались сходными с результатами клинического обследования, при IB2 стадии РШМ объем опухоли уменьшался с первичных $36,6 \pm 17,0 \text{ см}^3$ до $24,4 \pm 19,7 \text{ см}^3$. Разница в среднем составила 33,3%. При РШМ IIВ стадии объем новообразования после химиотерапии составил $34,1 \pm 16,5 \text{ см}^3$ (до

начала лечения – $64,9 \pm 19,9 \text{ см}^3$, уменьшение на 47,5%). При IIIВ стадии данный показатель уменьшился на 52,1%, оказавшись после курса химиотерапии $34,6 \pm 11,5 \text{ см}^3$ по сравнению с $72,3 \pm 23,6 \text{ см}^3$ до начала лечения.

УЗИ

По данным УЗИ появление четких ровных границ шейки матки отмечено у 15 больных РШМ стадии IB2 (88,2%), 27 больных РШМ стадии IIВ (79,1%) и 4 пациенток с IIIВ стадией заболевания (25,0%). Структура опухоли в большинстве случаев оставалась неоднородной гипозоженной, объем новообразования уменьшался в среднем на 35,6, 48,4 и 44,8% при РШМ стадий IB2, IIВ и IIIВ, соответственно (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели объемов шейки матки у второй подгруппы основной группы пациенток

Объем опухоли	До начала лечения, см^3	После химиотерапии, см^3	Разница, %
РШМ стадии IB2			
Клиническое исследование	$46,5 \pm 19,4$	$23,2 \pm 16,6$	50,1%
МРТ	$36,6 \pm 17,0$	$24,4 \pm 19,7$	33,3%
УЗИ	$39,3 \pm 26,3$	$23,9 \pm 18,4$	39,2%
РШМ стадии IIВ			
Клиническое исследование	$61,8 \pm 27,8$	$32,8 \pm 16,5$	46,9%
МРТ	$64,9 \pm 19,9$	$34,1 \pm 16,5$	47,5%
УЗИ	$64,0 \pm 24,7$	$34,9 \pm 18,0$	45,5%
РШМ стадии IIIВ			
Клиническое исследование	$70,5 \pm 23,6$	$34,5 \pm 12,3$	51,1%
МРТ	$72,3 \pm 23,6$	$34,6 \pm 11,5$	52,1%
УЗИ	$70,7 \pm 24,9$	$39,0 \pm 20,3$	44,8%

На 3-4 день после эмболизации маточных артерий по данным ЦДК и ЭДК у всех пациенток определялось снижение интенсивности кровотока в маточных

артериях и в ткани опухоли. Указанный эффект в большинстве случаев отмечался и при ЭДК, выполненном через 2 недели после химиотерапии (при «полной» или «частичной регрессии» – 58 больных, 86,6%). Если ответ на воздействие цитостатиков расценивался как «отсутствие изменений», интенсивность внутриопухолевого кровотока не изменялась по сравнению с таковой до проведения химиотерапии (9 пациенток, 13,4%).

При спектральной доплерографии у больных РШМ стадии IB2 средняя МСС в восходящих ветвях маточных артерий после химиотерапии составила $38,6 \pm 7,1$ см/с, ИР – $0,81 \pm 0,06$. В нисходящих ветвях МСС оказалась $35,7 \pm 6,4$ см/с, ИР – $0,83 \pm 0,05$, различия с аналогичными показателями до начала химиотерапии статистически достоверны ($p < 0,05$). Кровоток в опухолях шейки матки характеризовался МСС $14,7 \pm 5,3$ см/с, ИР – $0,67 \pm 0,06$. Отмечались статистически достоверные различия данных показателей с таковыми до начала лечения пациенток (Таблица 23).

Таблица 23 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IB2 второй подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После химиотерапии	P*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	$55,7 \pm 5,7$	$38,6 \pm 7,1$	$<0,005$
	ИР	$0,76 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,06$	$<0,005$
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС, см/с	$56,4 \pm 4,0$	$35,7 \pm 6,4$	$<0,005$
	ИР	$0,80 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,04$	$<0,005$
Строма шейки матки	МСС, см/с	$22,1 \pm 2,7$	$14,7 \pm 5,3$	$<0,005$
	ИР	$0,56 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,06$	$<0,005$

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

У больных РШМ стадий IIB и IIIB после химиотерапии средние МСС в восходящих ветвях маточных артерий составила $35,6 \pm 7,4$ и $41,6 \pm 8,6$ см/с, ИР –

0,82±0,03 и 0,80±0,05, соответственно (таблицы 24, 25). В нисходящих ветвях маточных артерий МСС составили 35,7± 7,6 и 38,7± 6,3 см/с, ИР – 0,80±0,04 и 0,78±0,06 при IIВ и IIIВ стадиях РШМ. Различия с аналогичными показателями до начала химиотерапии носили статистически достоверный характер ($p<0,05$). МСС в шейке матки составили 14,3±6,7 и 16,9±5,7 см/с, ИР – 0,68±0,04 и 0,71±0,07 у больных РШМ IIВ и IIIВ стадий, соответственно. Различия с аналогичными показателями до начала химиотерапии носили статистически достоверный характер ($p<0,05$).

Таблица 24 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IIВ второй подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После химиотерапии	Р*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС	56,4±5,6	35,6±7,4	<0,005
	ИР	0,77±0,05	0,82±0,03	<0,005
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС	57,1±5,8	35,7±7,6	<0,005
	ИР	0,77±0,06	0,80±0,04	<0,005
Строма шейки матки	МСС	22,0±2,7	14,3±6,7	<0,005
	ИР	0,56±0,06	0,68±0,04	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

Таблица 25 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IIIВ второй подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После химиотерапии	Р*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС	56,4±5,5	41,6±8,6	<0,005
	ИР	0,78±0,04	0,80±0,05	<0,005
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС	57,9±5,3	38,7±6,3	<0,005
	ИР	0,76±0,06	0,78±0,06	<0,005

Строма шейки матки	МСС	22,3±3,1	16,9±5,7	<0,005
	ИР	0,59±0,06	0,71±0,07	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

Согласно критериям RECIST 1.1 «полная регрессия» достигнута у 4 пациенток данной исследованной группы (6,0%), «частичная» - у 54 (80,6%), «отсутствие изменений» - у 9 (13,4%).

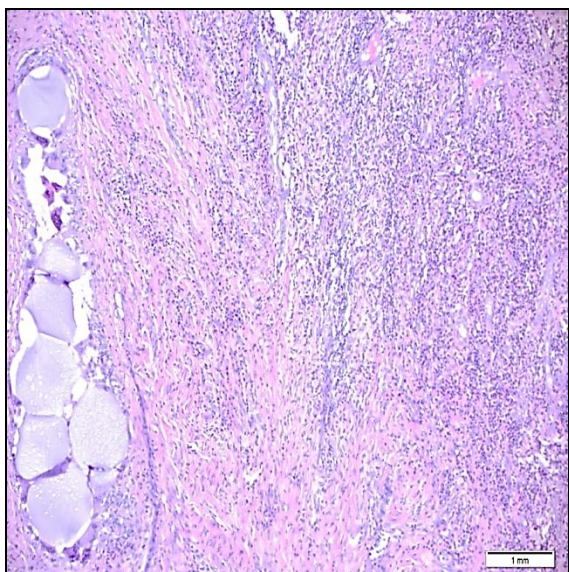
При РШМ стадии IB2 «полную регрессию» отметили у 2 пациенток (11,8%), «частичную» – у 13 (76,5%), «отсутствие изменений» – в 2 случаях (11,8%). При IIВ стадии заболевания «полная регрессия» была достигнута у 2 пациенток (5,9%), «частичная» – у 28 (82,4%), «отсутствие изменений» – в 4 случаях (11,7%). При РШМ стадии IIIВ «полной регрессии» мы не наблюдали, «частичная регрессия» и «отсутствие изменений» отмечались в 13 (81,3%) и 3 (18,7%) случаях, соответственно. «Прогрессирования заболевания» на фоне неoadьювантной химиотерапии мы не наблюдали.

Радикальные операции в данной группе больных были выполнены в 59 случаях (88,1%). При IB2 стадии РШМ были прооперированы все 17 пациенток, при стадии IIВ – 31 больная (91,2%), при IIIВ стадии – 11 (68,8%). Результаты исследования степени патоморфоза опухолевой ткани представлены в таблице 26 и на рисунке 20. В 86,6% наблюдений отмечена 2 степень лечебного патоморфоза и выше.

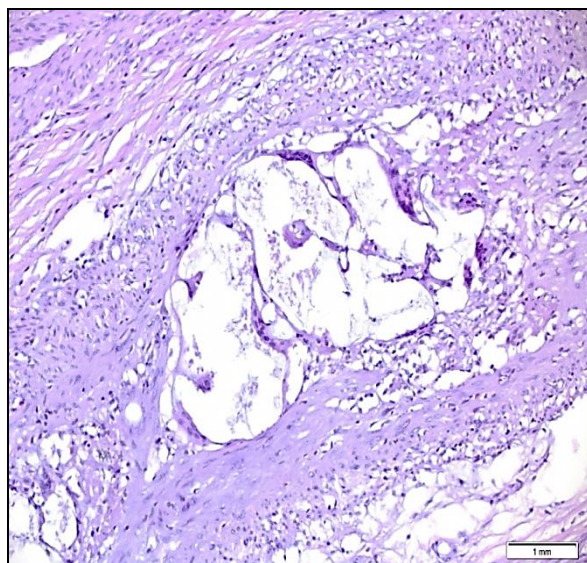
Таблица 26 – Лечебный патоморфоз в опухолевой ткани пациенток второй подгруппы основной группы

Количество больных	Степень лечебного патоморфоза				
	0	1	2	3	4
59	3 (5,1%)	5 (8,5%)	38 (64,3%)	10 (17,0%)	3 (5,1%)

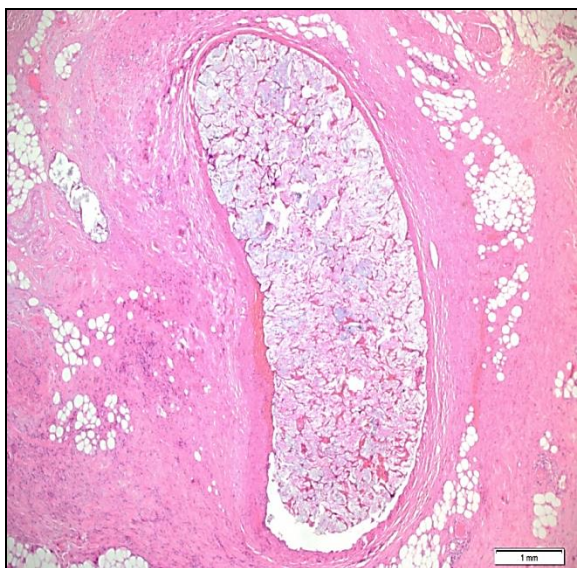
Обращает на себя внимание то факт, что в некоторых ситуациях у пациенток после внутриартериального введения цитостатиков и эмболов отмечались ишемические изменения и некроз эндометрия (Рисунок 20).



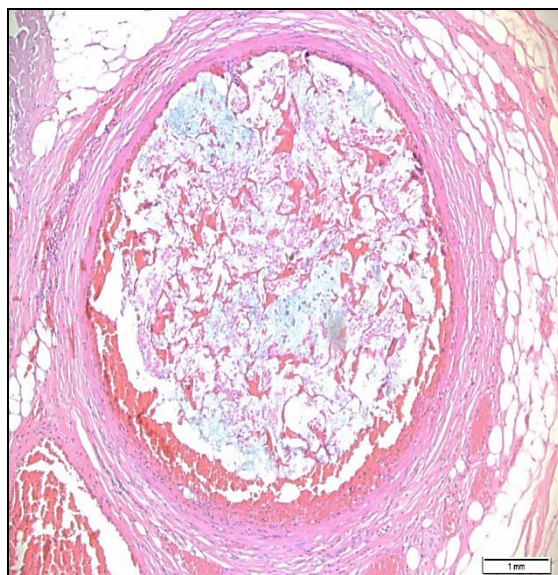
Гигантоклеточная гранулема лекарственного вещества в фиброзированной строме шейки матки с выраженной лимфоидной реакцией. Опухолевых клеток не обнаружено. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$.



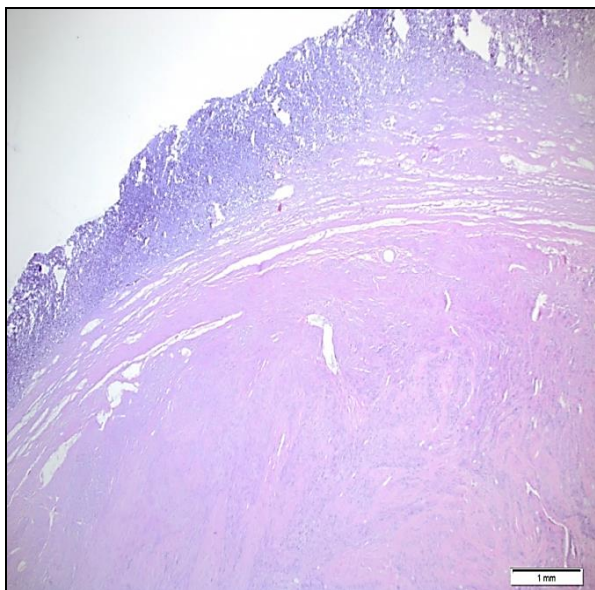
Гигантоклеточная гранулема лекарственного вещества в миометрии
Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$.



Лекарственное вещество в кровеносных сосудах. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$.

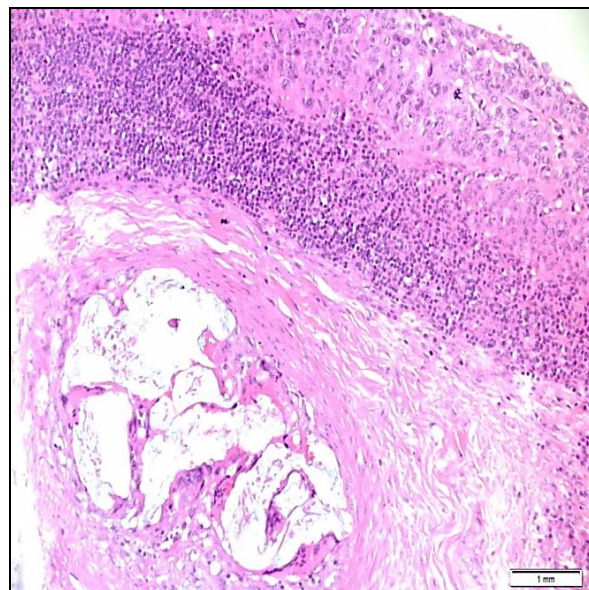


Лекарственное вещество в кровеносных сосудах. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$.



Некротизированный эндометрий.

Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x40.



Гигантоклеточная гранулема лекарственного вещества (красная стрелка) в фиброзированной строме шейки матки с лимфоидным валиком отграничения от опухолевой ткани (чёрная стрелка). Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x200.

Рисунок 20 – Фотографии микропрепаратов РШМ после неoadъювантной химиотерапии во второй подгруппе основной группы пациенток

Метастазы в регионарных лимфатических узлах у пациенток второй исследованной группы встречались в 21 случае (35,6%), в параметриях – у 9 (15,3%) (Таблица 27).

Таблица 27 – Характеристики локо-регионарного распространения опухолевого процесса у второй подгруппы основной группы пациенток

	IB2 n = 17	IIВ n = 31	IIIB n = 11	Всего n = 59
метастазы в лимфатических узлах	3 (17,7%)	8 (25,8%)	3 (27,3%)	21 (35,6%)
поражение параметриев	0	6 (19,4%)	3 (27,3%)	9 (15,3%)

3.4. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в подгруппе пациенток, которым проводили 2 курса химиотерапии – системный и с внутриартериальной инфузией цитостатиков и эмболизацией артерий опухоли (третья подгруппа основной группы)

В третьей подгруппе пациенток комбинированное введение цитостатиков (внутривенное, внутриартериальное и эмболизацию артерий опухоли) проводили через 21 день после первого системного курса химиотерапии. Показаниями к выбору такой тактики проведения неоадьювантной химиотерапии чаще всего служили продолжающиеся кровянистые выделения из половых путей на фоне лечения. Распределение пациенток данной группы по стадиям РШМ было следующим (Таблица 28).

Таблица 28 – Распределение по стадиям больных РШМ третьей подгруппы основной группы

Стадия РШМ	IB2		IIB		IIIB		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Количество пациенток	5	13,9	21	58,3	10	27,8	36	100

При оценке эффективности воздействия цитостатиков были получены следующие результаты (Таблицы 29, 30, 31, 32).

Таблица 29 – Показатели объемов шейки матки у третьей подгруппы основной группы пациенток

Объем опухоли	До начала лечения, см ³	После химиотерапии, см ³	Разница, %
РШМ стадии IB2			
Клиническое исследование	46,5±19,4	20,7±6,3	55,5%
МРТ	36,6±17,0	18,0±5,0	50,8%
УЗИ	39,3±26,3	17,4±5,6	55,7%
РШМ стадии IIB			
Клиническое исследование	61,8±27,8	36,9±12,1	40,3 %
МРТ	64,9±19,9	31,7±15,0	51,2%
УЗИ	64,0±24,7	29,8±12,1	53,4%

РШМ стадии IIВ			
Клиническое исследование	70,5±23,6	39,0±17,2	44,7 %
МРТ	72,3±23,6	47,5±13,1)	34,3 %
УЗИ	70,7±24,9	30,7±14,0	56,6%

Таблица 30 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IB2 третьей подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До нача- ла лече- ния	После пер- вого курса	После вто- рого курса	Р*
Восходящая ветвь маточ- ной артерии	МСС	55,7±5,7	47,1±6,5	39,3±7,6	<0,005
	ИР	0,76±0,05	0,78±0,05	0,82±0,04	<0,005
Нисходящая ветвь маточ- ной артерии	МСС	56,4±4,0	44,7±5,8	38,6±6,2	<0,005
	ИР	0,80±0,08	0,76±0,01	0,81±0,04	<0,005
Строма шейки матки	МСС	22,1±2,7	17,7±5,7	14,3±6,2	<0,005
	ИР	0,56±0,07	0,63±0,04	0,67±0,06	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

Таблица 31 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ IBВ третьей подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До нача- ла лече- ния	После пер- вого курса	После второго курса	Р*
Восходящая ветвь маточ- ной артерии	МСС	56,4±5,6	45,4±7,2	38,1±6,3	<0,005
	ИР	0,77±0,05	0,78±0,01	0,82±0,01	<0,005
Нисходящая ветвь маточ- ной артерии	МСС	57,1±5,8	47,1±6,5	37,5±5,0	<0,005
	ИР	0,77±0,06	0,79±0,01	0,81±0,03	<0,005

Продолжение таблицы 31

Строма шейки матки	МСС	22,0±2,7	19,1±8,9	15,5±5,9	<0,005
	ИР	0,56±0,06	0,67±0,03	0,71±0,08	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

Таблица 32 – Количественные показатели кровотока у больных РШМ ПВ третьей подгруппы основной группы

Уровень	Показатель	До начала лечения	После первого курса	После второго курса	Р*
Восходящая ветвь маточной артерии	МСС	56,4±5,5	47,8±9,6	38,5±4,9	<0,005
	ИР	0,78±0,04	0,80±0,04	0,81±0,03	<0,005
Нисходящая ветвь маточной артерии	МСС	57,9±5,3	45,4±5,9	39,0±5,0	<0,005
	ИР	0,76±0,06	0,78±0,05	0,79±0,04	<0,005
Строма шейки матки	МСС	22,3±3,1	19,8±6,6	15,5±6,1	<0,005
	ИР	0,59±0,06	0,67±0,03	0,71±0,08	<0,005

*Р – достоверность различий показателей до начала лечения и после проведения химиотерапии

Определение степени ответа опухоли проводилось с использованием классификации RECIST 1.1. «Полная регрессия» отмечена у 2 пациенток (5,6%), «частичная» - у 31 (86,1%), «отсутствие изменений» - у 3 (8,3%).

При IV2 стадии РШМ «частичная регрессия» была достигнута у 4 (80,0%) пациенток, «отсутствие изменений» – в 1 случае (20,0%). У пациенток с ПВ стадией заболевания «полная регрессия» отмечена у 2 пациенток (9,5%), «частичная» – у 17 (81,0%), «отсутствие изменений» – в 2 случаях (9,5%). При РШМ стадии ПВ у всех пациенток определялась «частичная регрессия» на

введение цитостатиков. «Прогрессирования заболевания» на фоне неoadьювантной химиотерапии мы не наблюдали.

Радикальные операции в данной группе были выполнены 32 пациенткам (88,9%). При IB2 стадии РШМ были прооперированы все 5 пациенток, при стадии IIB операции были произведены в 19 случаях (90,5%), при IIIB стадии – у 8 пациенток (80,0%). Результаты исследования степени патоморфоза опухолевой ткани представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Исследование лечебного патоморфоза в опухолевой ткани у пациенток третьей подгруппы основной группы

Количество больных	Степень лечебного патоморфоза				
	0	1	2	3	4
32	5 (15,6%)	8 (25,0%)	10 (31,3%)	6 (18,8%)	3 (9,4%)

Метастазы в регионарных лимфатических узлах у пациенток третьей исследованной группы встречались в 9 случаях (28,1%), в параметриях – в 9 (28,1%) (Таблица 34).

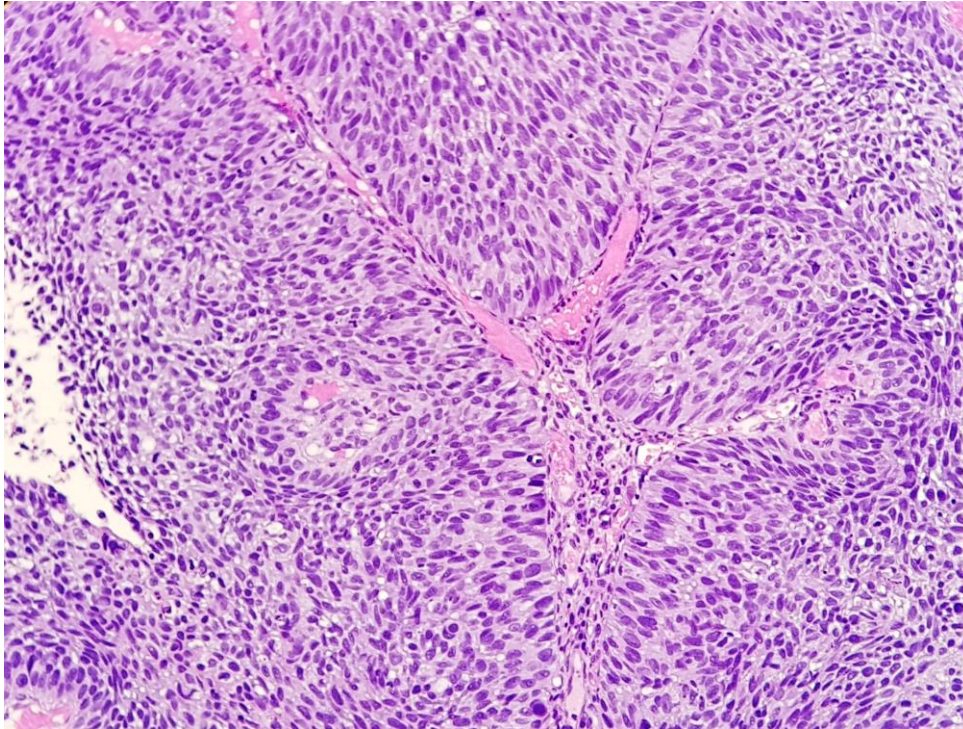
Таблица 34 – Характеристики локо-регионарного распространения опухолевого процесса у третьей подгруппы основной группы пациенток

	IB2 n = 5	IIB n = 19	IIIB n = 8	Всего n = 32
метастазы в лимфатических узлах	1 (20,0%)	5 (26,3%)	3 (37,5%)	9 (28,1%)
поражение параметриев	0	4 (21,1%)	5 (62,5%)	9 (28,1%)

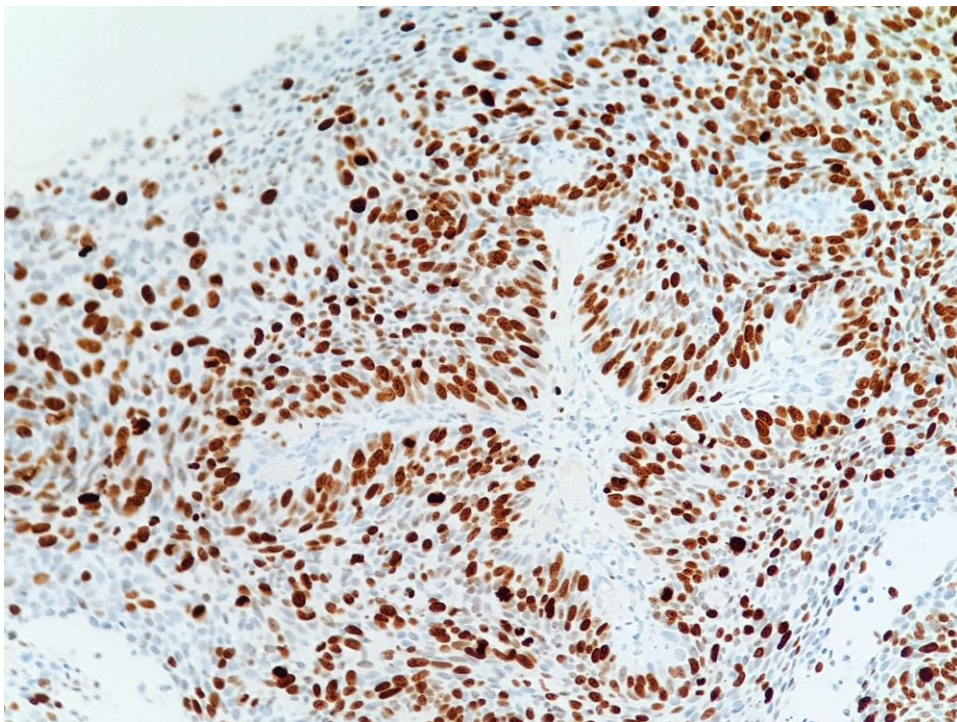
3.5. Результаты иммуногистохимического исследования

Наряду с патоморфологической оценкой ткани новообразования в процессе лечения проводили сравнительное исследование экспрессии иммуногистохимических маркеров (Рисунки 21). Было выявлено, что эффективность лечебного воздействия прямо коррелирует с экспрессией Ki-67,

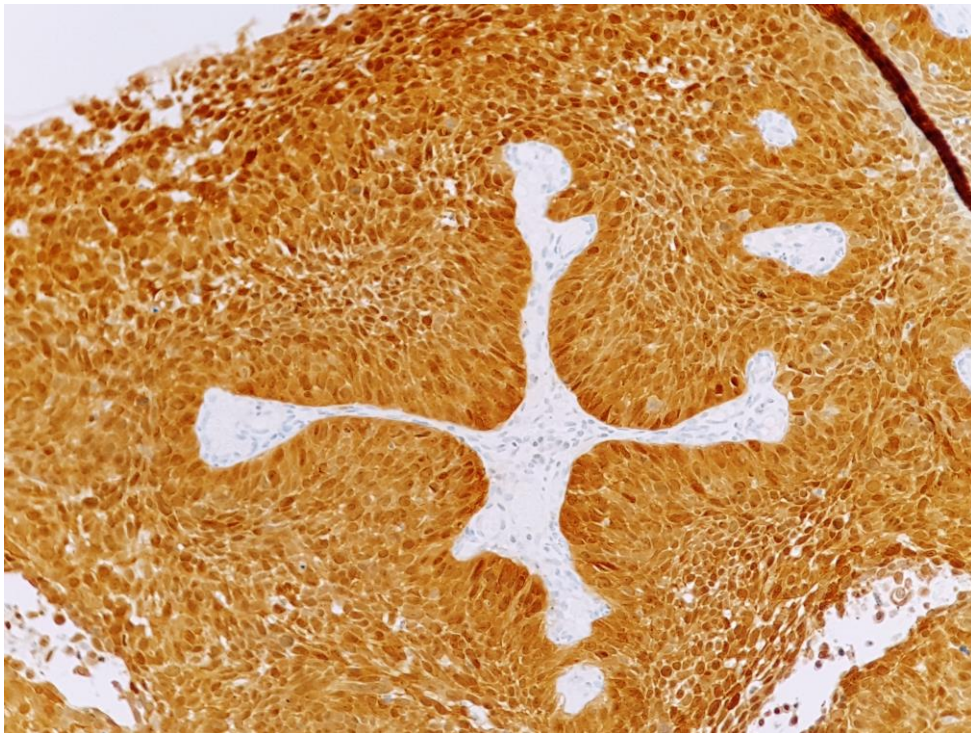
p16 и p63 (Рисунки 21, 22, 23, 24). В отношении Ki-67 и p16 выявлены статистически значимые различия для всех степеней лечебного патоморфоза ($p < 0,01$), для p63 – тенденция к снижению его экспрессии в ряду I-IV степень ($p = 0,07$) (по Е.Ф. Лушникову).



