

На правах рукописи

ОВОДЕНКО ДМИТРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Сухих Геннадий Тихонович)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Ашрафян Лев Андреевич

Официальные оппоненты:

Бяхов Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и торакальной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии НИИ онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» сентября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. 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 опухолей данной локализации (Ferlay J. et al., 2019; Каприн А.Д. с соавт., 2018).

В настоящее время рак шейки матки принято разделять на локализованные (начальные, «early-stage») и местнораспространенные формы. Традиционно к первым относят стадии IA1, IA2, IB1, IIА и IB2, ко вторым – IIВ – IVА (Koh W. et al., 2019; Kubik S. et al., 2019). Некоторые авторы IB2 стадию рака шейки матки относят к местнораспространенным формам болезни (Koh W. et al, 2019; Liu B. et al, 2019; Ciolina M. et al., 2019).

При начальных стадиях заболевания удается достигнуть удовлетворительных результатов лечения, используя радикальные операции и сочетанную лучевую терапию, показатель пятилетней общей выживаемости при этом превышает 93% (Melamed A., 2018). У больных раком шейки матки стадий IB2 – IIВ основные применяющиеся в настоящее время методы лечения – лучевая и химиолучевая терапия – позволяют достигать пятилетней выживаемости от 12 до 75% (de Foucher T. et al., 2019). В ряде работ было показано, что неoadъювантная химиотерапия с последующими радикальными операциями может улучшить результаты лечения таких пациенток (Nakao Y. et al, 2017; Zou W. et al., 2019).

Хирургия местнораспространенного рака шейки матки в настоящее время представляет собой одну из нерешенных проблем в онкогинекологии, техническая сложность операций после неoadъювантной химиотерапии вызывает дискуссии о необходимости их применения (Ramirez, P.T. et al, 2018; Берлев И.В., 2015). Эндовидеохирургические операции у таких пациенток выполняются только отдельными авторами, результаты лечения при этом остаются малоизученными.

Таким образом, проведенные исследования пока не позволили выявить явных преимуществ того или иного подхода к комплексному лечению больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ. Не определены условия применения, критерии эффективности неoadьювантной химиотерапии, оптимальные способы и пути введения цитостатиков. Требуют изучения особенности радикальных операций после воздействия противоопухолевых лекарственных препаратов. Не определены условия проведения радикальных операций, возможность использования при этом видеоэндоскопических технологий. Отсутствуют рандомизированные исследования, изучающие отдаленные результаты у больных раком шейки матки стадий IB2 - IIIВ, пролеченных с использованием неoadьювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями.

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

Цель исследования

Улучшить показатели выживаемости больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ путем разработки оптимальной стратегии применения неoadьювантной химиотерапии и радикальных операций.

Задачи исследования

1. Определить клиническую эффективность персонифицированного многоэтапного комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ.
2. Провести сравнительную оценку ближайших результатов неoadьювантной химиотерапии, проведенной с использованием внутривенной и внутриартериальной инфузии цитостатиков у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ.
3. Разработать способы мониторинга опухолевого процесса у больных раком шейки матки в процессе проведения неoadьювантной химиотерапии.

4. Определить критерии эффективности неоадьювантной химиотерапии при раке шейки матки на основании анализа данных УЗИ и МРТ в динамике.

5. Установить критерии резектабельности опухоли у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 раком шейки матки после неоадьювантной химиотерапии.

7. Сравнить характер осложнений при выполнении различных вариантов радикальных операций после неоадьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ.

8. Оценить отдаленные результаты у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ, 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 раком шейки матки стадий IB2, IIВ и IIIВ. Все пациентки проходили 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 (209 пациенток, которым проводили неоадьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией) и группу сравнения (99 больных раком шейки матки, 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.

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 неoadъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ. Разработана и научно обоснована стратегия и тактика динамического мониторинга опухолевого процесса при проведении лекарственного лечения

2. Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов неoadъювантной 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ. 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 неoadъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки в ходе реализации предложенной программы лечения.

5. Впервые на основании анализа эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ после неoadъювантной химиотерапии.

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

8. Представлена сравнительная оценка характера, частоты, сроков и степени тяжести осложнений радикальных операций, выполненных с

применением лапароскопического и «открытого» доступов у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ после неoadъювантной химиотерапии. Установлено отсутствие различий в гистопатологических показателях радикальности таких операций.

9. Проведена сравнительная оценка отдаленных результатов у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ. 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 раком шейки матки. 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 раком шейки матки 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.

Личный вклад

Автор работал в рамках представленной темы с 2015 года, самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего сформировал цель и задачи исследования. Самостоятельно проводил обследование пациенток, с участием консилиума специалистов формировал тактику лечения, проводил химиотерапию и хирургические вмешательства. Все полученные данные и результаты, содержащиеся в диссертации, получены автором лично. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология, п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п.6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

1. Современный подход к лечению больных раком шейки матки 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ, 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 раке шейки матки 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 раке шейки матки стадий IB2 – IIIВ предполагает применение технологий, позволяющих достигать не только наибольшей радикальности вмешательств, но и высокого уровня реабилитации пациенток. Лапароскопические расширенные экстирпации матки, выполненные у больных раком шейки матки после неoadьювантной химиотерапии, характеризуются показателями радикальности, не уступающими таковым при лапаротомии, позволяя достигать высокого уровня реабилитации и меньшего количества осложнений.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования одобрены и внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в виде внутреннего протокола лечения больных раком шейки матки, а также используются при

подготовке специалистов в рамках первичной специализации по специальностям «Акушерство и гинекология», «Онкология» и на циклах повышения квалификации, проводимых на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Апробация

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на IX международном конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва, 2015), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2016» (г. Москва, 2016), Петербургском международном форуме «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 2016), XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (г. Москва, 2016), I Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (г. Москва, 2017), II Ежегодном конгрессе ассоциации онкопатологов (г. Москва, 2017), III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (г. Москва, 2017), III и IV Национальных научно-образовательных конгрессах «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (г. Москва, 2019, 2020), XII, XIII, XIV Международных конгрессах по репродуктивной медицине (г. Москва, 2018, 2019, 2020). Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 02 сентября 2019 года.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 21 статья, в том числе 13 – в журналах, рецензируемых ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 288 (74

отечественных и 214 зарубежных) источников, и списка сокращений. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 46 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

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 рак шейки матки 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 в период с 2007 по 2017 год. Обследованные больные были разделены на две группы. Основную группу составили 209 пациенток с IB2, IIB и IIIB стадиями рака шейки матки, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. В группу сравнения вошли 99 больных раком шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB, которым проводили только сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

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

При клиническом обследовании определяли объем опухолей шейки матки, используя для этого формулу $V = A \times B \times C \times 0,52$ (формула объема эллипсоида), где A, B, C – размеры новообразований, включая параметральные инфильтраты, в трех ортогональных плоскостях.

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. УЗИ проводили на сканере ESAOT Mylab 70. Применяли следующие методы: двухмерная эхография в В-режиме, 3D реконструкция в В-режиме,

энергетическое доплеровское картирование, спектральная доплерография, 3D-ангиография. При УЗИ и МРТ определяли объем опухоли шейки матки и характеристики кровотока в тканях.

