

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

УДК 616-006:441-07-036-089

На правах рукописи

ТАШМЕТОВ МУРОД НАСИРУЛЛАЕВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 – Онкология

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Хакимов Г.А.

Душанбе – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	17
1.1. Статистика рака шейки матки.....	17
1.2. Возможности терапии рака шейки матки.....	21
1.2.1. Химиолучевая терапия рака шейки матки.....	21
1.2.2. Хирургическое лечение рака шейки матки.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Характеристика больных.....	47
2.2. Методы исследования.....	59
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	64
ГЛАВА 3. РОЛЬ ДООПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	66
3.1. Клинические подходы к проведению противоопухолевой лекарственной терапии.....	66
3.2. Нежелательные побочные эффекты дооперационной противоопухолевой терапии.....	84
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	88
4.1. Значимость применения хирургического лечения у больных местно-распространенным раком шейки матки.....	88
4.2. Оптимизированная методика хирургического вмешательства - расширенной экстирпации матки с придатками с адекватной диссекцией зон возможного метастазирования.....	90

ГЛАВА 5. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	103
ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	110
Выводы.....	121
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	122
Список литературы.....	123
Публикации по теме диссертации.....	141

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КС	- окологеечные ткани
ЛТ	- лучевая терапия
МРРШМ	- местно-распространенный рак шейки матки
НАПХТ	- неoadьювантная полихимиотерапия
НАХТ	- неoadьювантная химиотерапия
ПАЛЭ	- парааортальная лимфаденэктомия
ПНОК	- плоскоклеточная неороговевающая карцинома
ПОК	- плоскоклеточная ороговевающая карцинома
ПХТ	- полихимиотерапия
РСНПМЦОиР	- Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
РШМ	- рак шейки матки
ХЛТ	- химиолучевая терапия
ХТ	- химиотерапия
ЭМТ	- эвисцерация малого таза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последнее десятилетие проблема рака шейки матки (РШМ) является наиболее обсуждаемой в мировой онкологической практике. Причиной тому служат стойкая тенденция к росту заболеваемости РШМ, и неудовлетворительные результаты лечения.

Согласно статистическим данным, в 2018 году в мире выявлено 569 847 больных РШМ, что составило 3,2% от всех злокачественных новообразований среди мужчин и женщин и 6,6% среди популяции женщин; смертность от РШМ в этом же году составила 3,3 и 7,5% соответственно. При этом ежегодно отмечается увеличение числа больных РШМ моложе 30 лет, к сожалению, зачастую эти пациентки обращаются за специализированной помощью имея запущенные формы болезни. Причиной этому являются, как невнимательное отношение к своему здоровью пациенток, так и малодоступность к хорошо оснащенным специализированным онкологическим учреждениям для широкого круга населения. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 году заболеваемость РШМ увеличится на 50%, достигая более 1 млн. новых случаев в год [Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al., 2018].

В Российской Федерации доля РШМ среди всех злокачественных новообразований в 2021 году составила 4,6%. Удельный вес больных с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ составил 98,9%, средний возраст этих больных составил 52,1 года. Среди женщин 40-49 лет основной причиной смерти является РШМ и составляет 17,3%. За последние 10 лет смертность больных РШМ возросла на 4,5%. Несмотря на бурное развитие современных технологий, разработку большого диапазона диагностических методов, доля запущенных форм РШМ заметно не снижается. Так, по данным на 2018 г. на долю пациенток с I-II стадиями РШМ приходилось 66% больных, с III-IV стадиями - 32,6%. Несмотря на то, что показатель выявления РШМ в стадии *in situ* в России в период с 2008 по 2018 гг.

увеличился на 4130 случаев, остается высоким процент впервые выявленного местно-распространенного заболевания [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2018].

Анализ данных о состоянии онкогинекологической помощи в Республике Узбекистан с 1992 по 2004 гг. свидетельствует, что показатель морфологически верифицированных диагнозов при РШМ составил 83,3%. Заболеваемость РШМ в стране составляла 6,4% на 100 тыс. населения. Увеличилось число умерших на 100 вновь выявленных больных на 18%. Необходимо отметить, что доля III-IV стадий РШМ увеличилась на 9,4% (с 27,2% в 1992 г. до 36,6% в 2004 г.) [И.Ю. Кудрявцев, 2009].

По данным 2016 г. показатель заболеваемости онкогинекологической патологией из общего числа злокачественных новообразований в Республике Узбекистан составлял 13,5%, большую часть пациентов составили больные РШМ и абсолютное число впервые установленного диагноза составило 1465. Средний возраст больных варьировал от 45 до 59 лет. Наиболее часто при 4 обращении была установлена III и IV стадии заболевания [Б.Г.Алмухамедова, Д.А. Алиева, 2018].

По данным главного онколога Республики Узбекистан профессора Тилляшайхова М.Н. с соавторами, в 2022 г. в регионе закончили специализированное лечение 1016 больных РШМ без учета стадийности болезни, из них 45,8% больных получили комбинированное и 29,1% - комплексное лечение. Таким образом, показатель заболеваемости впервые выявленным раком шейки матки составил 10,3 на 100 тыс. населения. Кроме того, у 23,1% больных из 9981 зарегистрированной, был выявлен местно-распространенный рак шейки матки, из которых более половины (53,4%) имели T 2 N 1 M 0 стадии болезни [М.Н. Тилляшайхов, Ш.Н. Ибрагимова, С.М. Джанклич, 2018].

Методы выбора лечения рака шейки матки определяются индивидуально и зависят от распространенности процесса и тяжести сопутствующей патологии. Общепринятыми стандартными подходами к

лечению местно-распространенного рака шейки матки считаются противоопухолевая лекарственная терапия, выполнение оперативных вмешательств, а также лучевая терапия. Размер первичной опухоли играет значительную роль в эффективности проведения лучевой терапии. Лучевая терапия по результатам многих исследований доказала свою эффективность в качестве первого этапа, но доказано, что ее эффективность снижается по мере возрастания объема первичной опухоли [Ф.Н. Каримова, 2015; К.Г. Шостка, А.Н. Павленко, А.В. Фокина, 2014].

Кроме того, пристальное внимание исследователи обращают на результаты лечения, с помощью лучевой терапии: локальные рецидивы были выявлены у 10-40% больных, а прогрессирование, в виде появления отдаленных метастазов – у 35% больных. При распределении больных в зависимости от стадий заболевания, показатель прогрессирования достигал 70% у больных III стадии, 45% у больных II стадии и только 24% - при I стадии. При анализе качества жизни после проведенного лечения обращает на себя внимание возникновение большого количества постлучевых осложнений. [О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, Е.А. Ульрих, 2018].

В последние годы широкое применение получила неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) как неотъемлемая часть комбинированного и комплексного лечения РШМ явилось использование НАПХТ. Однако, несмотря на высокие темпы развития и внедрения лекарственной терапии по всему миру, ее роль в лечении РШМ остается предметом споров и обсуждений для клиницистов.

Исследования, посвященные значению лекарственной терапии с целью подготовки больных различными формами рака шейки матки к хирургическому лечению, дают разрозненные результаты. Нет убедительных данных о значимом улучшении показателей продолжительности жизни пациенток. При этом, клиническая ремиссия может иметь разные сроки, но имеется тенденция к снижению частоты рецидивов и метастазов [Д.Л.

Оводенко, Г.Н. Хабас, А.С. Мака, 2019; L. Rydzewska, J. Tierney, C.L. Vale, 2012].

В настоящее время, опыт применения неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ IB2-IVB стадии в мире [Д.Л. Оводенко, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, 2019], в том числе и в Республике Узбекистан, невелик.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Проведено проспективное исследование [P. Benedetti-Panici, I. Palaia, S. Marchetti S., 2015], в котором авторы оценивали эффективность комбинированного лечения (НАПХТ и хирургического лечения) у больных МРРШМ. В исследование было включено 22 пациентки, страдающих РШМ IB2-IVB стадии. Схема лечения состояла из 5 циклов внутривенного введения паклитаксела 60 мг/м² и цисплатина 60 мг/ м² каждые 10 дней. Затем пациенткам была выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Средний возраст пациенток составил 47 (от 26 до 83) лет. По стадиям пациентки распределились следующим образом: 1 - IА, 15 – IВ, 1 - IIIА и 5 - IIIВ. Полный курс НАПХТ был выполнен в 91% случаев. У трех пациенток были выявлены аллергические реакции на паклитаксел. В Италии [V. Di Donato, M.C. Schiavi, I. Ruscito, 2016] в 2016 году был проведен и опубликован проспективный анализ результатов комбинированного (НАПХТ и операция) лечения больных МРРШМ III стадии. Были проанализированы результаты лечения 52 больных, получившие лечение в 2005-2015 гг. Все они получили в качестве НАПХТ препараты платины. В 23 (44%) случаях отмечался клинический ответ: у 4 (7,7%) больных – полный, у 19 (36,5%) – частичный, в 14 (26,9%) случаях выявлено прогрессирование заболевания. В 40 случаях (76,9%) больным было произведено радикальное хирургическое лечение. У 23 (57,5%) пациенток были выявлены метастазы в региональные лимфатические узлы и в 4 (10%) случаях - метастазы в парааортальных лимфатических узлах. У 6 (15%) пациенток возникли осложнения средней степени тяжести. Адьювантную ХТ получили 27 (67,5%) пациенток, в 10 (25%) случаях больные получили химиолучевое лечение и в 1 (2,5%) –

только лучевую терапию. Рецидив заболевания выявлен в 24 (60%) случаях. За период наблюдения в 60 месяцев общая выживаемость составила 37 месяцев. Среди 40 пациенток, получавших хирургическое лечение, медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 48 и 23 месяца соответственно.

Таким образом, авторы показали эффективность выполнения НАПХТ у пациенток с местно-распространенным РШМ с последующим радикальным хирургическим лечением. Однако, авторами не проводился анализ частоты возникновения рецидивов и случаев прогрессирования заболевания в зависимости от вида хирургического вмешательства. Также следует отметить, что анализу подвергалось малое количество наблюдений, нет оценки токсичности НАПХТ с включением препаратов платины.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа внесена в план научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (номер госрегистрации 006.01.03002).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования- Улучшение результатов комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки путем применения лекарственной противоопухолевой терапии и разработанной модели хирургического вмешательства, способствующих достижению стойкой длительной клинической ремиссии болезни.

Задачи исследования:

1. Изучить роль лекарственной противоопухолевой терапии в плане подготовки к хирургическому вмешательству у пациенток с негенерализованным раком шейки матки.

2. Разработать эффективную модель хирургического вмешательства при лечении негенерализованных форм рака шейки матки.

3. Изучить продолжительность жизни больных негенерализованными формами рака шейки матки после проведенного комбинированного лечения.

Объект исследования. В исследование были включены 155 больных местно-распространенным раком шейки матки, получивших специализированное лечение и находящихся под диспансерным наблюдением в условиях Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) в период с 2016 по 2020 годы.

Предмет исследования. Пациентки подвергались широкому применению современных диагностических методологий, таких как УЗИ, КТ, кольпоскопия, цитологическое и гистологическое исследования, ИГХ, ПЭТ КТ. Диспансерное наблюдение проводилось согласно протоколам учреждения.

Научная новизна исследования. В данной научной работе изучены критерии клинических, морфологических и лабораторных показателей для проведения НАПХТ с последующим выполнением расширенных

хирургических вмешательств с целью оказания научно обоснованной высокотехнологичной помощи.

Установлена эффективность дооперационной противоопухолевой лекарственной терапии при негенерализованных формах рака шейки матки более чем у 60% пациенток в плане подготовки к расширенному хирургическому лечению. Разработаны критерии к проведению комбинированного лечения (НАПХТ+хирургическое лечение) больных, ранее не подлежащих оперативному вмешательству.

Доказана правомерность и эффективность применения дооперационной лекарственной противоопухолевой терапии с последующим производством хирургического вмешательства у больных негенерализованными и осложненными формами рака шейки матки с использованием новой модели «Способа комбинированного лечения местно-распространенных и осложненных форм рака шейки матки» (Патент № FAP 01612 от 17.01.2020 г. выдан Агентством по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан).

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в разработке научно-обоснованной эффективной методологии высокотехнологичной медицинской помощи больным местно-распространенным раком шейки матки.

Комбинация неoadъювантной полихимиотерапии + хирургическое вмешательство по предложенной модели имеет весомое практическое значение и позволяет достичь длительную клиническую ремиссию болезни.

Исследование основано на разработке оптимального комбинированного метода лечения. Полученные данные и методологические рекомендации по комбинированному лечению МРРШМ в объеме НАПХТ+хирургическое лечение продемонстрировали снижение частоты нежелательных осложнений после лечения. Результаты исследования обеспечивают значительное сокращение числа курсов адъювантной химио- и

лучевой терапии, кратности и сроков нахождения пациенток на койках стационаров по сравнению с таковыми при использовании традиционных методик терапии МРРШМ.

Результаты исследования подтвердили возможность радикально оперировать больных МРРШМ после проведения 3-4 курсов НАПХТ, сократив число многократных курсов химиолучевой терапии.

Использование предложенных методов комбинированной терапии показало экономию затрат на лечение одной пациентки в среднем на сумму 9 451 387 сумов за счет сокращения частоты пребывания в стационаре для проведения повторных курсов полихимиотерапии и лучевого лечения.

Определено, что объективное обоснование показателей к новой модели хирургического вмешательства является важным критерием для эффективного проведения комбинированного лечения.

Предложенная методика комбинированной терапии обеспечивает длительную клиническую ремиссию болезни более чем у 58% пациенток с изначально распространенной формой рака шейки матки.

Практическому здравоохранению рекомендован методологический алгоритм диагностики и лечения местно-распространенного рака шейки матки.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка новых алгоритмов терапии местно-распространенного рака шейки матки позволяет улучшить результаты лечения у более чем половины больных с впервые выявленным диагнозом.

2. Эффективно проведенная неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) даёт возможность проведения хирургического вмешательства у 67% больных, ранее не подлежащих радикальному лечению.

3. Предложенная хирургическая тактика является новым высокотехнологичным подходом к лечению МРРШМ и значительно улучшает результаты общей и безрецидивной выживаемости больных.

4. Качество жизни больных, получивших НАПХТ + хирургическое лечение, выше такового у больных, леченных с применением стандартных комбинаций противоопухолевой терапии. Более 65% больных находятся в стадии клинической ремиссии без прогрессирования МРРШМ.

Степень достоверности результатов исследования подтверждается методологическим подходом и полученными результатами объективных клинико-лабораторных, морфологических и статистических методов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа посвящена проблеме диагностики и лечения больных с местно-распространенным раком шейки матки и соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 – онкология: подпункт 3.3. Эпидемиология, статистика злокачественных новообразований и организация противораковой борьбы. Разработка и совершенствование программ скрининга, методов первичной и вторичной профилактики развития новообразований, раннего и своевременного их выявления. Диспансерное наблюдение за контингентами онкологических больных; подпункт 3.6. Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии, методов комбинированного лечения с использованием лучевой терапии, общей и локальной гипертермии, гипергликемии, гипоксирадитерапии, электроноакцепторных соединений, антиоксидантных комплексов, фотодинамической терапии, магнитотерапии, иммунотерапии и других модифицирующих факторов.

Диссертации, выполняемые по вопросам особенностей специального (хирургического, химиотерапевтического) лечения онкологических больных с различными локализациями опухолей, подвергшихся диагностическим или

лечебным мероприятиям с использованием ионизирующих излучений, защищаются по специальности 14.01.12 - Онкология.

Содержание работы полностью отражает исследования, изучающие возможности хирургического лечения местно-распространенного рака шейки матки у 155 больных, с учетом локализации, морфологического строения опухолей, а также ее роль в комбинированном и комплексном лечении рака шейки матки. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Личный вклад автора. Автором определена основная идея научной работы, обоснованы цель и задачи, методология исследования, принято активное участие в обследовании и терапии больных. Дана оценка и анализ результатов исследования.

Заключение Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/86 от 30 августа 2023 г. подтверждает, что разработанная новая методика лечения местно-распространенного рака шейки матки успешно применяется в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) с 2016 года.

Результаты научного исследования внедрены в практику Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии приказом №38 от 23.07.2023 г.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику Отделения химиотерапии и гинекологии Кашкадарьинского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) приказом №121-1 от 04.08 2023 г.