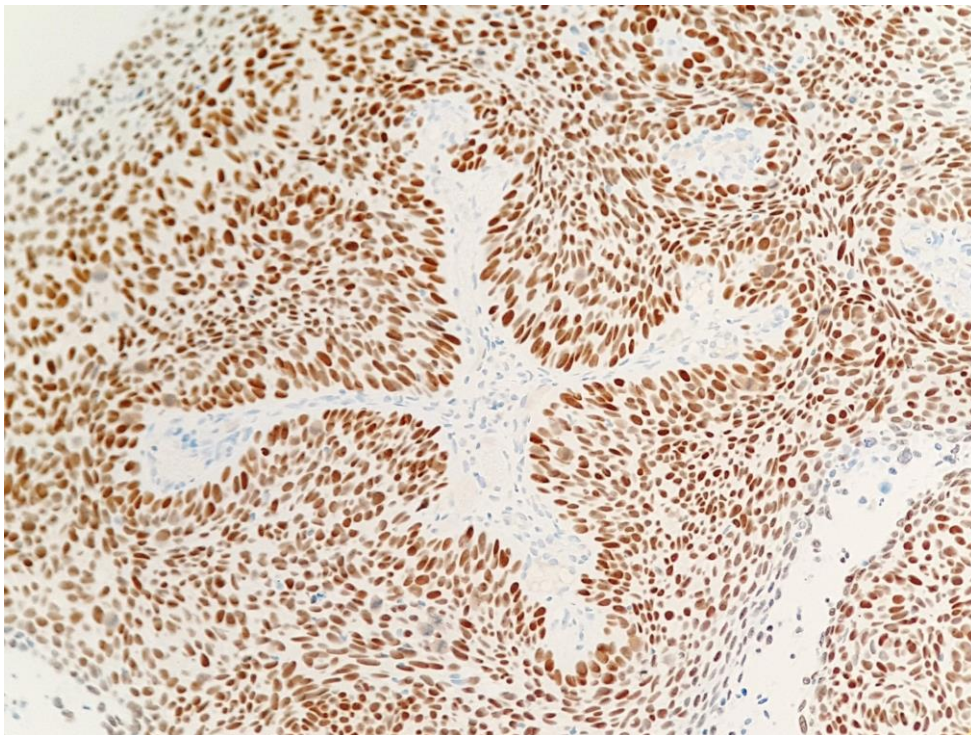
а) окраска – гематоксилин-эозин



б) экспрессия Ki-67

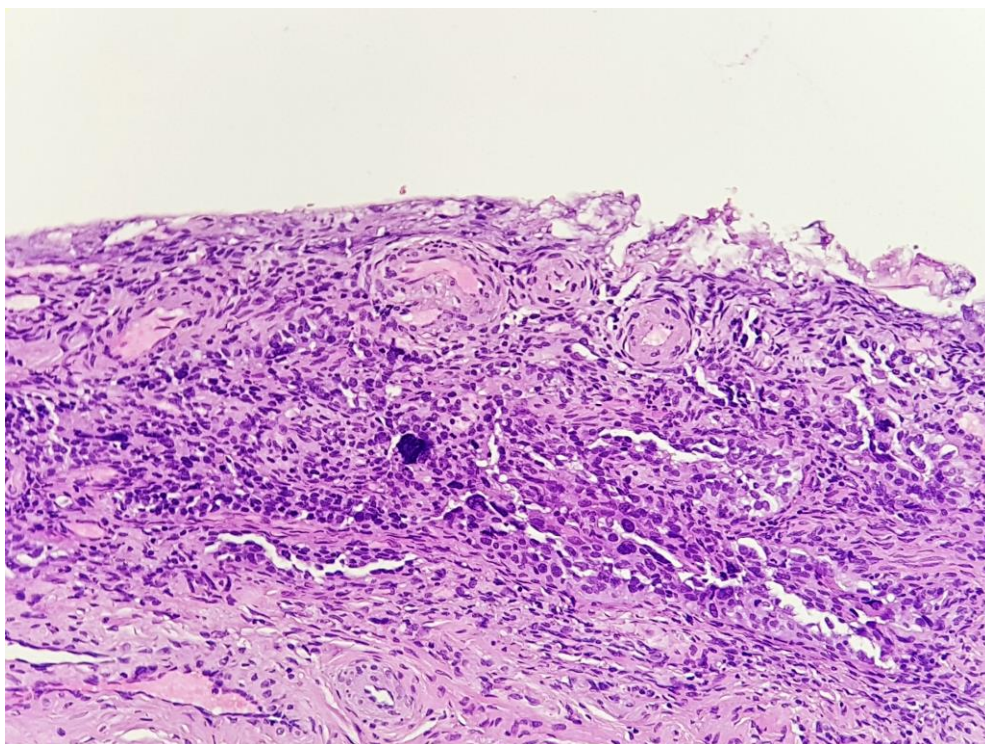


в) экспрессия p16

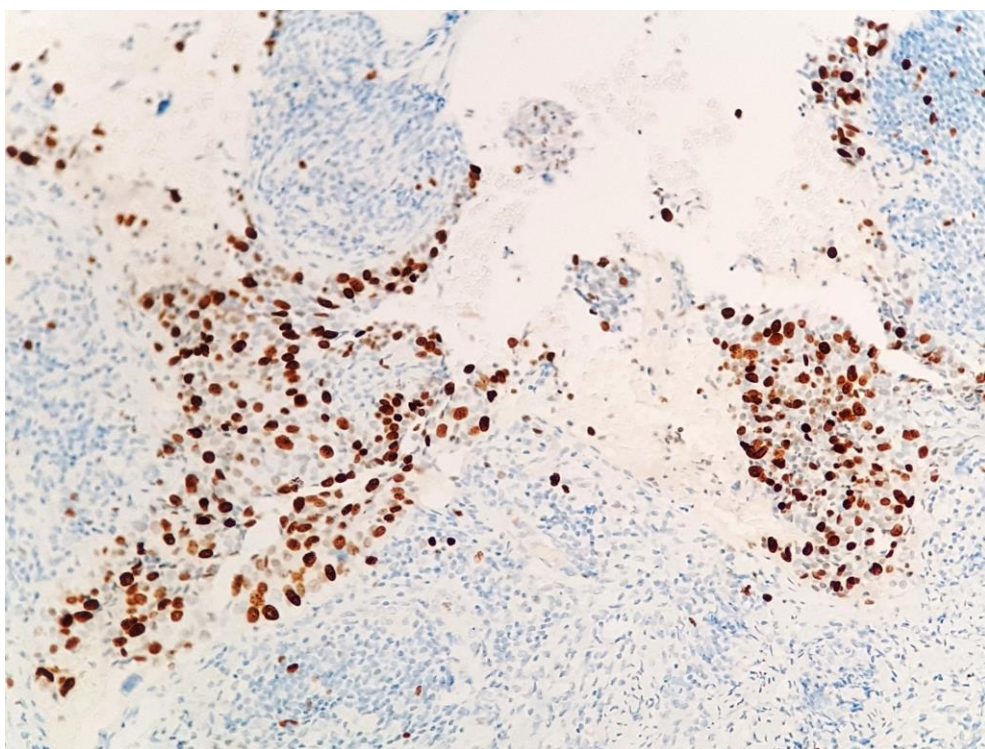


г) экспрессия p63

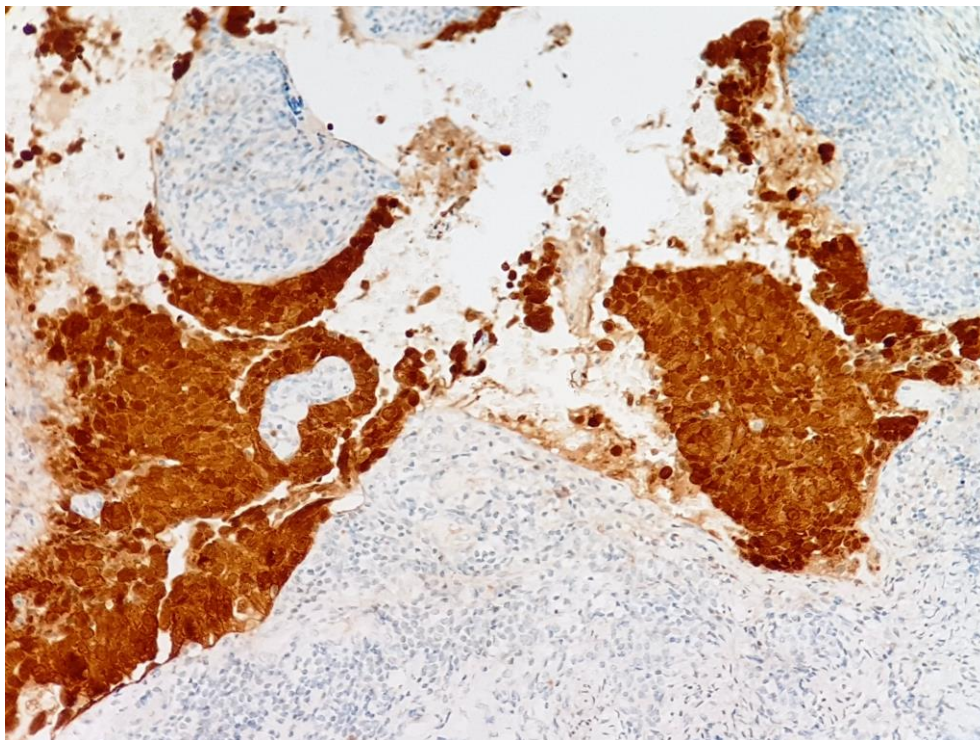
Рисунок 21 – Патоморфологические и иммуногистохимические изображения препарата после биопсии шейки матки при РШМ стадии IIВ (до начала лечения)



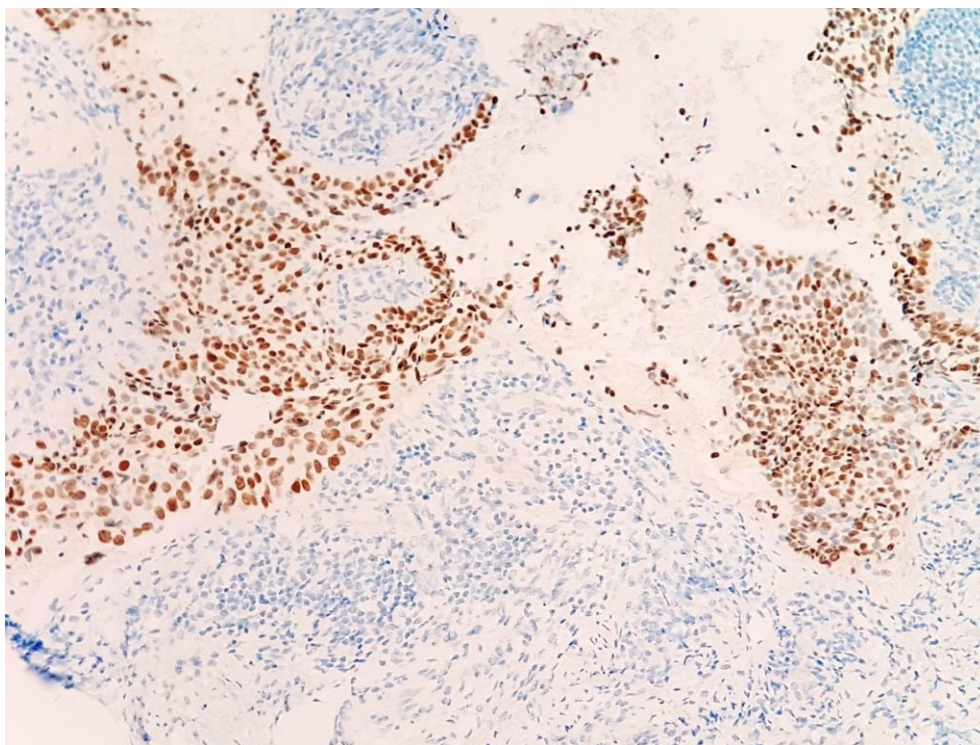
а) окраска – гематоксилин-эозин



б) экспрессия Ki-67



в) экспрессия p16



г) экспрессия p63

Рисунок 22 – Патоморфологические и иммуногистохимические изображения операционного материала больной РШМ стадии IIВ после проведения химиотерапии

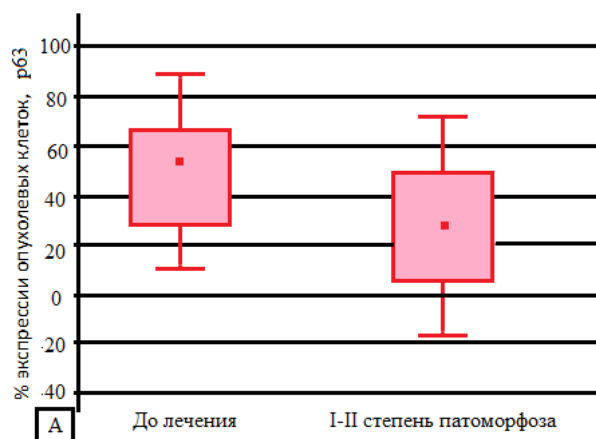


Рисунок 23 – Динамика экспрессии маркера p63 в процессе проведения неoadъювантной химиотерапии

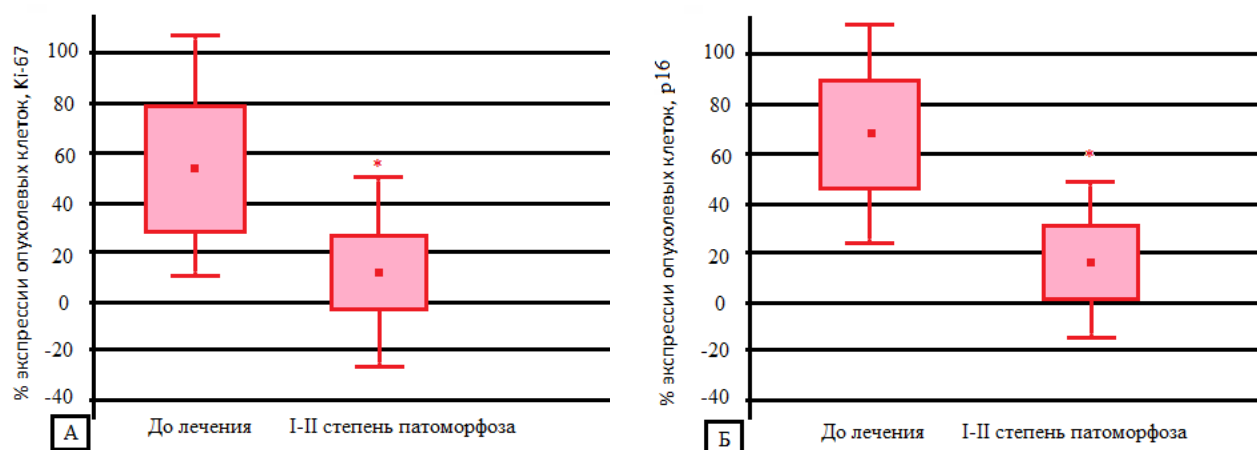


Рисунок 24 – Динамика экспрессии маркеров Ki-67 (А) и p16 (Б) в процессе проведения неoadъювантной химиотерапии (* – статистически значимые различия)

Представленные данные позволяют утверждать, что оценка экспрессии p16, Ki-67 и p63 является дополнительным чувствительным тестом, существенно дополняющим гистологическое исследование и представляющим собой независимый объективный критерий эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ.

Таким образом, во всех группах больных РШМ отметили хорошую переносимость неoadъювантной химиотерапии, в результате воздействия цитостатиков резектабельность процесса была достигнута у 192 пациенток (91,9%). При гистологическом исследовании препаратов отмечался лечебный

патоморфоз опухолевой ткани, что может свидетельствовать о достаточно высокой чувствительности плоскоклеточных карцином шейки матки к применяемым противоопухолевым препаратам. У пациенток, которым на первом этапе лечения проводили внутриартериальную химиотерапию в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли, ответ на воздействие лекарственных средств можно было оценить в более короткие сроки. Кроме того, в данной группе больных отмечали несколько меньшее количество побочных эффектов цитостатиков.

У 17 пациенток всех исследованных групп не была достигнута резектабельность опухолевого процесса, им проведена химиолучевая терапия по радикальной программе.

3.6. Характеристики пациенток, которым не проводили радикальные операции

Не достигнута резектабельность процесса после неoadъювантной химиотерапии у 5 (6,3%) пациенток из первой подгруппы больных, 8 (11,9%) и 4 (23,5%) пациенток второй и третьей подгрупп, соответственно (Таблица 35). Достоверных различий в числе таких пациенток между исследованными подгруппами мы не наблюдали (Таблица 35).

Таблица 35 – Пациентки основной группы, которым не выполнены радикальные операции после неoadъювантной химиотерапии

Подгруппы основной группы пациенток	IB2		IIB		IIIB		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Первая	0	0	2	3,0	3	10,7	5	6,3
Вторая	0	0	3	8,8	5	31,3	8	11,9
Третья	0	0	2	5,6	2	20,0	4	23,5
Всего	0	0	7	5,8	10	18,5	17	8,1

У 5,8% исследованных больных РШМ стадии IIB и 18,5% – IIIB стадии в результате проведения неоадьювантной химиотерапии не удалось достигнуть условий для выполнения радикальных операций.

При исследовании особенностей течения заболевания у этих пациенток было выявлено, что после проведения неоадьювантной химиотерапии в 12 случаях (70,6%) ответ опухоли по классификации RECIST 1.1 расценивался как «отсутствие изменений», что могло свидетельствовать о низкой чувствительности ткани опухоли к применяемым противоопухолевым лекарственным препаратам. У 5 больных (29,4%) отмечалась «частичная регрессия», однако, несмотря на это, отсутствовали технические условия для выполнения радикальных операций. Объем шейки матки у всех этих пациенток после проведения неоадьювантной химиотерапии, определенный по данным физикального обследования, составлял $36,1 \pm 18,5 \text{ см}^3$, УЗИ – $35,1 \pm 17,9 \text{ см}^3$, МРТ – $35,2 \pm 16,7 \text{ см}^3$. В 13 случаях (76,5%) объем опухоли по данным как клинических, так и лучевых методов исследования превышал 50 см^3 . Клиническим выражением при этом в большинстве случаев являлось наличие инфильтратов в параметральных тканях, при которых выполнение стандартных расширенных экстирпаций матки III типа (C2) с достижением уровня резекции «R0», как правило, невозможно. Показатели объемов новообразований шейки матки, превышающие 50 см^3 , мы рассматривали как ограничивающий фактор для выполнения радикальных операций, пациенткам, как правило, проводили химиолучевую терапию.

Таким образом, в случаях, когда после проведения химиотерапии ответ опухоли соответствовал критерию «отсутствие изменений» (RECIST 1.1), а также сохранялся объем новообразований, превышающий 50 см^3 , что подтверждалось данными лучевых методов исследования, неоадьювантное лекарственное лечение мы расценивали как недостаточно эффективное, большинству таких пациенток проводили химиолучевую терапию.

3.7. Сравнение диагностической ценности МРТ и УЗИ у исследованных больных

В данном разделе работы методом корреляционного анализа произведена сравнительная оценка результатов клинического метода исследования, УЗИ, МРТ и данных патоморфологического исследования операционного материала пациенток.

Выявлена высокая прямая корреляционная зависимость объемов новообразований, определенных при клиническом исследовании, а также патоморфологическом изучении операционного материала ($r=0,982970$, $p<0,05$). Объемы опухолей, вычисленные с применением современных лучевых методов обследования, также характеризовались прямой зависимостью от показателя объективной морфометрии, однако коэффициент корреляции при этом оказался несколько ниже, составляя $0,657589$ для УЗИ и $0,724505$ для МРТ ($p<0,05$). Объемы новообразований, определенные при УЗИ и МРТ у исследованных больных РШМ всех стадий, характеризовались прямой корреляционной связью ($r = 0,911300$, $p<0,05$). Это может свидетельствовать о высокой диагностической ценности обоих исследуемых методов, различия между полученными результатами оказались незначительными (Таблица 36).

Таблица 36 – Зависимость показателей объема шейки матки, определенных с применением клинического исследования, УЗИ, МРТ и патоморфологического исследования при РШМ стадий IB2, IIB и IIIB

Объем шейки матки	Клиническое исследование	УЗИ	МРТ	Патоморфологическое исследование препарата
Клиническое исследование	1,000000	0,681905*	0,735382*	0,982970*
УЗИ	0,681905*	1,000000	0,911300*	0,657589*
МРТ	0,735382*	0,911300*	1,000000	0,724505*
Патоморфологическое исследование препарата	0,982970*	0,657589*	0,724505*	1,000000

* $p<0,05$

Результаты сравнительного анализа объемов новообразований, полученных с применением осмотра и пальпации, УЗИ, МРТ, а также патоморфологического исследования, показал некоторые отличия информативности указанных методов у больных с различными стадиями РШМ. Так, у больных РШМ стадии IB2 коэффициент корреляции МРТ с данными патоморфологического заключения при определении объема шейки матки составил 0,724505, а УЗИ – 0,657589 (Таблица 37).

Таблица 37 – Зависимость показателей объема шейки матки, определенных с применением физикального обследования, УЗИ, МРТ и патоморфологического исследования при РШМ стадии IB2

Объем шейки матки	Клиническое исследование	УЗИ	МРТ	Патоморфологическое исследование препарата
Клиническое исследование	1,000000	0,681905*	0,735382*	0,982970*
УЗИ	0,681905*	1,000000	0,911300*	0,657589*
МРТ	0,735382*	0,911300*	1,000000	0,724505*
Патоморфологическое исследование препарата	0,982970*	0,657589*	0,724505*	1,000000

* $P < 0,05$

У больных РШМ стадии IB2 обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь объемов шейки матки, определенных с использованием МРТ и патоморфологического исследования, с коэффициентом корреляции $r = 0,981056$. Показатели УЗИ в сравнении с данными морфометрии удаленных препаратов характеризовались коэффициентом корреляции 0,685367 (Таблица 38).

Таблица 38 – Зависимость показателей объема шейки матки, определенного с применением физикального обследования, УЗИ, МРТ и патоморфологического исследования при РШМ стадии IIВ

Объем шейки матки	Клиническое исследование	УЗИ	МРТ	Патоморфологическое исследование препарата
Клиническое исследование	1,000000	0,608542*	0,771943*	0,783336*
УЗИ	0,608542*	1,000000	0,690838*	0,685367*
МРТ	0,771943*	0,690838*	1,000000	0,981056*
Патоморфологическое исследование препарата	0,783336*	0,685367*	0,981056*	1,000000

* $P < 0,05$

У больных РШМ стадии IIВ взаимосвязь результатов клинического исследования, УЗИ и МРТ с патоморфологическими данными оказались несколько ниже, причем коэффициент корреляции показателей сонографического метода оказался более высоким, чем МРТ ($r=0,553369$ и $0,267375$, соответственно) (Таблица 39).

Таблица 39 – Зависимость показателей объема шейки матки, определенного с применением физикального обследования, УЗИ, МРТ и патоморфологического исследования при РШМ стадии IIВ

Объем шейки матки	Клиническое исследование	УЗИ	МРТ	Патоморфологическое исследование препарата
Клиническое исследование	1,000000	0,473374*	0,176087	0,629827*
УЗИ	0,473374*	1,000000	0,345710*	0,553369*
МРТ	0,176087	0,345710*	1,000000	0,267375
Патоморфологическое исследование препарата	0,629827*	0,553369*	0,267375	1,000000

* $P < 0,05$

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что современные методы лучевой диагностики позволяют с высокой степенью достоверности идентифицировать границы нормальных и опухолевых тканей.

Одним из важнейших прогностических факторов при РШМ является метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Верификация таких метастазов возможна только при патоморфологическом исследовании препаратов. Сравнение результатов гистологического исследования удаленных препаратов с данными УЗИ и МРТ позволило выявить случаи как гипер-, так и гиподиагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (Таблицы 40, 41).

Таблица 40 – Показатели чувствительности и специфичности УЗИ в определении метастазов в тазовых лимфоузлах

Стадия РШМ	IV2	IV	IIIВ	Всего
Метастазы в лимфоузлы (по гистологии)	7	35	17	59
Истинно положительные	3	17	8	28
Ложноположительные	7	32	15	54
Отсутствие метастазов в лимфоузлы (по гистологии)	27	77	29	133
Истинно отрицательные	20	45	14	79
Ложноотрицательные	4	18	9	31

Таблица 41 – Показатели чувствительности и специфичности МРТ в определении метастазов в тазовых лимфоузлах

Стадия РШМ	IV2	IV	IIIВ	Всего
Метастазы в лимфоузлы (по гистологии)	7	35	17	59
Истинно положительные	4	19	6	29
Ложноположительные	8	30	18	56
Отсутствие метастазов в лимфоузлы (по гистологии)	27	77	29	133
Истинно отрицательные	19	47	11	77
Ложноотрицательные	3	16	11	30

Чувствительность УЗИ в определении пораженных лимфоузлов оказалась 47,4%, специфичность – 59,4%. МРТ характеризовалась чувствительностью 66,3% и специфичностью 57,9%.

3.8. Заключение

Таким образом, во всех группах больных РШМ выявлена значительная эффективность воздействия цитостатиков. Проведение неоадьювантной химиотерапии позволило выполнить радикальные операции у 192 пациенток (91,9%). При гистологическом исследовании препаратов отмечался патоморфоз опухолевой ткани, что свидетельствует о высокой чувствительности плоскоклеточных карцином шейки матки к применяемым цитостатикам. У пациенток, которым на первом этапе лечения проводили внутриаартериальную химиотерапию в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли, ответ на воздействие лекарственных средств можно было оценить в более короткие сроки, в данной группе больных отмечали несколько меньшее количество побочных эффектов цитостатиков.

В 17 случаях (8,1%), когда после проведения химиотерапии ответ опухоли соответствовал критерию «отсутствие изменений» (RECIST 1.1) и объем новообразований превышал 50 см³, что подтверждалось данными лучевых методов исследования, неоадьювантное лекарственное лечение мы расценивали как неэффективное, таким пациенткам проводили химиолучевую терапию по радикальной программе.

Показатели объема шейки матки, полученных при помощи клинического обследования, а также современных лучевых методов визуализации, не отличались значительно от истинных размеров опухолей, измеренных при макроскопическом исследовании операционного материала. Результаты лучевых методов диагностики при этом коррелировали с показателями, которые были получены при клинической оценке эффективности лечения. Так, при «полном» или «частичном ответе» на неоадьювантную химиотерапию наблюдали выраженные изменения морфометрических показателей новообразований как при

клиническом исследовании, так и при использовании УЗИ и МРТ. В случаях, когда ответ опухоли расценивался как «отсутствие изменений» (RECIST 1.1), динамика характеристик новообразования, полученная с применением всех методов исследования, оказалась минимальной или не отмечалась вовсе.

Физикальное обследование наравне с примененными методами лучевой диагностики характеризовались достаточной информативностью при определении степени ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию. При этом окончательную оценку эффективности лечебного воздействия проводили при гистологическом исследовании препаратов с анализом экспрессии маркеров Ki-67, p16, p63.

Несомненно, что клиническая (визуальная и пальпаторная) оценка должна играть первостепенную роль в определении тактики лечения пациенток. Немаловажным фактором при этом является достаточный опыт онкогинеколога. Лучевые методы визуализации позволяют получить объективные документированные данные, свидетельствующие о степени ответа опухоли на введение цитостатиков. Различия в оценке динамики объемов шейки матки, полученные с использованием УЗИ и МРТ, оказались незначительными. Возможность изучения при сонографии комплекса не только морфоструктурных (изменение объема, эхоструктуры), но и функциональных характеристик новообразований шейки матки (динамика ангиоархитектоники и количественных показателей кровотока) обеспечивает наиболее получение четкой и объективной картины эффективности первого этапа лечения больных РШМ. Кроме того, клинико-экономические показатели сонографии, такие как безопасность, высокая пропускная способность, доступность и возможность многократного воспроизведения, делают УЗИ предпочтительным методом, который должен использоваться для объективной оценки эффективности неoadъювантной лекарственной терапии при данном заболевании.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

При уменьшении опухолевого очага в малом тазу до 50 см³ и менее после неоадьювантной химиотерапии больным РШМ производили расширенные экстирпации матки III типа, С2. Операции выполняли через 3 недели после введения цитостатиков, для оценки резектабельности опухолевого процесса использовали клиническое исследование, УЗИ и МРТ.

Нами были прооперированы 192 больные РШМ после неоадьювантной химиотерапии. Радикальные операции проводили с использованием как «открытого» доступа, так и лапароскопии. Для оценки непосредственных результатов хирургических вмешательств использовали критерии, полученные при макроскопическом и патогистологическом исследовании удаленных препаратов. Проводили сравнительный анализ показателей радикальности операций, выполненных с использованием различных доступов.

Исследованные больные РШМ были разделены на подгруппы. В первую подгруппу вошли 55 пациенток, которым операции были выполнены с использованием эндовидеохирургической техники. Вторую подгруппу составили 137 больных, прооперированных с применением лапаротомии. Распределение пациенток по стадиям заболевания показано в таблице 42.

Таблица 42 – Распределение прооперированных пациенток по стадиям РШМ

Стадия РШМ	Лапароскопия		Лапаротомия		Всего	
	n	%	n	%	n	%
IB2	15	27,3	19	13,9	34	17,7
IIВ	29	52,7	85	62,0	114	59,4
IIIВ	11	20,0	33	24,1	44	22,9
Всего	55		137		192	

В предыдущей главе было показано, что оценка локо-регионарного распространения процесса и топографо-анатомических взаимоотношений органов и структур малого таза к моменту планируемой операции требует комплексного подхода, заключающегося в тщательном сопоставлении данных клинического обследования пациенток с информацией, полученной при использовании УЗИ и МРТ. Основным показателем при этом является объем первичного очага, который включает в себя всю ткань новообразования, локализирующуюся в шейке матки и за ее пределами. Было показано, что опухоли шейки матки, объем которых после проведения химиотерапии превышал 50 см^3 , как правило, характеризовались распространением процесса на парацервикальную клетчатку. В большинстве случаев при этом эффективность цитостатической терапии расценивали как недостаточную, радикальные операции таким пациенткам не выполняли, проводили химиолучевую терапию. Лишь у 15 (7,8%) больных, которым были произведены расширенные экстирпации матки, объем опухолевой ткани превышал 50 см^3 .

Распределение прооперированных пациенток по возрасту в различных подгруппах оказалось примерно одинаковым. В целом возраст не оказывал влияния на выбор хирургических доступов (Таблица 43).

Таблица 43 – Распределение прооперированных больных РШМ по возрасту

Возраст	Количество пациенток			
	Лапаротомия		Лапароскопия	
	п	%	п	%
До 30	8	5,8	6	10,9
30-39	73	53,3	21	38,2
40-49	22	16,1	11	20,0
50-59	20	14,6	12	21,8
Более 60	14	10,2	5	9,1
Всего	137		55	

Анализ антропометрических данных пациенток позволил установить

примерно одинаковое распределение женщин с нормальными показателями ИМТ, а также с избыточной массой тела и ожирением среди различных исследованных групп. Средний ИМТ в подгруппе лапароскопических операций, составлял $26,5 \pm 5,1$, лапаротомных – $26,7 \pm 5,9$.

4.1. Характеристики операций

При изучении особенностей выполненных при РШМ операций в них условно выделяли ряд последовательных этапов. Порядок выполнения расширенных экстирпаций матки III типа (C2), описанный в ряде классических руководств, практически не отличался при лапароскопических и «открытых» методах выполнения.

У больных РШМ стадий IB2 – IIIB мы не применяли нервосберегающие расширенные гистерэктомии (тип C1), несмотря на присутствующие в литературе данные о более высоком уровне реабилитации после таких вмешательств. Основываясь на концепции о периневральном распространении опухолевых клеток, в нашей работе мы концентрировались на выполнении операций с максимально возможными показателями радикальности, иногда в ущерб быстрому восстановлению функций мочевыводящей системы.

Изучение технических особенностей выполнения расширенных экстирпаций матки показало некоторые различия среди исследованных групп пациенток. Продолжительность операций в подгруппе больных, оперированных с применением лапароскопии, составила $282,4 \pm 33,1$ мин, лапаротомные операции занимали $238,3 \pm 48,6$ мин, различия были статистически достоверными. Внутри подгрупп продолжительность хирургических вмешательств при различных стадиях РШМ не различалась. С накоплением опыта выполнения лапароскопических расширенных гистерэктомий изменения «кривой обучения» обуславливали сокращение времени, затраченного на операции, соотношение данного показателя между подгруппами оставалось прежним.

Объем кровопотери среди больных, которым были выполнены операции с помощью лапаротомии, составил $317,2 \pm 49,8$ мл, в 2 случаях (1,5%) с целью вос-

полнения кровопотери было произведено переливание эритроцитарной массы. В группе лапароскопических операций показатели кровопотери составляли $164,6 \pm 63,6$ мл. Данные различия носили статистически достоверный характер ($p < 0,001$) (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнение длительности операций и кровопотери в различных подгруппах больных

Подгруппы больных	Длительность операций, мин	Кровопотеря, мл
«Открытые» операции	$238,3 \pm 48,6$	$317,2 \pm 49,8$
Лапароскопические операции	$282,4 \pm 33,1$	$164,6 \pm 63,6$

Несмотря на несомненную важность в лечении пациенток таких показателей, как длительности хирургических вмешательств и объема кровопотери, прогноз заболевания в наибольшей степени определяется уровнем радикальности произведенных операций.

У пациенток с изначально установленным местнораспространенным РШМ особое значение приобретает максимальное удаление зон возможного регионарного распространения опухоли. Это связано с тем, что под воздействием цистостатиков происходит «искусственное» уменьшение размеров первичной опухоли, при котором значительно затрудняется визуальное и пальпаторное определение свободных от опухолевых клеток границ резекции.

Основными характеристиками, которые мы использовали для оценки радикальности операций, были следующими: количество удаленных лимфоузлов, длины резецированного связочного аппарата матки и влагалищной «манжеты», а также достижение показателя «R0», определяемое при патогистологическом исследовании краев резекции препаратов.

Тазовая лимфодиссекция является одним из наиболее важных этапов операций при РШМ (Рисунки 25, 26).



Рисунок 25 – Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция. На изображении – слияние наружной и внутренней подвздошных вен

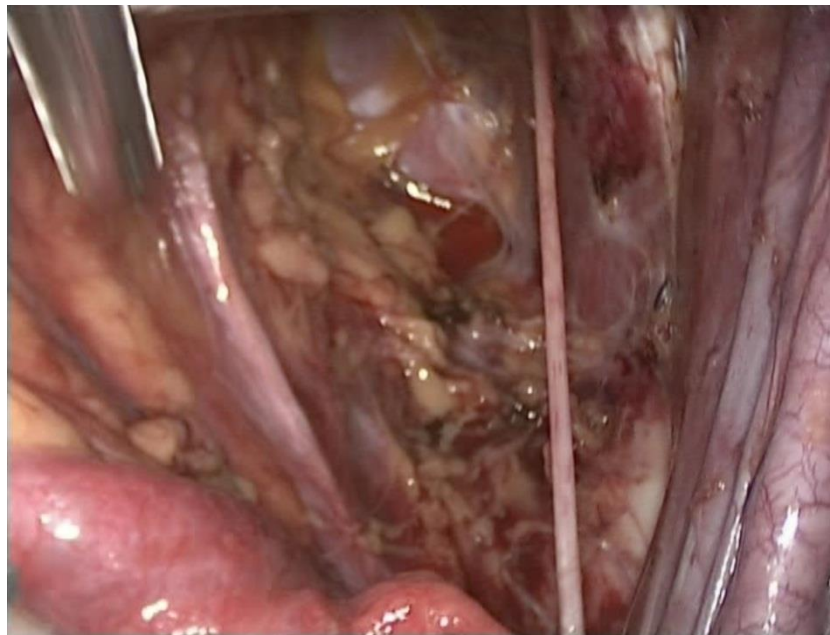


Рисунок 26 – Тазовая лимфодиссекция. На изображении граница – костно-мышечные стенки малого таза

Единственным объективным критерием, позволяющим судить об уровне радикальности выполненной лимфодиссекции, является количество удаленных лимфатических узлов. Нельзя не признать, что данный показатель до определенной степени зависит от качества патоморфологического исследования.