Морфологические исследования проводили в патологоанатомических отделениях ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Проводили морфометрию новообразований шейки матки, гистологическое типирование, оценку патоморфоза и определение молекулярных характеристик тканей с использованием иммуногистохимической панели.

Стадирование рака шейки матки осуществляли на основании принятых классификаций (FIGO – классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, TNM (Bhatla N. et al.; Хохлова С.В. с соавт., 2016; Кравец О.А. с соавт, 2018).

Характеристика обследованных больных

Распределение обследованных пациенток по стадиям рака шейки матки представлено в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Распределение по стадиям основной группы больных

Стадия рака шейки матки	Количество больных		Метастазы в тазовых л/у	
	N	%	n	%
IB2	34	16,3	7	20,6
IB	121	57,9	35	28,9
IBV	54	25,8	17	31,5
Всего	209	100,0	59	30,7

Таблица 2 – Распределение по стадиям больных группы сравнения

Стадия рака шейки матки	Количество больных	
	n	%
IB2	22	22,2
IB	49	49,5
IBV	28	28,3
Всего	99	100,0

В основной группе пациенток средний возраст составил $42,1 \pm 10,5$ лет, в группе сравнения – $43,7 \pm 11,2$ лет.

Показатели индекса массы тела 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.

В исследованных группах больных отсутствовали значимые различия в возрастном составе, индексу массы тела и стадиях рака шейки матки.

Объемы опухолей шейки матки, определенные по данным клинического исследования, УЗИ и МРТ, показаны в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели объемов новообразований шейки матки у исследованных больных до начала специального лечения

Стадия рака шейки матки	Объем опухоли, см ³		
	Определенный по результатам клинического исследования	Определенный по результатам УЗИ	Определенный по результатам МРТ
IV2	$46,5 \pm 19,4$	$39,3 \pm 26,3$	$36,6 \pm 17,0$
IV	$61,8 \pm 27,8$	$64,0 \pm 24,7$	$64,9 \pm 19,9$
IVB	$70,5 \pm 23,6$	$70,7 \pm 24,9$	$72,3 \pm 23,6$

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 новообразования. В режиме трехмерной реконструкции сосудов (3D УЗ-ангиографии) 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.

При патоморфологическом исследовании гистотип опухоли соответствовал плоскоклеточному раку. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях выявили позитивную экспрессию p16 и p63, негативную экспрессию СЕА, а также высокий пролиферативный индекс (Ki-67 более 50%).

Лечение больных

Больным основной группы проводили комплексное лечение, включающее неoadьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. В зависимости от способа проведения неoadьювантной 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 неoadьювантной 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 внутриартериального введения химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

Распределение исследованных пациенток с различными стадиями рака шейки матки на подгруппы в зависимости от способа проведения неoadьювантной химиотерапии показано в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение исследованных пациенток на подгруппы по стадиям рака шейки матки

Стадия рака шейки матки	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

ШВ	28	26,4	16	23,9	10	27,8	54	25,8
Всего	106	100	67	100	36	100	209	100

В первой подгруппе пациенток проводили два курса химиотерапии. На фоне стандартной премедикации внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м². Затем внутривенно капельно вводили препарат карбоплатин (AUC6). 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.

Третья подгруппа – 36 пациенток, которым проводили два курса химиотерапии. Первый курс заключался во внутривенной инфузии цитостатиков. Внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м², затем – внутривенно капельно – карбоплатин в дозе AUC6. Повторный курс химиотерапии проводили через 21 день, 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 – внутриартериальное введение карбоплатина в дозировке ½ AUC 6 в сочетании с эмболизацией артерий опухоли.

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) (Eisenhauer E.A. et al., 2009).

Было выявлено, что при внутриартериальной химиотерапии максимальный эффект достигался после одного курса введения цитостатиков, поэтому от второго курса решено было воздержаться, при достижении резектабельности пациенткам проводили радикальные операции.

Условием для применения хирургического этапа лечения считали объем новообразований 50 см³ и менее. При опухолях более 50 см³ в большинстве случаев проводили химиолучевую терапию по радикальной программе до индивидуально запланированных дозировок.

После неoadьювантной химиотерапии нами были прооперированы 192 пациентки (91,9%). Исследовали 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 Piver M.S. с соавт. (Piver M.S. et al., 1974) или тип C2 по классификации Querleu-Morrow (Querleu D. et al., 2009).

В исследованных подгруппах 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 (Хохлова С.В. с соавт., 2016; Кравец О.А. с соавт., 2018). Пациенткам, относившимся к группам высокого и промежуточного

рисков, проводили адъювантную химиолучевую терапию, в группе низкого риска осуществляли динамическое наблюдение.

99 пациенткам группы сравнения проводили сочетанная лучевая терапия.