Апробация и реализация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях, симпозиумах, съездах:

- XVII научно-практической конференции «Паллиативная онкология», 14 ноября 2020 г., Москва, Россия;
- CARO – 2020 (online) Центрально-Азиатском онкологическом конгрессе, 26-28 ноября 2020 г., Москва, Россия;
- XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященном 25-летию АДИОР, 09 апреля 2021 г., Москва, Россия;
- VI конгрессе онкологов и радиологов Республики Узбекистан, 20-21 мая 2022 г., Каракалпакстан, Республика Узбекистан;
- симпозиуме онкологов Республики Таджикистан с международным участием «Актуальные проблемы онкологии», 28 апреля 2023 г., Душанбе, Республика Таджикистан;
- XIX Республиканской научно-практической конференции «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей» 19-20 мая 2023 г., Хива, Республика Узбекистан;
- международной научно-практической конференции «Пути улучшения диагностики и лечения злокачественных новообразований», 26 июня 2023 г., Худжанд, Республика Таджикистан,
- на межкафедральном заседании Ташкентского педиатрического медицинского института 13.06.2024 года протокол №11.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК РТ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований. Получен патент Агентства по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан “Способ комбинированного лечения местно-распространенных и осложненных форм рака шейки матки” № FAP 01612 от 17.01.2020 г.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста, включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обзор

полученных результатов, выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 89 источников на русском и 79 на английском языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

1.1. Статистика рака шейки матки

Несмотря на развитие медицинской науки, значительный объем проводимых целенаправленных исследований рака шейки матки, внедрение протоколов и программ раннего выявления патологии, в мире имеется тенденция к повсеместному росту заболеваемости раком шейки матки (РШМ), а результаты лечения в последние десятилетия не удовлетворяют требования клиницистов, в связи с чем, эта проблема является активно обсуждаемой и находится в центре внимания не только онкологов, но и многих смежных специалистов [71, 72, 101, 122].

Согласно статистическим данным, в 2018 году в мире на рак шейки матки (РШМ) приходилось 3,2% от всех злокачественных новообразований и 6,6% среди популяции женщин (569 847 новых случаев); смертность от РШМ составила 7,5% среди онкологических заболеваний женского пола. Исследователи отметили наличие неуклонной тенденции к росту числа больных РШМ моложе 30 лет, к сожалению, зачастую, эти пациентки обращаются за специализированной помощью, имея запущенные формы болезни. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 году заболеваемость РШМ увеличится на 50%, и составит более 1 млн. новых случаев в год [121].

В Российской Федерации доля РШМ среди всех злокачественных новообразований в 2021 году составила 4,6%. Удельный вес больных с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ составил 98,9%, средний возраст этих больных составил 52,1 года. Среди женщин 40-49 лет основной причиной смерти является РШМ и составляет 17,3%. За последние 10 лет смертность больных РШМ возросла на 4,5%. В 2018 г., на долю I-II стадий РШМ приходилось 66% пациенток, на III-IV стадии - 32,6%. Несмотря на то, что показатель выявления РШМ в стадии *in situ* в России в период с 2008 по

2018 гг. увеличился на 4130 случаев, остается высоким процент впервые выявленного местно-распространенного рака шейки матки [19, 44]. Рак шейки матки, также, как и рак молочной железы, являются злокачественными новообразованиями, диагностика которых не затруднена диагностическими методами и, зачастую, доступна визуальному осмотру и наблюдению. При этом у большинства больных все еще выявляют заболевание на более поздних стадиях, с местно-распространенным процессом (IIA-IVA по классификации FIGO) или массивным локальным распространением (IB2) стадии [9, 116, 167].

Заболеваемость раком шейки матки в Республике Узбекистан.

Анализ данных о состоянии онкогинекологической помощи в Республике Узбекистан с 1992 по 2004 гг. показал, что доля морфологически верифицированных диагнозов при РШМ составила 83,3%. Заболеваемость РШМ в стране составляла 6,4 на 100 тыс. населения. Число умерших на 100 вновь выявленных больных увеличилось на 18%. Необходимо отметить, что доля III-IV стадий РШМ увеличилась на 9,4% (с 27,2% в 1992 г. до 36,6% в 2004 г.) [42].

По данным 2016 г. показатель заболеваемости онкогинекологической патологией из общего числа злокачественных новообразований в Республике Узбекистан составлял 13,5%, большая часть представлена больными РШМ (впервые выявленных больных с диагнозом РШМ было 1 465). Средний возраст больных составил 45-59 лет. Наиболее часто при обращении была установлена III и IV стадии заболевания [6]. По данным РСНПМЦОиР, в 2022 году из взятых на учет больных с впервые выявленным РШМ, I стадия была диагностирована у 17,6%, II стадия – у 53,4%, III стадия – у 23,1 %, IV стадия - у 4,6% пациенток, не установлена стадия болезни в 1,3% случаев.

Рак шейки матки, вызываемый вирусом папилломы человека (ВПЧ или HPV), по-прежнему, является одной из ведущих проблем среди женского населения во всем мире. По результатам статистических данных ВОЗ, ежегодная смертность от данной патологии составляет более 300 тысяч

больных [52]. Наряду с международной статистикой, в Узбекистане, данная патология является второй наиболее распространенной онкологической проблемой среди женщин всех возрастов и второй по частоте причиной смерти среди женщин фертильного возраста (15-45 лет) после рака молочной железы. В 2020 году рак шейки матки был впервые установлен в 1650 случаях и стал причиной 1000 смертей, анализ показателей заболеваемости и смертности доказывает, что с течением времени они неуклонно растут и к 2030 году достигнут 10,15 и 6,46 на 100000 населения соответственно, то есть впервые выявленных 2100 случаев и 1300 смертей в год [71].

Среди стран СНГ лидирующую позицию по стандартизованные показатели заболеваемости РШМ занимает Кыргызстан - 18,5, а минимальные показатели отмечены в Азербайджане и составляют 5,6 на 100 тыс. женского населения; в РФ, Казахстане, Армении и на Украине данный показатель составил 12,5-14,4 на 100 тыс. [13, 20, 21, 22, 63]. В Армении за 18-летний период наблюдения отмечен прирост заболеваемости данной патологией до 55% [1, 3, 27, 41]. Такие же неудовлетворительные показатели характерны для регионов Средней Азии. Умарова С.Г., Каримова Ф.Н., Сайфутдинова М.Б. с соавт. отмечают, что в Республики Таджикистан структура заболеваемости женского населения ЗНО репродуктивной системы у женщин претерпела также изменения, и отмечают прирост заболеваемости на 3,9% данной патологией. При анализе 8-летнего периода (2002 – 2010 гг.) стандартизованный показатель заболеваемости увеличился на 25,9% и составил 30,6 на 100 тыс. [27, 30, 66, 76, 77, 78, 80]. К сожалению, показатели смертности от РШМ в среднеазиатских государствах остаются высокими. Это связано с несколькими ключевыми факторами, характерными для региона:

- 1. Позднее выявление:** Рак шейки матки часто диагностируется на поздних стадиях из-за недостаточного охвата женского населения скрининговыми программами и слабой осведомлённости населения о необходимости регулярных медицинских осмотров.

2. Ограниченный доступ к медицинским услугам: В отдалённых и сельских районах доступ к качественным медицинским услугам и современным диагностическим технологиям может быть ограничен. Это затрудняет раннее выявление и эффективное лечение заболеваний.

3. Недостаточные программы профилактики: Хотя в некоторых странах региона внедряются программы скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), их охват остаётся ограниченным. Программы вакцинации и скрининга часто сталкиваются с проблемами в плане финансирования и организации.

4. Образование и осведомлённость: Уровень осведомлённости о раке шейки матки и мерах профилактики может быть низким. Образовательные кампании по профилактике рака шейки матки и важности регулярных медицинских осмотров часто недостаточны.

5. Социальные и культурные факторы: В некоторых странах региона могут существовать социальные и культурные барьеры, препятствующие женщинам обращаться за медицинской помощью или проходить регулярные скрининговые процедуры.

Примеры статистики по смертности от рака шейки матки в некоторых странах Средней Азии:

Узбекистан: авторы отмечают высокий уровень заболеваемости и смертности у женщин репродуктивного возраста [6, 20, 42].

Таджикистан: авторы отмечают высокий уровень заболеваемости и смертности от РШМ, особенно в районах с недостаточно хорошей системой ранней диагностики [30].

Кыргызстан: Ситуация аналогична другим странам региона, характеризуется высокими показателями смертности из-за позднего выявления болезни и ограниченного доступа к медицинским услугам [21].

Для улучшения ситуации необходимо усиление программ профилактики и скрининга, расширение доступа к медицинским услугам, повышение уровня осведомлённости населения и внедрение эффективных

образовательных программ, что, вероятно, связано с низким социально-экономическим уровнем жизни населения и отсутствием программ скрининга. С другой стороны, ограниченные ресурсы здравоохранения не позволяют проводить целенаправленные диагностические и лечебные мероприятия, у многих пациенток нет доступа к современным дорогостоящим препаратам и высокотехнологичной помощи.

1.2. Возможности терапии рака шейки матки

1.2.1. Химиолучевая терапия рака шейки матки

На первый взгляд, РШМ, будучи визуальной локализацией, не должен требовать больших усилий, времени и затрат для диагностики и лечения. Несмотря на это, планирование и выбор оптимальных методик лечения РШМ вызывают многочисленные споры [27, 54].

По мере совершенствования аппаратуры и методов ее использования, ведущую роль приобрела лучевая терапия [18, 67, 137, 158, 163]. В настоящее время, согласно результатам многих исследований, показатели безрецидивной выживаемости больных РШМ могут быть улучшены с помощью повышенных доз облучения [10, 40, 46, 68, 83]. Однако, особое внимание обращает на себя тот факт, что возможности постепенного увеличения дозы лучевой терапии могут быть лимитированы практически необратимыми изменениями, возникающими в структуре тканей органов малого таза. Наряду с этим, многие авторы отмечают недостаточную эффективность лучевой терапии в отношении отдаленных метастазов или метастатически измененных парааортальных забрюшинных лимфатических узлов, показатель поражения которых может достигать по различным данным 30% у больных местно-распространенным РШМ. Таким образом, после проведения лучевой терапии, отмечается достаточно высокая частота локо-регионарных рецидивов, которая варьирует от 10 до 40%, а появление отдаленных очагов метастазирования выявляют у 30% пролеченных больных. Кроме того, у 70% больных III стадией РШМ по данным

статистики, происходит локальное прогрессирование процесса в течение первых 5 лет после проведения радикального лечения [5, 39, 74].

Лучевая терапия может быть представлена дистанционной лучевой терапией и/или брахитерапией. Согласно данным некоторым исследований, 5-летняя выживаемость больных при комбинированном (операция и лучевая терапия) лечении РШМ IV стадии варьирует в пределах 87-72%. Также, больным, с высоким риском развития рецидивов после операции, рекомендовано проведение комплексного лечения, включающее комбинацию химиолучевой терапии после хирургического лечения [66].

Основным вектором направления, в настоящее время, в области лечения РШМ у социально-активных женщин репродуктивного возраста является разработка и внедрение в практику безопасных методов лучевой терапии, таких как 3DCRT-3D, IMRT и VMAT, адаптивная лучевая терапия. Кроме того, большой акцент делается на заблаговременном планировании внутриполостного облучения по КТ-/МРТ-изображениям, комбинировании внутритканевой и внутриполостной лучевой терапии, а также, при невозможности проведения брахитерапии - замену внутриполостного этапа лучевой терапии дистанционным компонентом с последовательным или одновременным увеличением дозы на шейку матки. Все вышеперечисленные методики, а также современное оборудование и системы планирования позволяют радиотерапевтам не только подводить высокие дозы к опухоли, но и проводить внутриполостную лучевую терапию под визуальным контролем мишени и органов из зоны риска. В настоящее время усилия клиницистов направлены на индивидуализированный подход к пациентам, которым планируется проведение лучевой терапии, с целью улучшения как онкологических результатов лечения, так и качества жизни после проведенного лечения [69].

Размер первичной опухоли играет значительную роль в эффективности проведения лучевой терапии. Лучевая терапия по результатам многих исследований доказала свою эффективность в качестве первого этапа, но

доказано, что ее эффективность снижается по мере возрастания объема первичной опухоли [53].

Следует отметить, что при комбинации химиотерапии и лучевой терапии, цитостатики способны потенцировать лучевую терапию, вследствие чего, определяется выраженное повреждение опухолевых клеток, и, таким образом улучшается эффект противоопухолевого лечения РШМ [26, 29, 81, 113].

При анализе данных Российской Федерации о распределении больных в зависимости от вариантов лечения, выявлено, что примерно 36% больных получают только хирургическое лечение, 22% - лучевую терапию, 11,0% - химиотерапию в комбинации с лучевой терапией и 40% больных подвергаются комбинированным методам лечения. При этом, 5-летняя выживаемость для всех стадий не превышает 50% [65, 72].

Местно-распространённый рак шейки матки (МРРШМ) – клиническое состояние, при котором распространение опухолевого процесса диагностируется за пределами матки, и, проведение хирургического вмешательства в таком случае, не является целесообразным. Размер первичной опухоли в наибольшем измерении имеет важное прогностическое значение. Так, даже при клинической стадии РШМ T_{1b2}, проведение цитологического исследования смывов с брюшины в дополнении к стандартным методам диагностики увеличивало точности диагностики на 8%. Это свидетельствует о том, что местно-распространённым процессом можно считать РШМ, соответствующий IB2-IVA стадиям [38, 88].

Выбор методов лечения МРРШМ сопряжен с большими трудностями для клиницистов, ибо они требуют мультидисциплинарного подхода с участием многих специалистов [17, 26, 28, 45, 50, 57, 75, 83, 84, 98, 102].

Согласно опубликованным клиническим рекомендациям Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO), в настоящее время стандартным подходом к лечению МРРШМ является проведение химиолучевой терапии с последующей брахитерапией [159], кроме того,

авторы не рекомендуют применение комбинации хирургического лечения и лучевой терапии. При анализе рекомендаций, опубликованных Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) также отмечена тенденция в сторону химиолучевого лечения, однако в данном случае авторы не столь категоричны, и не исключают возможность выполнения радикальной гистерэктомии у больных РШМ IIb стадии в рамках первого этапа лечения или после проведения неoadъювантной химиотерапии [62]. За последние годы комбинация лучевой терапии и хирургического лечения является сомнительной, и многие авторы пытаются избегать ее, в связи с прогнозируемым результатом осложнений. Так, риск развития кишечного или мочепузырного свища был увеличен в дважды у больных, перенесших гистерэктомию в комбинации с лучевой терапией, в сравнении с больными, получившими только лучевую терапию [118].

Для начальных стадий рака шейки матки (FIGO, 2019), существуют четкие клинические рекомендации, включающие хирургическое лечение [170]. Кроме того, некоторые исследования указывают на эффективность адъювантной терапии [171-174]. Однако, при более распространенном процессе чаще всего используется комбинированное лечение с применением неoadъювантной химио- и лучевой терапии, хотя рецидивы возникают чаще, а также могут наблюдаться побочные эффекты от высоких доз химиолучевой терапии [175-177].

В исследовании, проведенном группой ученых во главе с Д.-К. Рейесом-Саньяго в 2019 году, были проанализированы две группы больных раком шейки матки IIa-IIb стадий, из которых первой группе – была проведена химиолучевая терапия, а второй – стандартная сочетанная лучевая терапия. При анализе общей и безрецидивной выживаемости было отмечено улучшение показателей на 6-9% в первой группе больных. Также, согласно опубликованным данным, у больных IIb стадии, у которых было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, общая выживаемость в двух группах статистически не различалась и составила 63%

и 62% соответственно. Это может быть связано с тем, что метастатически измененные лимфатические узлы обладают низкой чувствительностью к лучевой терапии. Кроме того, при анализе групп больных, которым проводили комбинированное лечение и стандартную сочетанную лучевую и химиолучевую терапию, показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе комбинированного лечения были достоверно лучше. Наличие неоптимальной циторедукции не улучшило онкологические результаты лечения. А у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, авторы посчитали наиболее выигрышной – схему комбинированного лечения, включающую проведение химиолучевой терапии, далее циторедуктивной операции в оптимальном объёме и далее химиолучевой терапии [65].

Наличие у больной метастатического и/или рецидивирующего рака шейки матки с неблагоприятным прогнозом, чаще всего указывает на необходимость проведения химиотерапии [5]. Кроме того, многие авторы утверждают, что у больных МРРШМ, онкологические результаты лечения значительно улучшаются при включении в протокол комплексного лечения - химиотерапии. Лекарственное лечение позволяет сократить размеры опухолевого процесса, тем самым способствует в будущем проведению более радикального хирургического лечения и, как следствие, снижению локо-регионарных рецидивов [112, 145]. В добавок к вышеперечисленному, неoadъювантный режим химиотерапии позволяет комбинировать ее с лучевой терапией и рассмотреть возможность хирургического вмешательства у неоперабельных больных [110, 168]. Некоторые авторы отмечают, что неoadъювантная химиотерапия может улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных МРРШМ [43, 124, 136].