В нашем исследовании количество удаленных тазовых лимфатических узлов с обеих сторон было $18,7 \pm 3,7$ и $20,4 \pm 3,5$ при лапаротомии и лапароскопии, соответственно. Несмотря на несколько большее количество лимфоузлов в группах пациенток, которым операции были произведены с использованием лапароскопического доступа, статистически достоверных различий данного показателя не было (Таблица 45).

Таблица 45 – Показатели лимфодиссекции в исследованных подгруппах пациенток

Подгруппы больных	Стадии РШМ	Количество л/у	Число пациенток с метастазами в л/у		Число пациенток, у которых выявлены макрометастазы в л/у	
			п	%	п	%
Лапароскопия	IV2	$18,7 \pm 3,6$	3	20,0	0	0
	IIВ	$20,4 \pm 3,6$	9	31,0	1	3,4
	IIIВ	$22,2 \pm 2,3$	4	36,4	2	18,2
Лапаротомия	IV2	$19,6 \pm 3,0$	4	21,1	0	0
	IIВ	$18,4 \pm 3,8$	26	30,6	7	8,2
	IIIВ	$19,0 \pm 3,7$	13	39,4	2	6,1

Среди больных РШМ, оперированных после неоадьювантной химиотерапии с использованием лапароскопического доступа, метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены в 16 случаях (29,1%), макрометастазы отмечены у 3 пациенток данной группы (5,5%). У больных, перенесших «открытые» операции, метастазы в лимфоузлах таза оказались в 43 наблюдениях (31,4%), у 9 пациенток данной группы (6,6%) были выявлены макрометастазы. В целом по группе оперированных больных метастазы в регионарных лимфоузлах определялись в 30,8% случаев.

У 5 больных РШМ метастатические образования оказались фиксированными к стенкам сосудистых структур или нервных стволов. У двух пациенток из группы «открытых» операций после удаления метастатических

конгломератов лимфоузлов производили ушивание дефектов стенки наружной подвздошной вены. При лапароскопической лимфодиссекции у трех пациенток мобилизация фиксированных метастазов произведена без повреждения стенок сосудов. Остальные этапы данных хирургических вмешательств были выполнены в запланированных объемах выбранным изначально доступом.

Ключевыми моментами расширенных экстирпаций матки являются параметрэктомия и резекция влагалища. Выделение и резекция параметриев у больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии отличается технической сложностью выполнения.

Опухолевую инфильтрацию парацервикальных тканей определяли у 84 прооперированных больных РШМ (43,8%), из них у 25 больных (45,5%) в подгруппе лапароскопических операций, 59 (43,1%) – «открытых».

Следует отметить, что чаще определяемая во время операций инфильтрация не имела опухолевой природы, а была обусловлена фиброзными изменениями вследствие воздействия химиопрепаратов или эмболизации маточных артерий. Опухолевые клетки в связочном аппарате матки при гистологическом исследовании обнаружены у 39 пациенток (20,3%).

Известно, что в норме плотная соединительная ткань малого таза образует связки, рыхлая соединительная ткань выполняет собой пространства [82]. При развитии РШМ происходит замещение структур таза опухолевыми клетками, что приводит к образованию инфильтратов. В результате воздействия цитостатиков и/или эмболизации сосудов опухоли происходит уменьшение инфильтрации тканей параметриев, отмечавшейся до начала лечения, однако нормальные ткани в малом тазу не восстанавливаются, на месте связочного аппарата и клетчаточных пространств возникают фиброзные изменения различной степени выраженности. Кроме того, параканкрозные воспалительные реакции с исходом в фиброзирование тканей, проявления неоангиогенеза и последствия перенесенных внутриартериальных вмешательств вызывают значительные нарушения анатомо-топографических взаимоотношений органов и структур малого таза. Все это затрудняет проведение дифференциальной диагностики во время операций между

истинно опухолевыми инфильтратами и фиброзом, и обуславливает необходимость как можно более полного иссечения тканей параметриев с целью достижения свободных от опухоли границ резекции.

Подобные изменения тканей в ряде случаев приводили к необходимости отказа от стандартной последовательности выполнения радикальных гистерэктомий, которая предполагает поэтапное выделение и развитие пространств малого таза. Иногда нам приходилось пренебречь общепринятой техникой диссекции рыхлых клетчаточных пространств и связочных структур, сконцентрировавшись на анатомических образованиях таза, которые должны быть видны после удаления препаратов.

Все вышеизложенное делает радикальные операции у больных РШМ стадий IB2 – IIIB после неоадьювантной химиотерапии значительно более сложными в техническом отношении, чем при начальных стадиях заболевания, а также обуславливает увеличенную продолжительность вмешательств.

Основными объективными показателями, позволяющими оценить радикальность произведенных операций, могут являться длины удаленных параметриев, а также резецированной влагалищной «манжеты». Среди больных РШМ, которым расширенные экстирпации матки выполняли «открытым» доступом, длины параметриев составили $3,7 \pm 0,9$ см, влагалищных «манжет» – $4,1 \pm 0,9$ см. У пациенток, которым после неоадьювантной химиотерапии произвели лапароскопические радикальные гистерэктомии, параметрии были $3,9 \pm 0,9$ см, влагалищные «манжеты» – $4,3 \pm 0,8$ см. У всех прооперированных пациенток опухолевых клеток по линии резекции не было выявлено. Отсутствовали статистически достоверные различия в изучаемых показателях радикальности расширенных экстирпаций матки, выполненных с использованием различных хирургических доступов (Таблица 46).

Таблица 46 – Показатели радикальности расширенных экстирпаций матки

Хирургический доступ	Длина параметриев, см	Влагалищная «манжета», см	Количество л/у, п	R0
Лапароскопия	3,9±0,9	4,3±0,8	20,4±3,5	100%
Лапаротомия	3,7±0,9	4,1±0,9	18,7±3,7	

Таким образом, показатели объемов удаляемых тканей из зон регионарного метастазирования опухоли (достижение «R0», уровень удаления связочного аппарата, длина влагалищной «манжеты», количество лимфоузлов) в группах больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии были достаточными для обеспечения онкологических принципов радикальности как при использовании «открытого», так и лапароскопического доступа (Рисунок 27).

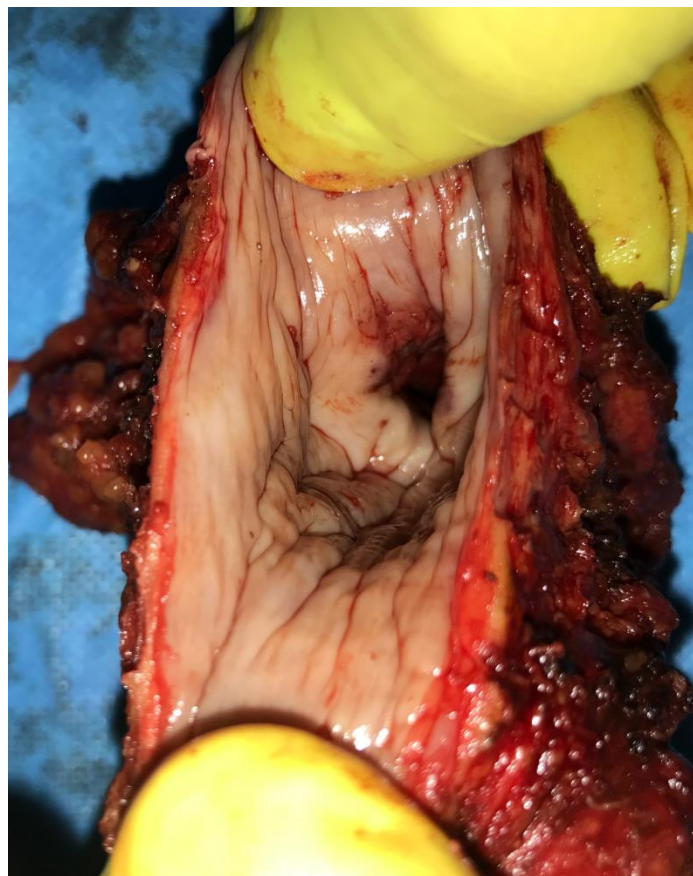
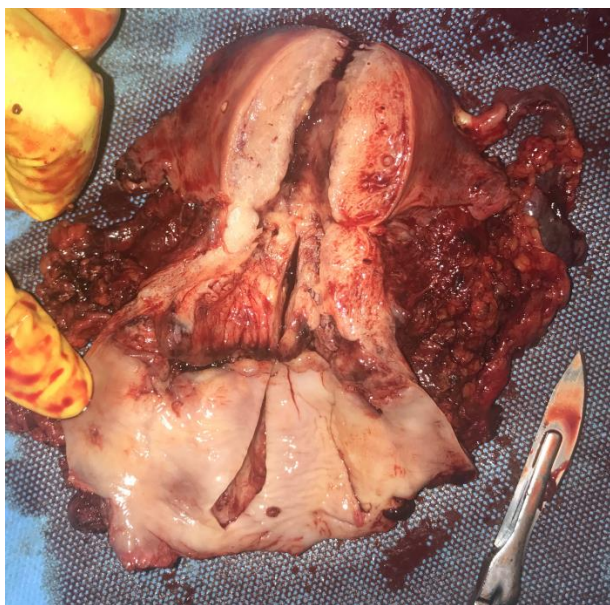


Рисунок 27 – Фото макропрепаратов: длина удаленной влагалищной манжеты 4,5 см, параметриев – 5,0 см

По данным литературы, метастазы РШМ в яичники встречаются редко. При операциях у молодых пациенток мы осуществляли сохранение и транспозицию яичников. Последние после мобилизации фиксировали к париетальной брюшине латеральных каналов брюшной полости на уровне несколько ниже полюсов почек и отмечали титановыми клипсами. Проведенные ранее исследования показали, что уровень половых гормонов у больных РШМ после операций, сопровождающихся транспозицией яичников, не снижался в 60% и 36,7% случаев хирургического и комбинированного лечения, соответственно [279]. У пациенток с местнораспространенным РШМ при проведении неоадьювантной химиотерапии яичники подвергаются воздействию цитостатиков, что также может неблагоприятно отразиться на функции гонад. В нашем исследовании мы не изучали функцию сохраненных яичников, сконцентрировавшись на результатах общей и безрецидивной выживаемости пациенток.

Гистологическое исследование яичников в группах исследованных пациенток было произведено в 68 случаев, метастазы РШМ нам не встречались.

4.2. Особенности течения послеоперационного периода

В группе больных РШМ, которым произвели лапароскопические расширенные экстирпации матки III типа (C2), активизацию пациенток осуществляли на первые сутки после операции. Восстановление кишечной перистальтики отмечалось на вторые сутки. Продолжительность стационарного лечения в данной группе больных составила $6,8 \pm 1,2$ дней. В большинстве случаев (47,3%) больные РШМ, оперированные с использованием лапароскопического доступа, находились в стационаре менее 7 дней. При необходимости пациенток обучали самостоятельной катетеризации мочевого пузыря и продолжали лечение в амбулаторных условиях.

В группе больных РШМ, которым после неоадьювантной химиотерапии радикальные операции были произведены «открытым» способом, активизацию пациенток осуществляли на вторые сутки послеоперационного периода. Восстановление функции кишечника отмечалось, как правило, на третьи сутки.

Длительность периода стационарного лечения в данной группе больных составила $9,2 \pm 2,6$ дней. В 35,0% случаев больные данной группы находились в стационаре более 10 дней.

Атонию нижних мочевыводящих путей мы не относили к осложнениям хирургических вмешательств, поскольку данное состояние закономерно возникает при выполнении радикальной гистерэктомии типа С2 вследствие пересечения нервных волокон, обеспечивающих вегетативную иннервацию мочевого пузыря. В подгруппе больных РШМ, которым операции выполняли с использованием лапароскопического доступа, атонию мочевыводящих путей в послеоперационном периоде наблюдали у 51 пациентки (92,7%). Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех больных, максимальный период восстановления – 31 день, средняя длительность катетеризации мочевого пузыря составляла $10,6 \pm 8,6$ дней. 2 пациентки в отдаленные сроки после операции не ощущали позывов к мочеиспусканию, хотя функция детрузора мочевого пузыря у них восстановилась в полном объеме.

В подгруппе «открытых» операций атонию нижних мочевыводящих путей в послеоперационном периоде отмечали у 129 пациенток (94,2%), Длительность периода катетеризации мочевого пузыря в среднем составила $10,7 \pm 8,2$ дней, максимальный период атонии – 31 сутки. Полное восстановление самостоятельного мочеиспускания происходило во всех случаях. Не отмечалось нарушений функции мочевого пузыря в послеоперационном периоде у 8 пациенток (5,8%). Перед выпиской из стационара пациентки обучались самокатетеризации мочевого пузыря и продолжали лечение в амбулаторных условиях.

Основные показатели, характеризующие особенности течения послеоперационного периода, представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Показатели койко-дней и восстановления функции мочевого пузыря

Показатель	Лапаротомия	Лапароскопия
Продолжительность стационарного лечения, дней	9,2±2,6	6,8±1,2
Атония мочевого пузыря, n (%)	129 (94,2%)	51 (92,7%).
Катетеризация мочевого пузыря, дней	10,7±8,2	10,6±8,6

Различия показателя длительности стационарного лечения у больных, перенесших радикальные гистерэктомии с использованием лапаротомного и лапароскопического доступов, носили статистически достоверный характер ($p < 0,05$). Это связано с особенностями заживления ран брюшной стенки, а также более длительным периодом, необходимым для реабилитации пациентов.

Постгеморрагическая железодефицитная анемия в послеоперационном периоде у 65 больных РШМ (33,9%). В подгруппе «открытых» операций анемия осложнила течение послеоперационного периода в 46 случаях (33,6%). I степень анемии наблюдалась у 29 больных (21,2%), II – у 11 (8,0%) и III – в 6 наблюдениях (4,4%). В подгруппе больных РШМ, оперированных с использованием эндовидеохирургической техники, железодефицитная анемия отмечена в 19 случаях (34,6%): I степени – у 11 пациенток (20,0%), II – у 6 (10,9%) и III – у 2 пациенток (3,6%).

Поскольку токсическое воздействие цитостатиков проявляется длительное время, анемия у исследованных больных, возможно, была связана не только с интраоперационной кровопотерей, но и с угнетением эритроцитарного ростка костного мозга вследствие проведения химиотерапии. Кроме того, некоторые пациенток были прооперированы с исходными показателями уровня гемоглобина, соответствующих анемии I степени. Патогенетическое лечение, включающее в себя назначение препаратов железа, стимуляторов гемопоэза и, в единичных случаях, переливания компонентов крови, достаточно быстро приводило к

нормализации уровня гемоглобина крови. Кроме того, удаление пораженного органа, вероятно, приводило к снижению интоксикации, вызванной опухолевой тканью, что, по-видимому, положительно влияло на восстановление показателей периферической крови пациенток.

4.3. Осложнения

Радикальные операции при инвазивном РШМ достаточно сложны в техническом отношении, выполнение их с использованием как лапаротомий, так и эндовидеохирургической техники сопряжено с прогнозируемым риском осложнений. В нашем исследовании после расширенных экстирпаций матки отмечались следующие осложнения: большая кровопотеря, потребовавшая переливания эритроцитарной массы, инфекционно-воспалительные процессы в послеоперационных ранах, несостоятельность культи влагалища с эвентерацией петель кишечника или прядей большого сальника, повреждение полых органов малого таза. К осложнениям тазовой лимфодиссекции относили длительную лимфорею, формирование лимфокист, а также лимфостаз нижних конечностей.

В подгруппе больных РШМ, которым выполняли хирургические вмешательства с использованием лапаротомии, большая кровопотеря, потребовавшая переливания эритроцитарной массы, была отмечена в 2 случаях (1,5%), у 16 пациенток отмечали инфекционно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны (11,7%). Повреждений полых органов малого таза во время операций мы не наблюдали.

У двух больных (1,5%) отмечено формирование пузырно-влагалищных свищей в отдаленные сроки после операций.

Длительную лимфорею отмечали у 19 пациенток (13,9%). В 5 случаях (3,7%) формировались лимфокисты малого таза, приводящие к болевому синдрому и сдавлению мочеочника. В сроках от 1 до 3х месяцев после операции этим пациенткам проведено пункционное опорожнение лимфокист под контролем УЗИ. Лимфедема возникала у 27 пациенток (19,7%), во всех случаях легкой степени, коррекцию проводили за счет эластической компрессии нижних

конечностей и назначения флеботоников. С целью профилактики осложнений, связанных с лимфодиссекцией, мы отказывались от перитонизации забрюшинных пространств, использовали прецизионную биполярную коагуляцию лимфатических и кровеносных сосудов в зонах выполнения вмешательств.

Среди пациенток, которым выполнены лапароскопические операции после химиотерапии, не отмечалось массивной кровопотери, потребовавшей переливание эритроцитарной массы, гематом передней брюшной стенки, инфекционно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны.

У трех пациенток (5,5%) произошли интраоперационные повреждения внутренних органов таза: мочевого пузыря – в 1 случае (1,8%), прямой кишки в 1 случае (1,8%). Данные осложнения были устранены в ходе операции без конверсии доступа. У 1 пациентки (1,8%) произошло повреждение obturatorного нерва. Коагуляционное воздействие на стенку мочеочника, потребовавшее профилактической установки стента, произошло у одной пациентки (1,8%).

Из поздних послеоперационных осложнений отмечены следующие: несостоятельность культи влагалища с эвентерацией петель кишечника или пряди большого сальника, что потребовало повторного ушивания культи влагалища у 3 пациенток (5,5%) в сроках 1, 3 и 6 месяцев после операции. У двух пациенток (3,6%) отмечены лимфатические кисты малого таза, сопровождающиеся болевым синдромом и сдавлением наружной подвздошной вены. Этим пациенткам в сроках от 1 до 3х месяцев после операции проведено пункционное опорожнение лимфокист под контролем УЗИ, одной пациентке потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства – лапароскопии, иссечения стенки лимфокисты.

Длительная лимфорея наблюдалась у 16 больных данной группы (29,1%). Лимфедема возникала у 6 пациенток (10,9%), во всех случаях легкой степени. Урогенитальных свищей в данной группе пациенток мы не наблюдали.

4.4. Заключение

Радикальные операции были выполнены 192 больным РШМ после неоадьювантной химиотерапии, причем в 55 случаях (28,7%) использовали лапароскопический доступ. Показатели полноты удаления тканей из зон регионарного метастазирования опухоли (достижение R0, уровень иссечения связочного аппарата, длина влагалищной «манжеты», количество лимфоузлов) соответствовали общепринятым онкологическим принципам радикальности.

Повышенная сложность расширенных экстирпаций матки после неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ может обуславливать увеличение количества как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений. В нашем исследовании течение послеоперационного периода у пациенток всех исследованных групп было достаточно благоприятным. У больных после лапароскопических операций отсутствовали осложнения со стороны операционной раны, наблюдалось сокращение сроков реабилитации по сравнению с пациентками, оперированными «открытым» доступом. По нашему мнению, преимущества, предоставляемые использованием современного эндовидеохирургического оборудования (возможность прецизионного характера выполнения операций, оптическое увеличение в 10 и более раз, использование энергий с минимальным воздействием на окружающие ткани), позволят снизить количество осложнений хирургических вмешательств с сохранением показателей их радикальности.

ГЛАВА 5. АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

В данном разделе работы мы проанализировали отдаленные результаты у больных РШМ, пролеченных с использованием неоадьювантной химиотерапии и последующих радикальных операций и/или адьювантной химиолучевой терапией, а также сочетанной лучевой терапии.

5.1. Адьювантная терапия

При определении показаний к адьювантной терапии после радикальных операций у исследованных больных РШМ мы руководствовались рекомендациями RUSSCO [28], основанными на патоморфологическом описании удаленных препаратов. Согласно этим рекомендациям, к группе высокого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом анализе выявляли опухолевые клетки в лимфатических узлах, параметриях или краях резекции операционного препарата. В группу промежуточного риска включали больных, у которых наблюдались два фактора из следующих: размер первичной опухоли более 4 см, инвазия более 1/3 стромы шейки матки, метастазы в лимфатических и кровеносных сосудах. К группе низкого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом исследовании перечисленные выше факторы не выявлялись или выявлялся только один из них.

В нашем исследовании после неоадьювантной химиотерапии радикальные операции были произведены 192 пациенткам из 209 (91,9%). Больным, у которых при патоморфологическом исследовании операционных препаратов характеристики опухолевого процесса соответствовали группе низкого риска прогрессирования, адьювантное лечение не назначали, осуществляли динамическое наблюдение. Пациентки, у которых выявляли факторы высокого или промежуточного рисков прогрессирования заболевания, направлялись на послеоперационный курс химиолучевой терапии.

В данном разделе работы мы провели сравнительный анализ факторов риска у исследованных больных РШМ в зависимости от способов проведения неоадьювантной химиотерапии, а также использованных хирургических доступов.

В первой подгруппе основной группы пациенток (которым неоадьювантную химиотерапию проводили с использованием внутривенной инфузии цитостатиков), расширенные экстирпации матки выполнили в 101 случае (95,3%). При патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования были выявлены у 45 больных (41,4%), промежуточного риска – у 24 (25,6%), низкий риск отмечен в 32 случаях (33,1%).

Распределение пациенток данной подгруппы по стадиям в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания представлено в таблицах 48, 49.

Таблица 48 – Факторы риска прогрессирования заболевания у первой подгруппы основной группы больных РШМ

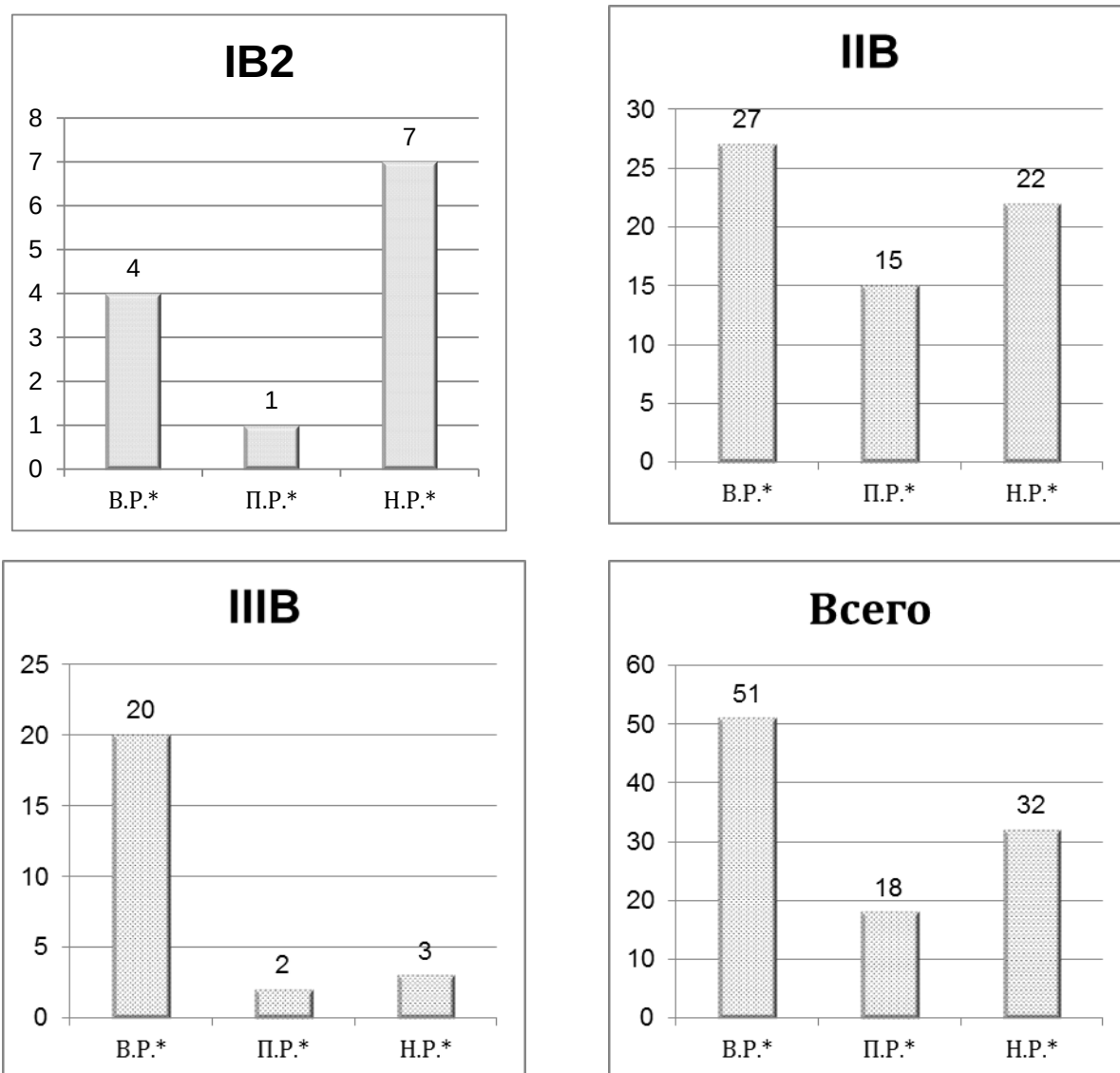
	IB2 n = 12	IIВ n = 64	IIIВ n = 25	Всего n = 101
метастазы в лимфатических узлах	3 (25,0%)	22 (34,4%)	11 (44,0%)	36 (35,6%)
поражение параметриев	1 (8,3%)	5 (7,8%)	9 (36,0%)	15 (14,9%)
опухоль в краях резекции влагалища	0	0	0	0
инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки	2 (16,7%)	2 (3,1%)	3 (12,0%)	7 (6,9%)
инвазия лимфатических и кровеносных сосудов	4 (33,3%)	12 (18,75%)	10 (40,0%)	26 (25,7%)
размер опухоли ≥ 4 см	2 (16,7%)	2 (3,1%)	0	4 (4,0%)

Таблица 49 – Распределение по группам риска больных первой подгруппы основной группы

Стадия РШМ	Высокий риск		Промежу- точный риск		Низкий риск		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IV2	4	33,3	1	8,3	7	58,3	12	100
IIВ	27	42,1	15	23,4	22	34,4	64	100
IIIВ	20	80,0	2	8,0	3	12,0	25	100
Всего	51	50,5	18	17,8	32	31,7	101	100

Из данных таблиц можно заключить, что с увеличением стадии РШМ закономерно повышается количество больных с признаками, свидетельствующими о локо-регионарной диссеминации опухолевого процесса.

В подгруппе больных РШМ, которым неoadъювантную химиотерапию проводили с применением внутривенного введения цитостатиков, химиолучевая терапия после радикальных операций потребовалась в 69 случаях (68,3%). Без адъювантных методов лечения проведены 32 пациентки (31,7%). При IV2 стадии РШМ адъювантную терапию не назначали 8 больным (66,6%), IIВ – 22 (34,4%), IIIВ – 2 (8,0%) (Рисунок 28).



* В.Р. – высокий риск прогрессирования

П.Р. – промежуточный риск прогрессирования

Н.Р. – низкий риск прогрессирования

Рисунок 28 – Распределение по группам риска первой подгруппы основной группы больных РШМ

Факторы риска прогрессирования у больных РШМ после неoadьювантной химиотерапии с внутривенным введением цитостатиков в зависимости от хирургических доступов, представлены в таблице 50, на рисунке 29.

Таблица 50 – Распределение по стадиям, хирургическим доступам и факторам риска прогрессирования РШМ первой подгруппы основной группы исследованных больных

Группа	Лапароскопия				Лапаротомия				Всего
Стадия РШМ	IV2	IVB	IIIB	Всего	IV2	IVB	IIIB	Всего	
В.Р.*	1	2	4	7	3	25	16	44	51
П.Р.*	0	6	0	6	1	9	2	12	18
Н.Р.*	2	5	1	8	5	17	2	24	32
Всего	3	13	5	21	9	51	20	80	101

* В.Р. – высокий риск прогрессирования
П.Р. – промежуточный риск прогрессирования
Н.Р. – низкий риск прогрессирования

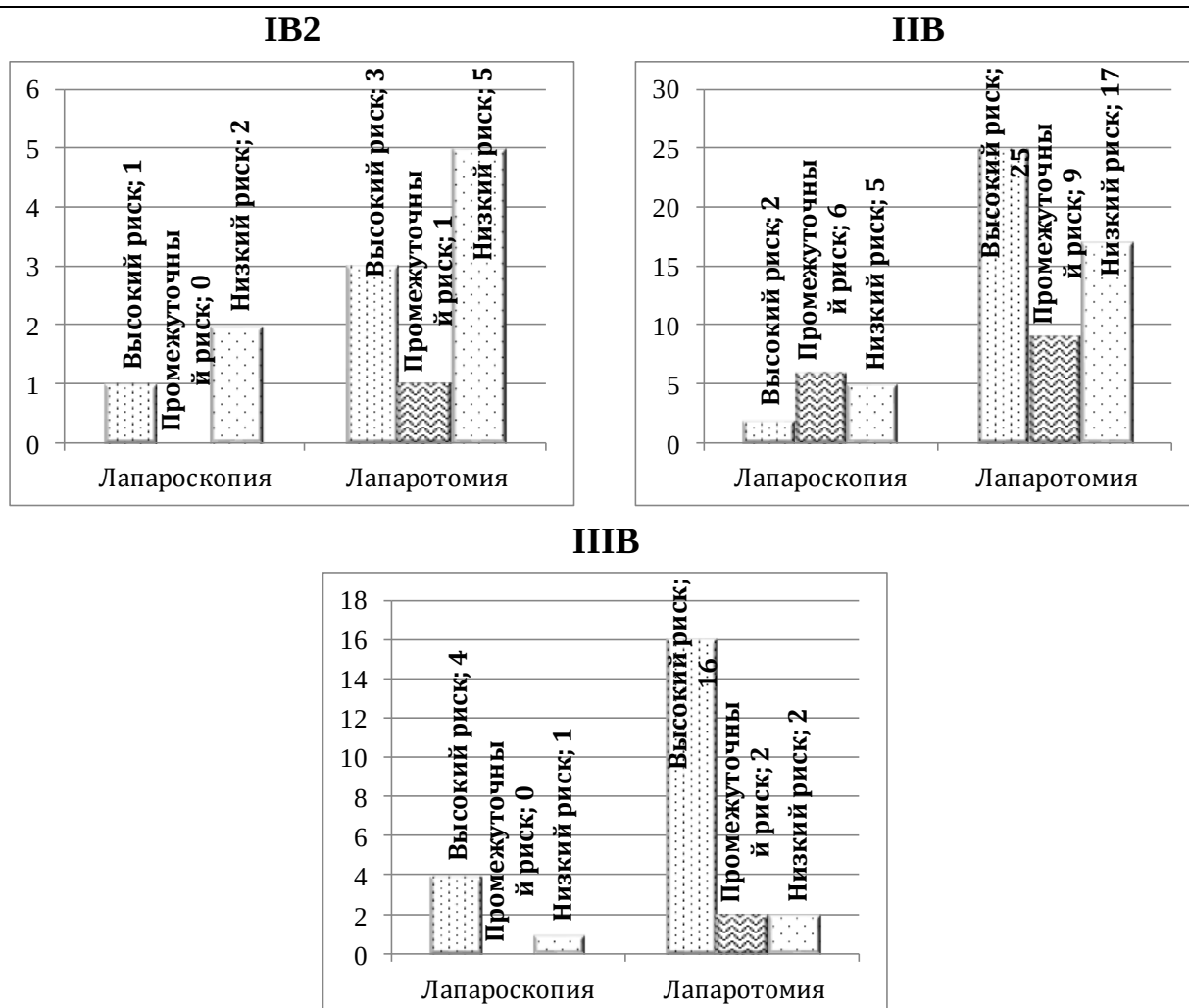


Рисунок 29 – Факторы риска у первой подгруппы основной группы больных РШМ

Из представленных данных видно, что факторы высокого, промежуточного и низкого рисков прогрессирования заболевания встречались примерно с одинаковой частотой при выполнении как лапаротомных, так и лапароскопических операций.