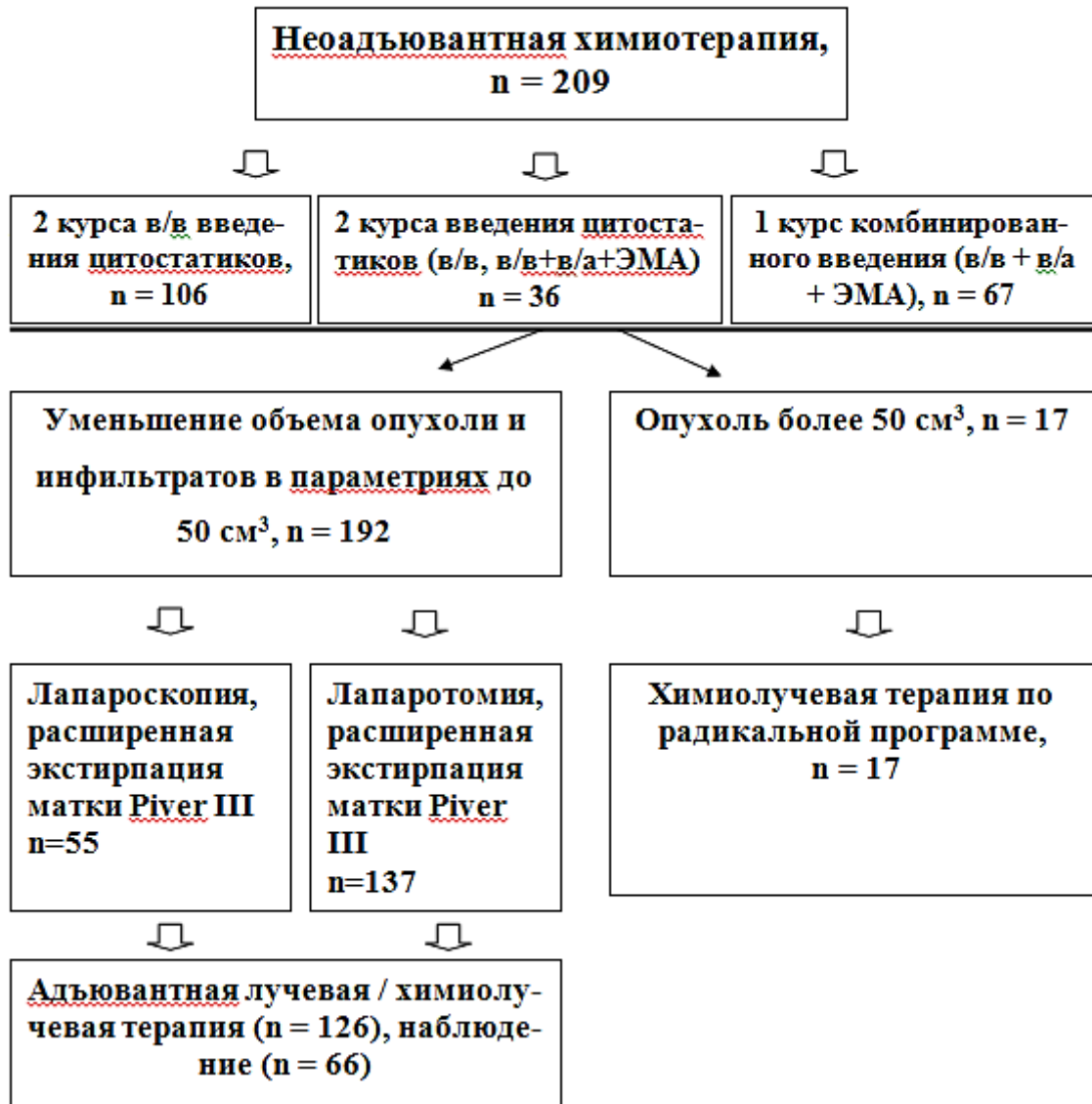


Рисунок 1 – Схема лечения основной группы больных раком шейки матки

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 $p < 0,05$.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение противоопухолевых препаратов выполнено всем исследованным пациенткам до индивидуально запланированных дозировок.

Распределение по стадиям пациенток первой подгруппы основной группы показано в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение по стадиям больных раком шейки матки, которым химиотерапию проводили с использованием внутривенной инфузии цитостатиков (первая подгруппа основной группы пациенток)

Стадия рака шейки матки	IB2		IIB		IIIB		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество пациенток	12	11,3	66	62,3	28	26,4	106	100

Сравнительный анализ показателей объемов опухоли шейки матки, полученных с применением клинических методов, УЗИ и МРТ у первой подгруппы основной группы пациенток, представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели объемов опухоли шейки матки у первой подгруппы основной группы пациенток

Объем опухоли	До начала лечения, см ³	После химиотерапии, см ³	Разница, %
Рак шейки матки 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%

Рак шейки матки стадии IB			
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%
Рак шейки матки стадии IIB			
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%

С использованием классификации RECIST 1.1 «полная регрессия была достигнута у 6 пациенток (5,7%), «частичная» - у 89 (84,0%), «отсутствие изменений» - у 11 (10,4%). При IB2 стадии рака шейки матки «полная регрессия» была достигнута у 2 пациенток (16,7%), «частичная» – у 9 (75,0%), «отсутствие изменений» – в 1 случае (8,3%). У пациенток с IB стадией заболевания «полная регрессия» отмечена у 4 пациенток (6,1%), «частичная» – у 56 (84,9%), «отсутствие изменений» – в 6 случаях (9,1%). При раке шейки матки стадии IIB «частичная регрессия» и «отсутствие изменений» наблюдались в 24 (85,7%) и 4 (14,3%) случаев соответственно. «Прогрессирования заболевания» на фоне неoadьювантной химиотерапии мы не отмечаем.

Радикальные операции в данной группе были выполнены 101 пациентке (95,3%). При IB2 стадии рака шейки матки были прооперированы все 12 пациенток, при IB – расширенные экстирпации матки были произведены в 64 случаях (97,0%), при IIB стадии – у 25 больных (89,3%). Лечебный патоморфоз опухолевой ткани в большинстве случаев (72,9%) оказался 2 степени и выше.

Пациенткам второй подгруппы проводили 1 курс неoadьювантной химиотерапии с использованием внутриартериального введения цитостатиков и эмболизации маточных артерий. Распределение их по стадиям было следующим (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение по стадиям второй подгруппы основной группы больных раком шейки матки

Стадия рака шейки матки	IB2		IB		IIB		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество пациенток	17	25,4	34	50,8	16	23,9	67	100

При проведении рентгенэндоваскулярных хирургических вмешательств перед внутриаартериальным 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.

Определение эффективности лечения осуществляли через 2 недели после проведения курса химиотерапии. При этом были получены следующие результаты (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели объемов шейки матки у второй подгруппы основной группы пациенток

Объем опухоли	До начала лечения, см ³	После химиотерапии, см ³	Разница, %
Рак шейки матки стадии IV2			
Клиническое исследование	46,5±19,4	23,2±16,6	50,1%
МРТ	36,6±17,0	24,4±19,7	33,3%
УЗИ	39,3±26,3	23,9±18,4	39,2%
Рак шейки матки стадии IVB			
Клиническое исследование	61,8±27,8	32,8±16,5	46,9%
МРТ	64,9±19,9	34,1±16,5	47,5%
УЗИ	64,0±24,7	34,9±18,0	45,5%
Рак шейки матки стадии IVC			
Клиническое исследование	70,5±23,6	34,5±12,3	51,1%
МРТ	72,3±23,6	34,6±11,5	52,1%
УЗИ	70,7±24,9	39,0±20,3	44,8%

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 раке шейки матки стадии IV2 «полную регрессию» отметили у 2 пациенток (11,8%), «частичную» – у 13 (76,5%), «отсутствие изменений» – в 2 случаях (11,8%). При IVB стадии заболевания «полная регрессия» была достигнута у 2 пациенток (5,9%), «частичная» – у 28

(82,4%), «отсутствие изменений» – в 4 случаях (11,7%). При раке шейки матки стадии ПШВ «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 неoadъювантной химиотерапии мы не наблюдали.

Радикальные операции в данной группе больных были выполнены в 59 случаях (88,1%). При IV2 стадиях рака шейки матки были прооперированы все 17 пациенток, при стадии ПШВ – 31 больная (91,2%), при ПШВ стадии – 11 пациенток (68,8%). В 86,6% наблюдений отмечена 2 степень лечебного патоморфоза и выше.

В третьей подгруппе пациенток комбинированное введение цитостатиков (внутривенное, внутриартериальное и эмболизацию артерий опухоли) проводили через 21 день после первого системного курса химиотерапии. Распределение пациенток данной группы по стадиям рака шейки матки было следующим (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение по стадиям больных раком шейки матки третьей подгруппы основной группы.