Необходимость и значимость химиотерапевтического лечения больных МРРШМ обсуждается онкогинекологами с 1980-х гг. [15, 16, 138]. Прежде злокачественные опухоли шейки матки считались не чувствительными к цитостатикам. Однако многие исследования показали, что комбинация

стандартного облучения органов малого таза в комбинации с химиотерапевтическими агентами, а именно группой платиносодержащих препаратов, значительно улучшает онкологические результаты лечения [106, 141, 156]. Отмечено, что именно ответ первичной опухоли в виде уменьшения ее размеров на фоне химиотерапии, в последующем повышает эффективность лучевой терапии. В дополнение к этому, именно системное воздействие химиотерапии позволяет снизить количество циркулирующих опухолевых клеток распространяющихся лимфогенным и гематогенным путями [87]. Также немаловажен тот факт, что именно одновременное, с лучевой терапией, введение химиотерапевтических препаратов, позволяет осуществить их доступную доставку в органы и ткани, пока нет проявления результатов лучевой терапии в виде фиброзирования тканей и склерозирования сосудов [147].

Таким образом, у больных РШМ Ib2-IIIb стадии, использование неоадьювантного химиотерапевтического лечения позволяет улучшить результаты лечения, в среднем на 20%, с учетом проведения хирургического лечения в оптимальном объеме, по сравнению с сочетанной лучевой терапией, что отражено в многоцентровых исследованиях [55]. Как и при опухолях других локализаций, ответ первичной опухоли РШМ в виде частичной резорбции (сPR) или же полного ответа (сCR) по критериям RECIST 1.1, считается фактором благоприятного результата лечения и позволяет а дальнейшем рассматривать возможность проведения радикального хирургического лечения.

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — это стандартизированные критерии для оценки ответа на лечение опухолей. В версию 1.1 включены следующие категории:

Полная регрессия (Complete Response, CR) - полное исчезновение всех признаков опухоли на изображениях и в клиническом обследовании;

Частичная регрессия (Partial Response, PR) - снижение объема опухоли на 30% или более по сравнению с начальным размером*.

**Эти критерии помогают объективно оценить, насколько успешно химиотерапия воздействует на опухоль, и является ли продолжение лечения или переход к радикальным операциям целесообразным.*

Объем опухоли $\leq 50 \text{ см}^3$ - уменьшение объема опухоли свидетельствует о том, что она перешла в менее агрессивное состояние и в большей степени поддается хирургическому лечению, что может обеспечить увеличение сроков выживаемости.

Одним из благоприятных факторов прогноза больных – является возможность проведения радикальной операции (например – тотальной гистерэктомии) в тех случаях, когда до проведения химиотерапевтического лечения о радикализме речь не шла. Эти условия могут значительно улучшить исход лечения и увеличить вероятность успешного удаления опухоли и предотвращения рецидивов. По данным исследований, достижение полного ответа было отмечено в среднем у 5,7% больных, частичного – в 83,3%. При этом успех радикальных операций был достигнут в 91,9% случаев [55].

• **Оценка прогноза** - эти критерии помогают прогнозировать исход заболевания и определить следующие мероприятия в лечении, будь то продолжение химиотерапии, проведение радикальной операции или другие подходы [55, 56].

Гистопатологические исследования свидетельствуют о том, что у больных раком шейки матки лапароскопические операции, выполненные после неoadъювантной химиотерапии по показателям радикальности не уступают таковым у больных, перенесших лапаротомные хирургические вмешательства [133, 140].

Некоторые авторы отмечают, что у больных МРРШМ наличие большого объема опухоли и параметральных инфильтратов с успехом было нивелировано с помощью неoadъювантной химиотерапии, которая в последующем позволила выполнить радикальную операцию [68, 139, 142]. А радикально выполненное хирургическое вмешательство, в свою очередь,

позволяет исключить из процесса резистентные к лучевой терапии клоны клеток, определить границы распространения опухоли в органы и ткани с морфологической верификацией, обеспечить сохранение фертильности у больных молодого возраста. Возможность не прибегать в некоторых случаях при местно-распространенных формах РШМ к проведению адъювантной лучевой терапии обеспечивает сокращение числа постлучевых осложнений [31, 51, 164].

Известно, что с целью оптимизации терапии МРРШМ предлагается множество методик [123, 152]. Резистентность многих морфологических форм плоскоклеточного РШМ к цитостатикам не дает возможность усиленной терапии [12, 47, 48, 90, 91, 94].

В своих трудах, Kesic V. представил современный подход к лечению инвазивного РШМ, в зависимости от выявленной стадии заболевания. Таким образом, автор делает вывод, что при выявлении микроинвазии, нецелесообразно выполнение радикального лечения, ввиду отсутствия выраженного регионарного и отдаленного метастазирования. Однако авторами не сформировано единое мнение, в отношении лечения больных Ib-IIa стадии РШМ [129]. При сравнительном анализе радикального хирургического и лучевого лечения была выявлена достаточно высокая эффективность, однако онкологические результаты лечения и послеоперационные и постлучевые осложнения статистически значимо отличались [27, 73].

В литературе описаны самые разные подходы к применению цитостатиков у больных раком шейки матки [108]. Существующие схемы НАПХТ, где цисплатин является базовым химиопрепаратом, широко используются во многих специализированных центрах. Следует отметить, что при запущенном РШМ самую высокую эффективность показали цисплатин (у 23% больных), ифосфамид - 22%, 5-фторурацил - у 20%, метотрексат - 18%, винкристин - у 18% больных, доксорубицин - у 17%,

карбоплатин имел эффективность у 15%, циклофосфан – у 15% больных, митомицин С – 14% (у 10 из 70 пациентов), блеомицин – у 10%, [161].

В своих работах, Парсян Ш.Г., изучал возможность неoadьювантной химиотерапии больных РШМ II-IVa стадий с помощью препаратов платины (карбоплатин) и иринотекана. Автор пришел к выводу, что возможность комбинации системной и регионарной химиотерапии достаточно благоприятно влияет на первичную опухоль, позволяя достичь патоморфологический ответ при условии умеренной токсичности. Также при анализе групп больных, которым была выполнена химиоинфузия и химиоэмболизация, автором было отмечено, что возможность выполнения радикального хирургического лечения была выше в группе химиоинфузии и составила 69%, и только 46,4% в группе химиоэмболизации ($p < 0,01$). При этом, при анализе факторов, влияющих на благоприятный результат лечения, автор отмечает размер первичной опухоли и ее ответ на НАПХТ [60].

Специалисты, изучающие влияние модифицированной неoadьювантной химиотерапии на онкологические результаты комплексного лечения больных МРРШМ, отметили, что максимальное количество полных регрессий опухоли на НАПХТ наблюдалось в 25,8% случаев в основной исследуемой группе, в то время как в контрольной группе - в 3,6% наблюдений. Значительно различалось количество прооперированных больных: 54,8% в контрольной группе против 93,5% в основной. По мере увеличения числа компонентов проводимой НАПХТ уменьшалось количество курсов цитостатической терапии, необходимых для перевода опухоли в резектабельное состояние [11, 43]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила $44,5 \pm 6,7\%$, в основной - $69,3 \pm 6,4\%$, общая выживаемость - $51,5 \pm 6,5$ и $83,5 \pm 4,4\%$ соответственно [11].

Группа исследователей во главе с Чернышовой А.Л. сделали выводы о том, что с каждым годом изменяется тенденция в подходах к лечению раннего и местно-распространенного РШМ. Основной проблемой сочетания хирургического лечения и лучевой терапии является высокий риск

реализация свищевых осложнений. Поэтому авторы рекомендуют избегать такую комбинацию методов при планировании лечения больных РШМ Ib1-Ia1 стадий [70].

Мультидисциплинарный подход к лечению рака шейки матки привел к заметному улучшению результатов [33, 82, 102, 109, 117]. Исследователи относят к новым терапевтическим возможностям улучшения результатов лечения больных МРРШМ матки появление новых вариантов лучевых и ультразвуковых методов диагностики и разработку различных методов лучевой терапии, включение визуализации в планирование брахитерапии, внедрение в клиническую практику новых таргетных агентов, более интенсивное использование химиотерапии и иммунотерапии. Для осуществления индивидуального подхода к лечению патологии намного чаще применяются передовые методы визуализации. К сожалению, комбинация НАПХТ с хирургического вмешательства не улучшает исходы МРРШМ (при стадиях Ib2–Ib по FIGO). Хотя химиолучевая терапия на основе цисплатина является общепринятым стандартом лечения, тщательному изучению подвергаются более агрессивная системная терапия (неoadъювантная или адъювантная химиотерапия и химиолучевая терапия) и использование более новых препаратов [79, 151]. Паллиативная терапия препаратами платины остается стандартом лечения неоперабельных пациентов с метастатическим или рецидивирующим заболеванием [92].

Несомненно, появление новых поколений цитостатиков – таксол, таксотер, КАМПТО, навельбин, гемзар, топотекан – открывает обнадеживающие перспективы в терапии РШМ [9].

Одним из обнадеживающих препаратов в области лекарственной терапии РШМ является бевацизумаб – селективный ингибитор биологической активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Известно, что последний, играет немаловажную роль в неоангиогенезе различных опухолей, в том числе, и при РШМ [64]. Использование бевацизумаба как в составе платиновых, так и безплатиновых схем лечения

РШМ, позволяет достичь хороших отдаленных результатов лечения [61]. Кроме того, некоторые авторы отмечают, что данный препарат может влиять на биодоступность химиотерапевтических агентов, путем улучшения перфузии и доставки препаратов в опухолевые клетки [97, 124, 127].

Одним из возможных способов повышения результатов лечения инвазивного рака шейки матки является применение высокотехнологического метода - суперселективной внутриартериальной химиотерапии. В своих работах авторы метода обосновали ее эффективность, путем улучшения у больных показателей безрецидивной выживаемости и снижения количества больных, у которых были выявлены отдаленные метастазы после проведенного лечения [59, 105, 150].

Данный метод позволяет избирательно подвести достаточную концентрацию химиотерапевтического агента к опухоли, которая может быть в 10 раз больше, чем возможно достигаемая при стандартной системной химиотерапии. Результатом подведения такой концентрации является высокое поглощение опухолью лекарственного препарата и последующий некроз опухолевой ткани с уменьшением ее объемов. Данный метод также оказывает воздействие и на опухолевую ткань в регионарных лимфатических узлах. Результатом лечения больных с помощью суперселективной внутриартериальной химиоэмболизации является возможность изменения нерезектабельного вида первичной опухоли в резектабельный. [24].

Варианты комплексного и комбинированного лечения больных РШМ является достаточно актуальной темой и акцентирует на себе внимание не только онкологов, но и специалистов других областей медицины [25, 27, 81, 113, 146].

На первый взгляд, рак шейки матки (РШМ), как визуальная для диагностики и лечения локализация злокачественной опухоли, не должен требовать больших усилий, времени и затрат. Несмотря на это, планирование и выбор оптимальных и высокоэффективных методик лечения РШМ вызывают многочисленные споры [10, 25, 34, 37, 83, 132, 149].

В начале XX века хирургическое лечение считалось наиболее оптимальным объемом лечения больных [27]. При этом, данная ситуация остается аналогичной в настоящее время у больных ранними формами РШМ (Ia-IbI стадии по FIGO), так при стадиях Ia2-Ib2 возможно выполнение радикальной гистерэктомии с лимфаденэктомией, а при стадии Ia1 – гистерэктомии. При желании пациентки сохранить фертильность, также на ранних стадиях РШМ возможно выполнение радикальной трахелэктомии, или лучевой терапии [10, 25, 34, 128]. Однако существуют некоторые противоречия в рамках плана лечения больных при РШМ IbI стадии. Некоторые онкологи придерживаются понятия о необходимости проведения предоперационной лучевой терапии (с/без химиотерапии), другие же, отдают предпочтение единомоментному проведению химиолучевой терапии в рамках первого этапа лечения [66]. Также существует еще один альтернативный вариант лечения – комбинация НАПХТ и последующего радикального хирургического вмешательства. Однако многие авторы все же настаивают на необходимости проведения комбинированной химиолучевой терапии, считая ее «золотым стандартом», так как ее результаты, на сегодняшний день, все же демонстрируют достаточно хорошие результаты лечения больных в отношении общей и безрецидивной выживаемости. [45, 56, 81].

В плане оказания высокотехнологичной помощи, специалисты начали использовать химиотерапию в неоадьювантном и адьювантном режимах, с целью повышения противоопухолевого эффекта ее комбинировали с лучевой терапией [29, 46, 56, 85, 166]. Авторы нескольких исследований представляют данные в зависимости от частоты использования того или иного метода лечения больных РШМ, акцентируя внимание, что большинство (36,5%) получают только хирургическое лечение, на второй позиции – комбинированное лечение которые было отмечено у 30,8% больных, лучевую терапию получают 21,6% больных, и только 11,0% больных - химиолучевую терапию [2, 27, 37, 85].

1.2.2. Хирургическое лечение рака шейки матки

Изучая доступную медицинскую литературу, мы пришли к выводу, что хирургическое лечение РШМ применяется на различных этапах, как в плане комплексной терапии, так и самостоятельно на ранних стадиях болезни [7, 8, 10, 23]. Исследователи [25, 34, 36, 46, 76, 83, 86, 115, 143] используют хирургические вмешательства при РШМ в самых разных модификациях, совершенствуют технологии операций, предлагают пути их оптимизации.

Ящук А.Г и соавт. утверждают, что в выборе метода лечения рака шейки матки необходимо учитывать возраст больной, стадию опухолевого процесса до начала лечения, локализацию злокачественного процесса, гистологический тип опухоли, проведенную ранее терапию [4]. Поскольку у женщин фертильного возраста, порой с нереализованной детородной функцией, страдающих раком шейки матки, лучевая терапия приводит к необратимой лучевой кастрации, предпочтение отдают хирургическому лечению, которое, в случае отсутствия факторов риска рецидивирования и метастазирования, подтвержденного патоморфологическим исследованием, позволит избежать лучевой и химиотерапии в схеме адъювантного лечения, и тем самым снизить риск развития постлучевых осложнений и истощения яичниковой ткани [85].

При ранних стадиях рака шейки матки онкологи, в основном, прибегают к хирургическим методам лечения – объемы хирургических вмешательств определяются в зависимости от распространенности опухолевого процесса. При местном распространении опухоли, как уже было сказано выше, онкологические результаты лечения (в рамках лучевой терапии или химиолучевой терапии) не достигают должного уровня. Химиолучевое лечение влечет за собой недолгосрочную ремиссию и развитие разного рода осложнений [160]. При анализе авторами общей 5-летней выживаемости больных РШМ, которым была проведена только лучевая терапия, было выявлено, что она составляет 42-64,2% при IIb и 36,7-44,4% при III стадии заболевания. А комбинирование хирургического

лечения в сочетании с лучевой и/или химиотерапией улучшает показатели выживаемости [100].

Операция Вертгейма или расширенная экстирпация матки с/без придатков с последующей химиолучевой терапией рутинно считается многими учеными самым распространенным объемом хирургического вмешательства в рамках онкологического лечения больных РШМ [165, 166]. Однако в 1921 году японским хирургом Н. Окабайоши был предложен метод усовершенствования данной операции, с целью усиления радикализма, а именно вскрытие паравезикального и параректального пространств при тазовой лимфаденэктомии [32, 119, 144]. Методика расширенной гистерэктомии, предложенная венским гинекологом Vertheim (1902), остается наиболее эффективной и применяется повсеместно [8, 25, 36, 83, 111, 113, 125].

Общеизвестные специализированные центры, вплотную занимаясь проблемами хирургического лечения РШМ, постоянно совершенствуют методологию проведения хирургических вмешательств [14, 35]. Этому способствуют появление современных технологий, точность установления распространения опухоли, локализации метастазов и других осложнений болезни. Исследователи сообщают, что в 2007 году комитетом по исследованию гинекологического рака при Европейской Организации по исследованию и лечению рака – Gynecological Cancer Group (GCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – была принята следующая классификация гистерэктомий [25]:

- I тип. Простая гистерэктомия. Используется у больных РШМ с критерием T_{1a1}.

- II тип. Модифицированная радикальная гистерэктомия. Используется у больных РШМ с критериями T_{1a1} (с лимфососудистой инвазией), T_{1a2}, T_{1b1}. После выделения мочеточников до места их выпадения в мочевого пузырь, удаляют матку, парацервикальные ткани, верхнюю часть влагалища на протяжении 1-2 см. Перевязывают маточные артерии, медиальную

половину параметрия (в данной концепции ученые единого мнения не достигли), проксимальные маточно-крестцовые связки.

- III тип. Радикальная гистерэктомия. Используется у больных РШМ с критериями T1b1, T2a1. Предполагает удаление единым блоком матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируют в месте их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрий удаляют полностью, насколько это возможно удаляют крестцово-маточные связки.

- IV тип. Расширенная радикальная гистерэктомия. Отличается от III типа резекцией $\frac{3}{4}$ влагалища и паравагинальной клетчатки.

- V тип. Частичная экзентерация. Терминальный отдел мочеточника или сегмент мочевого пузыря или прямой кишки удаляют вместе с маткой и параметрием (супралевавторно).

Западная школа онкологов [113, 114, 115, 131, 143, 148] использует 5 типов хирургических вмешательств в зависимости от распространенности рака шейки матки:

1. Конусная резекция (Conization)

• **Показания:** Ранние стадии рака шейки матки (например, предраковые изменения или опухоли на начальных стадиях).