Во второй подгруппе больных РШМ (один курс неoadъювантной химиотерапии с использованием внутриартериального введения цитостатиков и эмболизации артерий опухоли) радикальные операции выполнили у 59 пациенток из 67 (88,1%).

При патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования были выявлены у 25 пациенток (42,4%), промежуточного риска – у 13 (22,0%), низкого – в 21 случае (35,6%) (Таблица 51).

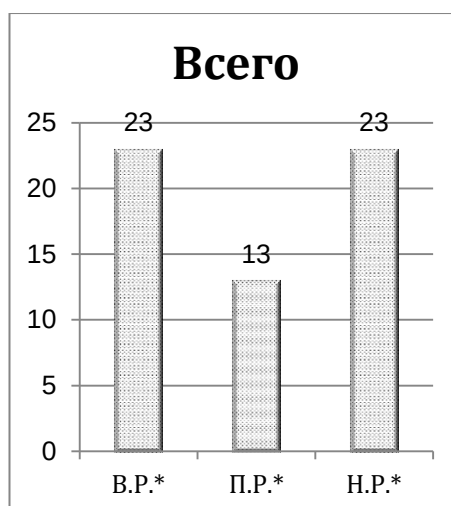
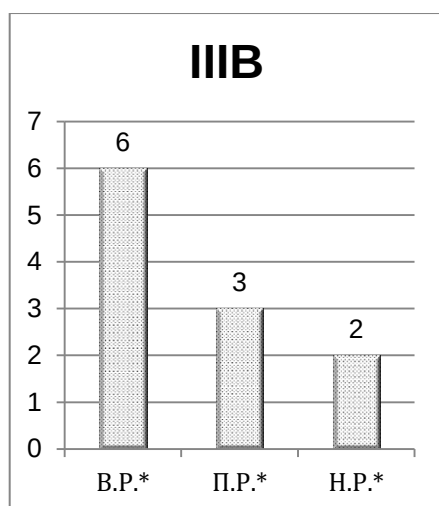
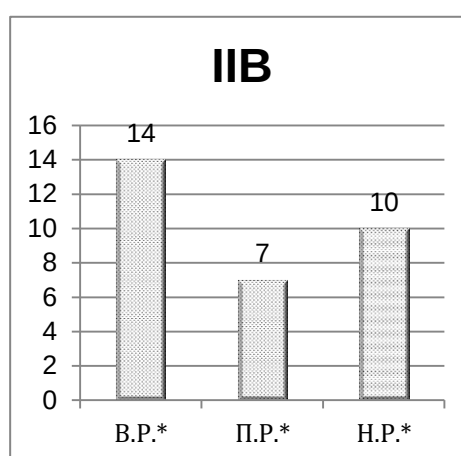
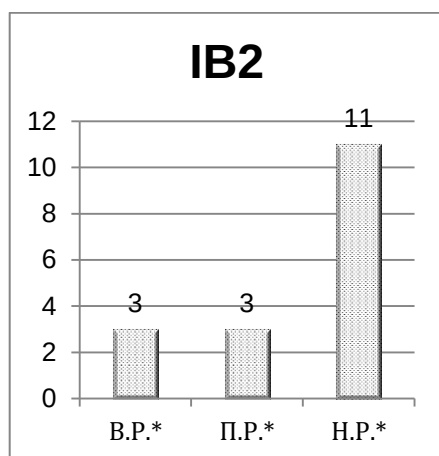
Таблица 51 – Факторы риска прогрессирования заболевания у прооперированных пациенток второй подгруппы основной группы

	IB2 n = 17	IIВ n = 31	IIIВ n = 11	Всего n = 59
метастазы в лимфатических узлах	3 (17,7%)	8 (25,8%)	3 (27,3%)	21 (35,6%)
поражение параметриев	0	6 (19,4%)	3 (27,3%)	9 (15,3%)
опухоль в краях резекции влагалища	0	0	0	0
инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки	3 (17,7%)	4 (12,9%)	2 (18,2%)	9 (15,3%)
инвазия лимфатических и кровеносных сосудов	7 (41,2%)	9 (29,0%)	9 (81,8%)	25 (42,4%)
размер опухоли ≥ 4 см	2 (11,8%)	2 (6,5%)	0	4 (6,8%)

Распределение пациенток по стадиям в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания представлено в таблице 52 и на рисунке 30.

Таблица 52 – Распределение по стадиям и факторам риска прогрессирования РШМ исследованных больных второй подгруппы основной группы

	Высокий риск		Промежуточный риск		Низкий риск		Всего	
	n	%	n	%	n	%		
IB2	3	17,7	3	17,7	11	64,7	17	100
IIВ	14	45,2	7	22,6	10	32,3	31	100
IIIВ	6	54,6	3	27,3	2	18,2	11	100
Всего	23	39,0	13	22,0	23	39,0	59	100



*В.Р. – высокий риск прогрессирования

П.Р. – промежуточный риск прогрессирования

Н.Р. – низкий риск прогрессирования

Рисунок 30 – Распределение по стадиям и факторам риска прогрессирования РШМ исследованных больных второй подгруппы основной группы

Таблица 53 – Распределение по стадиям, хирургическим доступам и факторам риска прогрессирования РШМ исследованных больных второй подгруппы основной группы

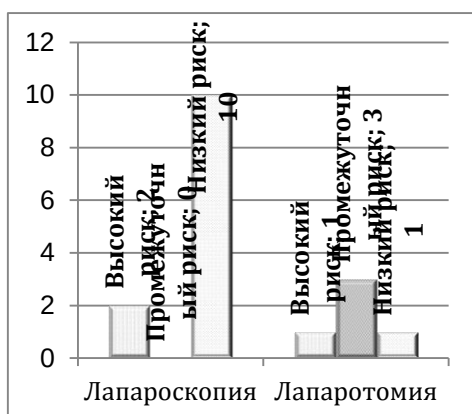
Подгруппа	Лапароскопия				Лапаротомия				Всего
Стадия РШМ	IB2	IIВ	IIIВ	Все- го	IB2	IIВ	IIIВ	Всего	
В.Р.*	2	7	5	14	1	7	1	9	23
П.Р.*	0	4	1	5	3	3	2	8	13
Н.Р.*	10	5	0	15	1	5	2	8	23
Всего	12	16	6	34	5	15	5	25	59

* В.Р. – высокий риск прогрессирования

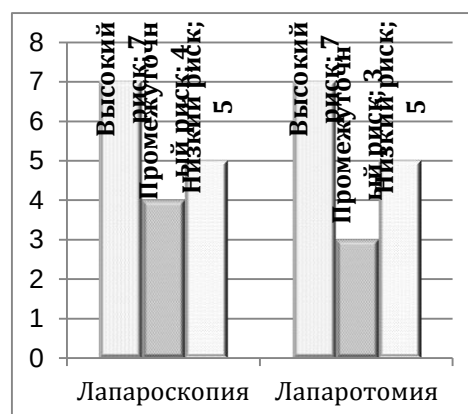
* П.Р. – промежуточный риск прогрессирования

* Н.Р. – низкий риск прогрессирования

IV2



IVB



IIIB

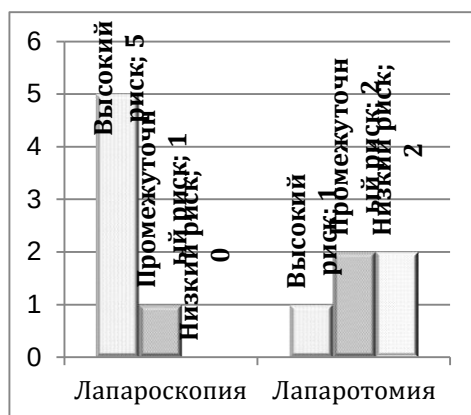


Рисунок 31 – Факторы риска у больных второй подгруппы основной группы

В третьей подгруппе пациенток, которым было проведено два курса химиотерапии с использованием системного введения цитостатиков, а также внутриартериальной инфузии, радикальные операции выполнили 32 больным (88,9%). Во всех случаях использовали лапаротомный доступ. Распределение пациенток по стадиям в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания представлено в таблицах 54, 55.

Таблица 54 – Факторы риска прогрессирования заболевания у пациенток третьей подгруппы основной группы

	IB2 n = 5	IIВ n = 19	IIIВ n = 8	Всего n = 32
метастазы в лимфатических узлах	1 (20,0%)	5 (26,3%)	3 (37,5%)	9 (28,1%)
поражение параметриев	0	4 (21,1%)	5 (62,5%)	9 (28,1%)
опухоль в краях резекции влагалища	0	0	0	0
инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки	1 (20,0%)	3 (15,8%)	3 (37,2%)	4 (12,5%)
инвазия лимфатических и кровеносных сосудов	3 (60,0%)	6 (31,6%)	1 (12,5%)	10 (31,3%)
размер опухоли $\geq$ 4 см	0	1 (5,3%)	1 (12,5%)	0

Таблица 55 – Распределение по стадиям и факторам риска прогрессирования РШМ исследованных больных третьей подгруппы основной группы больных

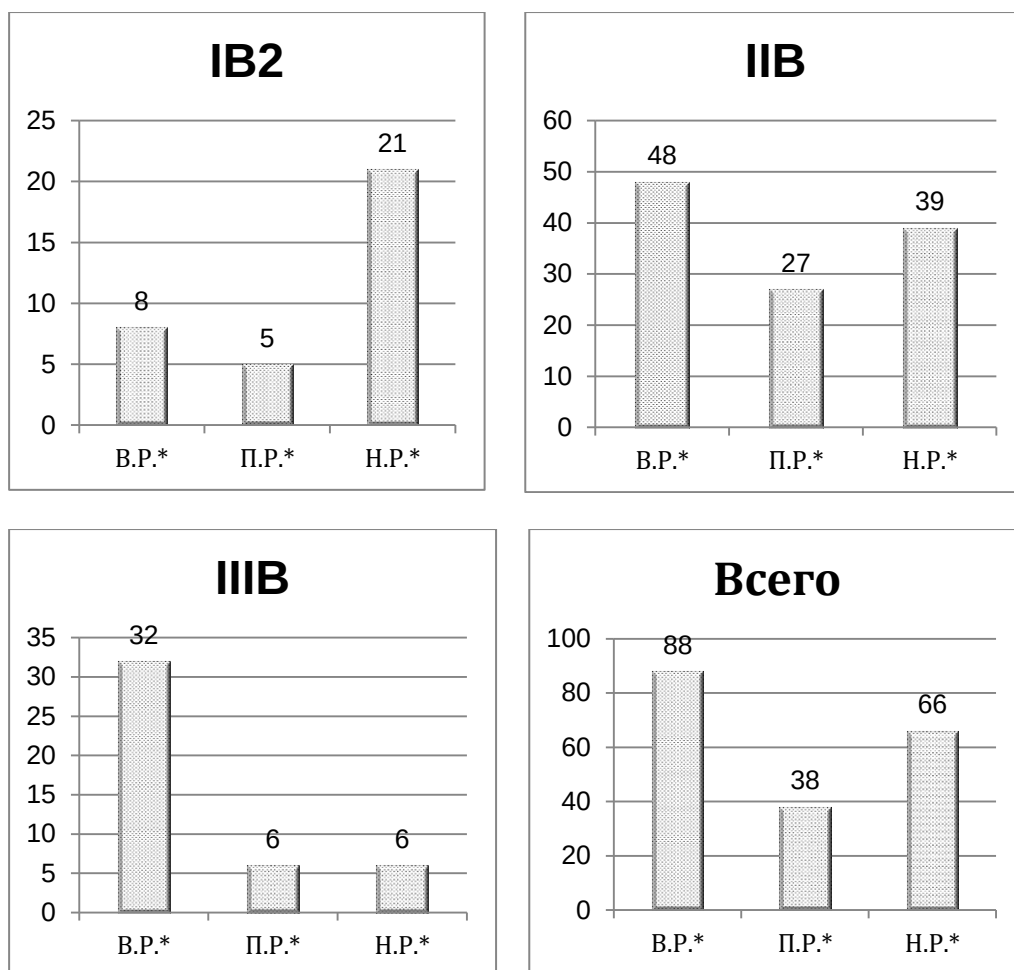
Стадия РШМ	Высокий риск		Промежуточный риск		Низкий риск		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IB2	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	100
IIВ	7	36,8	5	26,3	7	36,8	19	100
IIIВ	6	75,0	1	12,5	1	12,5	8	100
Всего	14	43,8	7	21,9	11	34,4	32	100

В данной подгруппе адъювантную лучевую/химиолучевую терапию после радикальных операций назначили 21 пациентке (65,6%). Без лучевой терапии проведены 11 больных (34,4%), 3 из которых были с IB2 стадией РШМ (27,3%), 7 – IIВ (63,6%) и 1 – IIIВ (9,1%).

В таблице 56, на рисунке 32 представлены сравнительные результаты определения факторов риска прогрессирования РШМ, полученные при патоморфологическом исследовании препаратов всех прооперированных нами пациенток.

Таблица 56 – Факторы риска прогрессирования заболевания у всех прооперированных после химиотерапии больных РШМ

Стадия РШМ	Высокий риск		Промежу- точный риск		Низкий риск		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IB2	8	23,5	5	14,7	21	61,8	34	100
IIВ	48	42,1	27	23,7	39	34,2	114	100
IIIВ	32	72,7	6	13,6	6	13,6	44	100
Всего	88	45,8	38	19,8	66	34,4	192	100



*В.Р. – высокий риск прогрессирования

*П.Р. – промежуточный риск прогрессирования

*Н.Р. – низкий риск прогрессирования

Рисунок 32 – Факторы риска прогрессирования заболевания у всех прооперированных после химиотерапии пациенток

Среди исследованных больных РШМ после проведения неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций в 34,4% случаев не применяли адъювантное облучение малого таза. В подгруппах пациенток, у которых использовали изучаемые способы проведения неoadъювантной химиотерапии, а также различные хирургические доступы, частота выявления факторов риска была примерно одинаковой. Небольшие различия в частоте назначения адъювантной лучевой терапии, вероятно, связаны с отсутствием рандомизации.

5.2. Выживаемость пациенток, рецидивы

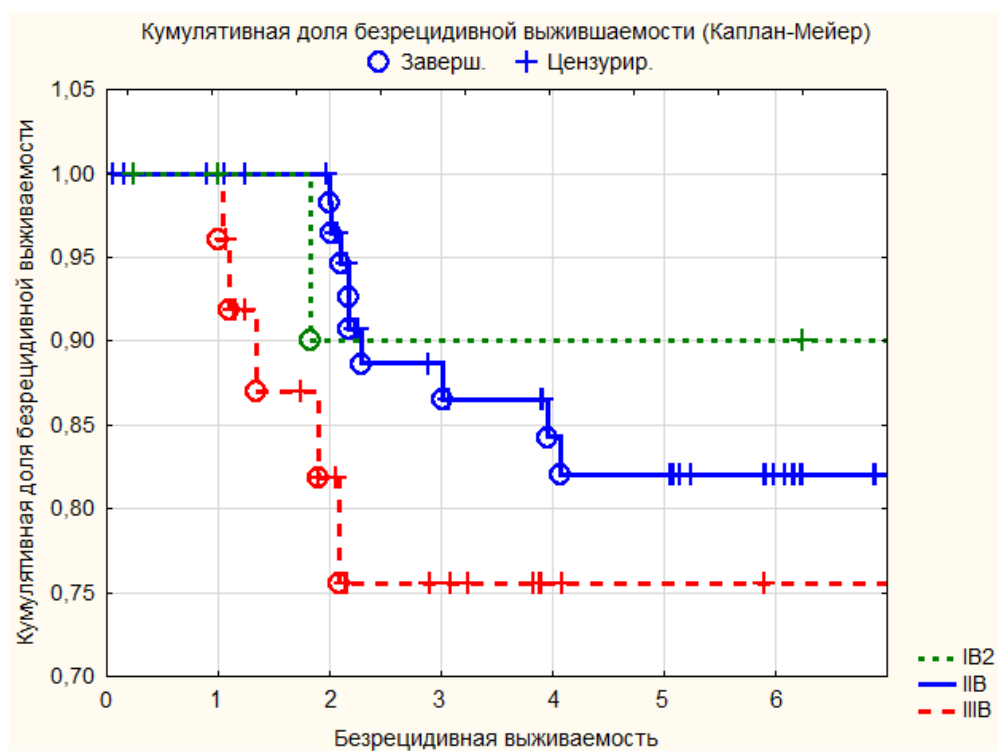
В данном разделе представлен сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных РШМ, которым проводили сочетанную лучевую терапию, а также больных, которым выполняли неоадьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или адьювантной химиолучевой терапией. Анализировали влияние на выживаемость пациенток способов введения цитостатиков, хирургических доступов.

Медиана наблюдения составила 66 месяцев, максимальный срок наблюдения – 144 месяца.

В первой подгруппе основной группы больных РШМ (радикальные операции после 2х курсов внутривенной инфузии цитостатиков) были получены следующие результаты.

За время наблюдения у пациенток с IB2 стадией РШМ рецидив заболевания был отмечен в одном случае (8,3%). При РШМ стадии IIB рецидивы возникли у 9 (14,1%) больных, при IIIB – у 5 пациенток (20,0%). В 8 случаях (7,9%) рецидивы привели к гибели пациенток.

Кумулятивная безрецидивная выживаемость при РШМ стадии IB2 составила 90,0%, при IIB стадии – 82,1%, при IIIB – 74,2%. Кумулятивные показатели общей выживаемости составили 90,0%, 88,1% и 85,5% при IB2, IIB и IIIB стадиях РШМ, соответственно (Рисунки 33, 34).



IB2

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
90,0000	100,0000
100,0000	90,0000
100,0000	90,0000

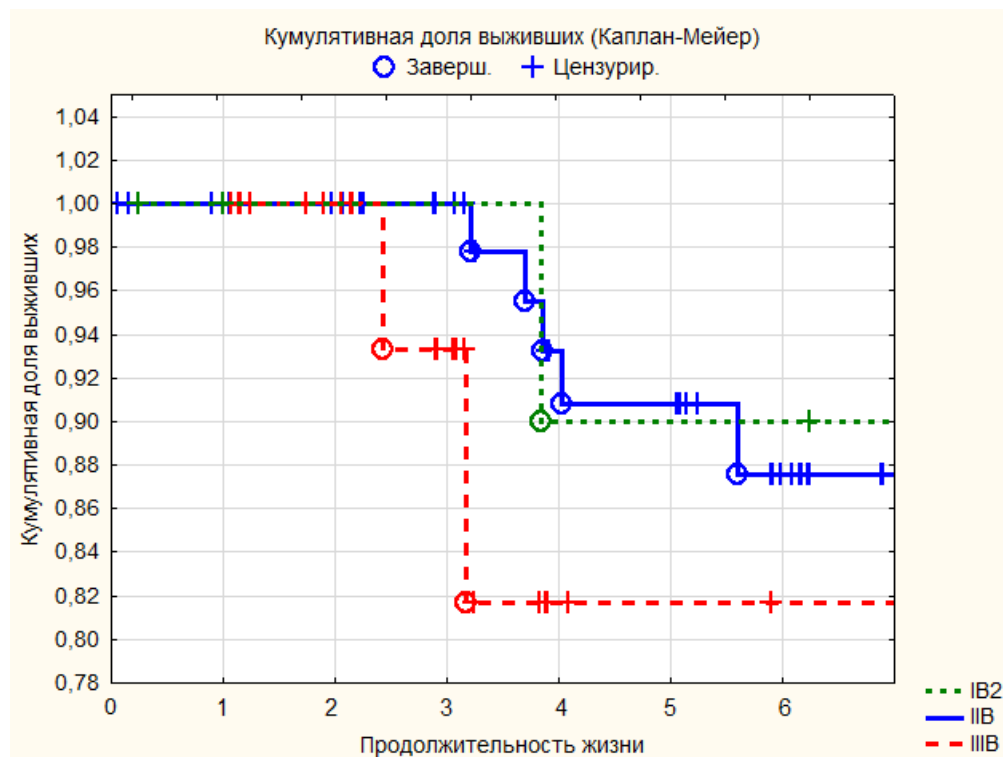
IIB

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
88,6792	100,0000
97,6190	88,6792
94,8718	86,5678
100,0000	82,1285

IIIB

% Выжив	Кум%Выж
91,3043	100,0000
81,2500	91,3043
100,0000	74,1848
100,0000	74,1848
100,0000	74,1848

Рисунок 33 – Кумулятивная доля безрецидивной выживаемости больных РШМ первой подгруппы основной группы



IB2

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
90,0000	100,0000
100,0000	90,0000
100,0000	80,0000

IIB

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
95,6989	100,0000
95,1219	95,6989
96,7213	91,0307
100,0000	88,0461

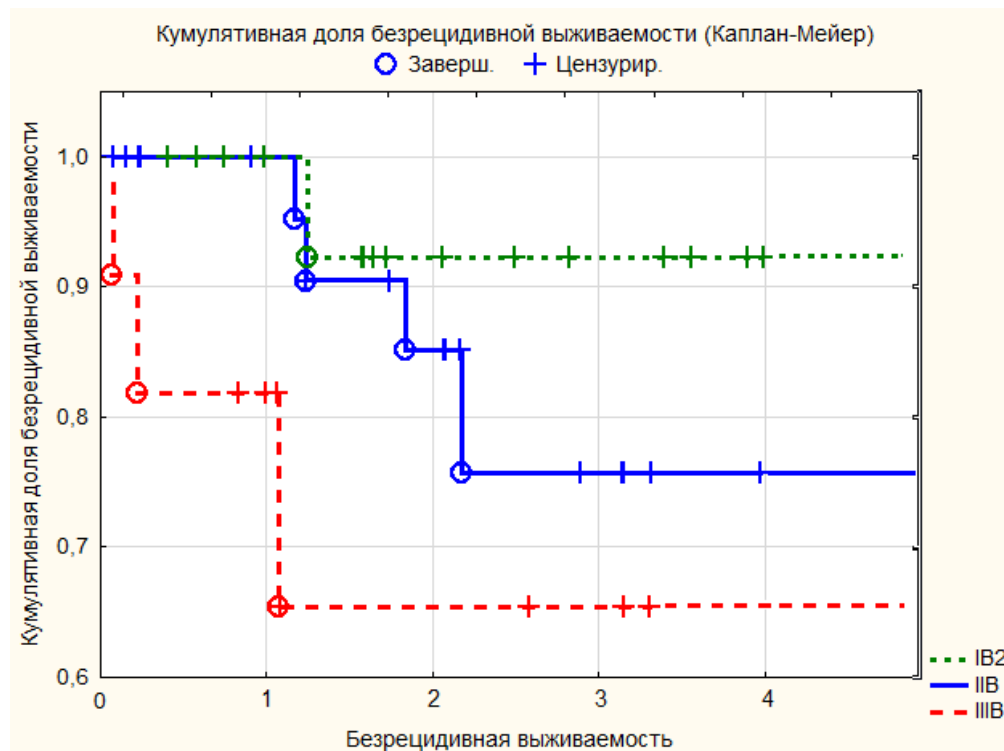
IIIB

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
94,4444	100,0000
90,4762	94,4444
100,0000	85,4497
100,0000	85,4497

Рисунок 34 – Кумулятивная доля общей выживаемости пациенток первой подгруппы основной группы

Среди больных РШМ второй подгруппы основной группы (радикальные гистерэктомии после неоадьювантной химиотерапии с использованием внутриартериальной инфузии цитостатиков), при IB2 стадии отмечен 1 рецидив заболевания (5,9%). При IIB стадии РШМ рецидивы отмечены у 4 пациенток (12,9%). При РШМ IIIB стадии рецидивы отмечены у 3 пациенток (27,3%). У 5 больных рецидивы заболевания возникали в течение первого года, у 3 – в течение второго года после окончания терапии. Летальный исход наблюдался у 4 пациенток данной группы (6,8%). Кумулятивный показатель безрецидивной

выживаемости в данной группе пациенток составил 92,6% при РШМ стадии IB2, IIB – 76,9%, IIIB – 68,2%. Кумулятивная общая пятилетняя выживаемость пациенток данной группы составила 86,7%, 77,8% и 70,0% при IB2, IIB и IIIB стадиях РШМ, соответственно (Рисунки 35, 36).



IB2

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
92,5926	100,0000
100,0000	92,5926

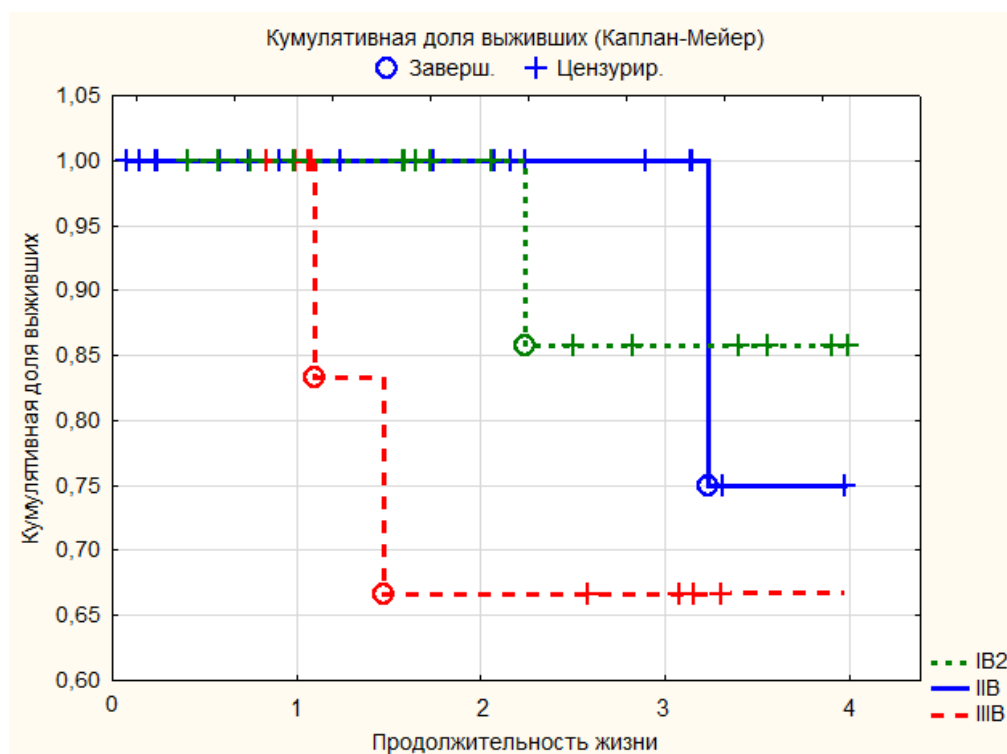
IIB

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
90,2439	100,0000
100,0000	90,2439
85,1852	90,2439
100,0000	76,8744

IIIB

% Выжив	Кум%Выж
81,8182	100,0000
100,0000	81,8182
83,3333	81,8182
100,0000	68,1818

Рисунок 35 – Кривые Каплана-Мейера безрецидивной выживаемости пациенток второй подгруппы основной группы



IB2

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
86,6667	100,0000
100,0000	86,6667

IIB

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
77,7778	100,0000
100,0000	77,7778

IIIB

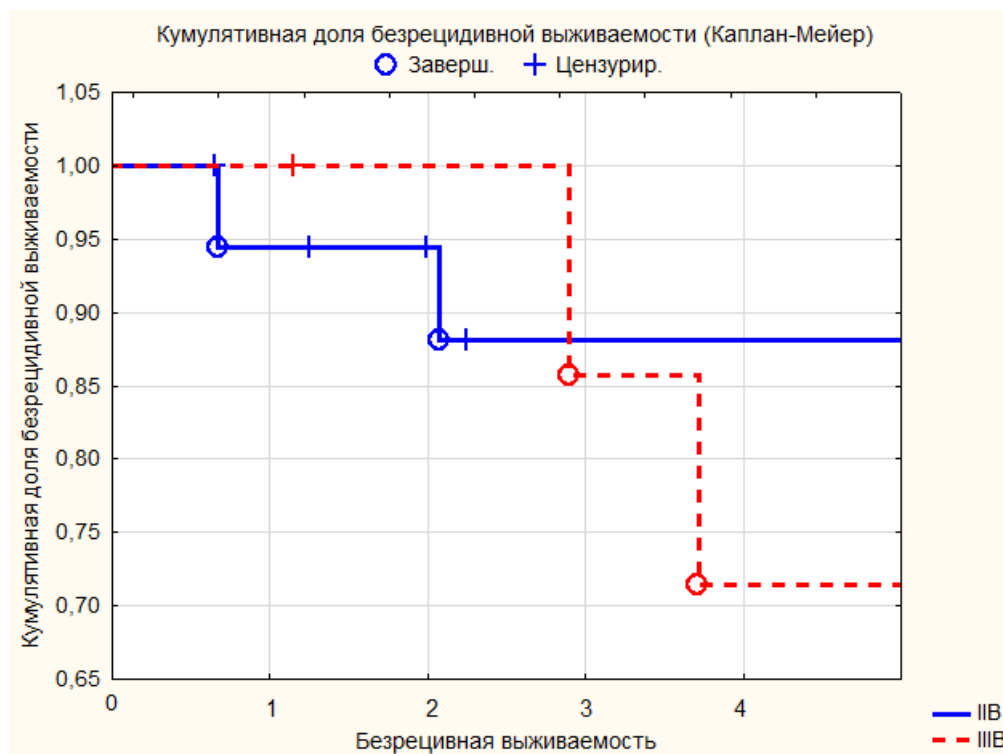
% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
100,0000	100,0000
87,5000	100,0000
80,0000	87,5000
100,0000	70,0000

Рисунок 36 – Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера. Пациентки второй подгруппы основной группы

В третьей подгруппе основной группы исследованных пациенток при РШМ стадии IB2 был выявлен 1 рецидив заболевания (20,0%), IIB – рецидивы отмечены в 2 случаях (10,5%), IIIB – у 2 пациенток (25,0%). В 2х случаях рецидивы заболевания привели к гибели пациенток (6,3%)

В данной подгруппе расчет показателя кумулятивной безрецидивной выживаемости проводили только при IIB и IIIB стадиях заболевания, поскольку больных РШМ стадии IB2 оказалось недостаточно для проведения статистического анализа ($n = 5$). Кумулятивная пятилетняя безрецидивная

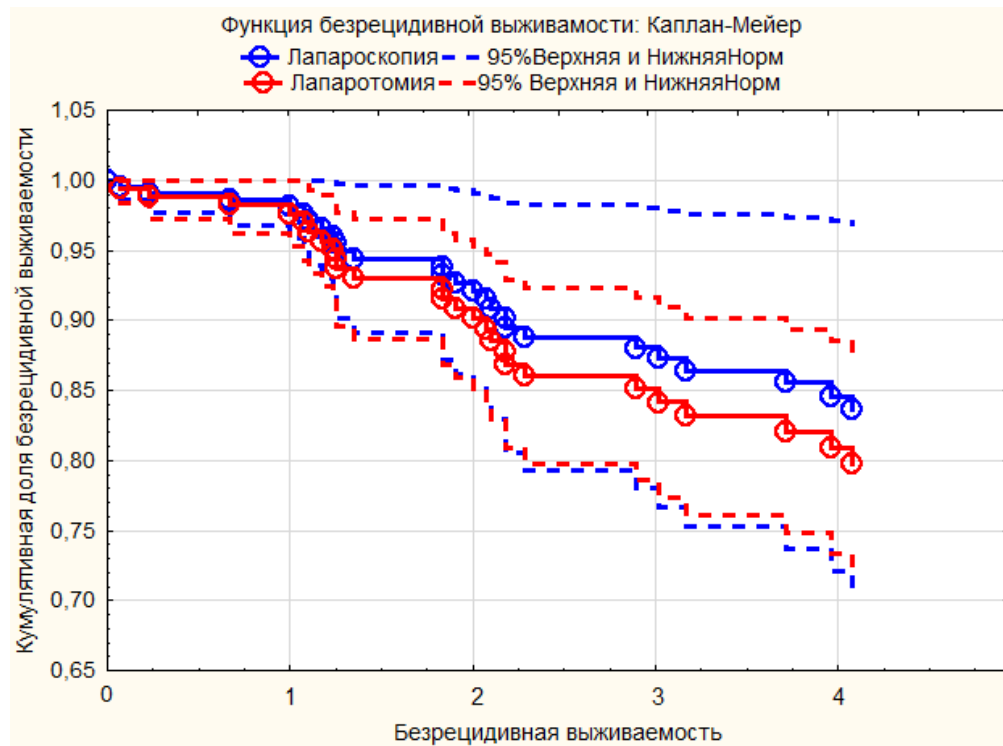
выживаемость при РШМ IIВ стадии (Каплан-Мейер) составила 88,2%, при IIIВ – 71,4% (Рисунок 37).