Стадия рака шейки матки	IV2		ПШВ		ПШВ		Всего	
	N	%	n	%	n	%	N	%
Количество пациенток	5	13,9	21	58,3	10	27,8	36	100

При оценке эффективности воздействия цитостатиков были получены следующие результаты (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели объемов шейки матки у третьей подгруппы основной группы пациенток

Объем опухоли	До начала лечения, см ³	После химиотерапии, см ³	Разница, %
Рак шейки матки стадии IV2			
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%
Рак шейки матки стадии ПШВ			
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%

Рак шейки матки стадии ПВ			
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%

«Полная регрессия» отмечена у 2 пациенток (5,6%), «частичная» - у 31 (86,1%), «отсутствие изменений» - у 3 (8,3%). При IV2 стадии рака шейки матки «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 раке шейки матки 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 IV2 стадии рака шейки матки были прооперированы все 5 пациенток, при стадии ПВ операции были произведены в 19 случаях (90,5%), при ПВ стадии – у 8 пациенток (80,0%).

При исследовании диагностических характеристик применяемых методов обследования была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость объемов новообразований, определенных при осмотре пациенток, УЗИ, МРТ и патоморфологическом исследовании операционного материала.

Известно, что одним из важнейших прогностических факторов при раке шейки матки 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 11, 12).

Таблица 11 – Показатели чувствительности и специфичности УЗИ в определении метастазов в тазовых лимфоузлах

Стадия рака шейки матки	IV2	IVB	IVC	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 12 – Показатели чувствительности и специфичности МРТ в определении метастазов в тазовых лимфоузлах

Стадия рака шейки матки	IV2	IVB	IVC	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%.

Определяющую роль в оценке эффективности химиотерапии играет степень лечебного патоморфоза опухолевой ткани.

Из 192 больных раком шейки матки, которым после неoadъювантной химиотерапии произведены радикальные операции, у 141 (73,4%) отмечалась степень патоморфоза 2 и выше (Таблица 13).

Таблица 13 – Степень лечебного патоморфоза у исследованных пациенток

Количество больных	Степень лечебного патоморфоза				
	0	1	2	3	4
192	16 (8,3%)	35 (18,2%)	92 (47,9%)	34 (17,7%)	15 (7,8%)

При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что эффективность лечебного воздействия прямо коррелирует с экспрессией Ki-67, p16 и p63 (Рисунки 2, 3). 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).

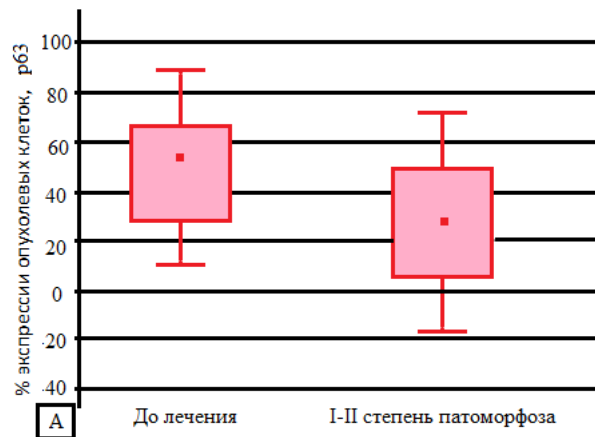


Рисунок 2 – Динамика экспрессии маркера p63 в процессе проведения неoadьювантной химиотерапии

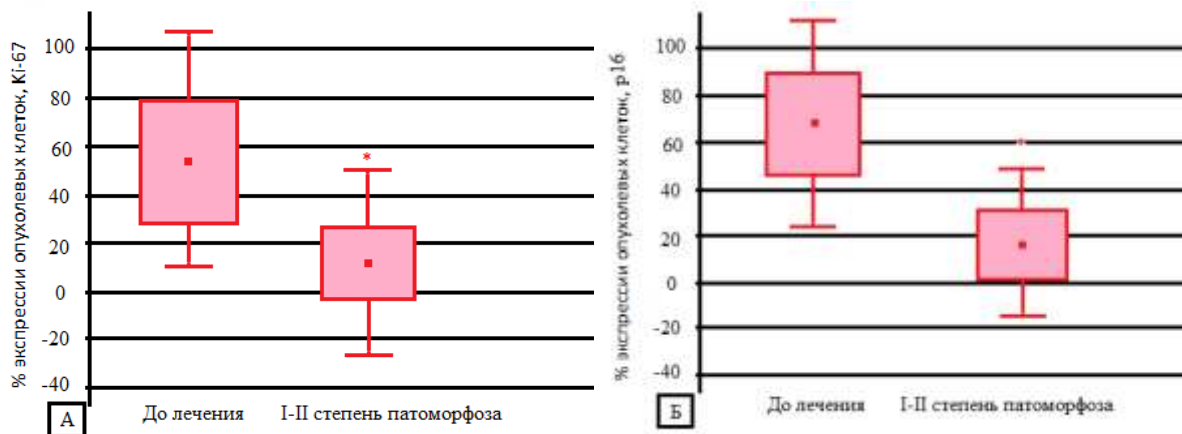


Рисунок 3 – Динамика экспрессии маркеров Ki-67 (А) и p16 (Б) в процессе проведения неoadьювантной химиотерапии (* – статистически значимые различия)

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

наблюдали. У 5,8% исследованных больных раком шейки матки стадии IIВ и 18,5% – IIIВ стадии в результате проведения неоадьювантной химиотерапии не удалось достигнуть условий для выполнения радикальных операций. 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.

При определении степени ответа опухоли на введение цитостатиков и формировании тактики лечения пациенток клиническая оценка играет первостепенную роль. Лучевые методы при этом визуализации позволяют получить объективные документированные данные, свидетельствующие об изменении объемов опухолей в процессе применения лечебных факторов. Возможность изучения при сонографии комплекса не только морфоструктурных, но и функциональных характеристик новообразований шейки матки (динамика ангиоархитектоники и количественных показателей кровотока) обеспечивает получение наиболее четкой и объективной картины эффективности воздействия цитостатиков. Клинико-экономические показатели сонографии, такие как безопасность, высокая пропускная способность, доступность и возможность многократного воспроизведения, делают УЗИ предпочтительным методом объективной оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки.

Расширенные экстирпации матки III типа (С2) производили при уменьшении опухолевого очага в малом тазу до 50 см³.

В первой подгруппе основной группы пациенток (которым неоадьювантную химиотерапию проводили с использованием внутривенной инфузии цитостатиков), операции выполнили в 101 случае (95,3%).

Во второй подгруппе больных раком шейки матки (один курс неoadьювантной химиотерапии с использованием внутриаартериального введения цитостатиков и эмболизации артерий опухоли) радикальные операции выполнили у 59 пациенток из 67 (88,1%).

В третьей подгруппе пациенток, которым было проведено два курса химиотерапии с использованием системного введения цитостатиков, а также внутриаартериальной инфузии, радикальные операции выполнили 32 больным (88,9%).

Операции выполняли с использованием «открытого» и лапароскопического доступов. Распределение прооперированных пациенток по стадиям заболевания и примененным хирургическим доступам показано в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение прооперированных пациенток по стадиям рака шейки матки

Стадия рака шейки матки	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	100	137	100	192	100

Продолжительность лапароскопических операций составила $282,4 \pm 33,1$ мин., объем кровопотери – $164,6 \pm 63,6$ мл. В группе лапаротомных операций продолжительность вмешательств была $238,3 \pm 48,6$ мин., кровопотеря – $317,2 \pm 49,8$ мл.