• **Процедура:** Удаление конической части шейки матки с целью диагностики и лечения. Это позволяет получить образец ткани для гистологического анализа и, в случае рака на ранней стадии, может быть достаточным для полного удаления опухоли.

• **Цель:** Удаление ограниченного объема опухоли и сохранение фертильности в случае, если опухоль не распространилась глубже.

2. Тотальная гистерэктомия (Total Hysterectomy)

• **Показания:** Рак шейки матки стадии I (начальная стадия, когда опухоль ограничена шейкой матки).

- **Процедура:** Удаление матки вместе с шейкой матки. В некоторых случаях также удаляются близлежащие структуры, такие как яичники и трубы.

- **Цель:** Полное удаление матки для предотвращения распространения рака.

3. Радикальная гистерэктомия по Вертгейму (Radical Hysterectomy, Wertheim Procedure)

- **Показания:** Местно-распространённый рак шейки матки (стадии Па-Пb), когда опухоль распространилась на окружающие ткани и/или лимфатические узлы.

- **Процедура:** Удаление матки, шейки матки, верхней части влагалища и окружающих тканей, включая тазовые лимфатические узлы.

- **Цель:** Полное удаление опухоли и потенциально поражённых лимфатических узлов для уменьшения риска рецидива.

4. Тотальная абдоминальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (Total Abdominal Hysterectomy with Pelvic Lymphadenectomy)

- **Показания:** Местно-распространённый рак шейки матки, когда необходимо более широкое удаление лимфатических узлов в области таза.

- **Процедура:** Удаление матки и тазовых лимфатических узлов. Включает удаление матки через разрез в брюшной полости.

- **Цель:** Устранение опухоли и потенциально поражённых лимфатических узлов, что помогает в оценке степени распространения заболевания и предотвращении рецидива.

5. Пальпаторная гистерэктомия (Palliative Hysterectomy)

- **Показания:** Паллиативное лечение для продвинутых стадий рака шейки матки, когда радикальная операция невозможна или пациентка находится в плохом общем состоянии.

• **Процедура:** Операция проводится для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни, например, для устранения кровотечений или обструкции.

• **Цель:** Облегчение симптомов заболевания, а не радикальное удаление опухоли. [114]

В 2007 г. хирургический комитет по изучению гинекологического рака Европейской организации по исследованию и лечению рака пересмотрел и предложил внедрению в клиническую практику более практичный вариант классификации М. Ривера (1974) [104]. В классификации были конкретизированы основные хирургические критерии гистерэктомии, выделены 4 типа хирургического вмешательства, обозначаемые буквами латинского алфавита:

- тип А. Экстрафасциальная гистерэктомия. Выполняют идентификацию и пальпацию мочеточников без диссекции мочеточникового канала; маточные артерии, кардинальные и крестцово-маточные связки пересекаются в непосредственной близости к матке; минимальный отступ от влагалищных сводов (<10 мм).

- тип В1. Выполняют деперитонизацию и смещение мочеточников латеральнее к стенкам таза, частичное удаление крестцово-маточных и пузырно-маточных связок, отсечение парацервикальных тканей на уровне туннеля мочеточника, удаление не менее 10 мм влагалищной трубки, латеральные парацервикальные лимфатические узлы *не удаляют*.

- тип В2. Выполняют деперитонизацию и смещение мочеточников латеральнее к стенкам таза, частичное удаление крестцово-маточных и пузырно-маточных связок, отсечение парацервикальных тканей на уровне туннеля мочеточника, удаление не менее 10 мм влагалищной трубки, латеральные парацервикальные лимфатические узлы *удаляют*.

- тип С1. Полностью мобилизуют мочеточники, пересекают крестцово-маточные связки на уровне прямой кишки, пузырно-маточные связки – на уровне мочевого пузыря. Выполняют полное иссечение парацервикальных

тканей, матку отсекают с захватом 15-20 мм влагалищной трубки. *Сохраняют* ветви гипогастрального нерва при пересечении связок.

- тип С2. Полностью мобилизуют мочеточники, пересекают крестцово-маточные связки на уровне прямой кишки, пузырно-маточные связки – на уровне мочевого пузыря. Выполняют полное иссечение парацервикальных тканей, матку отсекают с захватом 15-20 мм влагалищной трубки. *Не сохраняют* ветви гипогастрального нерва при пересечении связок.

- тип D. Подразделяют на D1 и D2. При D1 производят полное иссечение парацервикальных тканей до костно-мышечных стенок таза, вместе с основными стволами гипогастральных сосудов, обнажая корешки седалищных нервов. При D2 дополнительно выполняют удаление мышц и прилежащих фасций [68].

С целью дальнейшего совершенствования хирургического лечения РШМ в 1989 году D. Querleu и C. Morrow предложили классификацию, предназначенную для определения уровня радикальности операции при раке шейки матки, а также для стандартизации хирургических методов и оценки клинических результатов. Она делит радикальные гистерэктомии на несколько типов в зависимости от степени удаления тканей и вовлечённости соседних структур [154].

Основные типы классификации Querleu-Morrow:

1. Тип А

• **Процедура:** Включает тотальную гистерэктомию, но без удаления тазовых лимфатических узлов и с минимальным вмешательством в окружающие ткани.

• **Показания:** Начальные стадии рака шейки матки (например, стадия Ia или Ib1), когда опухоль не распространяется за пределы шейки матки.

2. Тип В

• **Процедура:** Тотальная гистерэктомия с удалением тазовых лимфатических узлов. Включает удаление шейки матки, матки и тазовых лимфатических узлов.

- **Показания:** Рак шейки матки стадий Ib2 и IIa, где опухоль может распространяться на близлежащие лимфатические узлы.

3. Тип C

- **Процедура:** Радикальная гистерэктомия, включающая удаление матки, шейки матки, верхней части влагалища, тазовых лимфатических узлов и окружающих тканей.

- **Показания:** Местно-распространённый рак шейки матки (стадии IIa и IIb), когда опухоль распространяется на окружающие ткани и лимфатические узлы.

4. Тип D

- **Процедура:** Радикальная гистерэктомия с более обширным удалением окружающих тканей и лимфатических узлов. Включает удаление более глубоких структур и тканей.

- **Показания:** Распространённые или инвазивные формы рака шейки матки, требующие более агрессивного хирургического вмешательства.

5. Тип E

- **Процедура:** Паллиативное вмешательство, не направленное на полное удаление опухоли, а скорее на облегчение симптомов болезни и улучшение качества жизни.

- **Показания:** Продвинутые стадии рака шейки матки, когда радикальная операция невозможна из-за общего состояния пациентки или распространения опухоли.

Одним из важнейших аспектов, который является крайне актуальным и требует проведения дальнейших исследований - парааортальная лимфаденэктомия (ПАЛЭ). Существуют два варианта выполнения данной процедуры, как с диагностической, так и с лечебной целью [25, 154].

Основываясь на всех вышеперечисленных классификациях, в 2011 году рядом авторов была предложена обновленная классификация радикальной гистерэктомии, основанная на определении границ диссекции относительно

параметрия [25, 115, 153]. Авторы предложили дифференцировать параметральные ткани в трех измерениях, а именно:

- вентральный параметрий. Включает в себя две связки: пузырно-маточную и пузырно-влагалищную;
- латеральный параметрий. Включает в себя ткани вокруг шейки матки;
- дорсальный параметрий. Включает в себя две связки: прямокишечно-маточную и прямокишечно-влагалищную [25, 115].

Анализируя все предложенные классификации, обращает на себя внимание удаление яичников. Данная процедура не описана ни в одной из вышеперечисленных классификаций, так как ее выполнение у больных РШМ не влияет на радикальность хирургического вмешательства. В связи с этим, многие авторы рекомендуют выполнение транспозиции яичников в латеральные каналы у больных РШМ в возрасте до 45 лет, с целью сохранения гормонального профиля больных [25].

Исследователи отмечают, что неотъемлемой частью хирургического вмешательства при раке шейки матки, независимо от разработанных и внедренных модификаций, представлена выполнением тазовой лимфодиссекции, поскольку радикальное удаление клетчатки малого таза способно исключить вероятность присутствия метастатических клеток в лимфатических узлах и в лимфоваскулярных пространствах тканей. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии осложнений, обусловленных наличием повреждений вегетативной иннервации органов малого таза имеющих место во время оперативного вмешательства у больных, которые подвергаются радикальной гистерэктомии в различных модификациях [8, 25, 37, 52, 83, 115, 126]. К осложнениям в послеоперационном периоде относятся: нарушения мочеиспускание, ощущение недостаточно опорожненного мочевого пузыря, сухость и слабость мышц влагалища.

М. Alonso-Espías с соавт. считают, что кроме дисфункции мочевого пузыря – наиболее частого осложнения после радикальной гистерэктомии

после хирургического лечения больных РШМ, существует и ряд других осложнений. С 2005 по 2019 гг. исследователи провели 14-летний анализ, основанный на медицинской документации 111 пациенток с диагнозом: «Рак шейки матки» ранней стадии, перенесших радикальную гистерэктомию в университетской клинике Ла-Паса. Анализ подвергались данные об интраоперационных, краткосрочных и долгосрочных осложнениях, наиболее частыми из которых после радикальной гистерэктомии были урологические осложнения. Однако менее частые осложнения, такие как мочеполовой свищ или лимфедема, также важны из-за их влияния на качество жизни пациенток. Было установлено, что вовлечение параметрия в послеоперационный патологический анализ связано с более высокой частотой интраоперационных осложнений [93].

В последние несколько десятилетий в клинической онкологии более отчетливо проявляется тенденция к широкому внедрению малоинвазивных эндоскопических технологий [52, 111, 131, 162].

Первая лапароскопическая экстирпация матки у больной РШМ была описана в 1988 году М. Reich в Пенсильвании [157]. В настоящее время, данный вид хирургического вмешательства является «золотым стандартом» у больных ранним раком шейки матки. При этом, эффективность лапароскопического варианта несколько не уступает методу с использованием лапаротомии [8, 68, 120, 143]. Также существуют опубликованные данные, говорящие о том, что после НАХТ возможно также проведение лапароскопической экстирпации матки у больных с МРРШМ. Несмотря на то, что в литературе таких публикаций немного, исследователи отмечают, что эффективной заменой открытой экстирпации матки может быть ее лапароскопически ассистированный вариант [10, 37, 68, 107].

Операции у больных МРРШМ, после выполнения НАПХТ, характеризуются повышенными требованиями к показателям радикальности, которые достигаются путем выполнения лапаротомии и расширенной поясничной лимфаденэктомии до уровня мечевидного отростка [58].

Бесспорно техническая сложность выполнения хирургического вмешательства посредством лапаротомного доступа у больных после НАПХТ определяется уровнем квалификации хирургов, анестезиологов и оснащенности медицинского учреждения. Несомненно, для проведения сравнительной оценки отдаленных результатов НАПХТ и оперативного вмешательства, выполненного с использованием эндовидеохирургического оборудования и традиционного лапаротомного доступа у больных местнораспространенным РШМ, требуются дальнейшие исследования.

К наиболее значимым отличиям лапароскопии от традиционного открытого доступа отнесли: сокращенный срок госпитализации, уменьшение степени выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде, сокращение сроков реабилитации пациенток [43, 68, 89, 130]. Рядом автором были проанализированы результаты хирургического лечения в зависимости от хирургического доступа у больных после НАПХТ. Причем радикальность хирургического лечения была достигнута у 92,6% больных. Все больные были разделены на две группы в зависимости от доступа (лапароскопия, лапаротомия). Авторы пришли к выводам, что морфологические характеристики удаленных препаратов при различных доступах существенно не отличались (сравнивали количество удаленных лимфоузлов, связочный аппарат, длину влагалищной манжеты). При этом, как и предполагалось ранее, в группе лапароскопии, ранний послеоперационный период протекал значительно легче и короче, чем в группе лапаротомии, что позволяло начать адъювантное лечение в более короткие сроки. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что дальнейшая разработка и применение лапароскопических методов в комплексной терапии больных местнораспространенным РШМ позволит улучшить отдаленные результаты лечения этих пациенток.

Исследователями и клиницистами тщательно изучается проблема бережного отношения и сохранения функций органов малого таза, в

частности сохранения пузырной ветви нижнего гипогастрального сплетения и тазовых висцеральных нервов [144].

При анализе морфологических результатов по итогам лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии (с придатками и без них) у больных РШМ, группой ученых были оценены результаты лечения со стороны радикальности выполнения объема операции. В нескольких исследованиях авторы отметили, что у больных с критерием T1b₁₋₂ результаты лечения сопоставимы как при классической гистерэктомии, так при лапароскопическом ее варианте [95, 96, 114, 134].

В рамках анализа более радикального хирургического лечения, некоторые ученые выделяют эквисцерацию малого таза (ЭМТ) у больных РШМ [37, 52]. Данный объем хирургического вмешательства впервые был выполнен в 1950 г. американским А. Brunschwig [99]. В то время такой вид хирургического вмешательства носил исключительно паллиативный характер, основной ее целью было снижение болевого синдрома и уменьшение опухолевой массы в малом тазу. Ход операции включал в себя не только удаление единым блоком матки, мочевого пузыря и прямой кишки, но и формирование концевой колостомы с выведением мочеточников в прямую кишку. До сегодняшнего дня вокруг данного вида операции у больных РШМ бытует большое количество споров среди хирургов, многие из которых полагают, что ЭМТ является исключительно калечащей операцией, влекущей за собой большое количество осложнений. Некоторые, взамен ЭМТ предлагают выполнение симптоматических хирургических вмешательств, направленных на уменьшение клинической симптоматики. Однако, многие авторы отмечают значительное улучшение качества жизни больных после ЭМТ, у которых был диагностирован местно-распространенный РШМ с гнойно-некротическими осложнениями, вызванными эффектом распада опухоли [114]. Кроме того, ЭМТ, считается достаточно эффективной при наличии рецидивных опухолей после лучевой

терапии или при первичном местно-распространенном РШМ, осложненном межорганными свищами и кровотечением [52].

Однако, несмотря на вариабельность различных подходов к лечению больных РШМ, отдаленные онкологические результаты обладают достаточно неутешительными показателями. Так, показатели безрецидивной выживаемости как правило начинают снижаться уже в срок от 12 до 20 месяцев после проведенного лечения, а частота возникновения рецидивов варьирует от 32 до 78,3% случаев [49].

Довольно трудную задачу предоставляет для клиницистов лечение рецидивов и метастазов рака шейки матки после хирургического лечения. Роль хирургического лечения после завершения лучевой терапии остается предметом дискуссий. Разными авторами было показано, что остаточная опухоль выявляется в 60% случаев. Однако, «завершающая операция» не рекомендуется к широкому применению, т.к. она увеличивает несостоятельность лечения. Так, после проведенной лучевой терапии, при наличии остаточной бессимптомной небольшой опухоли, своевременно проведенное хирургическое лечение может быть приемлемым [46, 86, 135]. Однако, при наличии выявленного рецидива РШМ, хирургическое лечение многими авторами не рекомендуется, даже при его прогностической успешности в плане радикализма, так как, приводит к большому количеству послеоперационных осложнений, что в свою очередь, значительно ухудшает качество жизни больных [36].

Спорные данные представлены в литературе относительно места и возможностей хирургического лечения РШМ после проведения неoadъювантной полихимотерапии, а также не в полной мере обоснована последовательность применения хирургического лечения [81, 85].

На основе обобщения анализа доступных нам источников литературы, можно утверждать, что хирургическое лечение РШМ является сложной и недостаточно решенной проблемой онкогинекологии. Рак шейки матки - наружная локализации опухоли, доступная для многих методов ранней

диагностики и выбора методов лечения. Несмотря на это, до сих отсутствуют эффективные стандарты хирургического вмешательства, спорными остаются проблемы определения объема операции в зависимости от стадии рака шейки матки. Этот вид рака требует индивидуального подхода к лечению больных, учитывающего стадии распространенности заболевания, клинические особенности опухоли и общее состояние пациенток. В число аспектов, подчеркивающих сложность и недостаточную изученность проблем хирургического лечения РШМ, можно включить следующие:

- Рак шейки матки может проявляться в различных стадиях (от ранних, когда опухоль ограничена шейкой матки, до поздних, когда она распространяется на окружающие ткани и органы). Каждая стадия нуждается в специфическом подходе к лечению. Точные диагностика и стадирование опухолевого процесса являются критически важными для выбора оптимального метода лечения, поскольку неправильное стадирование может сказаться на недостаточной радикальности произведенного оперативного вмешательства и повышении риска развития рецидива.

- **Радикальная гистерэктомия:** несмотря на то что радикальная гистерэктомия по Вертгейму и её модификации являются стандартными методами лечения, они могут иметь ограничения в случае местного распространения рака, или в случае, когда опухоль затрагивает значительные объемы окружающих тканей и лимфатических узлов.

- **Эвисцерация малого таза:** В случаях рецидива рака шейки матки, может быть использована эвисцерация малого таза, но этот метод сопряжен с высоким числом осложнений и значительным воздействием на качество жизни пациенток.