IIВ % Рец	IIIВ % Рец	IIВ Кум%Рец	IIIВ Кум%Рец
94,4444	100,0000	100,0000	100,0000
93,3333	85,7143	94,4444	100,0000
100,0000	83,3333	88,1482	85,7143
100,0000	100,0000	88,1482	71,4286
100,0000	100,0000	88,1482	71,4286

Рисунок 37 – Кумулятивный показатель безрецидивной выживаемости пациенток третьей подгруппы основной группы

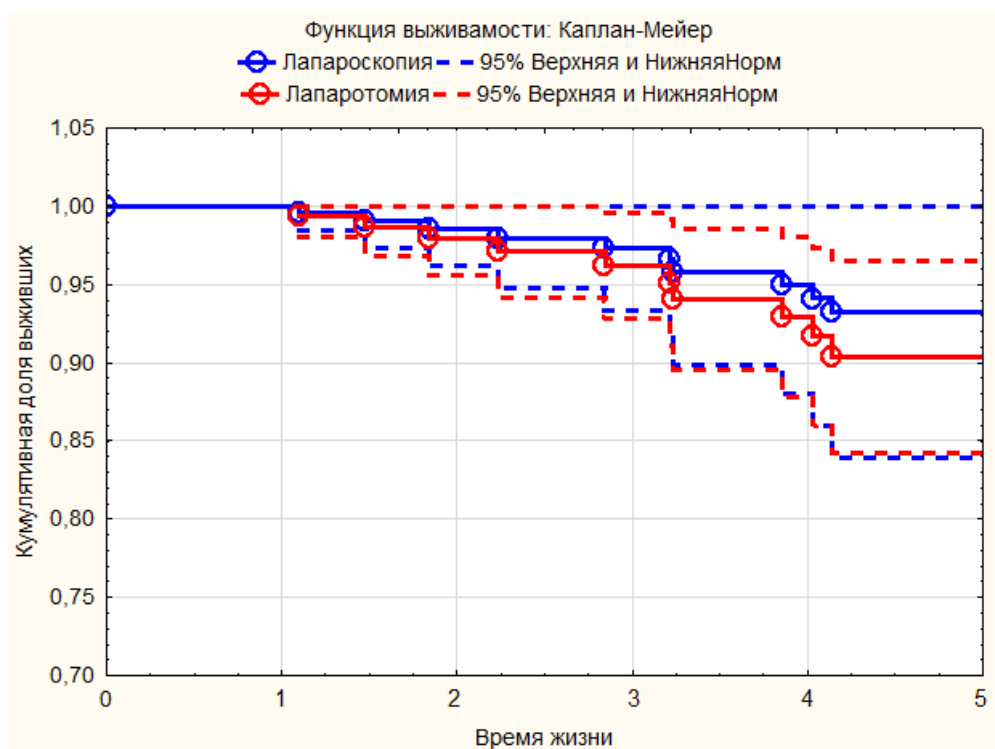
Кривые Каплана-Мейера, характеризующие общую и безрецидивную выживаемость пациенток, которым радикальные операции были произведены с использованием лапароскопического доступа и лапаротомии, представлены на рисунках 38, 39.



Ls % Рец	Lt % Рец	Ls Кум%Рец	Lt Кум%Рец
97,8261	92,0949	100,0000	100,0000
90,0000	93,8144	97,8261	92,0949
93,9394	94,4056	88,0435	86,3983
100,0000	98,1651	82,7075	81,5648
100,0000	100,0000	82,7075	80,0682

Уровень эффекта	Оценка параметров	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	p-уровень	95% Нижний уровень доверия	95% Верхний уровень доверия	Отношение рисков	95% Отношение рисков нижний УД	95% Отношение рисков верхний УД
1	-0,117089	0,249426	0,220370	0,638758	-0,605955	0,371776	0,791220	0,297628	2,103393

Рисунок 38 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от хирургических доступов



Ls	Lt	Ls	Lt
% Выжив	% Выжив	Кум%Выж	Кум%Выж
100,0000	99,2218	100,0000	100,0000
100,0000	98,1221	100,0000	99,2218
94,8718	93,7500	100,0000	97,3585
91,6667	100,0000	94,8718	91,2736
100,0000	91,6667	86,9658	91,2736

Уровень эффекта	Оценка параметров	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	p-уровень	95% Нижний уровень доверия	95% Верхний уровень доверия	Отношение рисков	95% Отношение рисков нижний УД	95% Отношение рисков верхний УД
1	-0,180179	0,382622	0,221753	0,637707	-0,930104	0,569746	0,697426	0,155640	3,125179

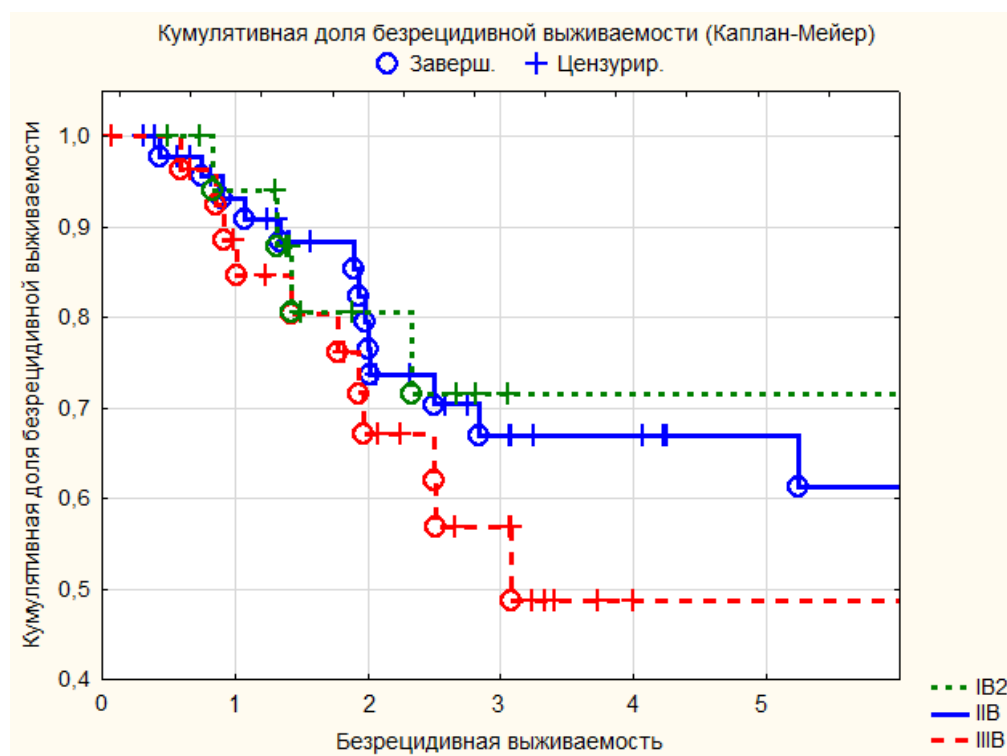
Рисунок 39 – Кривые общей выживаемости пациенток в зависимости от хирургических доступов

При сравнительном анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациенток, которым операции после химиотерапии проводили с использованием двух хирургических доступов, достоверных различий выявлено не было.

У больных группы сравнения, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе, выявлено 29 пациенток с рецидивами РШМ (29,3%).

При IB2 стадии в различные сроки после лучевой терапии выявлено 4 пациентки с рецидивами (18,2%), при IIB – 14 (28,6%), при IIIB – 11 (39,3%). 16 больных умерли от прогрессирования заболевания (16,2%).

Кумулятивная общая и безрецидивная выживаемость больных данной группы (Каплан-Мейер) представлена на рисунках 40, 41. При IB2 стадии РШМ пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 72,5%, общая – 74,0%, при IIB – 60,9% и 66,6%, при IIIB – 47,5% и 53,9%, соответственно.



IB2

IIB

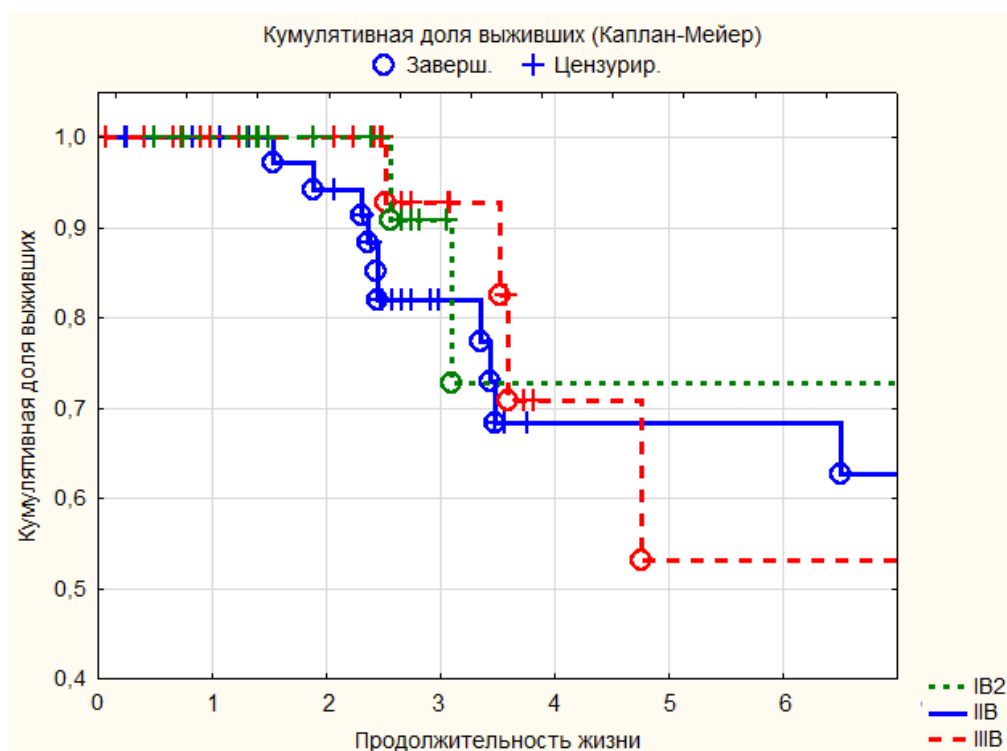
IIIB

% Рец	Кум%Рец
82,8572	100,0000
87,5000	82,8572
100,0000	72,5000
100,0000	72,5000
100,0000	72,5000

% Рец	Кум%Рец
88,0952	100,0000
75,4386	88,0952
100,0000	66,4578
91,6667	66,4578
100,0000	60,9197

% Рец	Кум%Рец
80,7692	100,0000
70,5882	80,7692
83,3333	57,0136
100,0000	47,5113
100,0000	47,5113

Рисунок 40 – Кривые безрецидивной выживаемости Каплана-Мейера пациенток группы сравнения



IB2

IIB

IIIB

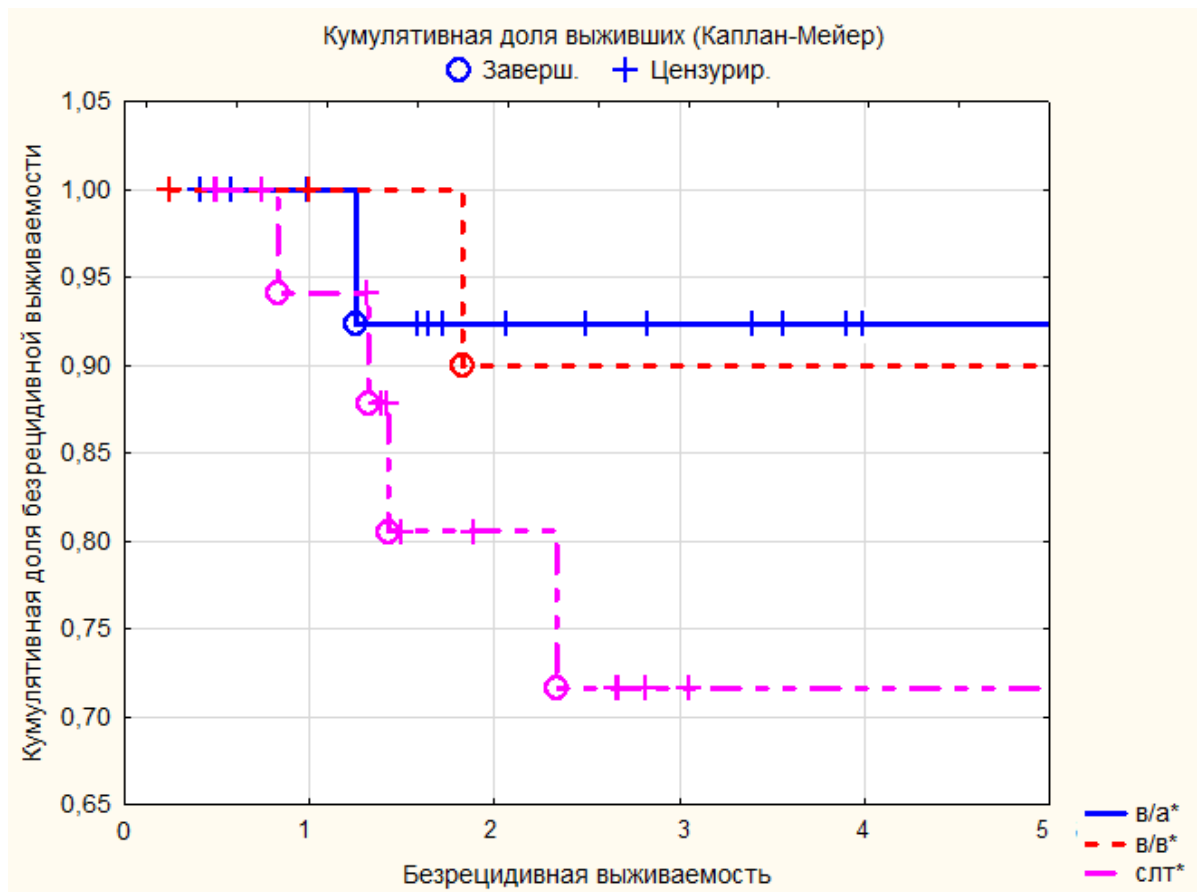
% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
90,4762	100,0000
81,8182	90,4762
100,0000	74,0260
100,0000	74,0260

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
80,3279	100,0000
82,8572	80,3279
100,0000	66,5574
91,3043	66,5574

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
93,9394	100,0000
76,4706	93,9394
75,0000	71,8360
100,0000	53,8770

Рисунок 41 – Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера пациенток, получивших сочетанную лучевую терапию, по стадиям РШМ

Результаты лечения больных РШМ различных стадий, которым проводили лечение с применением лучевой терапии, а также неoadъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями, представлены на рисунках 42, 43, 44.



в/в*

% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
90,0000	100,0000
100,0000	90,0000
100,0000	90,0000
100,0000	90,0000

в/а*

% Выжив	Кум%Выж
93,3333	100,0000
100,0000	93,3333
100,0000	93,3333
100,0000	93,3333
0,0000	93,3333

слт*

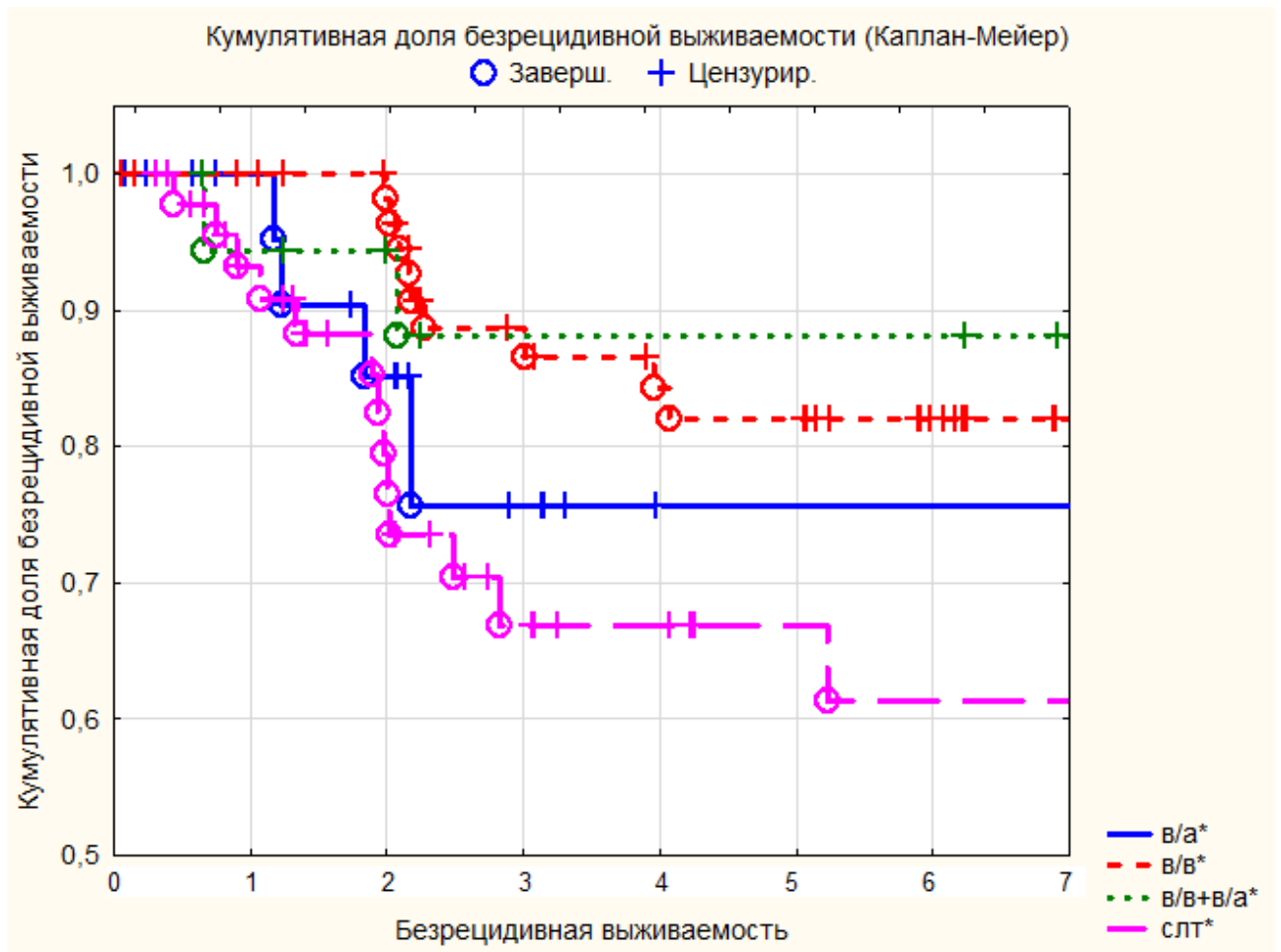
% Выжив	Кум%Выж
83,3333	100,0000
88,8889	83,3333
100,0000	74,0741
100,0000	74,0741

*в/в – первая подгруппа основной группы больных

*в/а – вторая подгруппа основной группы больных

*слт – больные группы сравнения

Рисунок 42 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных РШМ стадии IV2



v/v*		v/a*		v/v+v/a*		слт*	
% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000	92,1569	100,0000	94,4444	100,0000	88,0952	100,0000
88,5714	100,0000	84,0000	92,1569	93,3333	94,4444	75,4386	88,0952
92,5926	88,5714	100,0000	77,4118	100,0000	88,1482	100,0000	66,4578
100,0000	82,0106	0,0000	77,4118	100,0000	88,1482	91,6667	66,4578
						100,0000	60,9197

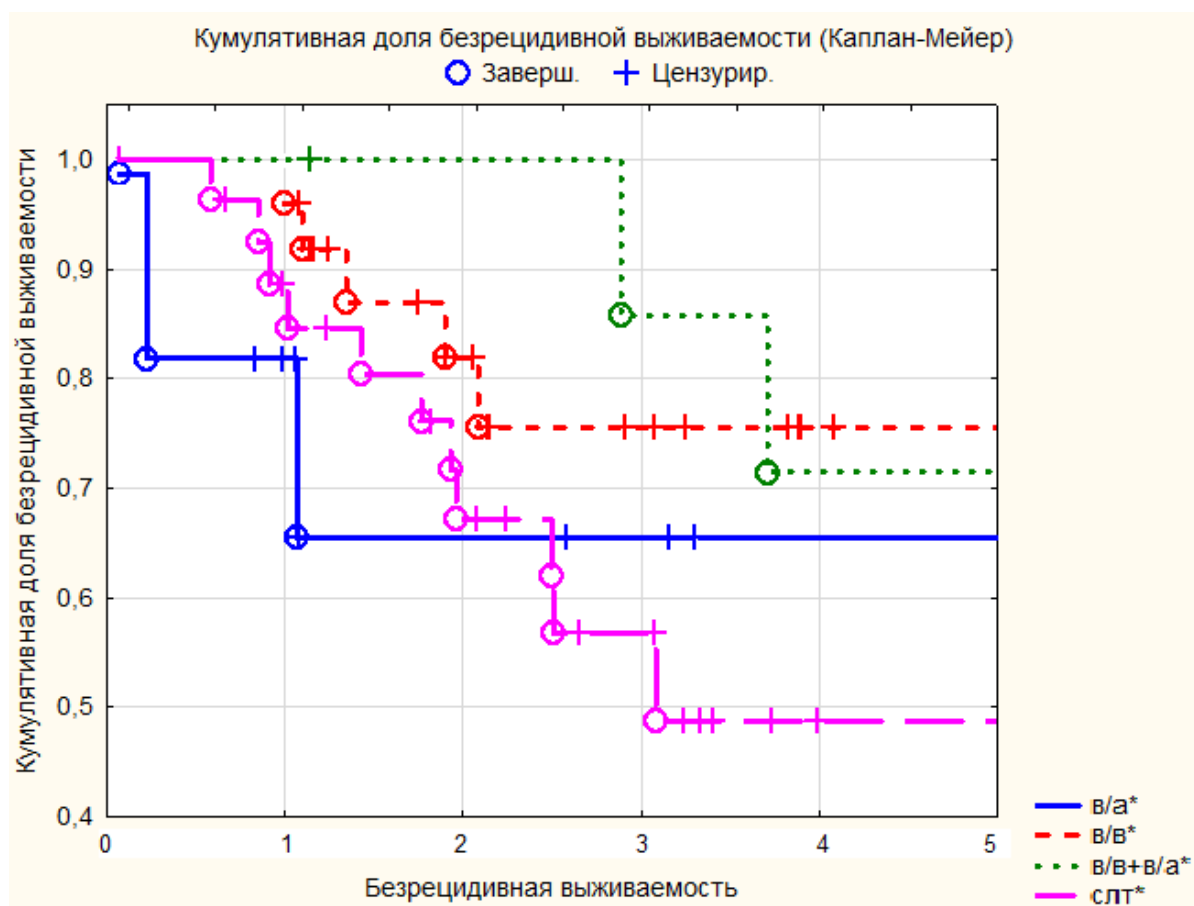
*v/v – первая подгруппа основной группы больных

*v/a – вторая подгруппа основной группы больных

*v/v+v/a – третья подгруппа основной группы больных

*слт – больные группы сравнения

Рисунок 43 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных РШМ стадии IIВ



v/v*		v/a*		v/v+v/a*		слт*	
% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж
86,9565	100,0000	64,7059	100,0000	100,0000	100,0000	80,7692	100,0000
86,6667	86,9565	100,0000	64,7059	100,0000	100,0000	70,5882	80,7692
100,0000	75,3623	100,0000	64,7059	71,4286	100,0000	83,3333	57,0136
100,0000	75,3623			100,0000	71,4286	100,0000	47,5113
						100,0000	47,5113

*v/v – первая подгруппа основной группы больных

*v/a – вторая подгруппа основной группы больных

*v/v+v/a – третья подгруппа основной группы больных

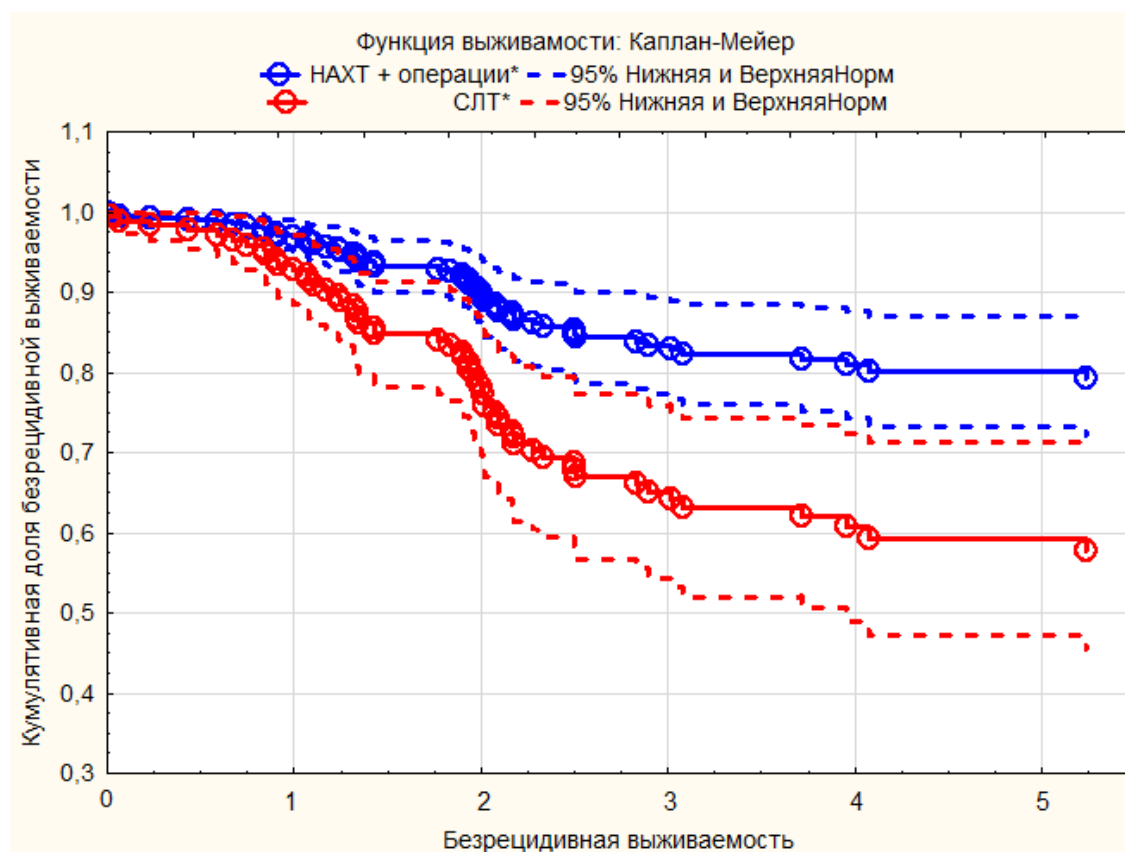
*слт – больные группы сравнения

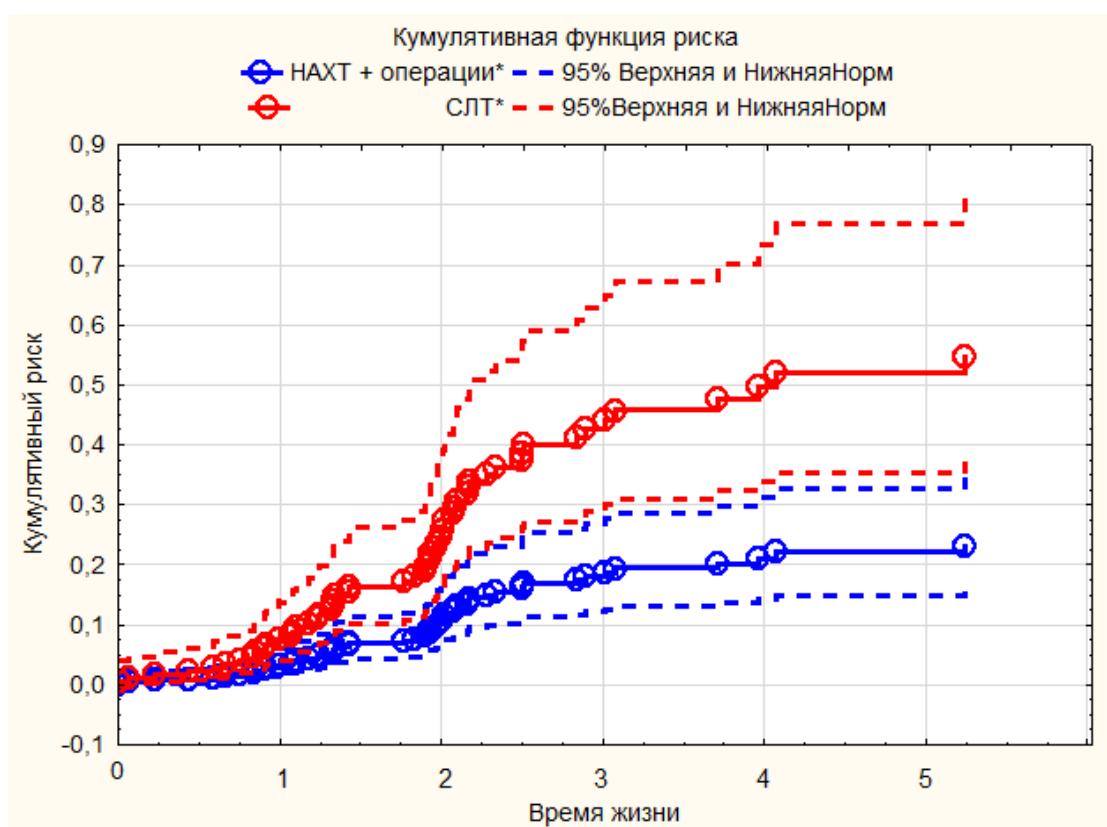
Рисунок 44 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных РШМ стадии IIIВ

В исследованных подгруппах пациенток достоверных различий в выживаемости при применении изученных схем введения цитостатиков мы не выявили. При всех стадиях РШМ показатели безрецидивной выживаемости больных, пролеченных с применением неoadъювантной химиотерапии и

радикальных операций, были выше, чем при проведении сочетанной лучевой терапии.

Анализ кривых безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ основной группы (пролеченных с использованием неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций) и группы сравнения (только сочетанная лучевая терапия) представлен на рисунках 45, 46. У пациенток после сочетанной лучевой терапии кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 58,3%, общая – 66,2%. В основной группе больных показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости были 79,6% и 87,5%, соответственно. Отношение рисков возникновения рецидива составило 0,43 ($p=0,02$), смерти – 0,38 ($p=0,003$).