Основные характеристики, которые мы использовали для оценки радикальности операций, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели радикальности расширенных экстирпаций матки

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

Показатели течения послеоперационного периода, представлены в таблице 14.

Таблица 14 – 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

В подгруппе «открытых» операций большая кровопотеря, потребовавшая переливания эритроцитарной массы, была отмечена в 2 случаях (1,5%), у 16 пациенток отмечали инфекционно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационных ран (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.

Среди пациенток, которым выполнены лапароскопические операции, не отмечали массивной кровопотери, гематом передней брюшной стенки, инфекционно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационных ран.

У трех пациенток (5,5%) произошли интраоперационные повреждения внутренних органов таза: мочевого пузыря – в 1 случае (1,8%). У 1 пациентки (1,8%) произошло повреждение obturatorного нерва. Коагуляционное воздействие на стенку мочеточника, потребовавшее профилактической установки стента, произошло у одной пациентки (1,8%).

Урогенитальных свищей в данной группе пациенток мы не наблюдали. У двух пациенток (3,6%) отмечены лимфатические кисты малого таза.

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.

Таким образом, в нашем исследовании показатели радикальности расширенных экстирпаций матки у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIB после неoadъювантной химиотерапии (достижение R0, уровень иссечения связочного аппарата, длина влагалищной «манжеты», количество лимфоузлов) соответствовали общепринятым онкологическим принципам. Повышенная сложность таких операций может обуславливать увеличение количества как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений. В нашем исследовании течение послеоперационного периода у всех пациенток было благоприятным, в подгруппе лапароскопических операций отсутствовали осложнения со стороны операционных ран, сокращались сроки реабилитации по сравнению с больными, 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.

При определении показаний к адъювантной терапии после операций у исследованных больных раком шейки матки мы руководствовались рекомендациями RUSSCO, основанными на патоморфологическом исследовании удаленных препаратов.

В первой подгруппе основной группы при патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования были выявлены у 51 пациентки (50,5%), промежуточного риска – у 18 (17,8%), низкий риск отмечен в 32 случаях (31,7%).

Во второй подгруппе при патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования были выявлены у 23 пациенток (39,0%), промежуточного риска – у 13 (22,0%), низкого – в 23 случае (39,0%).

В третьей подгруппе факторы высокого риска прогрессирования были выявлены у 14 пациенток (43,8%), промежуточного риска – у 7 (21,9%), низкого – в 11 случаях (34,4%).

В таблице 15 представлены факторы риска прогрессирования рака шейки матки, полученные при патоморфологическом исследовании препаратов всех прооперированных нами пациенток.

Таблица 15 – Факторы риска прогрессирования заболевания у всех прооперированных после химиотерапии больных раком шейки матки

Стадия рака шейки матки	Высокий риск		Промежуточный 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

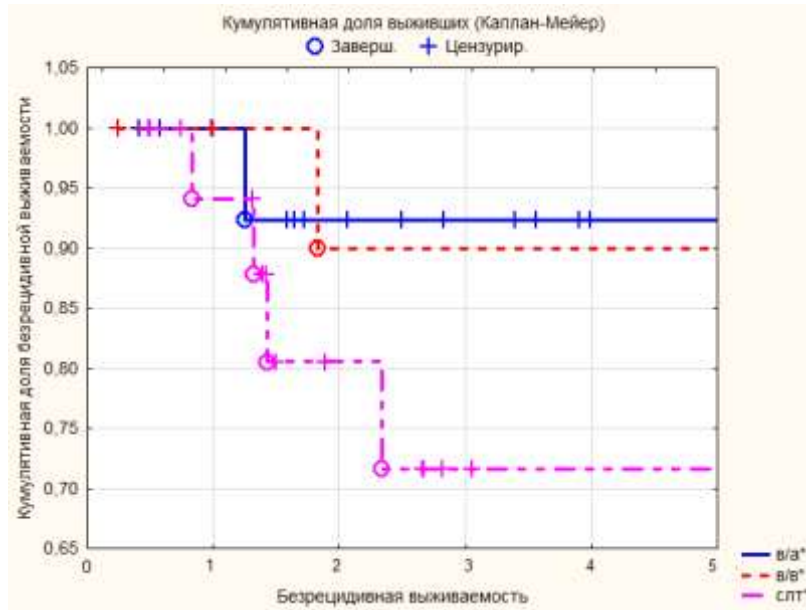
Среди исследованных больных раком шейки матки после проведения неoadьювантной химиотерапии и радикальных операций у 34,4% не применяли адьювантное облучение малого таза. В подгруппах пациенток, у которых использовали различные способы проведения неoadьювантной химиотерапии и различные хирургические доступы, частота выявления факторов риска была примерно одинаковой.

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

Результаты лечения больных раком шейки матки различных стадий, которым проводили лечение с применением лучевой терапии, а также неoadьювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями, представлены на рисунках 4, 5, 6.

Выявлено, что при всех стадиях заболевания показатели безрецидивной выживаемости пациенток, пролеченных с применением неoadьювантной химиотерапии и радикальных операций, были выше, чем у больных, которым проводили сочетанную лучевую терапию. В различных подгруппах исследованных больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ достоверных

различий в выживаемости при применении различных схем введения цитостатиков не было.



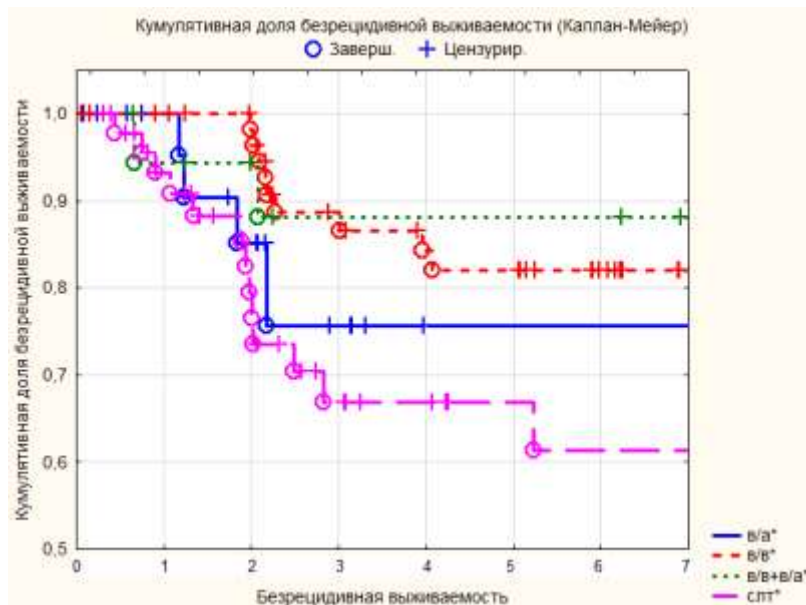
v/v*	
% Выжив	Кум%Выж
100,0000	100,0000
90,0000	100,0000
100,0000	90,0000
100,0000	90,0000
100,0000	90,0000

v/a*	
% 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

*v/v – первая подгруппа основной группы больных, *v/a – вторая подгруппа основной группы больных, *слт – больные группы сравнения