Таким образом, можно утверждать, что хирургическое лечение больных РШМ представляет собой сложную задачу, требующую тщательного планирования и комплексного подхода. Вместе с тем, для большого количества пациенток хирургическое вмешательство остается методом спасения. Несмотря на достижения в этой области, специалисты

предпринимают усилия по усовершенствованию методов лечения, улучшению диагностики и управлению осложнениями. Разработка новых технологий и подходов к лечению остается ключевой задачей для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных раком шейки матки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика больных

В основу проведенного исследования положен ретроспективный и проспективный анализ результатов комплексного обследования и лечения 155 пациенток Отделения онкогинекологии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) с диагностированной местно-распространенной (негенерализованной) формой рака шейки матки (МРРШМ). Работа проводилась в рамках научных исследований указанного учреждения, согласно программам и протоколам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Больные находились на стационарном учете в период с 2016 по 2020 гг., время наблюдения за пациентками в среднем составило $27,4 \pm 10,1$ месяцев (варьировало от 3,6 до 51,1 мес.).

Больные подвергались всестороннему обследованию согласно разработанным нами анкетам-опросникам, включающим в себя: паспортные данные, информацию об анамнезе заболевания, особенностях клинического течения, диагностике и лечении рака шейки матки.

С целью получения достоверной информации об опухоли, больные подвергались физикальным обследованиям, им проводилась кольпоскопия (по стандартной методике с использованием кольпоскопа фирмы K. Storz), биопсия с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала. Кроме этого, использовались дополнительные инструментальные методы обследования – лучевые и эндоскопические. Для уточнения стадии заболевания и планирования наиболее эффективных методов терапии больным выполнялись: УЗИ (ультразвуковое исследование) органов брюшной полости и малого таза, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей проводили на аппаратах фирмы SIEMENS "SONOLINE Elegra", "Adara", "Verso Pro" и "Toshiba Aplio" в

режиме реального масштаба времени с применением конвексного датчика частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное исследование) и конвексного датчика частотой 5-8 МГц (трансвагинальное исследование), КТ, МРТ и ПЭТ КТ, по показаниям. Комплексный подход на этапе диагностирования и оценки распространенности опухолевого процесса позволяли оказывать больным своевременную специализированную высокотехнологичную помощь.

Принимая во внимание подходы к лечению местно-распространенного рака шейки матки и объемы полученной терапии, для более точного сопоставления полученных результатов, больные были разделены на 2 группы:

1 группа, основная (n=110), больные, которым после проведения противоопухолевой лекарственной терапии с хорошим эффектом производились хирургические вмешательства по предложенной нами методике;

2 группа, контрольная (n=45), больные, которые после противоопухолевой лекарственной терапии по различным объективным, либо субъективным причинам, не подвергались оперативным вмешательствам по традиционной методике, либо им проводились консервативные воздействия.

Возраст пациенток в двух исследуемых группах статистически не отличался ($51,9 \pm 10,3$ и $49,9 \pm 8,9$ лет, соответственно, $p=0,262$).

При изучении возрастного состава больных местно-распространенным раком шейки матки ($n=155$) было установлено, что самой молодой пациентке было 23 года, старшей – 76 лет (средний возраст больных составил $51,3 \pm 9,9$ лет) (таблица 2.1, рисунок 2.1).

Установлено, что 71 (45,8%) пациентка входила в возрастную категорию до 50 лет включительно, из них 40 (25,8%) были в активном репродуктивном возрасте.

Таблица 2.1. - Распределение больных местно-распространенным раком шейки матки по возрасту (n=155).

Возраст больных, лет	Количество больных	
	абс.	%
20-30	3	1,94
31-40	17	10,69
41-50	51	32,96
51-60	52	33,54
61-70	27	17,46
70 и старше	5	3,24
Всего	155	100,0

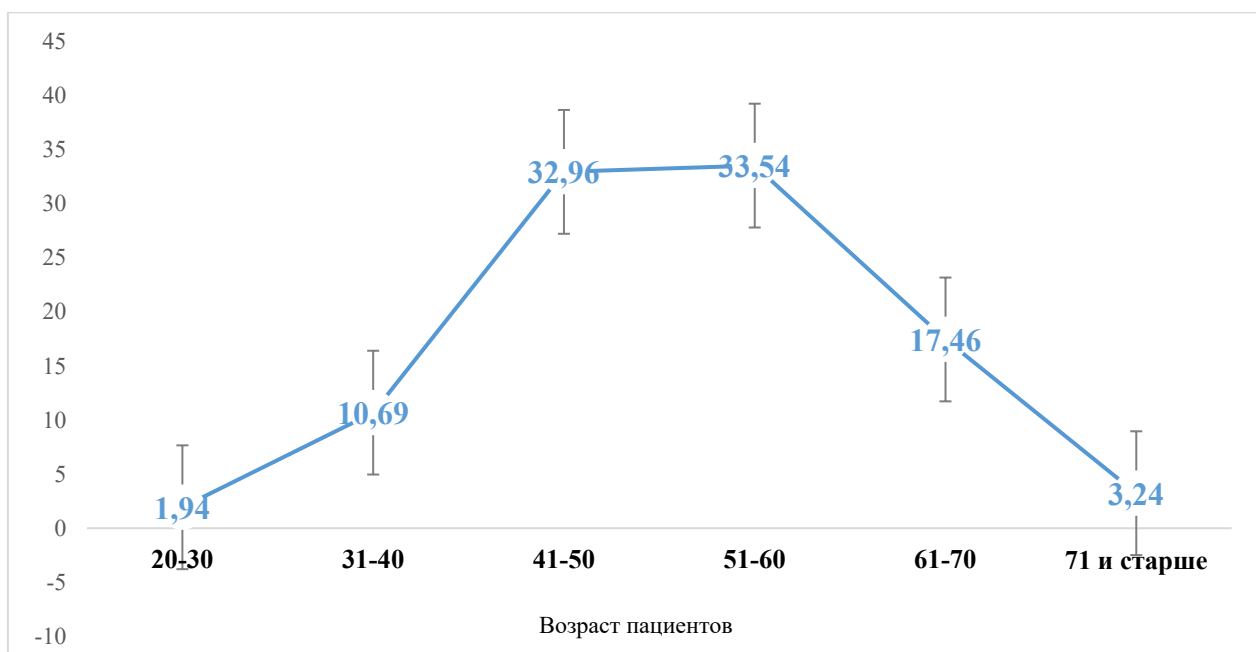


Рисунок 2.1.-Возраст исследованных больных местно-распространенным раком шейки матки (n=155)

У женщин в возрастном периоде 40-60 лет МРРШМ встречался намного чаще (33,54% в период с 51 до 60 и 32,96% в период с 41 до 50). Значительно реже местно-распространенный рак шейки матки диагностировался у женщин 70 лет и старше (3,24%) и у женщин молодого возраста, 20-30 лет (1,94%).

Бесспорно, выбор эффективных методов лечения больных местно-распространенным раком шейки матки зависит от адекватного стадирования

болезни. В своем исследовании мы руководствовались общепринятыми классификациями FIGO и TNM, одобренными Международным Противораковым Союзом (таблица 2.2) (TNM классификация злокачественных опухолей. Д.М. Брайерли с соавт., 2018). Распределение пациентов в зависимости от стадии и распространенности опухолевого процесса по классификации TNM представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.2. - Характеристики первичных опухолей по классификациям FIGO (1995) и TNM (2011)

Категория TNM	Стадия FIGO	Степень распространения первичной опухоли
T1b2	IB2	Клинически определяется поражение более 4 см в наибольшем измерении
T2	II	Опухоль распространяется за пределы шейки матки, но без прорастания в параметрий или нижнюю треть влагалища
T2a	IIA	Опухоль без инвазии в параметрий
T2b	IIB	Опухоль с инвазией в параметрий
T3	III	Опухоль распространяется на стенку таза, прорастает нижнюю треть влагалища, является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки.
T3a	IIIA	Опухоль распространяется на нижнюю треть влагалища
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза, является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки.
T4	IVA	Опухоль прорастает в слизистую мочевого пузыря/прямой кишки или распространяется за пределы малого таза.

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы

N1 – есть метастазы в регионарные лимфатические узлы

M – отдаленные метастазы

M0 –нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

Таблица 2.3. - Распределение больных МРРШМ в зависимости от критерия Т по классификации TNM (2011)

Категория TNM	Количество больных	
	абс.	%
T1b	4	2,58
T2	16	10,32
T2a	9	5,81
T2b	65	41,93
T3	42	27,1
T3a	3	1,94
T3b	13	8,39
T4	3	1,94
Всего	155	100,01

Как следует из таблицы 2.3, у наибольшего количества больных МРРШМ (41,93%) распространенность опухолевого процесса соответствовала стадии T2b по системе TNM, несколько реже имела место стадия T3. У 16 (10,32%) пациенток был диагностирован рак шейки матки T2 стадии, у 13 (8,39%) – T3b.

В обязательный перечень диагностических мероприятий на всех этапах входило патоморфологическое исследование опухоли, а также операционного материала после выполненного хирургического вмешательства с целью оценки степени патоморфоза опухоли и эффективности проведенного лечения (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Распределение больных МРРШМ в зависимости от результатов патоморфологического исследования.

Гистологический тип опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Плоскоклеточная ороговевающая карцинома	126	81,3
Плоскоклеточная неороговевающая карцинома	18	11,61
Аденокарцинома (железистый рак)	9	5,81
Низкодифференцированный рак	1	0,64
Эпидермоидный инвазивный рак	1	0,64
Всего	155	100,0

Данные таблицы 2.4 свидетельствуют о преимущественном поражении шейки матки плоскоклеточным раком (рисунок 2.2), у 144 больных из 155 исследованных, плоскоклеточный ороговевающий вариант карциномы имел место в 81,3% случаев. У 11 (7,1%) больных были диагностированы различные формы рака: железистый (5,81%), эпидермоидный инвазивный рак (0,64%) (рисунки 2.3-2.5). В одном случае морфологам не удалось с достоверной точностью дифференцировать тип опухоли.

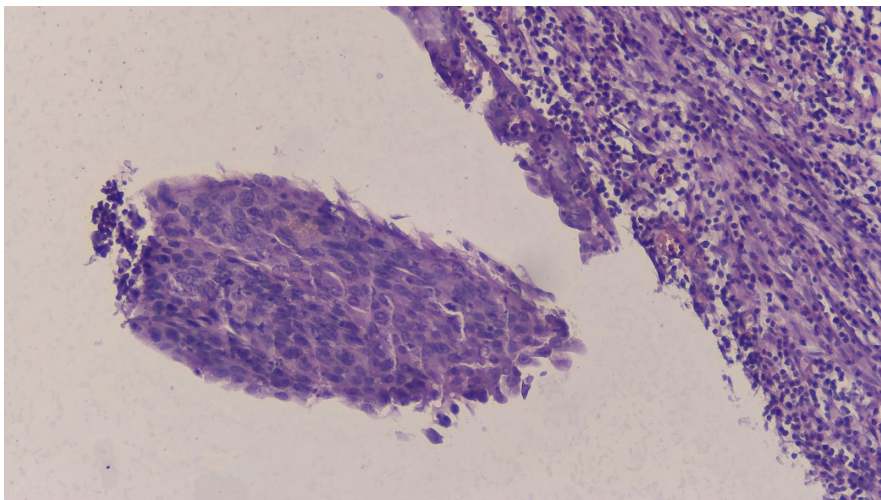


Рисунок 2.2. - Плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки. Инвазия в параметрий и периневральное пространство. Код ВОЗ: 8071/3 (Больная И.И., 42 лет, идентификационный номер 21735/20)

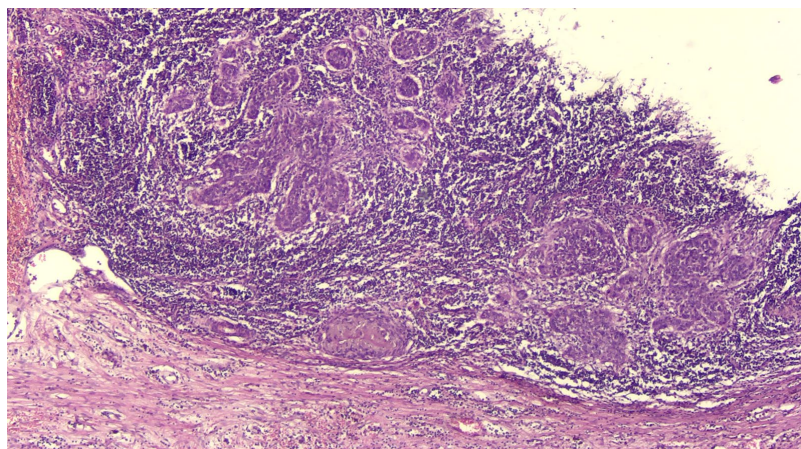


Рисунок 2.3. - Микроинвазивная аденокарцинома эндометрия G2. Код ВОЗ: 8380/3 (Больная У.З., 65 лет, идентификационный номер 14532/19)

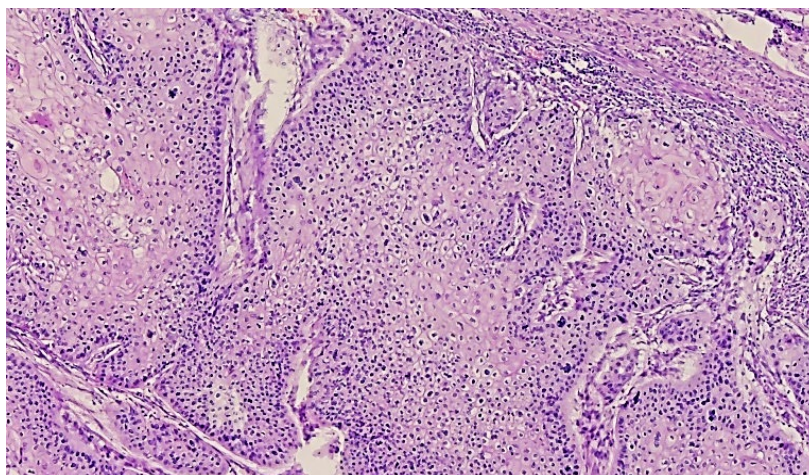


Рисунок 2.4. - Инвазивная плоскоклеточная карцинома шейки матки G2 с лечебным патоморфозом II степени. Код ВОЗ: 8072/3 (Больная А.Д., 52 лет, идентификационный номер 16549/20.)

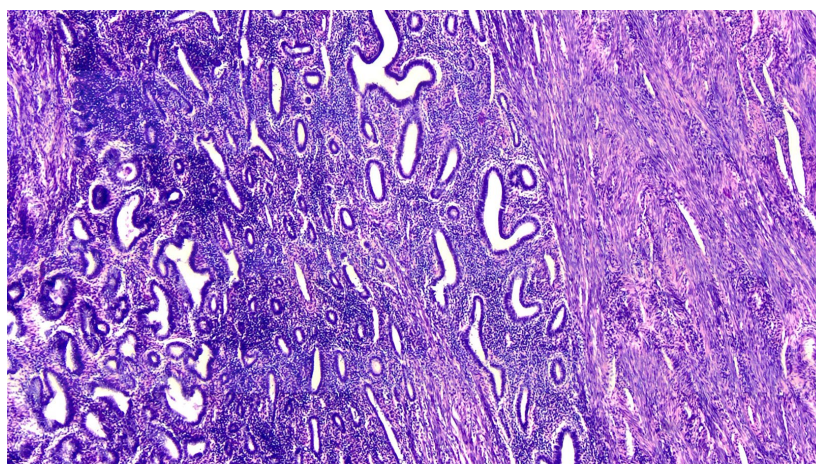


Рисунок 2.5. - Эндоцервикальная аденокарцинома шейки матки G2. Код ВОЗ: 8482/3 (Больная Б.Л., 66 лет, идентификационный номер 20325/20)

Распределение больных в зависимости от визуальной диагностической оценки отражен в таблице 2.5, с целью последующего динамического анализа проводимых терапевтических мероприятий и определения показаний к выполнению хирургического вмешательства после неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) (таблица 2.5, рисунок 2.6). Как видно из таблицы 2.5, у большинства больных МРРШМ (в 41,29% случаев) имел место эндофитный характер роста опухоли; экзофитная и смешанная формы роста опухолей встречались реже, в 29,67 и 21,29% случаев соответственно; у

остальных 7,74% больных характер роста опухолей соответствовал язвенно-инфильтративной форме.