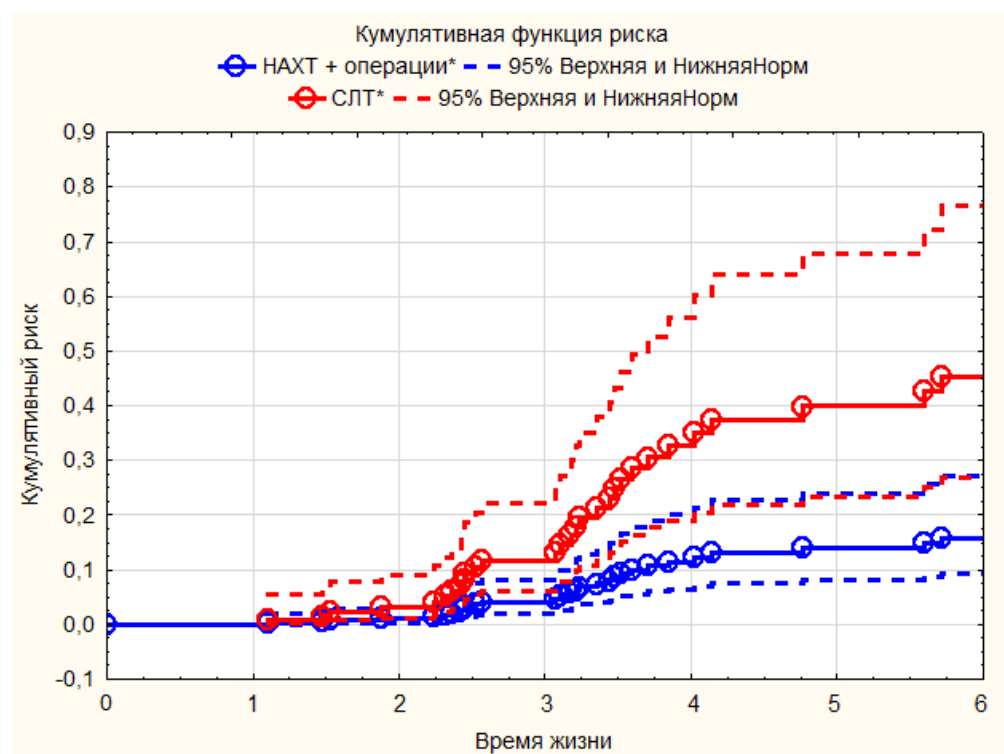
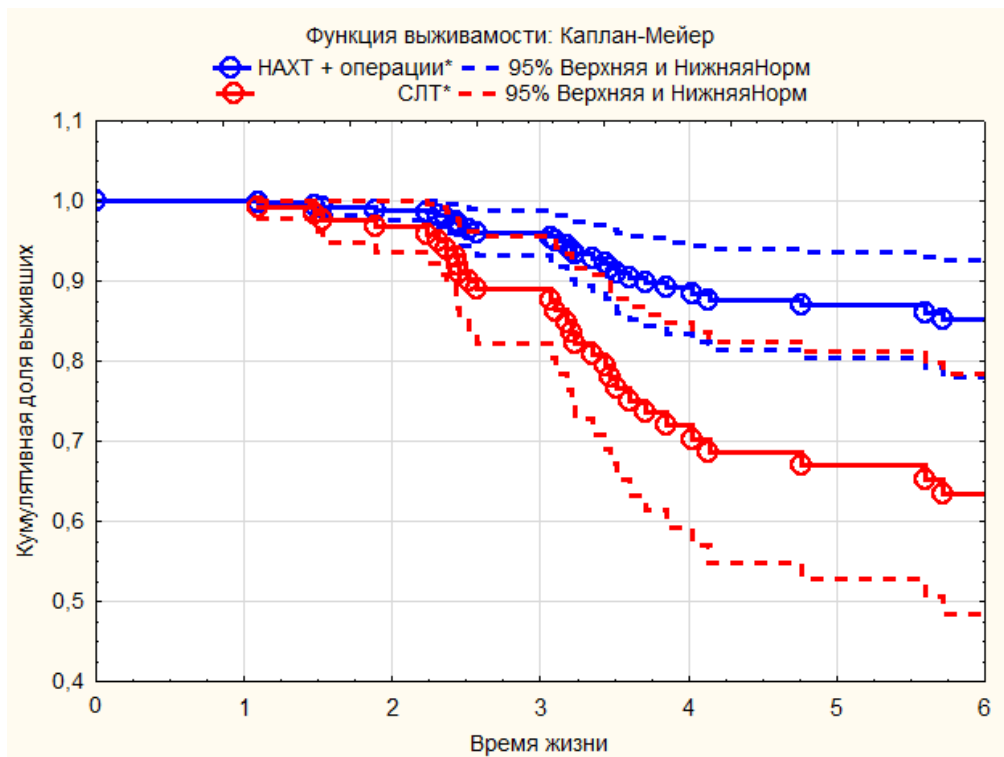
Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
% Выжив	% Выжив	Кум%Выж	Кум%Выж
93,6416	84,8837	100,0000	100,0000
89,4737	75,9259	93,6416	84,8837
95,0311	96,1539	83,7846	64,4488
100,0000	94,1176	79,6214	61,9699
100,0000	100,0000	79,6214	58,3247

	Уровень эффекта	Оценка параметров	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	p-уровень	95% Нижний уровень доверия	95% Верхний уровень доверия	Отношение рисков	95% Отношение рисков нижний УД	95% Отношение рисков верхний УД
Группа	1	-0,425500	0,134041	10,07689	0,001501	-0,688214	-0,162785	0,426988	0,252479	0,722115

*НАХТ + операции – группа больных, пролеченных с включением неоадъювантной химиотерапии и радикальных операций

*СЛТ – группа больных, которым проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе

Рисунок 45 – Кривые Каплана-Мейера – безрецидивная выживаемость всех пациенток основной группы и группы сравнения, кумулятивный риск рецидива



	Уровень эффекта	Оценка параметров	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	p-уровень	95% Нижний уровень доверия	95% Верхний уровень доверия	Отношение рисков	95% Отношение рисков нижний УД	95% Отношение рисков верхний УД
Группа	1	-0,481482	0,134370	12,83976	0,000339	-0,744843	-0,218122	0,381759	0,225444	0,646460

Группа 1 % Выжив	Группа 2 % Выжив	Группа 1 Кум%Выж	Группа 2 Кум%Выж
99,4220	100,0000	100,0000	100,0000
98,5130	86,0870	99,4220	100,0000
90,7216	80,9524	97,9436	86,0870
98,4848	95,0000	88,8560	69,6894
97,9798	94,5946	87,5097	66,2050

*НАХТ + операции – группа больных, пролеченных с включением неоадьювантной химиотерапии и радикальных операций

*СЛТ – группа больных, которым проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе

Рисунок 46 – Кривые Каплана-Мейера – общая выживаемость всех пациенток основной группы и группы сравнения, кумулятивная функция риска смерти

Не удалось достигнуть резектабельности опухолевого процесса после неоадьювантной химиотерапии у 17 исследованных больных РШМ. Из них 5 больным (4,7%) проводили 2 курса неоадьювантной химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков, 8 (11,9%) – внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию сосудов опухоли. В подгруппе больных, которым провели первый курс химиотерапии с применением только внутривенной, второй – внутриартериальной инфузии цитостатиков и эмболизации опухолевых артерий, в 4 случаях (11,1%) не удалось достигнуть условий для выполнения радикальных операций. Этим пациенткам после лекарственного лечения был проведен курс химиолучевой терапии. Распределение больных данной группы по стадиям РШМ, а также исходы показаны в таблице 57.

Таблица 57 – Результаты лечения пациенток, которым не выполнены радикальные операции после неoadъювантной химиотерапии

Стадия РШМ	в/в		в/а		в/в+в/а		Всего		Рецидивы		Сроки наблюдения, мес
	п	%	N	%	п	%	п	%	п	%	
IIВ	2	3,0	3	8,8	2	9,5	7	5,8	2	28,6	29,1±14,6
IIIВ	3	10,7	5	31,3	2	20,0	10	18,5	3	30,0	24,1±11,7

В связи с небольшим количеством больных в данной группе невозможно провести полноценный статистический анализ, однако можно предположить, что результаты выживаемости таких пациенток окажутся сходными с показателями в группе сочетанной лучевой терапии. Нельзя не согласиться при этом, что отсутствие эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором [280].

Рецидивы заболевания отмечены у 28 (14,6%) больных РШМ, которым было проведено комплексное лечение с применением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций.

Распределение по группам пациенток, у которых отмечены рецидивы заболевания, представлено в таблице 58. Более, чем у половины этих больных изначально определяли РШМ IIIВ стадии (53,6%). У 23 пациенток (82,1%) рецидивы РШМ отмечались после проведения адъювантной лучевой терапии, что свидетельствует о том, что при патоморфологическом исследовании препаратов у всех были выявлены те или иные факторы риска прогрессирования заболевания.

Локо-регионарные рецидивы отмечены у 11 больных (39,3%), отдаленные метастазы – в 17 случаях (60,7%).

Таблица 58 – Рецидивы у исследованных больных РШМ

Ста- дия РШМ	Подгруппы больных РШМ												
	Подгруппы основной груп- пы больных						Все го	Хирургический до- ступ				После адъ- ювантной терапии	
	1		2		3			лапаро- скопия		лапаро- томия			
	п	%	п	%	п	%	п	п	%	п	%	п	%
IB2	1	8,3	1	5,9	1	20,0	3	2	11,8	1	5,9	3	100
IIВ	9	13,6	4	11,7	2	9,5	15	3	9,7	12	14,4	10	66,7
IIIВ	5	17,9	3	18,8	2	20,0	10	0	0	10	28,6	10	100

При использовании многофакторного анализа не было выявлено зависимости количества рецидивов у больных РШМ от способа проведения химиотерапии. У больных РШМ стадии IB2 первой подгруппы основной группы (2 курса внутривенной химиотерапии с последующими радикальными операциями) результаты безрецидивной выживаемости были несколько выше при использовании лапаротомии (корреляционный тест Пирсона, уровень значимости 5%, критическое значение 1,75) (Таблица 59).

Таблица 59 – Исследование влияния размеров опухолей, метастазов в регионарных лимфоузлах и хирургического доступа на частоту рецидивов в первой подгруппе основной группы больных РШМ

	Размер опухоли	mts в л/у	Рецидив
Размер опухоли	-	-	-
mts в л/у	0,584694	-	-
Рецидив	0,03806	-0,80107	-
Лапароскопия	-0,09652	1,028992	-4,9705

Среди пациенток с IB2 стадией заболевания второй подгруппы основной группы (внутриартериальное введение цитостатиков перед радикальными

операциями) отметили несколько меньшее количество рецидивов при выполнении хирургического этапа лечения с использованием лапароскопического доступа (корреляционный тест Пирсона, уровень значимости 5%, критическое значение 1,78, сравнимое число наблюдений – 17) (Таблица 60). Полученные при этом различия при этом не являлись статистически достоверными.

Таблица 60 – Исследование влияния размеров опухолей, метастазов в регионарных лимфоузлах и хирургического доступа на частоту рецидивов во второй подгруппе основной группы больных РШМ

	Размер опухоли	mts в л/у	Лапароскопия
Размер опухоли	-	-	-
mts в л/у	-0,45	-	-
Лапароскопия	0,63	0,35	-
Рецидив	-0,27	2,38	1,87

При дальнейшем исследовании влияния других факторов на выживаемость пациенток выявлено не было.

5.3. Заключение

Таким образом, в подгруппах больных РШМ стадий IB2 – IIIB, которым проводили неоадьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями, частота выявления факторов риска при патогистологическом исследовании операционного материала была примерно одинаковой. Способ введения цитостатиков, хирургические доступы не оказывали влияния на частоту встречаемости факторов риска у таких пациенток. Среди больных РШМ всех исследованных подгрупп после неоадьювантной химиотерапии и радикальных операций 34,4% соответствовали низкому риску прогрессирования заболевания, им не назначали адьювантное облучение малого таза.

Сравнительный анализ показателей пятилетней общей и безрецидивной выживаемости больных РШМ не выявил достоверных различий при применении изученных схем введения цитостатиков. Не выявлено статистически значимых

различий в отдаленных результатах лечения таких пациенток при использовании различных хирургических доступов.

У больных РШМ стадий IB2 – IIIB, пролеченных с применением неoadьювантной химиотерапии и последующих радикальных операций показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости были 79,6% и 87,5%, соответственно, что примерно на 20% превышало аналогичные показатели среди пациенток, которым проводили только сочетанную лучевую терапию.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

РШМ занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, являясь важной проблемой здравоохранения практически во всех странах. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РШМ занимает шестое место, составляя 5,3% от всех опухолей. В 2018 году в мире было выявлено 569 847 пациенток с данным заболеванием, что составило 3,2% от общего количества диагностированных злокачественных опухолей. 311 365 женщин умерли от РШМ [1; 3; 281].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость РШМ в различных регионах России неуклонно повышается. Так, стандартизованный показатель заболеваемости за период с 2007 по 2017 г. увеличился с 17,58 до 22,33 [2; 3; 273]. Сохраняется неблагоприятная тенденция к омоложению контингента впервые выявленных пациенток, так, у женщин в возрастной группе 20 – 39 лет с 2000 года заболеваемость РШМ увеличилась на 17% [8; 9; 226].

По мнению ведущих онкогинекологов, на настоящем этапе для решения проблемы злокачественных опухолей шейки матки существуют две разнонаправленные стратегии. Первая из них предполагает внедрение, продвижение и совершенствование методов активного выявления пациенток с предраковыми состояниями и ранними стадиями РШМ, вторая, не менее важная, связана с повышением эффективности лечения больных местнораспространенными формами данного заболевания.

Реализация первой стратегии связана со скрининговыми программами, основным лабораторным элементом которых является цитологический метод (ПАП-тест). Его внедрение явилось переломным моментом в проблеме ранней диагностики РШМ, однако качество цитологического анализа в определенной степени зависит от опыта и квалификации персонала. На современном этапе развития системы здравоохранения существует ряд препятствий, как организационного, так и экономического характера, которые затрудняют дальнейшее распространение и продвижение данного метода [102]. Несмотря на

то, что цитологический скрининг применяется уже на протяжении нескольких десятилетий, в последнее время отмечается увеличение количества впервые выявленных пациенток с местнораспространенными формами РШМ. Так, в настоящее время в России почти 60% первичных больных имеют признаки распространения опухолевого процесса на клетчатку параметриев, влагалище или лимфатические узлы таза.

Другая сторона проблемы связана с лечением больных местнораспространенными формами РШМ. Следует отметить, что для большинства пациенток с 30х годов прошлого столетия до недавнего времени сочетанная лучевая терапия занимала доминирующие позиции, являясь не только основным, но единственно возможным методом лечения [8; 85; 101]. Результаты при этом зависели от ряда факторов. Так, большие размеры первичного опухолевого очага, наличие признаков регионарной диссеминации оказывали негативное влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости [87; 106]. По данным отчетов Cochrane Database, использование только лучевой терапии позволяет достигать пятилетней выживаемости больных РШМ 65% при II и 47% – при III стадии заболевания [282].

Совершенствование технической базы, применение новых агрессивных схем лучевой терапии позволило значительно улучшить результаты лечения больных местнораспространенным РШМ. Увеличение продолжительности жизни пациенток привело к повышению частоты радиоиндуцированных первично множественных метакронных злокачественных опухолей [95; 97; 98]. Это связано с тем, что во время облучения организм женщины подвергается определенному канцерогенному воздействию, которое в будущем может привести к развитию новых злокачественных опухолей или лейкоза. Частота первично множественных злокачественных новообразований, развивающихся после лучевой терапии, составляет 5–26% [97; 98].

Наиболее частой причиной смерти больных является прогрессирование РШМ в области малого таза, а также возникновение отдаленных метастазов. Рецидивы заболевания после сочетанной лучевой терапии характеризуются

неблагоприятным прогнозом в связи с ограничениями возможностей хирургического лечения и низкой эффективностью химиотерапии. Повторное облучение малого таза при рецидиве заболевания эффективно не более, чем в 10% случаев [8].

Неудовлетворенность онкогинекологов результатами сочетанной лучевой терапии при местнораспространенном РШМ привела к тому, что в течение последних нескольких десятилетий активно изучается эффективность химиотерапии, внедрение которой ознаменовало открытие новой эры в лечении таких пациенток [109; 111; 282]. Некоторые авторы показали, что в результате применения цитостатиков происходит уменьшение размеров новообразования, что повышает эффективность лучевой терапии. Кроме того, за счет системного распространения препаратов появляется возможность эрадикации лимфогенных и гематогенных микрометастазов [109; 113]. Развитию оптимистичных убеждений в отношении химиотерапии при местнораспространенном РШМ способствовали результаты рандомизированных исследований, показавших значительное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости пациенток при использовании химиолучевой терапии по сравнению с изолированным применением сочетанной лучевой терапии [144; 282].

В настоящее время эксперты американского, европейского и российского онкологических сообществ с высоким уровнем доказательной базы рекомендуют проведение химиолучевой терапии у данной группы больных [4; 23; 28; 154].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациенток с местнораспространенным РШМ, частота рецидивов остается высокой, достигая 35%, сохраняются и побочные эффекты, связанные с облучением [97; 119; 120]. В настоящее время пятилетняя выживаемость при IVB2 стадии заболевания составляет около 80%, IIВ – 65%, III – 40% [83; 101].

В ряде работ было показано, что воздействие цитостатиков у больных местнораспространенным РШМ приводило к уменьшению размеров опухоли с ее параметральными инфильтратами, достаточному для выполнения радикальных операций. Расширение границ резектабельности опухолевого процесса в

результате применения химиотерапии, по данным исследователей, может улучшить результаты лечения, а также повысить качество жизни этой непростой группы больных [144; 150; 283].

Результаты непрерывно продолжающихся исследований свидетельствуют о том, что почти у 80 – 90% больных с различными стадиями местнораспространенного РШМ после неoadъювантной химиотерапии удается достигнуть условий для достаточно радикального выполнения расширенных экстирпаций матки [121], а отсутствие чувствительности опухоли к цитостатикам является самостоятельным неблагоприятным фактором прогноза для таких пациенток [284].

Проведенные к настоящему времени исследования пока не показали явных преимуществ применения той или иной схемы комплексного лечения у больных местнораспространенным РШМ, поэтому химиолучевая терапия на сегодняшний день считается стандартом у таких пациенток. На наш взгляд, одним из «узких мест» работ является невозможность объективной оценки уровня радикальности операций, что может негативно отразиться на достоверности результатов исследований в целом.

Хирургия местнораспространенного РШМ в настоящее время представляет собой одну из нерешенных проблем в онкогинекологии, техническая сложность таких операций после неoadъювантной химиотерапии вызывает дискуссии о необходимости их применения. С развитием и совершенствованием хирургической техники, внедрением более агрессивных вмешательств появляется все больше публикаций об улучшении отдаленных результатов у больных местнораспространенным РШМ при включении операций в программу комплексного лечения.

Таким образом, проблема лечения больных местнораспространенным РШМ в ближайшие десятилетия не потеряет своей актуальности. Изучение результатов применения химиотерапии при данном заболевании на сегодняшний день является одним из наиболее динамично развивающихся направлений в онкогинекологии, полученные данные располагают к продолжению научного

поиска в указанном направлении. Результаты клинических исследований обнадеживают и оставляют простор для дальнейших исследований с целью определения оптимальных режимов многокомпонентного воздействия на опухолевый процесс.

По нашему мнению, совершенствование подходов к комплексному лечению больных местнораспространенным РШМ на современном этапе развития должно идти по следующим основным направлениям:

1 – применение современных химиопрепаратов, развитие технологий, позволяющих использовать различные пути введения цитостатиков, внедрение в клиническую практику высокотехнологичного оборудования для выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств. Методы проведения химиотерапии с использованием внутриартериальных манипуляций позволит реализовать комбинацию системного и локального воздействия на новообразования, в результате чего должно происходить как снижение локо-регионарного распространения опухолевого процесса, так и воздействие на возможные регионарные и отдаленные метастазы.

2 – усовершенствование способов многократного получения объективной документированной информации в процессе лечения пациенток, позволяющих оценить эффективность воздействия противоопухолевых препаратов и определить наличие условий для выполнения радикальных хирургических вмешательств.

3 – выполнение радикальных операций у больных местнораспространенным РШМ после неоадьювантной химиотерапии, использование при этом эндовидеохирургического оборудования, особенности динамического наблюдения после проведенного лечения и назначения адьювантной лучевой или химиолучевой терапии.

Исследованию указанных направлений проблемы РШМ и посвящена настоящая диссертационная работа.

Основным критерием включения в данное исследование служило наличие у пациенток гистологически верифицированного плоскоклеточного РШМ стадий IB2 – IIIB (FIGO) без признаков отдаленного метастазирования.

Всего в окончательный анализ были включены 308 больных РШМ IB2, IIB и IIIB стадий (FIGO). Исследованные пациентки были разделены на основную группу и группу сравнения. В основную группу вошли 209 больных, пролеченных с применением неoadъювантной химиотерапии, после которой выполняли радикальные хирургические вмешательства и/или химиолучевую терапию. В зависимости от способа проведения лекарственного лечения в основной группе больных выделили 3 подгруппы:

1. 106 пациенток, которым химиотерапия была проведена с использованием двух курсов внутривенной инфузии цитостатиков.

2. 67 больных, которым был проведен один курс неoadъювантной химиотерапии с применением рентгенангиохирургического внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

3. 36 пациенток, которым провели 2 курса химиотерапии, первый из которых заключался в системной инфузии цитостатиков, второй – комбинации внутривенного и рентгенангиохирургического внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

С целью изучения особенностей радикальных операций среди прооперированных пациенток были выделены 2 подгруппы:

1. 137 больных, которым расширенные экстирпации матки были выполнены с использованием лапаротомного доступа.

2. 55 пациенток, оперированных с применением лапароскопии.

В группу сравнения вошли 99 больных РШМ стадий IB2, IIB и IIIB, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

Пациентки основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, стадиям РШМ, спектру и частоте выявления сопутствующих заболеваний. По морфологическому варианту все опухоли соответствовали плоскоклеточному раку различной степени дифференцировки. Пациентки основной группы и группы сравнения не различались по большинству прогностических факторов: стадиям РШМ, возрастному составу, спектру и

степени выраженности сопутствующих заболеваний. Это позволило, несмотря на изначально нерандомизированный характер исследования, провести сравнительный анализ результатов многокомпонентного комплексного лечения пациенток, включенных в настоящую диссертационную работу.

Всем больным проводили полный набор клинико-инструментальных и лабораторных исследований, выполнявшихся в соответствии с федеральными стандартами России, а также внутренними протоколами лечебных учреждений.

Современные стандарты диагностики, стадирования и мониторинга в процессе лечения больных РШМ не предполагают применения лучевых методов исследования. Тем не менее, последовательное воздействие различных факторов при РШМ, расширение границ резектабельности опухолевого процесса предъявляет все более высокие требования к качеству динамического мониторинга на каждом этапе проводимого лечения. Это приводит к необходимости получения объективных документированных данных, на которых должен основываться выбор тактики ведения пациенток. Иными словами, к настоящему времени назрела необходимость применения методов лучевой диагностики как при первичном обследовании при РШМ, так и в процессе многоэтапного комплексного лечения таких пациенток.

Наиболее часто применяющимися методами обследования при РШМ являются МРТ и УЗИ. Преимуществами первого метода являются высокая тканевая специфичность и топографическая точность, неинвазивность и безопасность (вследствие отсутствия ионизирующего излучения), возможность получения одновременно множества срезов исследуемого органа или области в любой плоскости. Широкое внедрение УЗИ обусловлено экономической рентабельностью, доступностью в практическом здравоохранении, значительной разрешающей способностью и возможностью получения не только анатомо-топографических, но и функциональных характеристик тканей [54; 60; 61; 285], таких, как ангиоархитектонику, а также интенсивность кровотока в новообразовании шейки матки. Известно, что злокачественные опухоли шейки матки характеризуются формированием множества артериовенозных шунтов на

различных уровнях – от микроциркуляторных коммуникаций сосудов до прямых артериовенозных сбросов. Все это является клиническим выражением процессов неоангиогенеза, играющих одну из ключевых ролей в росте и метастазировании РШМ [55; 61; 68].

В рамках решения задач настоящего исследования всем исследованным больным РШМ перед началом лечения, а также на каждом его этапе проводили клиническое исследование, МРТ и УЗИ.

Локо-регионарное распространение опухолевого процесса оценивали, используя показатель объема первичного очага, в который включали (при наличии) инфильтраты в параметриях. Объем вычисляли, исходя из результатов физикальных методов обследования, МРТ и УЗИ.

До начала специального лечения средний объем опухоли у исследованных больных РШМ всех стадий составлял $61,7 \pm 26,6 \text{ см}^3$, $62,3 \pm 23,6 \text{ см}^3$ и $61,6 \pm 26,6 \text{ см}^3$ по данным УЗИ, МРТ и клинического исследования, соответственно. Отмечена высокая прямая корреляционная зависимость объемов новообразований, определенных с применением различных диагностических методик ($r = 0,911300$, $p < 0,05$).

В режиме ЭДК внутриопухолевый кровоток выявлен у всех исследованных пациенток до проведения химиотерапии, маточные сосуды при этом располагались в типичных анатомических зонах. Архитектоника сосудов опухолей характеризовалась хаотичным расположением цветовых локусов различной интенсивности по всей массе новообразований.

Средняя МСС в восходящих и нисходящих ветвях маточных артерий всех исследованных пациенток до начала лечения составляла $56,4 \pm 9,3 \text{ см/с}$, ИР $0,77 \pm 0,08$. Скорость кровотока в шейке матки в среднем была $22,4 \pm 5,3 \text{ см/с}$, индекс резистентности – $0,57 \pm 0,10$.

После проведения неоадьювантной химиотерапии отмечено значительное (более, чем в 2 раза) уменьшение объемов новообразований с инфильтратами околоматочной клетчатки во всех исследованных подгруппах больных РШМ. Объемы опухолей были $30,7 \pm 16,1 \text{ см}^3$, $32,3 \pm 16,6 \text{ см}^3$, $32,4 \pm 16,2 \text{ см}^3$ и $28,7 \pm 16,9 \text{ см}^3$

по данным УЗИ, МРТ, клинического исследования и морфометрии операционного материала.

Средняя МСС скорость в восходящих и нисходящих ветвях маточных артерий у больных после проведения химиотерапии составила $39,5 \pm 7,4$ см/с, ИР – $0,82 \pm 0,04$. В шейке матки МСС составила $14,8 \pm 7,4$ см/с, ИР – $0,69 \pm 0,06$, отмечались статистически достоверные различия данных показателей с таковыми до начала лечения пациенток.

Высокие скоростные показатели кровотока в маточных артериях и снижение периферического сосудистого сопротивления до начала химиотерапии свидетельствуют о значительной активности процессов неоангиогенеза, которые к моменту развития местнораспространенных форм РШМ приводят к формированию патологического кровотока с множественными артериовенозными шунтами.

Показатели интенсивности кровотока после проведения лекарственной терапии находились в прямой корреляционной зависимости от степени регрессии опухоли. Так, в случаях полного или частичного терапевтического ответа наблюдалось выраженное уменьшение количества цветовых локусов. У больных РШМ, у которых ответ на химиотерапию расценивался как «отсутствие изменений», показатели внутрисосудистого кровотока снижались незначительно или оставались на прежнем уровне.

Несомненно, что клиническая (визуальная и пальпаторная) оценка при оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии и определении тактики ведения пациенток играет важнейшую роль при наличии достаточного опыта у исследователя. Сложность интерпретации результатов при этом связана с тем, что в результате воздействия цитостатической терапии происходит «искусственное» уменьшение размеров и распространенности новообразования. В результате на месте тканей, которые были замещены опухолью, образуется фиброз, связочный аппарат и клетчатка малого таза не восстанавливаются. Все это значительно затрудняет дифференциальный диагноз опухолевой инфильтрации и фиброза парацервикальных тканей при исследовании.

С другой стороны, сведения, которые предоставляются УЗИ и МРТ, представляют собой значительную ценность для онкогинекологов, позволяя получить объективные данные об изменении размеров, структуры, конфигурации опухолевого очага до начала лечения и на фоне проведения химиотерапии. Возможность оценки при сонографии комплекса не только морфоструктурных (объема, конфигурации), но и функциональных характеристик новообразования шейки матки (ангиоархитектоники и количественных показателей кровотока) позволяет дать наиболее четкую и объективную картину эффективности первого этапа лечения больных РШМ.

Нами был проведен анализ патоморфологических и иммуногистохимических показателей опухолевой ткани. При патоморфологическом исследовании операционного материала пациенток, подвергнутых радикальным хирургическим вмешательствам, патоморфоз опухолевой ткани 3-4 степени был отмечен в 49 случаях (25,5%), 2 степени – у 92 пациенток (47,9%). Не было выявлено статистически достоверных различий уровня патоморфоза у больных, которым химиотерапия проводилась с использованием внутривенной инфузии цитостатиков, а также их внутриартериального введения. Это может свидетельствовать о достаточно высокой чувствительности плоскоклеточных карцином шейки матки к применяемым противоопухолевым препаратам.

При анализе данных иммуногистохимического исследования нами было выявлено, что у большинства больных после проведения неоадьювантной химиотерапии наблюдалось снижение экспрессии Ki-67, p16 и p63 в опухолевых клетках (в 80,4%, 75,0% и 45,5%, соответственно). При этом уровень снижения находился в прямой корреляционной зависимости со степенью лечебного патоморфоза опухолевой ткани.

Представленные данные позволяют заключить, что оценка экспрессии p16, Ki-67 и p63 является дополнительным чувствительным тестом, представляющим собой существенное дополнение к гистологическому исследованию и

позволяющим получить независимый объективный критерий определения эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ.

При оценке результатов неоадьювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1 выявлено, что частота «полных» и «частичных регрессий» в подгруппах больных, которым химиотерапия была проведена с использованием различных способов введения цитостатиков, была примерно одинаковой. «Полная регрессия» зарегистрирована у 12 пациенток (5,7%), «частичная» – у 174 (83,3%), «отсутствие изменений» – в 23 случаях (11,0%). Прогрессирования заболевания на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии мы не наблюдали (Таблица 61).

Таблица 61 – Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ

Ответ опухоли (RECIST 1.1)	Подгруппа больных						Всего	
	1		2		3			
	п	%	п	%	п	%	п	%
IB2								
«полная регрессия»	2	16,7	2	11,8	0	0	4	11,8
«частичная регрессия»	9	75,0	13	76,5	4	80,0	26	76,5
«отсутствие изменений»	1	8,3	2	11,8	1	20,0	4	11,8
радикальная операция	12	100	17	100	5	100	34	100
IIВ								
«полная регрессия»	4	6,1	2	5,9	2	9,5	8	6,6
«частичная регрессия»	56	84,9	28	82,4	17	81,0	101	83,5
«отсутствие изменений»	6	9,1	4	11,7	2	9,5	12	9,9
радикальная операция	64	97,0	31	91,2	19	90,5	114	94,2
IIIВ								
«полная регрессия»	0	0	0	0	0	0	0	0
«частичная регрессия»	24	85,7	13	81,3	10	100	47	87,0
«отсутствие изменений»	4	14,3	3	18,7	0	0	7	13,0

Продолжение таблицы 61

радикальная операция	25	89,3	11	68,8	8	80,0	44	81,5
Всего								
«полная регрессия»	6	5,7	4	6,0	2	5,6	12	5,7
«частичная регрессия»	89	84,0	54	81,0	31	86,1	174	83,3
«отсутствие изменений»	11	10,4	9	13,4	3	8,3	23	11,0
радикальная операция	101	95,3	59	88,1	32	88,9	192	91,9

Таким образом, сравнительный анализ эффективности неoadъювантной химиотерапии, проведенной с использованием внутривенной инфузии цитостатиков, а также их внутриартериального введения в сочетании с эмболизацией маточных артерий показал значительное уменьшение размеров опухоли с параметральными инфильтратами у большинства исследованных больных РШМ.

При использовании внутривенной инфузии цитостатиков достижение максимального эффекта отмечали после двух курсов лечения, проведенных с интервалом в 3 недели. В группе больных, которым осуществляли внутриартериальную химиотерапию в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли, ответ на воздействие лекарственных средств оценивали в большинстве случаев в более короткие сроки. Это может быть связано с тем, что применение данного способа химиотерапии позволяет доставить цитостатики непосредственно в опухолевый очаг, что способствует увеличению концентрации химиопрепаратов в тканях новообразований. Эмболизация питающих артерий вызывает выраженную редукцию внутриопухолевого кровотока и уменьшение кровенаполнения опухоли, что приводит к сокращению ее объема. Гипоксия ткани новообразования является мощным фактором, ингибирующим один из основных механизмов канцерогенеза – образование и развитие сосудистой сети опухоли. Потенцирование лечебного эффекта цитостатиков происходит за счет блокирования образования новых сосудов, что способствует прекращению роста и частичному некрозу опухолевых клеток [68; 176]. При этом часть

лекарственных средств, введенная в кровоток при помощи внутривенной инфузии, обеспечивает системное воздействие цитостатиков, направленное на уничтожение лимфогенных и гематогенных метастатических клеток.

В подгруппах пациенток, которым неoadъювантную химиотерапию проводили различными способами инфузии цитостатиков, отмечали примерно равную частоту метастатического поражения лимфоузлов при соответствующих стадиях РШМ (Таблица 62). Количество регионарных метастазов не отличалось от такового у больных РШМ, не подвергавшихся химиотерапии.