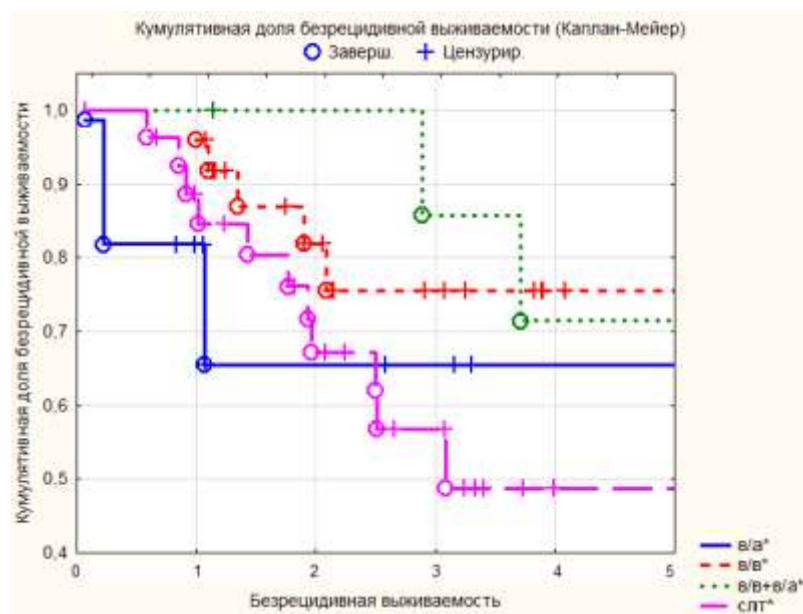
Рисунок 4 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадии IV2



в/в*		в/а*		в/в+в/а*		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

*в/в – первая подгруппа основной группы больных, *в/а – вторая подгруппа основной группы больных, *в/в+в/а – третья подгруппа основной группы больных, *слт – больные группы сравнения

Рисунок 5 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадии IIВ



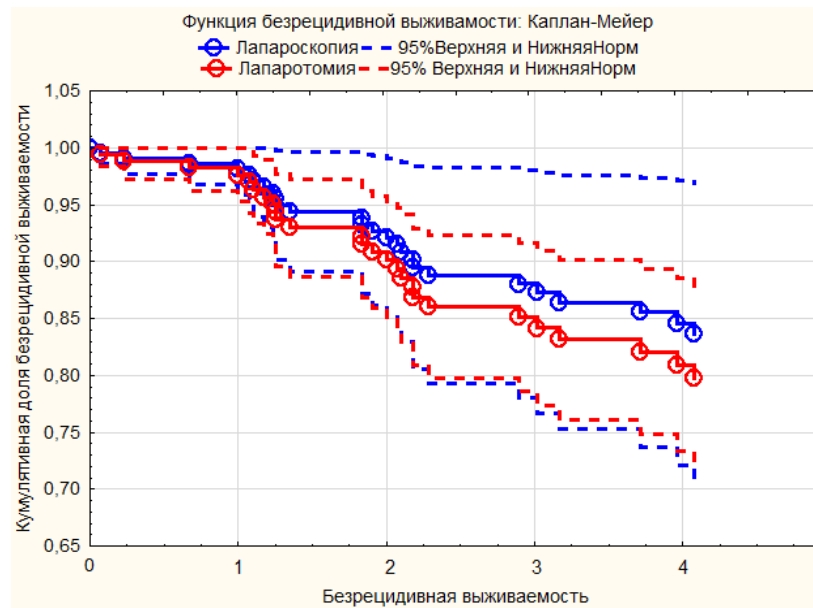
в/в*		в/а*		в/в+в/а*		слт*	
% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж	% Выжив	Кум%Выж
86,9565	100,0000	64,7059	100,0000	100,0000	100,0000	80,7692	100,0000
86,6667	86,9565	100,0000	64,7059	100,0000	100,0000	70,5882	80,7692
100,0000	75,3623	100,0000	64,7059	71,4286	100,0000	83,3333	57,0136
100,0000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

*в/в – первая подгруппа основной группы больных, *в/а – вторая подгруппа основной группы больных, *в/в+в/а – третья подгруппа основной группы больных, *слт – больные группы сравнения

Рисунок 6 – Сравнение безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадии IIIВ

Кривые Каплана-Мейера, характеризующие общую и безрецидивную выживаемость пациенток, которым радикальные операции были произведены с

использованием лапароскопического доступа и лапаротомии, представлены на рисунках 7, 8.

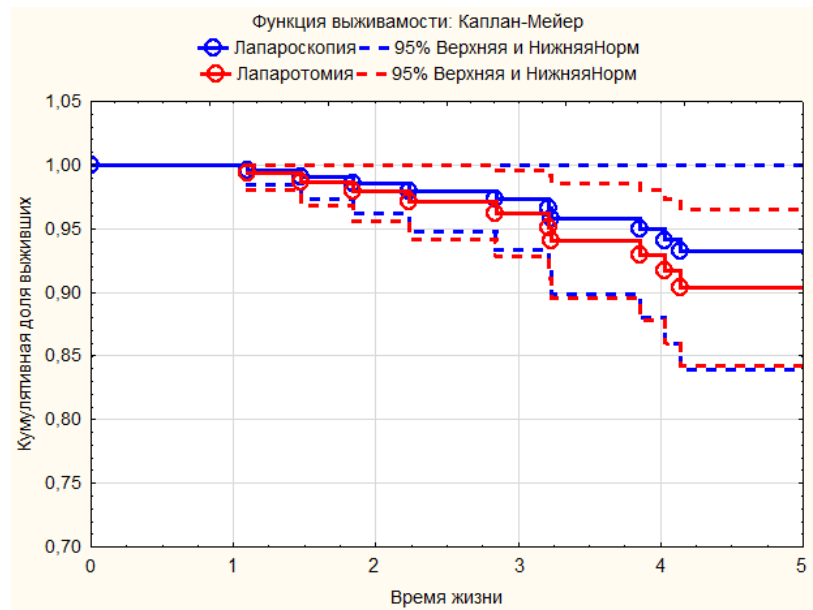


Ls % Рец	Lt % Рец	Ls Кум%Рец	Lt Кум%Рец
97,8261	92,0949	100,0000	100,0000
90,0000	93,8144	97,8261	92,0949
93,9394	94,4056	88,0435	86,3983
100,0000	98,1651	82,7075	81,5648
100,0000	100,0000	82,7075	80,0682

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 7 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от хирургических доступов

Как видно из рисунков, не было выявлено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости пациенток, которым операции после химиотерапии проводили с использованием двух хирургических доступов.