Таблица 2.5. - Распределение больных МРРШМ в зависимости от формы опухолевого роста

Форма роста опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Язвенно-инфильтративная	12	7,7
Экзофитная	46	29,7
Эндофитная	64	41,3
Смешанная	33	21,3
Всего	155	100,0

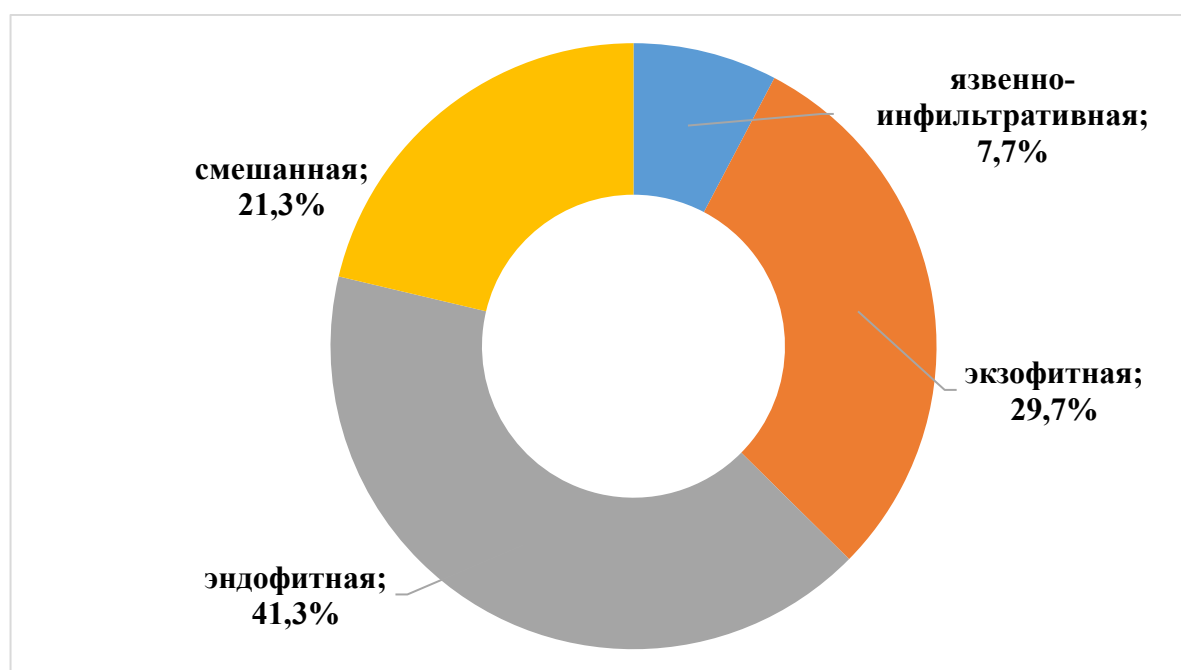


Рисунок 2.6. - Распределение больных в зависимости от формы опухолевого роста

Для определения роли факторов риска в развитии местно-распространенного рака шейки матки мы изучили следующие параметры: сроки наступления менархе, характер менструальной функции, коитархе, паритет, методы используемой контрацепции, отягощенность по генитальной и экстрагенитальной патологиям, социальный статус женщин. Наш интерес к

перечисленным факторам обусловлен тем, что больные местно-распространенным раком шейки матки, включенные в исследование, проживали в регионе высокой рождаемости, 67% из них относились к категории многорожавших, т.е. имели 5 и более детей. В анамнезе у этих женщин имели место послеродовые травмы, немедицинские аборт, семьи не располагали достаточными материальными ресурсами для своевременного обращения к врачам, в случае появления первых симптомов заболеваний.

Тщательный анализ анамнестических данных становления менструальной функции свидетельствует о том, что у подавляющего большинства больных МРРШМ – 123 (79,35%) - менархе наступило в 12-13 лет, у 32 (20,64%) женщин – в 14-15 лет.

Известно, что для проведения неоадьювантной полихимиотерапии немаловажное значение имеет функциональное состояние жизненно важных органов и систем. Мы, прежде всего, обращали внимание на перенесенные пациентками гинекологические заболевания, патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной, мочевыделительной систем. Привлекает внимание тот факт, что большинство больных имели эпизоды гинекологических заболеваний в анамнезе. Более того, дополнительной была коморбидность по 3-4 заболеваниям, которые служили отягощающими факторами для проведения агрессивной химиотерапии. Больных этой категории тщательно готовили к проведению НАПХТ, используя индивидуальный подход. В ходе исследования мы выявили, что у большинства из 155 пациенток имели место воспалительные заболевания органов малого таза и выраженная отягощенность по урогенитальным инфекциям. Фоновые предраковые процессы (L-SIL, H-SIL) обнаружены в 110 случаях; миома матки - у 108 пациенток, аденомиоз, эндометриоз гениталий – у 97 (таблица 2.6).

В медицинской литературе нередко встречаются данные о роли урогенитальной инфекции в развитии рака шейки матки, мы также обратили свое внимание на эту проблему и выявили значительное количество случаев

присутствия инфекций различного генеза у исследованных больных (таблица 2.7).

Таблица 2.6. - Распределение больных в зависимости от сопутствующей гинекологической патологии (n=155)

Гинекологическое заболевание	Частота, абс.
Фоновые предраковые заболевания шейки матки	110
Хронические воспалительные процессы органов малого таза	155
Генитальные инфекции	155
Миома матки	108
Гиперпластические процессы эндометрия	85
Аденомиоз матки, эндометриоз органов гениталий	97
Доброкачественные новообразования придатков матки	64

Таблица 2.7. - Распределение больных МРРШМ в зависимости от урогенитальных инфекций (n=155)

Разновидность инфекции	Количество больных	
	абс.	%
Хламидиоз	17	10,96
Трихомоназа	12	7,74
Уреаплазмоз	9	5,80
Гонорея	4	2,58
Сифилис	3	1,93
E. coli	21	13,54
Золотистый стафилококк	14	9,03
Candida Spp.	3	1,93
Enterococcus Spp.	3	1,93

Наличие 86 случаев урогенитальных инфекций (в том числе немаловажную роль играет вирус папилломы человека) у исследованных больных (n=155) может свидетельствовать об их опосредованной роли в развитии местно-распространенного рака шейки матки. В нашем исследовании присутствие ВПЧ высокого канцерогенного риска (16 и 18 серотипы) было выявлено посредством ПЦР у 38 (24,51%) больных.

Эффективность лечения злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин напрямую зависит от наличия экстрагенитальной патологии, которая нередко осложняет течение основного заболевания и ограничивает возможности отдельных видов терапии. В таких случаях применение НАПХТ требует проведения всесторонней тщательной подготовки с привлечением превентивных мер, способствующих предотвращению развития осложнений со стороны жизненно важных органов. В таблице 2.8 приведен перечень интеркурентных заболеваний у исследованных нами больных.

Таблица 2.8. - Частота экстрагенитальной патологии у исследованных больных местно-распространенным раком шейки матки (n=155)

Экстрагенитальная патология	Количество больных	
	абс.	%
Анемия легкой степени	66	42,58
Анемия средней степени	71	45,81
Анемия тяжелой степени	18	11,61
Заболевания ЖКТ	118	76,13
Заболевания мочевыделительной системы	86	55,48
Сердечно-сосудистые заболевания	51	32,9
Заболевания щитовидной железы	11	7,1
Гепатиты	3	1,93
Сахарный диабет	29	18,71
Ожирение III-IV степени	19	12,26
Бронхиальная астма	1	0,64
Эпилепсия	2	1,29
Шизофрения	1	0,64
Варикозная болезнь н/конечностей	3	1,93

Пристального внимания заслуживает анемия различной степени тяжести, присутствующая у всех больных, включенных в исследование, что

обусловлено поздней обращаемостью женщин за специализированной помощью, с одной стороны, а с другой, низкой онкологической настороженностью специалистов общей врачебной сети и неосведомленностью о патогномичных симптомах рака шейки матки. Практически все больные МРРШМ поступают в стационар с кровотечением различной интенсивности.

При поступлении в стационар 118 (76,12%) больных из 155 предъявляли жалобы на различные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта, заболевания мочевыделительной системы имели место у 86 (55,48%) пациенток, сердечно-сосудистой системы – у 51 (32,9%), эндокринные патологии были отмечены у 11 (7,09%) больных, сахарным диабетом страдали 29 (18,7%) больных (рисунок 2.7).

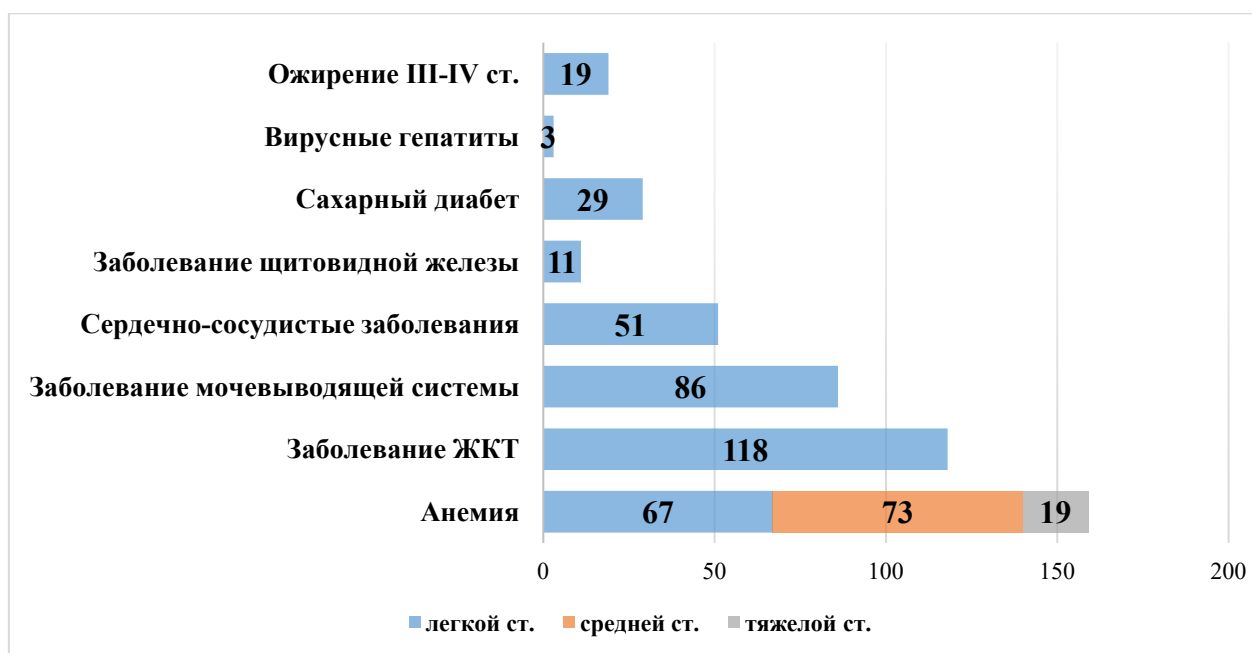


Рисунок 2.7. - Частота экстрагенитальной патологии у исследованных больных местно-распространенным раком шейки матки (n=155)

У 19 (12,25%) женщин имело место ожирение III-IV степени, варикозная болезнь нижних конечностей была выявлена в 3 (1,93%) случаях.

2.2. Методы исследования

Молекулярно-биологический метод. Молекулярно-биологическое исследование проводили с для выявления в мазках вируса папилломы человека и других инфекционных агентов. Забор соскоба эпителиальных клеток производился стерильными зондами с последующим погружением биопроб в специальные контейнеры с реактивами. Исследование проводили на базе Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР).

Бактериологическое исследование проводили всем пациенткам. Взятие мазков было выполнено из канала шейки матки и с заднего свода влагалища. После стандартной подготовки стекол в лаборатории Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии производился тщательный бактериологический анализ полученного материала.

Цитологическое исследование. Выполняли всем больным путем забора мазков из зева и канала шейки матки до начала лечения и после многократно с последующей окраской по Романовскому-Гимзе. Далее использовали цитологическую классификацию по Папаниколау. Исследование проводилось в цитологической лаборатории Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Гистологическое исследование. Выполняли у всех больных путем взятия точечной биопсия патологического участка шейки матки. Кроме того, морфологическому исследованию подвергались все послеоперационные материалы и биоптаты для оценки эффективности проводимой терапии.

Полученные материалы фиксировались по стандартным методикам и направлялись в патоморфологическую лабораторию Ташкентского

городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Иммуногистохимическое исследование материалов производилось в лаборатории “Epson” на базе Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Кольпоскопическое исследование. Кольпоскопия нами производилась с помощью видеокольпоскопа нового поколения EDAN CCA, который позволяет получить на мониторе цветное изображение пораженного участка шейки матки с высоким разрешением для достоверной диагностики. Его компьютерная видеозапись позволяет сохранять и накапливать базу данных, сравнивать и редактировать изображения. Результаты кольпоскопических данных оценивали по МКБ-10 (1995) и Международной кольпоскопической терминологии (1990), что позволило идентифицировать локализацию и распространенность опухолевого процесса (рисунок 2.8).

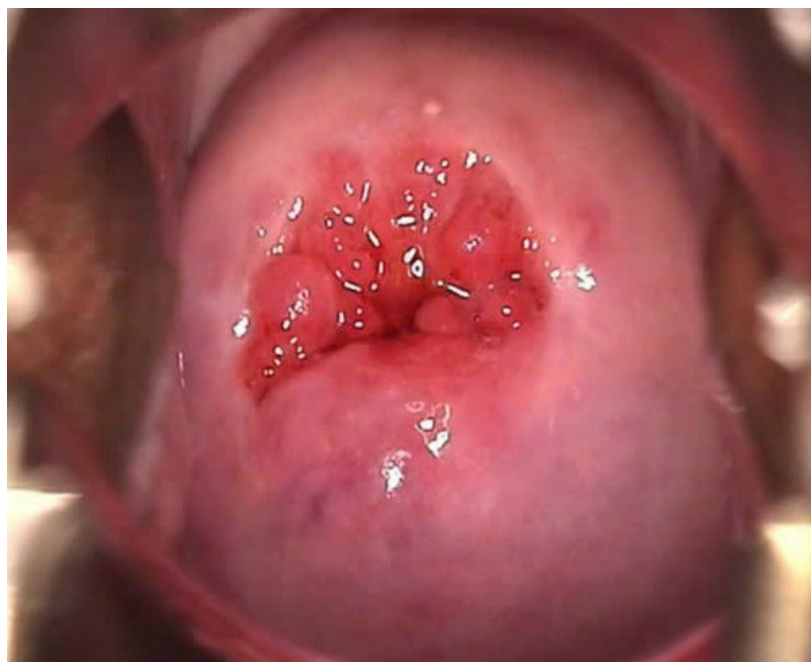


Рисунок 2.8. - Больная Л.В., 1987 г.р. При кольпоскопии выявлено образование, взята прицельная биопсия из шейки матки. Заключение: рак шейки матки

Согласно данной классификации, выделяют:

1. нормальную кольпоскопическую картину;

2. картину аномальных кольпоскопических признаков:
 - в пределах зоны трансформации,
 - вне зоны трансформации (эндоцервикс, влагалище),
3. кольпоскопическую картину, подозрительную на инвазивный рак;
4. картину неясных признаков (т.е. неудовлетворительной кольпоскопии);
5. другие картины (картины смешанных признаков).

Кольпоскопическое исследование нами производилось, как с диагностической целью, так и для оценки эффективности терапии, динамического наблюдения за пациентками.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). С целью диагностики первичной опухоли шейки матки и ее местной распространенности, визуализации метастазов и рецидивов у всех пациенток проводилось ультразвуковое исследование в режимах 2D или 3D, а также в режиме доплера. С помощью данного метода исследования специалисты оценивали основные анатомические структуры: шейку, тело матки, яичники и маточные трубы, параметрии и мочевого пузыря. УЗИ проводилось всем пациенткам, по показаниям, многократно в плане мониторинга на ультразвуковом сканере Samsung MEDISON производства Южной Кореи.

Компьютерная томография (КТ). Данная процедура позволяет выявить распространенность процесса и наличие метастатических регионарных лимфатических узлов. При этом не является первостепенной в плане диагностики заболевания. Кроме того, в раннем и позднем послеоперационном периоде позволяет оценить наличие послеоперационных осложнений и возникновение возврата заболевания. Всем исследованным пациенткам проводили КТ, у большинства больных – неоднократно. КТ проводилась на томографе Philips Ingenuity Elite 128 на базе клиники Олимпийского Комитета Республики Узбекистан, а также на базе санатория им. М. Федоровича.

Магниторезонансная томография (МРТ). Магниторезонансная томография (МРТ) нами проводилась 92 больным с использованием

современного аппарата Philips Intra 1,5 с программным обеспечением и высоким уровнем скорости охвата изображений. Данное исследование дает возможность установить степень распространенности опухолевого процесса, взаимоотношение его с близлежащими анатомическими структурами. Кроме того, на дооперационном этапе, используя этот метод, мы определяли объем опухолевого процесса, состояние тазовых и парааортальных лимфатических узлов. В послеоперационном периоде МРТ использовалась для мониторинга за состоянием больных, в случае прогрессирования опухолевого процесса удавалось своевременно выявить рецидивы и метастазы (рисунок 2.9).