Таблица 62 – Частота метастатического поражения лимфоузлов у оперированных больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии

Стадия	Подгруппа больных								Без химиотерапии (данные литературы)
	1		2		3		Всего		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
IB2	3	25,0	3	17,7	1	20,0	7	20,6	17 - 33,3% [286, 287]
IIВ	22	34,4	8	25,8	5	23,8	35	30,7	25,5 – 34,0% [8, 287]
IIIВ	11	44,0	3	27,3	3	30,0	17	38,6	43,5 – 58,0% [8, 287]
Всего	36	29,3	21	35,6	9	25,0	59	30,7	

Основной точкой приложения цитостатической терапии в неoadъювантном режиме при РШМ является включение радикальных операций в программу комплексного лечения таких пациенток. Первостепенным условием при этом является оценка условий для выполнения вмешательств с достаточным уровнем резекции влагалища, околошеечных связок и клетчатки.

Нами было показано, что в случаях, когда показатель объема был более 50 см³, в большинстве случаев отмечали опухолевую инфильтрацию парацервикальных тканей. Это чаще всего приводило к невозможности выполнения операций в пределах свободных от пораженных клеток границ резекции. Такой показатель объема новообразований мы расценивали, как ограничивающий фактор для выполнения радикальных операций. У большинства таких пациенток эффективность химиотерапии расценивали как недостаточную,

им проводили химиолучевую терапию по радикальной программе. При новообразованиях с объемом менее 50 см^3 , как правило, инфильтраты в параметриях не определялись, что обеспечивало оптимальные условия для достаточного уровня радикальности операций.

В нашем исследовании не была достигнута резектабельность процесса после неоадьювантной химиотерапии у 17 пациенток (8,1%), в качестве второго этапа лечения им была проведена химиолучевая терапия по радикальной программе. В данной группе было 5 (6,3%) больных после 2 курсов внутривенной химиотерапии, 8 (11,9%) – после одного курса внутриартериальной инфузии цитостатиков в сочетании с эмболизацией артерий опухоли, и 4 (23,5%) – после 2 курсов химиотерапии, первый из которых – с использованием внутривенного, а второй – внутриартериального введения цитостатиков. В этой группе больных 7 (5,8%) были со IIВ и 10 (18,5%) – IIIВ стадией РШМ, в 12 случаях (70,6%) после проведения неоадьювантной химиотерапии ответ опухоли расценивался как «отсутствие изменений», в 5 (29,4%) – «частичная регрессия» (RECIST 1.1), что свидетельствовало о низкой чувствительности ткани новообразования к проводимой противоопухолевой лекарственной терапии. Объем опухоли у 13 пациенток данной группы оказался более 50 см^3 , что сопровождалось наличием инфильтратов в параметральных тканях. В большинстве случаев при этом выбирали другие методы лечения пациентки (радикальная химиолучевая терапия).

Таким образом, основными критериями, свидетельствующими об эффективности неоадьювантной химиотерапии и появлении условий для выполнения радикальных операций, можно считать получение «полной» или «частичной регрессии» опухоли согласно критериям RECIST 1.1, а также достижение объема новообразования шейки матки 50 см^3 и менее.

Радикальные операции после неоадьювантной химиотерапии выполнили 192 пациенткам (101 – из первой подгруппы, 59 и 32 – из второй и третьей подгрупп основной группы больных).

Хирургические вмешательства при злокачественных новообразованиях шейки матки характеризуются значительной технической сложностью, неизменными условиями при этом являются как наличие опытной бригады хирургов, так и хорошее состояние пациентки. Уровень радикальности выполненных операций имеет решающее значение, поскольку в значительной степени определяет прогноз заболевания. Это особенно важно у тех больных РШМ, которым на первом этапе лечения требуется проведение неоадьювантной химиотерапии. Необходимость достижения при этом удовлетворительных показателей выживаемости предъявляет наиболее высокие требования к качеству удаления связочного аппарата матки и клетчатки малого таза как зон возможного регионарного метастазирования опухолевого процесса.

Под воздействием противоопухолевых лекарственных препаратов на месте связок и клетчаточных пространств таза, которые существовали до развития РШМ, возникают фиброзные изменения различной степени выраженности. Дифференциальный диагноз истинно опухолевых инфильтратов и фиброза, несмотря на возможность оценки тактильной информации во время «открытых» операций, при этом, как правило, затруднен, и для достижения свободных от опухоли границ резекции необходимо производить как можно более полное иссечение тканей параметриев. Нарушения анатомо-топографических взаимоотношений соединительнотканых структур малого таза приводили в ряде случаев к отказу от стандартной последовательности выполнения радикальных гистерэктомий. Иногда мы не выполняли поэтапную диссекцию клетчаточных пространств и связочных структур, сконцентрировавшись на анатомических образованиях таза, которые должны быть визуализированы после удаления препаратов. Все это обуславливает повышенные требования к радикальности операций у больных РШМ после неоадьювантной химиотерапии.

У исследованных больных мы производили расширенные экстирпации матки III типа (по классификации Piver [216]), или C2 (Queirleu-Morrow [219]). Нервосберегающие варианты операций (тип C1) мы не выполняли, несмотря на присутствующие в литературе данные о более высоком уровне реабилитации

пациенток после таких вмешательств. Основываясь на концепции о периневральном распространении опухолевых клеток, в нашей работе мы концентрировались на выполнении вмешательств с максимально возможными показателями радикальности, иногда в ущерб быстрому восстановлению функций мочевыводящей системы.

Для решения одной из задач исследования технические характеристики, а также непосредственные гистопатологические результаты операций, выполненных у больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии, сравнивали в группах больных, прооперированных с использованием эндовидеохирургического ($n = 55$) и «открытого» ($n = 137$) доступов. В подгруппе больных, оперированных с применением лапаротомного доступа, мы использовали продольный разрез брюшной стенки от лона и на 2-3 см выше пупка, а при необходимости выполнения поясничной лимфаденэктомии – до уровня мечевидного отростка грудины. При использовании эндовидеохирургической техники устанавливали 4 троакара: 10 мм – в области пупка, 5 мм – в подвздошных областях и над лобком.

Исследованные пациентки, которым проводили операции с использованием различных доступов, характеризовались примерно одинаковым распределением по возрасту и сопутствующим заболеваниям. Более чем у половины прооперированных больных отмечался избыточный вес, что усложняло операцию при любой используемой технике. В нашем исследовании показатели ИМТ не оказывали влияния на определение тактики лечения пациентки (отказ от операции), а также выбор способа выполнения операции, однако мы допускаем, что ожирение III степени является ограничивающим фактором к проведению расширенных гистерэктомий как «открытым», так и лапароскопическим методом.

Продолжительность лапароскопических операций, выполненных у больных РШМ после химиотерапии, оказалась несколько большей, чем при «открытых» вмешательствах. Наибольший объем кровопотери наблюдали в подгруппе больных, которым были выполнены расширенные экстирпации матки с

использованием лапаротомии, в подгруппах лапароскопического доступа показатель кровопотери был достоверно ниже.

Прогноз заболевания в наибольшей степени определяется уровнем радикальности произведенных операций. Именно фактор радикальности, играющий главную роль в прогнозе у больных РШМ, труднее всего поддается объективной оценке [17; 19].

В нашем исследовании критериями радикальности расширенных экстирпаций матки считали количество удаленных лимфатических узлов, длин резецированных параметриев, влагалищных «манжет», а также достижение показателей «R0». Перечисленные характеристики в настоящее время являются одними из немногих объективных критериев, которые можно использовать для сравнительной характеристики адекватности произведенных операций.

В нашем исследовании во всех случаях границы резекции были свободными от опухолевых клеток (R0). Не было выявлено статистически достоверных различий в количестве лимфоузлов, длинах резецированных парацервикальных тканей и влагалищных «манжет» в препаратах, полученных с использованием различных хирургических доступов у больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии.

Повышенная сложность расширенных экстирпаций матки после неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ может обуславливать увеличение как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений.

В целом количество осложнений, характерных для расширенных операций на органах и тканях малого таза, не различалось достоверно среди пациенток, оперированных с использованием различных хирургических доступов. У больных, перенесших лапароскопические радикальные гистерэктомии, отсутствовали осложнения со стороны операционной раны, а также наблюдалось сокращение сроков реабилитации по сравнению с пациентками, оперированными «открытым» доступом.

Во всех группах прооперированных пациенток отмечали сравнительно благоприятное течение послеоперационного периода, с несколько меньшим

количеством койко-дней, а также раневых осложнений после лапароскопических операций. При этом гистопатологические показатели радикальности лапароскопических радикальных гистерэктомий не уступали таковым при лапаротомных операциях.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что применение эндовидеохирургической техники у больных РШМ позволяет выполнять операции с достаточным уровнем радикальности. При этом возможность прецизионного выполнения вмешательств с небольшой кровопотерей и меньшим количеством осложнений позволяет достигать быстрой реабилитации пациенток, и, как следствие, более раннего начала адъювантной терапии (при необходимости) [236; 255; 288].

В целом результаты проведенного исследования могут свидетельствовать о безопасности применения малоинвазивных операций у больных РШМ после неоадъювантной химиотерапии. Несомненно, что эндовидеохирургическая техника как метод выполнения хирургического этапа лечения больных не окажет значительного влияния на выживаемость пациенток, но позволит ускорить реабилитационный период, минимизировать кровопотерю и уменьшить количество послеоперационных осложнений.

Несмотря на значительную важность непосредственных результатов неоадъювантной химиотерапии и радикальных хирургических вмешательств, выполненных с использованием традиционных способов и новых высокотехнологичных методов, во главе угла при РШМ находятся показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Нами были оценены ближайшие и отдаленные результаты исследованных вариантов многокомпонентного лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB.

Одним из особенностей исследуемого подхода к лечению больных РШМ является ограничение применения лучевой терапии. Определение показаний к адъювантным методам воздействия мы производили в соответствии с рекомендациями RUSSCO, основанными на патоморфологическом исследовании удаленных препаратов.

Больным, у которых при патоморфологическом исследовании операционных препаратов характеристики опухолевого процесса соответствовали группе низкого риска прогрессирования, адъювантное лечение не назначали, проводили только динамическое наблюдение. Не применяли адъювантную лучевую терапию у 66 больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии (34,4%). Выявление факторов высокого, промежуточного и низкого рисков прогрессирования заболевания наблюдалось примерно с одинаковой частотой у пациенток, которым неoadъювантную химиотерапию проводили с использованием различных способов инфузии цитостатиков, а также в группах больных, прооперированных с применением лапаротомного и лапароскопического доступов.

Медиана наблюдения за пациентками составила 66 месяцев, максимальный срок наблюдения – 12 лет.

Для всех исследованных больных РШМ стадий IB2, IIB и IIIB, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями, кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 79,6%, общая – 87,5%, способ выполнения хирургического этапа лечения не оказывал влияния на отдаленные результаты у таких пациенток.

У пациенток группы сравнения, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе, кумулятивная безрецидивная выживаемость была 58,3%, общая – 66,2% (см. рисунки 45, 46).

Таким образом, было достигнуто значительное (более, чем на 20%) улучшение отдаленных результатов у пациенток, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями, по сравнению с больными, пролеченными с применением только сочетанной лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Применение неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB позволило достигнуть полной регрессии опухоли в 5,7% случаев, частичной – в 83,3%. Радикальные операции удалось выполнить в 91,9% случаев.

2. Частота достижения полной и частичной регрессии после неoadъювантной химиотерапии была одинаковой при использовании внутривенной инфузии цитостатиков, а также внутриартериальной в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

3. Тщательный динамический мониторинг опухолевого процесса является одним из основных условий использования многокомпонентного лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB. Технологической основой мониторинга является интеграция МРТ и УЗИ в стандарты диагностики и оценки эффективности проводимого лечения.

4. Основными клиническими критериями, служащими для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии, являются изменение объема первичного очага, а также параметров кровотока ткани опухоли.

5. Наиболее точным лабораторным способом оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии является определение степени патоморфоза опухолевой ткани с дополнительной оценкой экспрессии маркеров Ki-67 и p16.

6. На недостаточную эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB указывает объем опухоли шейки матки более 50 см³, а также соответствие критерию «отсутствие изменений» (RECIST 1.1). Выполнение радикальных операций при этом, как правило, невозможно, необходимо применение химиолучевой терапии.

7. Лапароскопические операции у больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии не уступают по гистопатологическим показателям радикальности лапаротомным хирургическим вмешательствам.

8. Применение программы комплексного лечения, включающей неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями, значительно (в нашем исследовании более, чем на 20%) улучшает результаты

лечения больных РШМ стадий IB2 – IIIB по сравнению с сочетанной лучевой терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с установленным РШМ IB2 – IIIB стадий показано проведение многокомпонентного комплексного лечения с использованием неоадьювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC-6. Проведение химиотерапии возможно с применением как внутривенной, так и внутриартериальной инфузии цитостатиков. Внутриартериальное введение препаратов в сочетании с эмболизацией маточных артерий предпочтительно применять при влагалищных кровотечениях.

2. Для выбора и коррекции вариантов многокомпонентного лечения при РШМ стадий IB2 – IIIB необходимо каждой больной выполнять комплексный анализ результатов как клинического, так и лучевого обследования (МРТ, УЗИ) до начала терапии и на каждом из этапов ее проведения.

3. Основными критериями ответа на воздействие цитостатиков следует считать изменение объема, а также параметров кровотока ткани опухоли, определенные по данным клинического обследования, МРТ и УЗИ. Определение степени патоморфоза опухоли с использованием классификационной системы Е.В. Лушникова и сравнительная оценка экспрессии маркеров Ki-67 и p16 на биопсийном и операционном материале является объективным и достоверным методом оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии.

4. Критерием резектабельности опухолевого процесса следует считать объем новообразований, не превышающий 50 см³. В остальных случаях, как правило, отмечаются инфильтраты в параметриях, что может свидетельствовать о невозможности выполнения радикальных операций.

5. При наличии необходимого оснащения клиники и опытной хирургической бригады применение лапароскопического доступа у больных РШМ после неоадьювантной химиотерапии не ухудшает гистопатологические показатели радикальности по сравнению с лапаротомными операциями.

6. При достижении резектабельности опухолевого процесса на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ стадий IB2 – IIIB показано выполнение радикальных операций. Адьювантную

лучевую/химиолучевую терапию следует назначать в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями, ориентируясь на данные патоморфологического исследования операционного материала.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс периферического сопротивления (индекс резистентности)

КДС – конечная диастолическая скорость кровотока

КТ – компьютерная томография

МСС – максимальная систолическая скорость кровотока

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РШМ – рак шейки матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram et al. // *Int. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 144, N 8. – P. 1941-1953.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М, 2018.
3. Костин, А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин, В.В. Старинский, Ю.В. Самсонов и др. // *Исследования и практика в медицине.* – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 66-78.
4. Koh, W.J. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Koh, N.R. Abu-Rustum, S. Bean et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 64-84.
5. Kubik, S. Assessment of the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse / S. Kubik, M. Moszynska-Zielinska, J. Fijuth et al. // *Prz. Menopauzalny.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 23-26.
6. Liu, B. Health-related quality of life in locally advanced cervical cancer patients treated with neoadjuvant therapy followed by radical surgery: A single-institutional retrospective study from a prospective database / B. Liu, L. Li, M. Wang et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 154, N 3. – P. 583-589.
7. Ciolina, M. Texture analysis versus conventional MRI prognostic factors in predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cancer of the uterine cervix / M. Ciolina, V. Vinci, L. Villani et al. // *Radiol. Med.* – 2019. – Vol. 124, N 10. – P. 955-964.
8. Руководство по онкогинекологии. / Бохман Я.В. – Санкт-Петербург: С-Пб, 2002.

9. Хирургия инвазивного рака шейки матки. Практическая онкогинекология: избранные лекции. / Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов А.А. – Санкт-Петербург, 2008. Практическая онкогинекология: избранные лекции.
10. Melamed, A. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer / A. Melamed, D.J. Margul, L. Chen et al. // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, N 20. – P. 1905-1914.
11. Benedetti Panici, P. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer / P. Benedetti Panici, F. Bellati, N. Mancini et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, N 9. – P. 2643-2648.
12. de Foucher, T. Groupe de Recherche Francogyn F. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group / T. de Foucher, S. Bendifallah, L. Ouldamer et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 45, N 4. – P. 659-665.
13. Kissel, M. Impact of suboptimal tandem implantation on local control and complications in intracavitary brachytherapy for cervix cancer / M. Kissel, M. Silva, J. Lequesne et al. // Brachytherapy. – 2019.10.1016/j.brachy.2019.08.004.
14. Landoni, F. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer / F. Landoni, A. Maneo, A. Colombo et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350, N 9077. – P. 535-40.
15. Nakao, Y. Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Bulky Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix / Y. Nakao, M. Hashiguchi, S. Nishiyama et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2017. – T. 27, N 9. – P. 1943-1948.
16. Zou, W. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis / W. Zou, Y. Han, Y. Zhang et al. // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, N 11. – P. e0225264.
17. Ramirez, P.T. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer / P.T. Ramirez, M. Frumovitz, R. Pareja et al. // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, N 20. – P. 1895-1904.

18. Берлев, И.В. Опыт выполнения лапароскопических нервосберегающих радикальных гистерэктомий в лечении рака шейки матки / И.В. Берлев, Е.А. Ульрих, Е.Н. Королькова и др. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 362-368.
19. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция / В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 73-76.
20. Обязательные формы предрака и инвазивный рак шейки матки / Под ред. В.И. Краснопольского. – Москва: 978-5-91894-065-5, 2017. – 352 с.
21. Marlow, L.A.V. Understanding the heterogeneity of cervical cancer screening non-participants: Data from a national sample of British women / L.A.V. Marlow, A.J. Chorley, J. Haddrell et al. // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 80. – P. 30-38.
22. Bhatla, N. FIGO Cancer Report 2018 / N. Bhatla, L. Denny // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2018. – Vol. 143, Suppl. 2. – P. 2-3.
23. Widschwendter, P. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer / P. Widschwendter, W. Janni, C. Scholz et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019.10.1007/s00404-019-05341-3.
24. Lee, K.C. The Predictive Value of Tumor Size, Volume, and Markers During Radiation Therapy in Patients With Cervical Cancer / K.C. Lee, H.J. Kim, K. Sung et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 123-130.
25. Amin, M.B. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging / M.B. Amin, F.L. Greene, S.B. Edge et al. // CA Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67, N 2. – P. 93-99.
26. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии / С.В. Хохлова, Л.А. Коломиец, О.А. Кравец и др. – Москва: RUSSCO, 2016.

27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. / О. А. Кравец, В.В. Кузнецов, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина. – Москва: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2018.

28. Cosin, J.A. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking / J.A. Cosin, J.M. Fowler, M.D. Chen et al. // Cancer. – 1998. – Vol. 82, N 11. – P. 2241-2248.

29. Han, X. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases / X. Han, H. Wen, X. Ju et al. // Oncotarget. – 2017.10.18632/oncotarget.16025.

30. Huang, B.X. Progress in the Study of Lymph Node Metastasis in Early-stage Cervical Cancer / B.X. Huang, F. Fang // Curr. Med. Sci. – 2018. – Vol. 38, N 4. – P. 567-574.

31. Jeong, S.Y. Pretreatment Lymph Node Metastasis as a Prognostic Significance in Cervical Cancer: Comparison between Disease Status / S.Y. Jeong, H. Park, M.S. Kim et al. // Cancer Res. Treat. – 2019.10.4143/crt.2019.328.

32. Kamura, T. Histopathologic prognostic factors in stage IIb cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection - an analysis with mathematical statistics / T. Kamura, N. Tsukamoto, N. Tsuruchi // J. Gynecol.Cancer. – 1993. – Vol. 3. – P. 219-225.

33. Hong, J.H. Can laparoscopic radical hysterectomy be a standard surgical modality in stage IA2-IIA cervical cancer? / J.H. Hong, J.S. Choi, J.H. Lee et al. // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 127, N 1. – P. 102-106.

34. Devine, C. Imaging and Staging of Cervical Cancer / C. Devine, C. Viswanathan, S. Faria et al. // Semin. Ultrasound CT MR. – 2019. – Vol. 40, N 4. – P. 280-286.

35. Hricak, H. American College of Radiology Imaging N., Gynecologic Oncology G. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183 / H. Hricak, C. Gatsonis, D.S. Chi et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 36. – P. 9329-37.

36. Yang, Z. High standardized uptake values of (18)F-FDG PET/CT imaging but not MRI correlates to pathology findings in patients with cervical cancer / Z. Yang, J.R. Wu, L.L. Wei et al. // *Hell J. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 22, N 2. – P. 96-102.
37. Ho, C.M. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia / C.M. Ho, T.Y. Chien, C.M. Jeng et al. // *J. Formos Med. Assoc.* – 1992. – Vol. 91, N 10. – P. 982-990.
38. Тарачкова, Е.В. Методы лучевой диагностики и оценки лечения при раке шейки матки / Е.В. Тарачкова, О.Н. Стрельцова и др. // *Онкогинекология.* – 2014. – № 3. – С. 32-41.
39. Bourgioti, C. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer / C. Bourgioti, K. Chatoupis, L.A. Moulopoulos // *World J. Radiol.* – 2016. – Vol. 8, N 4. – P. 342-54.
40. Зыков, Е.М. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии / Е.М. Зыков, А. В. Поздняков, Н.А. Костеников // *Практическая онкология.* – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 31-36.
41. Gubbi, A. Prognostic Significance of the Standardized Uptake Value of Pretherapeutic ¹⁸F-Labeled 2-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer / A. Gubbi, S. Kacheria, S. Ahmad et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 530-536.
42. ПЭТ в России. Позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии / С.В. Медведев, Т.Ю. Скворцова. Р.Н. Красикова – СПб: Астрель, 2008.
43. Khiewvan, B. Update of the role of PET/CT and PET/MRI in the management of patients with cervical cancer / B. Khiewvan, D.A. Torigian, S. Emamzadehfard et al. // *Hell J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 19, N 3. – P. 254-268.
44. Совмещенная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Н.М. Дергунова. – СПб: ЭЛБИ, 2005.

45. Liu, B.A. Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies / B. Liu, S. Gao, S. Li // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2017. – Vol. 82, N 3. – P. 209-222.

46. Rao, Y.J. The Role of PET Imaging in Gynecologic Radiation Oncology / Y.J. Rao, P.W. Grigsby // *PET Clin.* – 2018. – Vol. 13, N 2. – P. 225-237.

47. St-Amant, P. Use of 3D transabdominal ultrasound imaging for treatment planning in cervical cancer brachytherapy: Comparison to magnetic resonance and computed tomography / P. St-Amant, W. Foster, M.A. Froment et al. // *Brachytherapy.* – 2017.10.1016/j.brachy.2017.03.006.

48. Ma, X. Comparison of elastography based on transvaginal ultrasound and MRI in assessing parametrial invasion of cervical cancer / X. Ma, Q. Li, J.L. Wang et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 27-35.

49. Kim, M. Magnetic Resonance Imaging as a Valuable Tool for Predicting Parametrial Invasion in Stage IB1 to IIA2 Cervical Cancer / M. Kim, D.H. Suh, K. Kim et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 332-338.

50. Balcacer, P. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls / P. Balcacer, A. Shergill, B. Litkouhi // *Abdom Radiol (NY).* – 2019. – Vol. 44, N 7. – P. 2557-2571.

51. Fridsten, S. Preoperative MR staging of cervical carcinoma: are oblique and contrast-enhanced sequences necessary? / S. Fridsten, A.C. Hellstrom, K. Hellman et al. // *Acta Radiol. Open.* – 2016. – Vol. 5, N 11. – P. 2058460116679460.

52. Рубцова, Н.А. Роль МРТ в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака прямой кишки / Н.А. Рубцова, К.Б. Пузаков // *Российский онкологический журнал.* – 2012. – № 3. – С. 42-50.

53. Ашрафян, Л.А. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии) /

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 17-22.

54. Xu, Y. Three-dimensional power Doppler ultrasound in the early assessment of response to concurrent chemo-radiotherapy for advanced cervical cancer / Y. Xu, L. Zhu, T. Ru et al. // Acta Radiol. – 2017.10.1177/0284185116684677. – P. 284185116684677.

55. Bolla, D. Doppler Ultrasound Flow Evaluation of the Uterine Arteries Significantly Correlates with Tumor Size in Cervical Cancer Patients / D. Bolla, S. In-Albon, A. Papadia et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. S959-S9563.

56. Sozzi, G. Integrated pre-surgical diagnostic algorithm to define extent of disease in cervical cancer / G. Sozzi, R. Berretta, S. Fiengo et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2019.10.1136/ijgc-2019-000665.

57. Haldorsen, I.S. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? / I.S. Haldorsen, N. Lura, J. Blaakaer et al. // Curr. Oncol. Rep. – 2019. – Vol. 21, N 9. – P. 77.

58. Woodfield, C.A. The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology / C.A. Woodfield // PET Clin. – 2018. – Vol. 13, N 2. – P. 143-163.

59. Ашрафян, Л.А. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIВ–IIIВ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике / Л.А. Ашрафян, О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 2. – С. 76-81.

60. Alcazar, J.L. Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound for Predicting Response and Local Recurrence After Concomitant Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Carcinoma of the Cervix / J.L. Alcazar, S. Arribas, R. Martinez-Monge et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2016. – Vol. 26, N 3. – P. 534-538.

61. Daskalakis, G. 3D vocal power Doppler sonography for the estimation of tumor volume and vascularization in stage IB1 cervical cancer / G. Daskalakis, D. Diamantopoulos, M. Theodora et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 298, N 3. – P. 617-622.

62. Wang, H.R. Transvaginal color doppler sonography combined with colposcopy for diagnosis of early stage cervical cancer and precancerous lesions / H.R. Wang, Y. Lin, X.Y. Zhang et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2018. – Vol. 32, N 1. – P. 123-126.

63. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство / Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А. И. Гус. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

64. Цветной атлас ультразвуковых исследований / Б. Блок. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013.

65. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки / С. Г. Хачкурузов. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2012.

66. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / П. Дубиле, К. Бенсон. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011.

67. Курмышкина, О.В. Ремоделирование ангиогенеза и лимфангиогенеза при развитии рака шейки матки / О.В. Курмышкина, Л. Л. Белова, П. И. Ковчур и др. // Биомедицинская химия. – 2015. – № 5. – С. 579-597.

68. Folkman, J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis / J. Folkman // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333, Vol. 26. – P. 1757-1763.

69. Scappaticci, F.A. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies / F.A. Scappaticci // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, N 18. – P. 3906-3927.

70. Moloney, F. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer / F. Moloney, D. Ryan, M. Twomey et al. // J. Clin. Ultrasound. – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 78-84.

71. Yu, L. Comparison of imaging features and diagnostic values of MRI, CT and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of cervical carcinoma staging / L. Yu, H.F. Zhang, D.W. Jiang et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. – 2018. – Vol. 22, N 15. – P. 4784-4791.

72. Palsdottir, K. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound / K. Palsdottir, D. Fischerova, D. Franchi et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, N 4. – P. 470-475.

73. Ашрафян, Л.А. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина / *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2012. – № 3. – С. 120-125.

74. Huang, Y.F. Three-dimensional power Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy / Y.F. Huang, Y.M. Cheng, Y.P. Wu et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 84-92.

75. Исамухамедова, М.А. Возможности комплексной ультразвуковой диагностики рака шейки матки / М.А. Исамухамедова, С.Х. Атаева, Я.С. Мамадалиева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2009. – № 5. – С. 79.

76. Заболевания шейки матки: руководство для врачей / Ш.Х. Ганцев; Под ред. Ганцева Ш.Х. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

77. Marjanovic, D. Implementation of intensity-modulated radiotherapy and comparison with three-dimensional conformal radiotherapy in the postoperative treatment of cervical cancer / D. Marjanovic, V. Plesinac Karapandzic, S. Stojanovic Rundic et al. // *J. BUON.* – 2019. – Vol. 24, N 5. – P. 2028-2034.

78. Cao, Y. Research on the efficacy of cisplatin and nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced cervical cancer / Y. Cao, L. Deng, S. Lian et al. // *J. BUON.* – 2019. – Vol. 24, N 5. – P. 2013-2019.

79. Annede, P. [Place of radiotherapy and surgery in the treatment of cervical cancer patients] / P. Annede, S. Gouy, C. Haie-Meder et al. // *Cancer Radiother.* – 2019. – Vol. 23, N 6-7. – P. 737-744.

80. Liu, Y. The impact of the surgical routes and learning curve of radical hysterectomy on the survival outcomes in stage IB cervical cancer: A retrospective cohort study / Y. Liu, L. Li, M. Wu et al. // *Int. J. Surg.* – 2019. – Vol. 68. – P. 72-77.

81. Унгар, Л. Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? / Л. Унгар, В.М. Нечушкина // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 5-13.

82. Colombo, N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, S. Carinelli, A. Colombo et al. // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23 Suppl. 7. – P. vii27-32.

83. Pfaendler, K.S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer / K.S. Pfaendler, K.S. Tewari // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, N 1. – P. 22-30.

84. Al Feghali, K.A. Why brachytherapy boost is the treatment of choice for most women with locally advanced cervical carcinoma? / K.A. Al Feghali, M.A. Elshaikh // Brachytherapy. – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 191-199.

85. Жаринов, Г.М. Эффективность лучевой терапии рака шейки матки в зависимости от дозы в опухоли / Г.М. Жаринов, В.Л. Винокуров, П.А. Кулагин // Медицинская радиология. – 1993. – № 10. – С. 7-9.

86. Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы (шейки матки, эндометрия, яичников, вульвы, влагалища) / В.А.Титова, Н.В. Харченко, И.В. Столярова. – Москва: Медицина, 2006.

87. Кравец, О.А. Результаты лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки (обзор литературы) / О.А. Кравец // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, N 3. – С. 4-10.

88. Marita, A. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and concomitant radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer: results of the Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuta" experience / A. Marita, C. Ordeanu, A. Rancea et al. // J. Med. Life. – 2018. – Vol. 11, N 1. – P. 42-50.

89. Ma, Y. Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoirradiation / Y. Ma, G. Zhao, J. Qi et al. // Mol. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 8, N 4. – P. 623-627.

90. Kokka, F. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer / F. Kokka, A. Bryant, E. Brockbank et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015.10.1002/14651858.CD010260.pub2 N 4. – С. CD010260.

91. Monk, B.J. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial / B.J. Monk, J. Wang, S. Im et al. // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 96, N 3. – P. 721-728.

92. Привалов, А.В. Первично-множественные злокачественные новообразования после комбинированного лечения / А.В. Привалов, А.В. Важенин // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 47-49.

93. Скоропад, В.Ю. Метакронные злокачественные опухоли у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка / В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, И.Г. Козлов // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 42, № 6. – С. 5-11.

94. Максимов, С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы / С.Я. Максимов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 117-123.

95. Penn, I. Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer / I. Penn // Am J Clin Oncol. – 1982. – Vol. 5, N 1. – P. 83-96.

96. Шунько Е.Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований (обзор литературы) / Е.Л. Шунько // Современные проблемы науки и образования. – 2011. № 6. – С. 10.

97. Соленова, Л.Г. Вторые первичные опухоли у онкологических больных: эпидемиология, роль противоопухолевой терапии / Л.Г. Соленова // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3. – С. 30-42.

98. Александров, С.Н. О бластомогенном действии ионизирующей радиации / С.Н. Александров // Вопросы онкологии. – 1972. – Т. 18, № 8. – С. 108-117.

99. Castra, E.B. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus / E.B. Castra, P.P. Rosen, S.H.Q. Quan // *Cancer*. – 1973. – Vol. 31, N 1. – P. 45-52.

100. Квеладзе, В.В. Многокомпонентное лечение больных с местнораспространенным раком шейки матки в условиях индукционной полихимиотерапии. // *Book Многокомпонентное лечение больных с местнораспространенным раком шейки матки в условиях индукционной полихимиотерапии* / В.В. Квеладзе / Editor. – Челябинск, 2005. – С. 136.

101. Киселев, В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян, С.О. Бударина // *Гинекология*. – 2004. – № 4. – С. 174-180.

102. Макарова, Н.Н. Об оптимизации лечения рака шейки матки // *Актуальные проблемы клинической онкологии и преканцерогенеза на Севере: Материалы VIII межрег. конф. онкологов* / Н.Н. Макарова, П.М. Иванов, Л.Н. Афанасьева. – Якутск, 2003. – С. 59-62.

103. Потеха, И.О. Химиолучевое лечение рака шейки матки III стадии / И.О. Потеха, Э.А. Петриева // *Достижения и современные возможности терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями: Материалы Российской конференции*. – Екатеринбург, 2003. – С. 122.