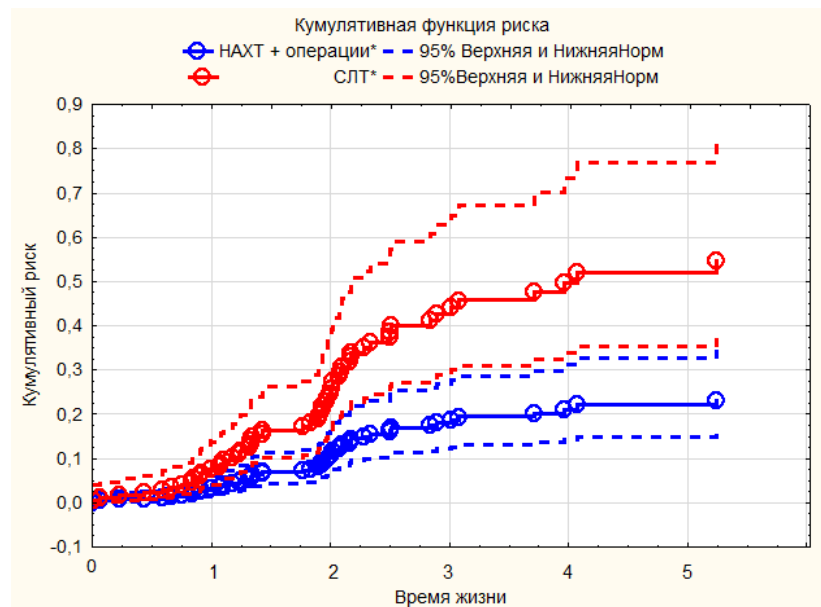
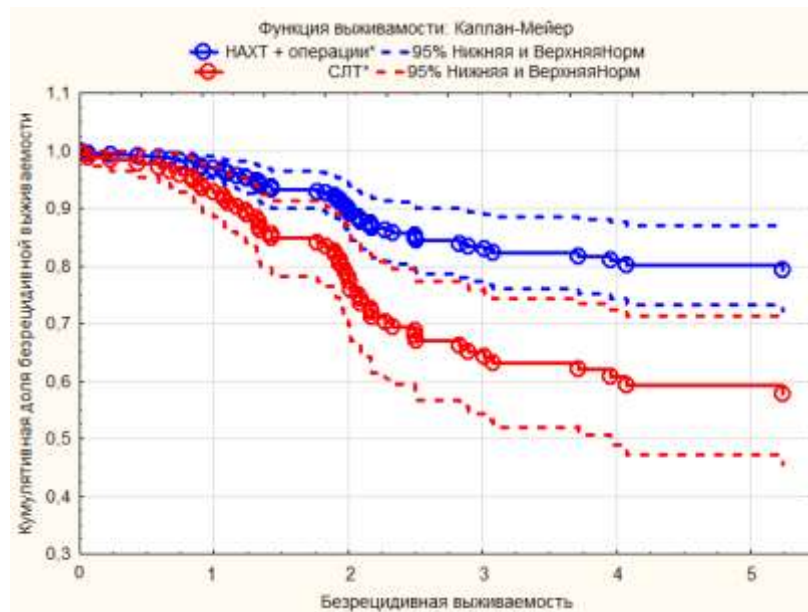


Ls	Lt	Ls	Lt
% Выжив	% Выжив	Кум%Выж	Кум%Выж
100,0000	99,2218	100,0000	100,0000
100,0000	98,1221	100,0000	99,2218
94,8718	93,7500	100,0000	97,3585
91,6667	100,0000	94,8718	91,2736
100,0000	91,6667	86,9658	91,2736

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 8 – Кривые общей выживаемости пациенток в зависимости от хирургических доступов

Анализ кривых безрецидивной и общей выживаемости больных раком шейки матки основной группы (пролеченных с использованием неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций) и группы сравнения (только сочетанная лучевая терапия) представлен на рисунках 9, 10. 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 ($p=0,003$).

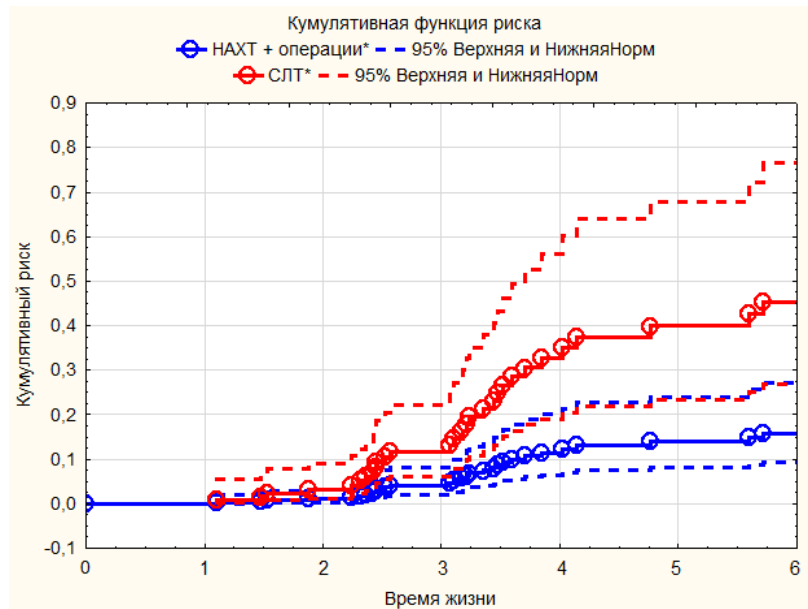
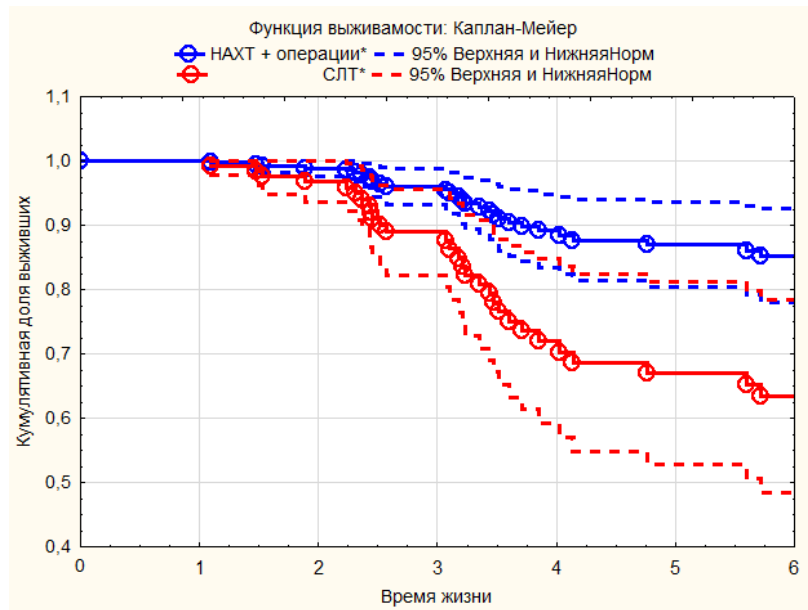


Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
% Выжив	% Выжив	Кум%Выж	Кум%Выж
93,6416	84,8837	100,0000	100,0000
89,4737	75,9259	93,6416	84,8837
95,0311	96,1539	83,7846	64,4488
100,0000	94,1176	79,6214	61,9699
100,0000	100,0000	79,6214	58,3247

	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 неoadьювантной химиотерапии и радикальных операций, *СЛТ – группа больных, которым проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе

Рисунок 9 – Кривые Каплана-Мейера – безрецидивная выживаемость всех пациенток основной группы и группы сравнения, кумулятивный риск рецидива



Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
% Выжив	% Выжив	Кум%Выж	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

	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

*НАХТ + операции – группа больных, пролеченных с включением неoadьювантной химиотерапии и радикальных операций, *СЛТ – группа больных, которым проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе

Рисунок 10 – Кривые Каплана-Мейера – общая выживаемость всех пациенток основной группы и группы сравнения, кумулятивная функция риска смерти

Таким образом, в подгруппах больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ, 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 раком шейки матки 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 раком шейки 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 всех больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ, пролеченных с применением неоадьювантной химиотерапии и последующих радикальных операций показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости были 79,6% и 87,5%, соответственно, что более, чем на 21% превышало аналогичные показатели среди пациенток, которым проводили только сочетанную лучевую терапию.