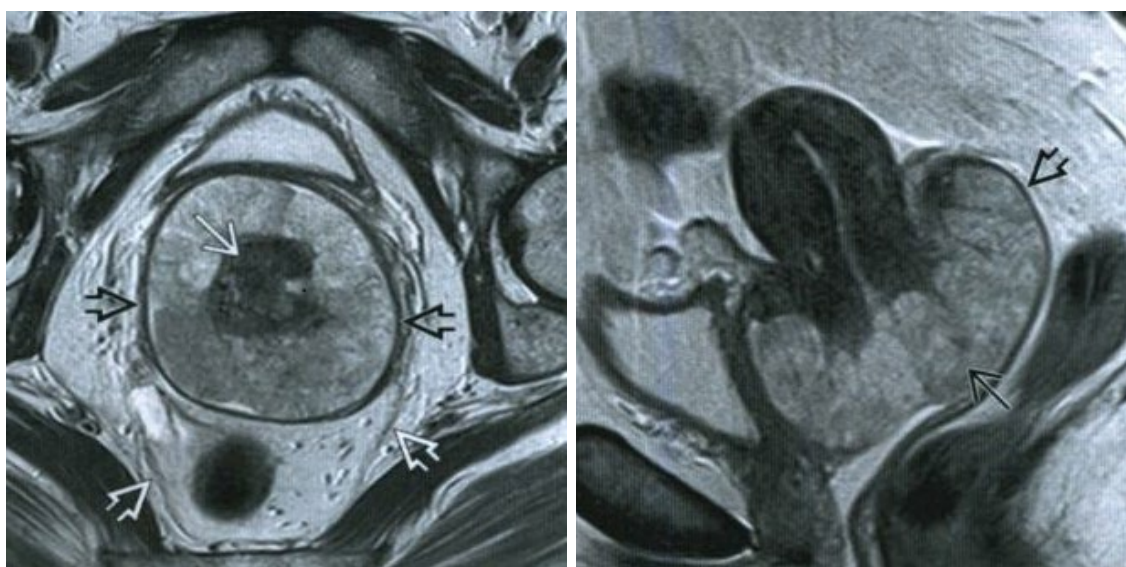


Рисунок 2.9. – МРТ пациентки Н.И., 1975 г.р. с диагнозом: Рак шейки матки T1b2N0M0. Ib2 ст. II кл. гр.

Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ КТ). Данное исследование проведено нами у 20 больных на этапах диагностики и лечения, а также у 7 больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии. Исследования проводились на базе New Life Medicine (Yadro tibbiy markazi) на томографе ПЭТ КТ фирмы «GE-128 Discovery MIDR» GE. КТ выполнялось с контрастированием per os (10,0 мл Тразографа 76% в 500,0 мл воды). На рисунке 2.10 приведены результаты ПЭТ КТ диагностики пациентки, страдающей МРРШМ после 4 курсов неoadъювантной ПХТ в плане подготовки к радикальной гистерэктомии по Вертгейму.

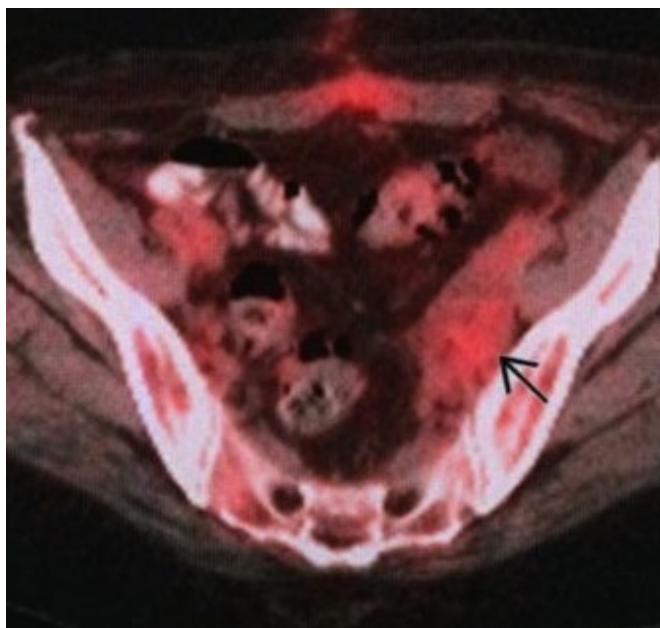


Рисунок 2.10. - Пациентка Л.В., 1959 г. р. Диагноз: Рак шейки матки T3bN1M0. IIIb ст. II кл. гр. ИБ №5478. (ПЭТ-картина местно-распространенного рака шейки матки с метастазом в подвздошных лимфатических узлах)

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC). Указанный маркер определялся нами для оценки эффективности терапии и мониторинга за состоянием пациенток после проведенного лечения. Диагностика проводилась на основе исследования венозной крови с соблюдением следующих правил: за два дня до исследования из рациона больных исключали жирную, острую и жареную пищу, а также алкоголь и медикаментозные препараты; за два часа до теста нельзя было курить, пить кофе и крепкий чай, газированные напитки. Забор венозной крови производился утром натощак (последний прием пищи не позднее 12 часов перед тестом). Исследование проводилось на базе частной клиники Тошкент Тиббиет Диагностика (ТТД).

В заключении следует отметить, что с целью оценки результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки проводились контрольные обследования больных, мониторинг эффективности терапии на всех этапах.

Таким образом, настоящая работа представляет собой проспективное клиническое исследование 155 больных местно-распространенным раком шейки матки различных стадий. С целью постановки точного диагноза и определения стадийности болезни применялись клиничко-лабораторные, морфологические, УЗ-исследования, КТ, МРТ, ПЭТ КТ. Для проведения комплексного и комбинированного лечения использованы различные виды противоопухолевой терапии в неоадьювантном и адьювантном режимах с производством прогрессивной модели хирургического вмешательства.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования были сгруппированы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные результаты обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA v.10 и SPSS v.21.

Непрерывные переменные представлялись как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и в %. Анализ распределений изучаемых признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции рангов Спирмена. Использовали программы корреляционного, одно- и многофакторного регрессионного анализа. Выживаемость пациенток оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-

rank теста. Рассчитывали общую и безрецидивную выживаемости больных. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждой больной от начала лечения до момента завершения исследования или смерти (для общей выживаемости), прогрессирования (для выживаемости без прогрессирования). Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости пациенток, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox. Качество жизни оценивали по опросникам EORTC QLQ-C30 и Опроснику SF-36.

ГЛАВА 3. РОЛЬ ДООПЕРАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

3.1. Клинические подходы к проведению противоопухолевой лекарственной терапии

Многолетний опыт лечения различных форм рака шейки матки диктует необходимость постоянной оптимизации существующих методов и разработки новых подходов к существующей проблеме. В ведущих клинических центрах в качестве стандарта терапии рака шейки матки проводят лучевое и лекарственное лечение. К сожалению, полученные результаты не всегда удовлетворяют клиницистов, в связи с чем, существует необходимость постоянного совершенствования традиционных методов и внедрения в повседневную деятельность онкологов инновационных решений. При этом рассматриваются адекватные комбинации существующих методов, эффективное использование высоких медицинских технологий с учетом показаний и противопоказаний.

Противоопухолевая лекарственная терапия больных РШМ является традиционным компонентом в плане комплексного и комбинированного лечения, и во много ее объемы назначения зависят от распространенности процесса в малом тазу и сопутствующей патологии больных. Следует отметить, что выбор эффективных базовых препаратов с учетом морфологического строения опухоли и распространения рака шейки матки в большинстве случаев обеспечивает удовлетворительные результаты, но, к сожалению, не всегда. С развитием высоких медицинских технологий появились возможности для достоверной постановки диагноза на ранних стадиях рака шейки матки, а также тщательного контроля за эффективностью проводимой терапии. С целью совершенствования и повышения эффективности химиотерапевтического лечения разработано множество алгоритмов его применения, включая локальное воздействие путем введения

лекарственных препаратов непосредственно в бассейн кровотока пораженного опухолью органа, создавая их максимальную концентрацию. В последние годы в онкологии применяется агрессивная химиотерапия, в основе которой лежат увеличение доз и интенсивности схем лечения. Кроме того, в повседневную практику клиницистов широко внедряются методы дозоинтенсивной полихимиотерапии (ДПХТ) для лечения различных локализаций злокачественных опухолей. Такое стремление исследователей обусловлено, прежде всего, неудовлетворительным морфологическим ответом на проводимую традиционную химиотерапию. Этот фактор является важным не только для оценки эффективности терапии, но и для прогноза болезни. Более того, выживаемость больных раком шейки матки в более поздних стадиях коррелирует с режимом и способами применения противоопухолевых препаратов.

Необходимо особо подчеркнуть, что большинство больных РШМ (>50%) в Республике Узбекистан обращаются к онкологам в сроки, когда опухоли приобретают местно-распространенный характер с переходом в близлежащие анатомические структуры. Перед клиницистами возникает проблема выбора адекватных методов воздействия на опухолевый процесс. В течении многих лет применение неоадьювантной малоинтенсивной химиотерапии у больных РШМ давало неутешительные результаты, поэтому возникла насущная необходимость в корректировке ранее намеченных индивидуальных методов лекарственного лечения, режимов применения препаратов, интенсификации доз.

Дооперационная лекарственная терапия нами проводилась у 155 женщин с негенерализованными формами рака шейки матки. Для исследования значимости комбинированного и комплексного лечения и сопоставления полученных результатов больные были разделены на 2 группы:

1 группа, основная (n=110), больные, которым после проведения противоопухолевой лекарственной терапии с хорошим эффектом

производились хирургические вмешательства по предложенной нами методике;

2 группа, контрольная (n=45), больные, которые после противоопухолевой лекарственной терапии по различным объективным, либо субъективным причинам, не подвергались оперативным вмешательствам по традиционной методике, либо им проводились консервативные воздействия.

Причинами, препятствующими производству хирургических вмешательств у больных второй группы, являлись:

- неудовлетворительный ответ опухоли на НАПХТ;
- распространение (продолженный рост) опухоли в процессе НАПХТ;
- сопутствующие патологии у пациенток, которые ограничивали возможности проведения расширенных оперативных вмешательств;
- отказ от оперативного вмешательства,

Традиционно основным препаратом мы выбрали паклитаксел (Paklitaxel), получаемый полусинтетическим путем из растения *Taxus Baccata*. Механизм действия препарата связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.

У части исследованных пациенток, страдающих местно-распространенным раком шейки матки, в качестве второго компонента НАПХТ использовали противоопухолевый препарат цисплатин, который способен к алкилированию нитей ДНК с образованием внутри- и межспиральных сшивок, вследствие чего изменяется структура и подавляется синтез ДНК, с последующим длительным подавлением синтеза нуклеиновых кислот и гибелью клеток. Не связанный с белками цисплатин имеет две фазы выведения: быстрое первоначальное и медленное вторичное (период полувыведения соответственно 8-10 и 45 минут соответственно). Концентрация препарата в плазме остается высокой в течении нескольких

дней, в то время как уровень не связанного с белками цисплатина снижается до минимума в течении нескольких часов. Препарат выделяется, в основном, с мочой посредством клубочковой фильтрации и может быть обнаружен в желчи.

Во второй группе исследованных больных дооперационная лекарственная противоопухолевая терапия проводилась по схеме паклитаксел + карбоплатин, то есть в виде неорганического комплексного соединения, содержащего платину. Основной механизм действия данного препарата обусловлен связыванием ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые также изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез. Этот эффект проявляется не зависимо от фазы клеточного цикла.

При проведении терапии мы учитывали нижеследующие правила. Принцип использования препарата заключался в следующем: после в/в введения карбоплатина ($300\text{--}500\text{ мг/м}^2$) при клиренсе креатинина 60 мл/мин. и выше, происходит снижение концентрации препарата в плазме: длительность первой фазы составляет $1,1\text{--}2\text{ ч.}$, вторая фаза длится $2,6\text{--}5,9\text{ ч.}$ Увеличение плазменной концентрации в зависимости от дозы и AUC описывается линейной фармакокинетикой. Клиренс, объем распределения и среднее время циркуляции в крови составляют соответственно $4,4\text{ л/ч.}$, 16 л и $3,5\text{ ч.}$ Карбоплатин практически не связывается с белками плазмы, однако высвобождаемая из препарата платина необратимо соединяется с белками. Подвергается гидролизу с образованием активных соединений, которые взаимодействуют с молекулами ДНК. Препарат выводится в основном через почки; при значениях клиренса креатинина 60 мл/мин. и выше 65% дозы выводится с мочой в течение 12 ч. , 71% - в течение 24 ч. , и только $3\text{--}5\%$ платины выделяется в течение $24\text{--}96\text{ ч.}$ Следует отметить, что при нарушениях функции почек и у людей пожилого возраста, в случае снижения почечной фильтрации, необходимо корректировать дозы, т.к. возможна кумуляция и увеличение времени воздействия на костный мозг (так, при

AUC 4–5 мг/мл/мин тромбоцитопения и лейкопения составляют 16 и 13% соответственно, при AUC 6–7 мг/мл/мин. — 33 и 34%).

Гидратация карбоплатина, в результате которой образуются активные формы препарата, происходит медленнее, чем таковая у цисплатина. Необходимо подчеркнуть, что осложнения вышеприведенных химиопрепаратов требуют особого внимания и имеется крайняя необходимость в соблюдении режимов их введения и адекватного дозирования. Ниже приведены две схемы лекарственного лечения (НАПХТ), используемые в нашей работе. По механизму действия цитостатиков обе схемы не различаются:

I схема

1. Дексаметазон 5,0 – 20 мг, в/м за 12 часов и за 6 часов до введения паклитаксела;
2. Рабелок 40 мг + натрий хлор 0,9% - 100,0 мл, в/в, 20 минут;
3. Осетрон 8,0 – 16,0 мг + дексаметазон 2,0 – 8,0 мг + натрий хлор 0,9% - 200,0 мл, в/в, 30 минут;
4. Супрастин 2% - 1,0 мл, в/м;
5. Паклитаксел + натрий хлор 0,9% - 400,0 мл (стеклянная упаковка) в/в 3 часа (использовать систему для переливания крови);
6. Натрий хлор 0,9% - 100,0 мл, в/в, 10 минут;
7. Карбоплатин + натрий хлор 0,9% - 400,0 мл (стеклянная упаковка), в/в, 1 час;
8. Натрий хлор 0,9% - 100,0 мл. в/в, 10 минут.

II схема

1. Дексаметазон 5,0 – 20 мг, в/м за 12 часов и за 6 часов до введения паклитаксела;
2. Глюкоза 5% - 500,0 мл + панангин 10,0 мл, в/в, 1 час;
3. Реосорбилакт – 500,0 мл, в/в, 30 минут;
4. Рабелок 40 мг + натрий хлор 0,9% - 100,0 мл, в/в, 20 минут;

5. Осетрон 8,0 – 16,0 мг + дексаметазон 2,0 – 8,0 мг + натрий хлор 0,9% - 500,0 мл, в/в, 30 минут;
6. Супрастин 2% - 1,0 мл, в/м;
7. Паклитаксел + натрий хлор 0,9% - 400,0 мл (стеклянная упаковка), в/в, 3 часа (использовать систему для переливания крови);
8. Натрий хлор 0,9% - 100,0 мл, в/в, 10 минут;
9. Карбоплатин + натрий хлор 0,9% - 400,0 мл (стеклянная упаковка), в/в, 1 час;
10. Натрий хлор 0,9% - 100,0 мл, в/в, 10 минут.

Следует отметить, что внесенные изменения в традиционные методики подготовки больных и профилактики осложнений обусловлены результатами ранее проведенных нами исследований.

Данные таблицы 3.1 (рисунок 3.1) свидетельствуют о том, что в основной группе значительное количество больных -37 (33,63%) были в возрасте 51-60 лет и 36 (32,72%) – в возрасте 41-50 лет. В контрольной группе также наибольшее количество больных негенерализованными формами рака шейки матки (82,21%) приходилось на возраст 41-60 лет. Сравнительный анализ доказал, что возрастные параметры у пациенток в обеих группах сопоставимы.

Таблица 3.1. – Распределение больных раком шейки матки по возрасту (n=155).