104. Кузнецов, В.В. Пятилетние результаты комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки / В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов // *VI Всероссийский научный форум «Радиология 2005»*. – Москва, 2005. – С. 219-220.

105. Шевченко, Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор / Л.Н. Шевченко // *Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2010. – № 10.

106. Harima, Y. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. 2001 / Y. Harima, K. Nagata, K. Harima et al. // *Int. J. Hyperthermia*. – 2009. – Vol. 25, N 5. – P. 338-343.

107. Онкогинекология. Руководство для врачей / З. Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлова. – Москва: МЕДпресс, 2000.

108. Benedetti-Panici, P. Neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervix cancer: results from Italian multicenter randomized study / P. Benedetti-Panici, A. Greggi, S. Colombo // *Clinical oncology*. – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 179-188.

109. Thigpen, T. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group / T. Thigpen, H. Shingleton, H. Homesley et al. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48, N 4. – P. 899-903.

110. Тюляндин, С.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / С.А. Тюляндин, Л.А. Марьина // *Book Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / Editor*. – Москва, 2003.

111. Whitney, C.W. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study / C.W. Whitney, W. Sause, B.N. Bundy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 5. – P. 1339-1348.

112. Чуруксаева, О.Н. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки / О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – Т. 56, № 2. – С. 18-24.

113. Zola, P. Treatment of early cervical cancer: survival, complications and economical aspects / P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagnin et al. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2012. – Vol. 51, N 3. – P. 5-13.

114. Wieringa, H.W. Breaking the DNA damage response to improve cervical cancer treatment / H.W. Wieringa, A.G. van der Zee, E.G. de Vries et al. // *Cancer Treat Rev.* – 2016. – Vol. 42. – P. 30-40.

115. Ferrandina, G. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results / G. Ferrandina, M.G. Distefano, R. De Vincenzo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, N 3. – P. 518-523.

116. Меньшенина А.П. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки / А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Н.Д. Ушакова // *Злокачественные опухоли.* – 2014. № 3. – С. 30-36.

117. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4е издание. / Переводчикова Н. И., Горбунова В. А.; Под ред. Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова. – Москва: издат. дом “Практическая Медицина”, 2015.

118. Bohr Mordhorst, L. Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors for treatment outcome and early and late radiation reactions / L. Bohr Mordhorst, L. Karlsson, B. Barmark et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24, N 7. – P. 1268-1275.

119. Gao, K. [Analysis of clinical efficacy of intensity-modulated radiation therapy and the prognosis factors in advanced cervical cancer] / K. Gao, L. Ding, L. Li // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 49, N 1. – P. 30-35.

120. Panici, P.B. Type B versus Type C Radical Hysterectomy After Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis / P.B. Panici, V. Di Donato, I. Palaia et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, N 7. – P. 2176-2182.

121. Moore, D.H. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer / D.H. Moore // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 4, N 6. – P. 859-867.

122. Yin, M. The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / M. Yin, H. Zhang, H. Li et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 105, N 2. – P. 206-211.

123. Osman, M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review / M. Osman // *Oncol. Rev.* – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 250.

124. Angioli, R. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study / R. Angioli, F. Plotti, D. Luvero et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, N 3. – P. 2741-2746.

125. Kitagawa, R. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505 / R. Kitagawa, N. Katsumata, T. Shibata et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 19. – P. 2129-2135.

126. Ferrandina, G. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study / G. Ferrandina, G. Corrado, G. Vitrano et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 83, N 3. – P. 431-438.

127. Shoji, T. Neoadjuvant chemotherapy using platinum- and taxane-based regimens for bulky stage Ib2 to IIB non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix / T. Shoji, E. Takatori, T. Saito et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 71, N 3. – P. 657-662.

128. Yamaguchi, S. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage Ib2 to IIB, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065) / S. Yamaguchi, R. Nishimura, N. Yaegashi et al. // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 487-493.

129. Pinheiro, W. Is the combination of mitomycin C, bleomycin and methotrexate effective as a neoadjuvant treatment for cervical cancer in women? / W. Pinheiro, A.K. Pereira, J.M. Soares et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2011. – T. 32, N 1. – P. 37-39.

130. Vizza, E. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy / E. Vizza, A. Pellegrino, R. Milani et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37, N 4. – P. 364-369.

131. Mossa, B. Follow-up in a long-term randomized trial with neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical carcinoma / B. Mossa, S. Mossa, L. Corosu et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 31, N 5. – C. 497-503.

132. Kokawa, K. Neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and mitomycin-C for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix / K. Kokawa, R. Nishimura, T. Fujii et al. // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27, N 4C. – P. 2721-2727.

133. Eddy, G.L. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group / G.L. Eddy, B.N. Bundy, W.T. Creasman et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106, N 2. – P. 362-369.

134. Choi, Y.S. Survival benefits of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radiotherapy in locally advanced chemoresistant cervical cancer / Y.S. Choi, J.I. Sin, J.H. Kim et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2006. – Vol. 21, N 4. – P. 683-689.

135. Cai, H.B. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer / H.B. Cai, H.Z. Chen, H.H. Yin // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol. 32, N 3. – P. 315-323.

136. Termrungruanglert, W. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2 / W. Termrungruanglert, D. Tresukosol, A. Vasuratna et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 97, N 2. – P. 576-581.

137. Taneja, A. 'Quick Cycle' neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of cervix / A. Taneja, S. Rajaram, S. Agarwal // *Indian J. Pharmacol.* – 2005. – N 37. – P. 320-324.

138. Hwang, Y.Y. Ten-year survival of patients with locally advanced, stage ib-iib cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy / Y.Y. Hwang, H. Moon, S.H. Cho et al. // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 82, N 1. – P. 88-93.

139. Napolitano, U. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial / U. Napolitano, F. Imperato, B. Mossa et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24, N 1. – P. 51-59.

140. D'Agostino, G. Neoadjuvant treatment of locally advanced carcinoma of the uterine cervix with epirubicin, paclitaxel and cisplatin / G. D'Agostino, M. Distefano, S. Greggi et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 49, N 3. – P. 256-260.

141. Duenas-Gonzalez, A. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies / A. Duenas-Gonzalez, C. Lopez-Graniel, A. Gonzalez-Enciso et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13, N 8. – P. 1212-1219.

142. 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. – Vol. 9, N 9. – P. 977-980.

143. Ашрафян, Л.А. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb—IIIb стадий / Л.А.Ашрафян, И.Б.Антонова, О.И. Алешикова, Н.Ю. Добровольская // *Российский онкологический журнал.* – 2007. № 3. – С. 21-25.

144. Sardi, J.E. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial / J.E. Sardi, C.E. Sananes, A.A. Giaroli et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1998. – Vol. 8, N 6. – P. 441-450.

145. Scambia, G. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer / G. Scambia, P. Benedetti Panici, E. Foti et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12, N 11. – P. 2309-2316.

146. He, D. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis / D. He, C. Duan, J. Chen et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 9. – P. 14693-14700.

147. Rydzewska, L. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer / L. Rydzewska, J. Tierney, C.L. Vale et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 12. – C. CD007406.

148. Li, X. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer / X. Li, K. Huang, Q. Zhang et al. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, N 52. – P. 87485-87495.

149. Buda, A. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study / A. Buda, R. Fossati, N. Colombo et al. // *J Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 18. – P. 4137-4145.

150. Lissoni, A.A. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study / A.A. Lissoni, N. Colombo, A. Pellegrino et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 4. – P. 660-665.

151. Химиотерапия рака шейки матки. Рак шейки матки (методы лечения и дозиметрического обеспечения) / Н. Ю. Добровольская; Под ред. В.А. Солодкий, Р.В. Ставицкий. – Москва: ГАРТ, 2011. – Глава 7. Рак шейки матки (методы лечения и дозиметрического обеспечения). – 77-86 с.

152. Koh, W.J. Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer / W.J. Koh, K. Panwala, B. Greer // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 51-60.

153. Marth, C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / C. Marth, F. Landoni, S. Mahner et al. // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29, N Suppl. 4. – P. iv262.

154. Телетаева, Г.М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) / Г.М. Телетаева // *Практическая онкология.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – С. 158-167.

155. Петрова, Г.Д. Эффективность липэгфилграсима при нейтропении, индуцированной химиотерапией / Г.Д. Петрова, Т.З.Чернявская, Н.В. Горбунова и др. // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 38-43.

156. Edwards, C.M. Chemotherapy induced emesis--mechanisms and treatment: a review / C.M. Edwards // J. R Soc. Med. – 1988. – Vol. 81, N 11. – P. 658-662.

157. Koth, S.M. New options and controversies in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting / S.M. Koth, J. Kolesar // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2017. – Vol. 74, N 11. – P. 812-819.

158. Kamimura, K. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers / K. Kamimura, Y. Matsumoto, Q. Zhou et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2016. – Vol. 78, N 3. – P. 633-41.

159. Lapresa, M. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update / M. Lapresa, G. Parma, R. Portuesi et al. // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2015. – Vol. 15, N 10. – P. 1171-1181.

160. Sullivan, R.D. Continuous arterial infusion cancer chemotherapy / R.D. Sullivan // Surg. Clin. North Am. – 1962. – Vol. 42. – P. 365-388.

161. Интервенционная радиология в хирургии (пути развития и технологии) / А.М. Гранов, М.И. Давыдов. – СПб: Фолиант, 2007.

162. Конев, В.Г. Современные химиопрепараты в лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень / В.Г. Конев // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 48-52.

163. Begos, D.G. Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: thirty years without patient benefit / D.G. Begos, G.H. Ballantyne // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 56, N 3. – P. 139-44.

164. Чхиквадзе, В.Д Регионарная химиотерапия через артериальный порт у больных с метастазами колоректального рака в печень / В.Д. Чхиквадзе, У.С. Станоевич, Е.Н. Гребенкин // Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики Минздрава России. – 2011. – Т. 4, № 11. – С. 2-21.

165. Поликарпов, А.А. Чрескатетерная терапия больных с метастазами рака молочной железы в печень / А.А. Поликарпов, И.Ш. Гасанов, П.Г.Таразов и др. // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 90-94.

166. Жаринов, Г.М. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований / Г.М. Жаринов, П.Г. Таразов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1999. № 1. – С. 48-52.

167. Сабекия, И.М. Роль рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки / И.М. Сабекия, И.В. Столярова, В.М. Винокуров // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 590-594.

168. Adachi, S. Phase I/II study of intravenous nedaplatin and intraarterial cisplatin with transcatheter arterial embolization for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma / S. Adachi, T. Ogasawara, E. Wakimoto et al. // Cancer. – 2001. – Vol. 91, N 1. – P. 74-79.

169. Бочарникова, Н.Б. Методы остановки кровотечения из опухоли шейки матки (обзор литературы) / Н.Б. Бочарникова, А.В. Важенин, Т.А. Васильева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 38, № 2. – С. 72-76.

170. Косенко, И.А. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки / И.А. Косенко, Т.М. Литвинова, О.П. Матылевич // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 44-48.

171. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д.А. Гранов, П.Г. Таразов. – СПб: "Фолиант", 2002.

172. Косенко, И.А. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий / И.А. Косенко, О.П. Матылевич, В.С.Дударев и др. // Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. – 2012. – № 1. – С. 15-19.

173. Robl, B. Evaluation of intraarterial and intravenous cisplatin chemotherapy in the treatment of metastatic osteosarcoma using an orthotopic xenograft mouse model

/ B. Robl, S.M. Botter, G. Pellegrini et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 35, N 1. – P. 113.

174. Современная онкология. Молекулярная биология и перспективы эффективной терапии / Л. А. Ашрафян, В.И. Киселёв. – Москва: Молодая гвардия, 2015.

175. Yu, S. Advances in nanomedicine for cancer starvation therapy / S. Yu, Z. Chen, X. Zeng et al. // Theranostics. – 2019. – Vol. 9, N 26. – P. 8026-8047.

176. Qureshi-Baig, K. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway / K. Qureshi-Baig, D. Kuhn, E. Viry et al. // Autophagy. – 2019.10.1080/15548627.2019.1687213. – P. 1-17.

177. Rudroff, C. Prospective randomised trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases / C. Rudroff, A. Altendorf-Hoffmann, R. Stangl et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 1999. – Vol. 384, N 3. – P. 243-249.

178. Nagai, N. Radiotherapy combined with transcatheter arterial infusion of cisplatin versus oral fluoropyrimidine anticancer agent for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: a prospective follow-up study / N. Nagai, T. Oshita, J. Murakami et al. // Oncol. Rep. – 2001. – Vol. 8, N 1. – P. 119-125.

179. Ашрафян, Л.А. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb - IIIb стадии) / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. N 4. – С. 63-71.

180. Wang, P. Correlations of p53 expression with transvaginal color Doppler ultrasound findings of cervical cancer after radiotherapy / P. Wang, W. Sun, L. Wang et al. // J. BUON. – 2018. – Vol. 23, N 3. – P. 769-775.

181. Winata, I.G.S. Pulsatility Index and Hypoxia Inducible Factor-1alpha Expression Predict the Clinical Response after External Radiation in Patients with Stage IIB to IVA Cervical Cancer / I.G.S. Winata, Y.M. Hidayat, G.N. Winarno et al. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2019. – Vol. 20, N 7. – P. 2073-2078.

182. Kwok, H. Preoperative staging of rectal cancer / H. Kwok, I.P Bissett., G.L. Hill // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 9-20.

183. Ribeiro, A. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer / A. Ribeiro, D. Franceschi, J. Parra et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 6. – P. 1216-1221.

184. Park, J. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy / J. Park, E.Y. Chae, J.H. Cha et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2018. – Vol. 108. – P. 261-268.

185. Мозеров, С.А. Иммуногистохимия в оценке степени патоморфоза злокачественных новообразований / С.А. Мозеров, Ю.А. Комин, Е.С. Мозерова и др. // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке* . – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 108-116.

186. Therasse, P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, N 3. – P. 205-216.

187. Лушников Е.Ф. Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и те-оретическом аспектах / Е.Ф. Лушников // *Вестник АМН СССР*. – 1976. – № 6. – С. 7-12.

188. Лавникова, Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г.А. Лавникова // *Вестн. АМН СССР*. – 1976. № 6. – С. 13-19.

189. Huvos, A.G. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment / A.G. Huvos, G. Rosen, M. Dabska et al. // *Cancer*. – 1983. – Vol. 51, N 7. – P. 1230-1237.

190. Ogston, K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival / K.N. Ogston, I.D. Miller, S. Payne et al. // *Breast*. – 2003. – Vol. 12, N 5. – P. 320-327.

191. Суховерша, О.А. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан // Book Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / Editor. – Україна: 8, 2006.

192. Рошин, Е.М. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы / Е.М. Рошин, А.А. Зубанова, И.В. Колядина // Медицинский альманах. РОНЦ РАМН. – 2010. – Т. 3, № 12. – С. 48-53.

193. Mandard, A.M. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard et al. // Cancer. – 1994. – Vol. 73, № 11. – P. 2680-2686.

194. Важенин, А.В. Морфологическая оценка эффективности рентгеноэндоваскулярных вмешательств при раке шейки матки / А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров, Ф.Х. Налгиева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 69-74.

195. Garcia, V.M. Immunohistochemical analysis of tumour regression grade for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy / V.M. Garcia, J.F. Batlle, E. Casado et al. // Colorectal. Dis. – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 989-998.

196. Del Gobbo, A. Immunohistochemical Markers as Predictors of Histopathologic Response and Prognosis in Rectal Cancer Treated with Preoperative Adjuvant Therapy: State of the Art / A. Del Gobbo, S. Ferrero // Gastroenterol. Res. Pract. – 2017. – Vol. 2017. – C. 2808235.

197. Мозеров, С.А. Гистологическая и молекулярно-генетическая оценка ответа опухоли на химио- лучевую терапию при раке желудка / С.А. Мозеров, В.Ю. Скоропад, Н.Ю. Новиков и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – P. 45-52.

198. Tannapfel, A. Ki-67 in assessing the neoadjuvant chemoradiotherapy effectiveness in patients with rectal cancer / A. Tannapfel, S. Nüsslein, R. Fietkau et al. // Reports Morphology. – 2017. – Vol. 21, N 2. – P. 465-468.

199. Schlotter, C.M. Ki67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival / C.M. Schlotter, L. Tietze, U. Vogt et al. // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2017. – Vol. 32, N 2.
200. Aydogan, A. Immunohistochemical evaluation of bcl-2, ER-alpha, caspase - 3, -8, -9, PCNA and Ki-67 expressions in canine mammary carcinomas / A. Aydogan, O. Ozmen, M. Haligur et al. // *Biotech. Histochem.* – 2018. – Vol. 93, N 4. – P. 286-292.
201. Peterson, L.E. Small Molecule Docking of DNA Repair Proteins Associated with Cancer Survival Following PCNA Metagene Adjustment: A Potential Novel Class of Repair Inhibitors / L.E. Peterson // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, N 3.
202. Ghasemi, M. The role of immunohistochemistry expression of COX-2 in differentiating pigmented benign and malignant skin neoplasms / M. Ghasemi, P. Afshar, S. Sheidaei et al. // *Med. J. Islam Repub. Iran.* – 2019. – Vol. 33. – P. 75.
203. Firouzabadi, D. Association of ki67 and tumor marker p53 in locally advanced breast cancer patients and evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy: a survey in South Iran / D. Firouzabadi, A. Rezvani, A. Dehghanian et al. // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 6489-6497.
204. Zhang, Y. LncRNA WT1-AS up-regulates p53 to inhibit the proliferation of cervical squamous carcinoma cells / Y. Zhang, R. Na, X. Wang // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1052.
205. Fearon, E.R. Cancer: Context Is Key for E-cadherin in Invasion and Metastasis / E.R. Fearon // *Curr. Biol.* – 2019. – Vol. 29, N 21. – P. R1140-R1142.
206. Guyot, M. Targeting the pro-angiogenic forms of VEGF or inhibiting their expression as anti-cancer strategies / M. Guyot, C. Hilmi, D. Ambrosetti // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 6. – P. 9174-9188.
207. Smith, F.M. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy / F.M. Smith, J.V. Reynolds, N. Miller et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 32, N 1. – P. 55-64.

208. Dvorak, J. Prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma / J. Dvorak, V. Sitorova, A. Ryska // *Strahlentherapie and Onkol.* – 2012. – Vol. 188, N 9. – P. 833-838.

209. Zhu, W.Y. Prognostic value of mutant p53, Ki-67, and TTF-1 and their correlation with EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer / W.Y. Zhu, X.F. Hu, K.X. Fang et al. // *Histol. Histopathol.* – 2019. – Vol. 34, N 11. – P. 1269-1278.

210. Wertheim, E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases) / E. Wertheim // *Am. J. Obstet. Dis. Women Child.* – 1912. – Vol. 66. – P. 169-232.

211. Meigs, J.V. Radical hysterectomy with bilateral dissection of the pelvic lymph nodes for cancer of the cervix (the Wertheim, Reis, Clark, Wertheim-Meigs operation) / J.V. Meigs // *Surg. Clin. North Am.* – 1956. – P. 1083-1116.

212. Okabayashi, H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri / H. Okabayashi // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1921. – № 33. – P. 335-341.

213. Cibula, D. [Abdominal radical trachelectomy--technique and experience] / D. Cibula, L. Ungar, J. Svarovsky et al. // *Ceska Gynekol.* – 2005. – Vol. 70, N 2. – P. 117-122.

214. Piver, M.S. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer / M.S. Piver, F. Rutledge, J.P. Smith // *Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol. 44, N 2. – P. 265-272.

215. Sakuragi, N. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function / N. Sakuragi, Y. Todo, M. Kudo et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 389-397.

216. Fujii, S. Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy / S. Fujii, K. Takakura, N. Matsumura et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 104, N 1. – P. 186-191.

217. Querleu, D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C.P. Morrow // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 115, N 2. – P. 314-315; author reply 315-316.
218. Cibula, D. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer--surgical anatomy and proposal for a new classification system / D. Cibula, N.R. Abu-Rustum // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116, N 1. – P. 33-37.
219. Bader, A.A. Sentinel nodes might not reflect nodal status after neoadjuvant chemotherapy / A.A. Bader, K.F. Tamussino // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 194, N 1. – P. 135-136.
220. Берлев, И.В. Индоцианин зелёный (ICG) в детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия и шейки матки / И.В. Берлев, Е.А. Ульрих, З.Н. Ибрагимов и др. // *Вопросы онкологии.* – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 471-476.
221. Берлев, И.В. Опыт выполнения лапароскопических нервосберегающих радикальных гистерэктомий в лечении рака шейки матки / И.В. Берлев, Е.А.Ульрих, Е.Н. Королькова и др. // *Вопросы онкологии.* – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 393-400.
222. Кандакова, Е.Ю. Первый опыт многокомпонентного лечения больных с местнораспространенным раком шейки матки / Е.Ю. Кандакова, В.В. Дзюба, Т.А. Васильева и др. // *V Всероссийский съезд онкогинекологов.* – Казань, 2000. – С. 342-344.
223. Винокуров, В.Л. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки / В.Л. Винокуров, И.В. Столярова // *III съезд онкологов и радиологов СНГ.* – Минск, 2004. – С. 191.
224. Коломиец, Л.А. Роль химиотерапии в лечении местнораспространенных форм рака шейки матки / Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева // *Сибирский онкологический журнал.* – 2006. – № 1. – С. 61-63.
225. Burghardt, E. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer / E. Burghardt, H. Pickel // *Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol. 52, N 2. – P. 138-145.

226. Benedetti-Panici, P. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study / P. Benedetti-Panici, F. Maneschi, G. D'Andrea et al. // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88, N 10. – P. 2267-2274.

227. Kolbenstvedt, A. The difficulties of complete pelvic lymph node dissection in radical hysterectomy for carcinoma of the cervix / A. Kolbenstvedt, P. Kolstad // *Gynecol. Oncol.* – 1976. – Vol. 4, N 3. – P. 244-254.

228. Kanao, H. Step-by-step demonstration of laparoscopic laterally extended endopelvic resection for a recurrent endometrial cancerous tumor at a sciatic foramen, with a detailed explanation of the pelvic sidewall anatomy / H. Kanao, M. Omi, N. Takeshima // *Gynecol Oncol.* – 2019.10.1016/j.ygyno.2019.11.015.

229. Diaz-Feijoo, B. Laparoscopic Extraperitoneal Pelvic Lymph Node Debulking in Locally Advanced Cervical Cancer / B. Diaz-Feijoo, R. Luna-Guibourg, S. Cabrera et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26, N 2. – P. 366.

230. Tozzi, R. Laparoscopic debulking of bulky lymph nodes in women with cervical cancer: indication and surgical outcomes / R. Tozzi, F. Lavra, T. Cassese et al. // *BJOG*. – 2009. – Vol. 116, N 5. – P. 688-692.

231. Biologic an physical aspects of radiation oncology // *Gynecologic Oncology*. – 2nd edn. / C.A. Perez, E.J. Hall, J.A. Purdy; Под ред. C.A. Perez, R.C. Young. – Philadelphia: Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997.

232. Vazquez-Vicente, D. Laparoscopic paraaortic surgical staging in locally advanced cervical cancer: a single-center experience / D. Vazquez-Vicente, B. Fernandez Del Bas, J. Garcia Villayzan et al. // *Clin. Transl. Oncol.* – 2018. – Vol. 20, N 11. – P. 1455-1459.

233. Azais, H. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: Inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy / H. Azais, L. Ghesquiere, C. Petitnicolas et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 147, N 2. – P. 340-344.

234. Terai, Y. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy / Y. Terai, T.

Tanaka, H. Sasaki et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, N 2. – P. 570-575.

235. Salicru, S. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer / S. Salicru, A. Gil-Moreno, A. Montero et al. // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2011. – Vol. 18, N 5. – P. 555-568.

236. Хатьков, И.Е. История развития лапароскопической хирургии / И.Е. Хатьков, Ю.А. Барсуков, А.О. Атрощенко и др. // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 2.

237. Характеристика перитонеальных спаек при повторных операциях в гинекологии // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней (гинекология, акушерство, урология, онкогинекология) / Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев, К.Н. Арсланян; Под ред. Кулакова В.И., Л.В. Адамян. – Москва, 2001.

238. Сухих, Г.Т. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Г.Т. Сухих, Л. В. Адамян // 23-й Международный конгресса с курсом эндоскопии. – Москва, 2010. – С. 304.

239. Лапароскопический и гистероскопический доступы при органосохраняющих операциях у больных миомой матки // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Л.В. Адамян, С.И. Киселев, З.Р. Зурабиани; Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – Москва, 1997.

240. Nezhat, C. Operative endoscopy will replace almost all open procedures / C. Nezhat // JSLS. – 2004. – Vol. 8, N 2. – С. 101-102.

241. Карачун, А.М. Радикальные лапароскопические вмешательства в хирургии рака пищевода, ободочной и прямой кишки: текущее состояние проблемы и перспективы / А.М. Карачун, Ю.В. Пелипась, Д.В. Гладышев и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 3. – С. 10-18.

242. Zanghi, A. Dissemination metastasis after laparoscopic colorectal surgery versus conventional open surgery for colorectal cancer: a metanalysis / A. Zanghi, A.

Cavallaro, G. Piccolo et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, N 9. – P. 1174-1184.

243. Canis, M. The role of laparoscopic surgery in gynecologic oncology / M. Canis, G. Mage, A. Wattiez et al. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 6, N 3. – P. 210-214.

244. Gerbaulet, A. How can laparoscopic management assist radiation treatment in cervix carcinoma? / A. Gerbaulet, E. Lartigau, C. Haie-Meder et al. // Radiotherapy and oncology. – 1999. – Vol. 51, N 1. – P. 9-13.

245. Reich, H. Laparoscopic hysterectomy / H. Reich // Surg. Laparosc. Endosc. – 1992. – Vol. 2, N 1. – P. 85-88.

246. Querleu, D. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix / D. Querleu, E. Leblanc, B. Castelain // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164, N 2. – P. 579-581.

247. Киселев, С.И. Гистерэктомия (исторический экскурс) / С.И. Киселев // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – P. 5-17.

248. Dottino, P.R. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies / P.R. Dottino, D.H. Tobias, A. Beddoe et al. // Gynecol Oncol. – 1999. – Vol. 73, N 3. – P. 383-388.

249. Querleu, D. [New therapeutic plans for cancer of the cervix] / D. Querleu, E. Leblanc, B. Castelain et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). – 2000. – Vol. 29, N 3. – P. 254-257.

250. Первый опыт тотальной лапароскопической гистерэктомии в сочетании с тазовой лимфаденэктомией // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней (гинекология, акушерство, урогинекология, онкогинекология) / С.В. Байдо; Под ред. Л.В. Адамяна, В.И. Кулакова. – Москва, 2001.

251. Yuan, Z. Laparoscopic vs. Open Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Single-Institution, Propensity Score Matching Study in China / Z. Yuan, D. Cao, J. Yang et al. // Front Oncol. – 2019. – Vol. 9. – P. 1107.

252. Bogani, G. Advances in laparoscopic surgery for cervical cancer / G. Bogani, U.L.R. Maggiore, D. Rossetti et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2019. – Vol. 143. – C. 76-80.

253. Jennings, T.S. Results of selective use of operative laparoscopy in gynecologic oncology / T.S. Jennings, P. Dottino, J. Rahaman et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 70, N 3. – P. 323-328.

254. Backes, F.J. Hysterectomy for the treatment of gynecologic malignancy / F.J. Backes, J.M. Fowler // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 57, N 1. – P. 115-127.

255. Mandic, A. Laparoscopy in gynecologic oncology: a review of literature / A. Mandic, A. Golubovic, I. Majdevac // *Vojnosanit. Pregl.* – 2013. – Vol T. 70, N 9. – P. 861-865.

256. Wang, Y.Z. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer / Y.Z. Wang, L. Deng, H.C. Xu et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. T. 15. – P. 928.

257. Puntambekar, S.P. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases / S.P. Puntambekar, R.J. Palep, S.S. Puntambekar et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2007. – Vol. 14, N 6. – P. 682-689.

258. Colombo, P.E. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results / P.E. Colombo, M.M. Bertrand, M. Gutowski et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 114, N 3. – P. 404-409.

259. Huguet, F. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion / F. Huguet, O.M. Cojocariu, P. Levy et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72, N 5. – P. 1508-1515.

260. Cetina, L. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients / L. Cetina, A. Gonzalez-Enciso, D. Cantu et al. // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, N 8. – P. 2043-2047.

261. Cai, J. Retrospective comparison of laparoscopic versus open radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / J. Cai, L. Yang, W. Dong et al. // *Int. J. Gynaecol Obstet.* – 2016. – Vol. 132, N 1. – P. 29-33.
262. Corrado, G. Surgical and Oncological Outcome of Robotic Surgery Compared With Laparoscopic and Abdominal Surgery in the Management of Locally Advanced Cervical Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy / G. Corrado, G. Cutillo, M. Saltari et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, N 3. – P. 539-546.
263. Anagnostopoulos, A. Safety and Cost Considerations during the Introduction Period of Laparoscopic Radical Hysterectomy / A. Anagnostopoulos, S. Mitra, B. Decruze et al. // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – C. 2103763.
264. Park, D.A. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis / D.A. Park, J.E. Yun, S.W. Kim et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 43, N 6. – P. 994-1002.
265. Hareyama, H. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study / H. Hareyama, K. Hada, K. Goto et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25, N 4. – P. 751-757.
266. Raspagliesi, F. Type II versus Type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunctions / F. Raspagliesi, A. Ditto, R. Fontanelli et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102, N 2. – P. 256-262.
267. Possover, M. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III / M. Possover, S. Stober, K. Plaul et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 79, N 2. – P. 154-157.
268. Landoni, F. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study / F. Landoni, A. Maneo, I. Zapardiel et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 38, N 3. – P. 203-209.

269. Cibula, D. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy / D. Cibula, P. Velechovska, J. Slama et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. 506-511.

270. Paek, J. Comparative analysis of genitourinary function after type C1 robotic nerve-sparing radical hysterectomy versus type C2 robotic radical hysterectomy / J. Paek, E. Kang, P.C. Lim // *Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 58-62.

271. Li, F. Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer / F. Li, H. Guo, H. Qiu et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, N 13. – P. e0173.

272. Fernandez-Retana, J. Transcript profiling distinguishes complete treatment responders with locally advanced cervical cancer / J. Fernandez-Retana, F. Lasagunabatt, E. Lopez-Urrutia et al. // *Transl. Oncol.* – 2015. – Vol. 8, N 2. – P. 77-84.

273. Pham, N. Topical Esomeprazole Mitigates Radiation-Induced Dermal Inflammation and Fibrosis / N. Pham, M.S. Ludwig, M. Wang et al. // *Radiat Res.* – 2019. – T. 192, N 5. – P. 473-482.

274. Arbuck S.G., Ivy P., Setser A., Eisenhauer E. A., Wanders J. Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0: Highlights and tools // *Book Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0: Highlights and tools* / Editor. – National Cancer Institute of Canada (NCIC) 1999.

275. Sok, M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status / M. Sok, M. Zavrl, B. Greif et al. // *Support Care Cancer.* – 2019. – T. 27, N 10. – P. 3793-3798.

276. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н.А. Ермакова // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 211-219.

277. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, N 2. – P. 228-47.

278. Новикова, Е.Г. Лапароскопическая транспозиция яичников в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки

матки / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов, А.С. Шевчук // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № №5.

279. Rose, P.G. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1144-1153.

280. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // CA Cancer J. Clin. – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87-108.

281. Hu, K. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy / K. Hu, W. Wang, X. Liu et al. // Radiat. Oncol. – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 249.

282. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии 1е издание / Важеннин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. – Москва: ООО Фирма «СТРОМ», 2010. – 6-33 с.

283. Rose, P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / P.G. Rose // Semin Oncol. – 1994. – Vol. 21, N 1. – P. 47-53.

284. Bipat, S. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review / S. Bipat, A.S. Glas, J. van der Velden et al. // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 91, N 1. – P. 59-66.

285. Крейнина, Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва, 2011.

286. Du, R. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations / R. Du, L. Li, S. Ma et al. // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 14, N 5. – P. e380-e385.

287. Del Pino, M. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value / M. Del Pino, P. Fuste, J. Pahisa et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23, N 9. – P. 1675-1683.

288. Obermair, A. Incidence of adverse events in minimally invasive versus open radical hysterectomy in early cervical cancer: Results of a randomized controlled trial / A. Obermair, R. Asher, R. Pareja et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019.10.1016/j.ajog.2019.09.036.