ВЫВОДЫ

1. Применение неоадьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 неоадьювантной 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 раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ. Технологической основой мониторинга является интеграция МРТ и УЗИ в стандарты диагностики и оценки эффективности проводимого лечения.

4. Основными клиническими критериями, служащими для оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии, являются изменение объема первичного очага, а также параметров кровотока ткани опухоли.

5. Наиболее точным лабораторным способом оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии является определение степени патоморфоза опухолевой ткани с дополнительной оценкой экспрессии маркеров Ki-67 и p16.

6. На недостаточную эффективность неoadьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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 раком шейки матки после неoadьювантной химиотерапии не уступают по гистопатологическим показателям радикальности лапаротомным хирургическим вмешательствам.

8. Применение программы комплексного лечения, включающей неoadьювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями, значительно (в нашем исследовании более, чем на 20%) улучшает результаты лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ по сравнению с сочетанной лучевой терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с установленным раком шейки матки IB2 – IIIВ стадий показано проведение многокомпонентного комплексного лечения с использованием неoadьювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС-6. Проведение химиотерапии возможно с применением как внутривенной, так и внутриаартериальной 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 раке шейки матки стадий IB2 – IIIВ 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. Лушников и сравнительная оценка экспрессии маркеров Ki-67 и p16 на биопсийном и операционном материале является объективным и достоверным методом оценки эффективности неoadъювантной 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 раком шейки матки после неoadъювантной химиотерапии не ухудшает гистопатологические показатели радикальности по сравнению с лапаротомными операциями.

6. При достижении резектабельности опухолевого процесса на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIВ показано выполнение радикальных операций. Адъювантную лучевую/химиолучевую терапию следует назначать в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями, ориентируясь на данные патоморфологического исследования операционного материала.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Оводенко, Д.Л.** Хирургия инвазивного рака шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, А.А. Серегин, Ю.С. Голицына, Л.А. Ашрафян // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т.7. – №1. – С.61-67.
2. **Оводенко, Д.Л.** Современные методы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, А.А. Серегин, Ю.С. Голицына, Л.А. Ашрафян // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т.7. – №1. – С.68-74.
3. **Оводенко, Д.Л.** Современная ультразвуковая диагностика при местнораспространенном раке шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, М.С. Пирогова, А.А. Серегин, Ю.С. Голицына, Л.А. Ашрафян // Современная онкология. – 2019. – Т.21. – №2. – С.40-45
4. **Оводенко, Д.Л.** Магнитно-резонансная томография при местнораспространенном раке шейки матки: оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии / **Д.Л. Оводенко**, В.Г. Быченко, Г.Н. Хабас, Д.М. Акинфиев, А.С., Макарова, Ю.С. Голицына, А.А. Серегин, Л.А. Ашрафян // Акушерство и гинекология. — 2019. — №7. — С. 85-91
5. Голицына, Ю.С. Рак шейки матки и беременность: основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности / Ю.С. Голицына, Р.Г. Шмаков, Г.Н. Хабас, **Д.Л. Оводенко** // Доктор.Ру. – 2018. – №2 (146). – С.15–19.
6. Бабаева, Н.А. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки / Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина, Л.А. Ашрафян, **Д.Л. Оводенко** // Доктор.Ру. – 2018. – №2 (146). – С.20–25.
7. **Оводенко, Д.Л.** Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIВ / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова., П.Л. Шешко, М.В. Санникова., М.С. Пирогова, Ю.С. Голицына, Ш.Я. Мамедов, В.Ю. Григорьев, Л.А. Ашрафян // Доктор.Ру. – 2018. – №2 (146). – С.46–51.

8. Ашрафян, Л.А. Основные трудности скрининга рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, **Д.Л. Оводенко** // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – №1. – С.14-17.

9. **Оводенко, Д.Л.** Возможности современной химиотерапии в лечении больных местнораспространенным раком шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, М.С. Пирогова, Д.М. Акинфиев, Н.А. Бабаева, О.И. Алешикова, Л.А. Ашрафян // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – №1. – С.51-57

10. **Оводенко, Д.Л.** Лапароскопическая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки стадий IA2 – IB / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, П.Л. Шешко, М.В. Санникова, М.С. Пирогова, Ю.С. Голицына, Ш.Я. Мамедов, В.Ю. Григорьев, Л.А. Ашрафян // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – №4. – С.104-107

11. **Оводенко, Д.Л.** Лапароскопическая радикальная гистерэктомия после химиотерапии после химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, О.И. Алешикова, С.Л. Вашакмадзе, М.С. Пирогова, М.В. Санникова, А.С. Макарова, П.Л. Шешко, А.А. Коршунов, Л.А. Ашрафян // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – Т.15. – №1. – С.11-15

12. Бабаева, Н.А. Роль химио-эмболизации маточных артерий в лечении местно-распространенного рака шейки матки: аналитический обзор / Н.А. Бабаева, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, **Д.Л. Оводенко**, С.В. Ивашина, Ю.М. Бычков, К.Р. Шахбазян // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – №1.(15). – С.16-21.

13. **Оводенко, Д.Л.** Неоадьювантная химиотерапия и лапароскопическая ради-кальная гистерэктомия при местнораспространенном раке шейки матки / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, С.Л. Вашакмадзе О.И. Алешикова, М.С. Пирогова, М.В. Санникова, А.С. Макарова, П.Л Шешко., А.А. Коршунов, Л.А. Ашрафян // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – №4. – С.101-107.

14. **Оводенко Д.Л.** Лапароскопия в хирургическом лечении онкогинекологических пациенток / **Д.Л. Оводенко**, Г.Н. Хабас, М.В. Санникова, Д.Н. Кушлинский, А.А. Коршунов // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №2. – С.66-71

15. Бабаева Н.А. Селективная эмболизация и химиоэмболизация маточных артерий, как этап лечения больных местнораспространенным раком шейки матки (клинические примеры) / Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина, К.Р. Шахбазян, С.А. Большакова, **Д.Л. Оводенко**, Л.А. Ашрафян // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2017. – Т.17. – №3. – С.8-27