Возраст, лет	Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
20-30	3	2,73	0	0
31-40	12	10,9	5	11,11
41-50	36	32,72	15	33,33
51-60	37	33,63	22	48,88
61-70 и старше	22	20,0	3	6,66
Всего	110	99,98	45	99,98

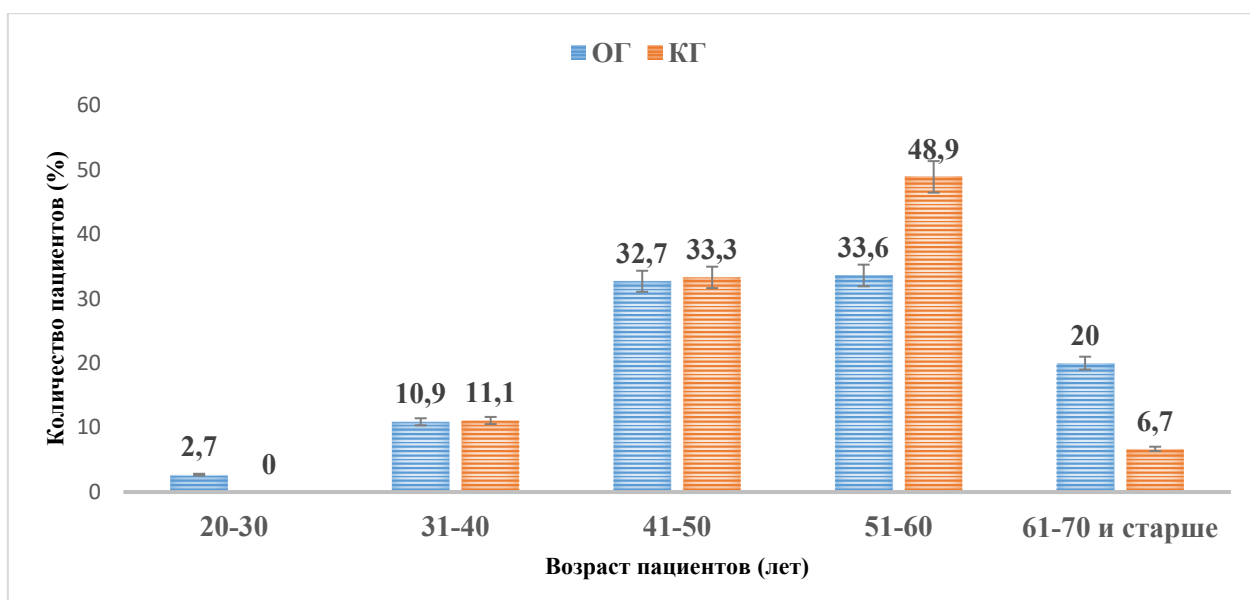


Рисунок 3.1. - Сравнительный анализ возраста больных МРРШМ, включенных в исследование (n=155)

С целью контроля за эффективностью дооперационной лекарственной противоопухолевой терапии мы изучили распространенность опухолевого процесса (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Оценка распространенности рака шейки матки у исследованных больных по классификации TNM (n=155).

Стадии TNM	Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
T2a	20	18,2	15	33,3
T2b	78	70,90	24	53,3
T3a	12	10,9	4	8,9
T3b	0	0	2	4,5
Всего	110	100,0	45	100,0

Оказалось, что у значительного количества пациенток основной (70,9%) и контрольной (53,33%) групп распространенность опухолевого процесса соответствовала стадии T2b, реже больные имели стадию T2a - 18,18 и 33,33% и T3a – 10,9 и 8,88% соответственно. У 2 (4,44%) больных контрольной группы была выявлена стадия T3b.

В ходе исследования мы придерживались общепринятого мнения о том, что форма роста злокачественного новообразования может

использоваться в роли прогностического фактора при проведении химиотерапии, как неоадьювантной, так и адьювантной. Так, при анализе результатов диагностики было выявлено, что наиболее распространенной формой заболевания была – смешанная, что отражено на рисунке 3.2: у пациенток основной группы она имела место в 45,45% случаев, в контрольной – в 26,66% случаев, соответственно.

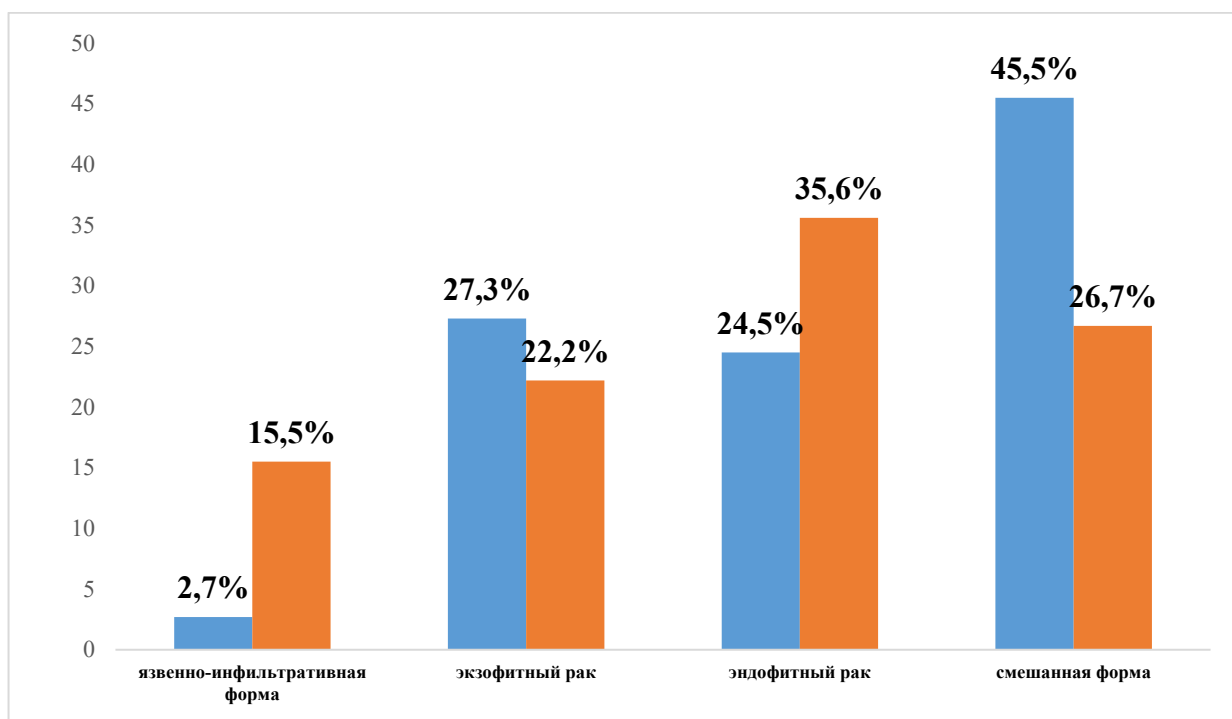


Рисунок 3.2. - Формы роста опухоли у исследованных больных МРРШМ (n=155).

Следует отметить, что у больных контрольной группы превалировал эндофитный рак (35,55%), в основной группе эта форма роста опухоли имела место у 24,54% случаев. Мы выявили небольшую разницу в частоте диагностирования экзофитного рака у больных в основной (27,27%) и контрольной (22,22%) группах.

При проведении сравнительного анализа морфологического строения опухолей (таблица 3.3) мы установили, что у исследованных нами больных в обеих группах наиболее часто выявлялась плоскоклеточная ороговевающая карцинома: в основной группе в 92,73% случаев, в контрольной – у 88,89% женщин. Вероятно, закономерность преимущественного развития

плоскоклеточной ороговевающей карциномы у больных МРРШМ требует проведения иммуногистохимического исследования.

Таблица 3.3. - Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от морфологического строения первичной опухоли

Морфологический тип опухоли	Основная группа (n=110)		Контрольная группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточная ороговевающая карцинома	102	92,73	40	88,89
Плоскоклеточная неороговевающая карцинома	5	4,55	3	6,67
Аденокарцинома	3	2,72	2	4,44
Всего	110	100	45	100

Морфологический тип в виде плоскоклеточной неороговевающей карциномы встречался значительно реже в обеих группах больных. В процессе морфологического исследования биоптатов мы обнаружили, что аденокарцинома являлась самым редким типом опухоли исследованных нами больных.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование до начала НАПХТ произведено у 36 (23,22%) больных из 155. Как известно, ИГХ, в основном, применяется при скрининге рака шейки матки (Ki-67) путем исследования биоптата. У наших больных во всех 36 случаях ИГХ подтвердила результаты гистологического исследования.

В процессе дооперационной лекарственной противоопухолевой терапии больные находились под динамическим наблюдением с целью подготовки и проведения хирургического этапа лечения оперативным вмешательствам по предложенной нами методике подвергались больные негенерализованными формами рака шейки матки после трех курсов лекарственной терапии, в случае полной или частичной регрессии опухоли, либо пациентки, у которых была доказана стабилизация опухолевого

процесса на 25%, <50% или <25%. В контрольную группу были включены больные с диагностированным прогрессированием РШМ (рисунок 3.3).

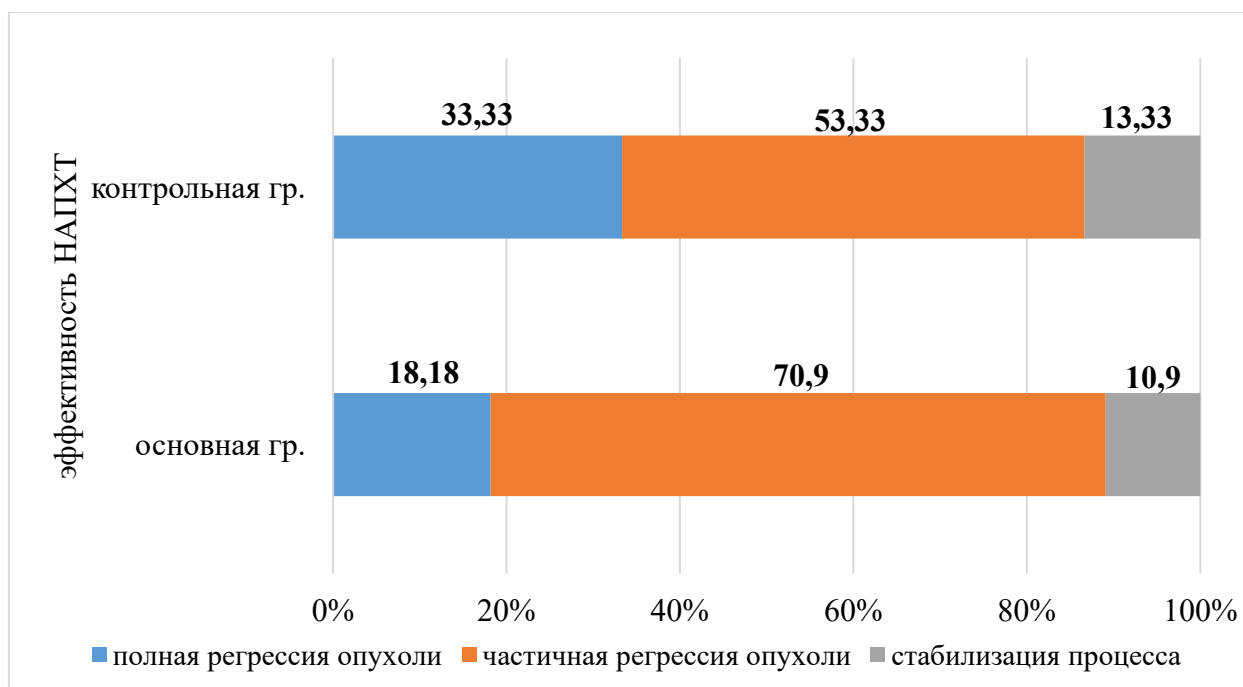


Рисунок 3.3. - Оценка эффективности НАПХТ у больных негенерализованными формами рака шейки матки, % (n=155)

Так, из общего количества больных основной группы (n=110) частичная регрессия опухоли (>50%) была установлена в 70,9% случаев, больные имели IIb стадию болезни. В этой же стадии распространенности опухолевого процесса находились 53,33% пациенток контрольной группы, у которых была установлена частичная регрессия опухоли. Полная регрессия опухоли установлена у 20 (18,18%) пациенток основной и у 15 (33,33%) больных контрольной группы. Все больные до проведения НАПХТ находились во IIa стадии болезни. Незначительная эффективность НАПХТ была выявлена у больных, имеющих III стадию болезни, как в основной (10,9%), так и в контрольной (13,33%) группах.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что эффективность НАПХТ зависит от стадии местно-распространенного рака шейки матки.

Ниже приводим клинический пример эффективности НАПХТ с последующим оперативным вмешательством.

Клинический пример. Больная Х.Д., 54 лет. Поступила 26 октября 2018 года с диагнозом: *Cancer colī uterī T3N0M0 II кл. гр.* Состояние после 3 курсов ПХТ. СПО - Расширенная экстирпация матки с придатками 01.11.2018 г. ТГФ.

При поступлении больная предъявляла жалобы на боли внизу живота и общую слабость. Считает себя больной в течение года, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Поэтому по поводу обратилась в поликлинику по месту жительства. После осмотра гинеколога пациентка направлена в ТГФ РСНПЦОиР, где взята биопсия из шейки матки. результаты патоморфологического исследования №1928/18 от 10.07.2018г.: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома шейки матки с инвазией в эндоцервикальный канал.

В условиях ТГФ больная получила 3 курса НАПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин.

Решение консилиума: учитывая регрессию опухоли и эффективность НАПХТ, равную 70%, пациентке рекомендовано оперативное лечение. В связи с этим пациентка была госпитализирована в отделение онкогинекологии для дообследования и оперативного лечения.

При осмотре пациентки со стороны кожных покровов, подкожной клетчатки патологических изменений не выявлены. В легких выслушивается везикулярное дыхание. Артериальное давление на обеих руках 120/80 мм рт. ст. Пульс 88 ударов в минуту. Живот мягкий, болезненный при пальпации в нижнем отделе. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание регулярные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Молочные железы мягкие с обеих сторон.

St. genitalis: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. В зеркалах - на шейке матки и на губе имеется экзофитная опухоль размерами 2,5х3,0 см в виде цветной капусты.

***P.V.:** Тело матки в пределах нормы, безболезненное, придатки без особенностей. Пара метрии инфильтрированы не до костей таза, большие сзади в сторону прямой кишки, выделения сукровичные.*

***На МРТ** от 07.07.2018 г. выявлены: МРТ-признаки шейки матки с распространением в нижние отделы тела матки и верхние отделы вагины, циркулярно отмечается объемное образование с нечеткими и неровными контурами, размерами 3,6×3,5×6,7 см. Заключение: МРТ признаки объемного образования шейки матки с распространением в тело матки и верхние отделы вагины, с инфильтрацией в параметральную клетчатку. Расширение полости матки с наличием жидкостного содержимого.*

***На МСКТ органов брюшной полости** от 07.07.2018 г. шейка матки деформирована, увеличена в объеме за счет объемного образования с нечеткими контурами размерами 5,5×4,5×7,4 см. Заключение: КТ-признаки объемного образования шейки матки и инфильтрации окружающей жировой клетчатки. Диффузное снижение плотности печени (жировой гепатоз). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Дивертикул двенадцатиперстной кишки.*

***Биопсия шейки матки** от 10.07.2018 г. Гистологическое заключение №1928/18: Плоскоклеточная ороговевающая карцинома шейки матки с инвазией в эндоцервикальный канал.*

***Мазок из шейки матки** от 06.07.2018 г. Цитологическое заключение №5359: В мазке, на фоне элементов крови и воспалительного процесса атипические клетки с признаками злокачественности (подозрение на плоскоклеточный C-r).*

***При УЗИ** от 09.07.2018г. в проекции дна матки полостное образование 46×32 мм. Шейка матки утолщена, узловая опухоль 37×26 мм. Заключение: эхокартина Tumor coli uteri с инфильтрацией.*

***Общий анализ крови** от 23.11.2018 г.: гемоглобин 97 г/л, эритроциты $3,87 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $4,1 \times 10^9/л$; время свёртывания по Ли-Уайту 3,50-4,21 минуты; СОЭ 16 мм/ч.*

Биохимия крови от 23.11.2018 г.: мочевины 5,2 ммоль/л; креатинин 58,6 мкмоль/л; глюкоза крови натощак 4,2 ммоль/л; билирубин общий – 11,0 мкмоль/л; АЛТ 0,40 ммоль/л; АСТ 0,20 ммоль/л; общий белок 48,6 г/л.

Общий анализ мочи от 23.11.2018 г.: количество 80,0 мл; цвет соломенно-желтый; прозрачность – прозрачный; относительная плотность 1010 г/л; белок abs.; сахар abs.; эпителий 3-4 в поле зрения; лейкоциты 7-8 в поле зрения; соли - мочевиная кислота.

Коагулограмма от 23.11.2018 г.: фибриноген 4,4 г/л; тромботест – VI ст.; время реал. - 1:42; гематокрит 39%.

RRS от 29.10.2018 г., заключение: на 30 см б/о.

Рентгеноскопия грудной клетки от 18.10.2018 г.: лучевые признаки возрастных изменений без патологических теней.

ФГДС от 19.10.2018 г.: Катаральный гастрит.

УЗИ от 19.11.2018 г.: состояние после операции - экстирпация матки с придатками. ЖКБ. Хронический холецистит. Двусторонний пиелонефрит.

Допплерография вен нижних конечностей от 29.10.2018 г.: Клапаны интактные, тромбов нет.

ЭхоКГ от 29.10.2018 г.: Полости не расширены, общая сократимость сохранена, тромбов нет.

St. genitalis при выписке: наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу.

В зеркалах: культя влагалища чистая, выделения светлые.

P.V.: В малом тазу инфильтративных изменений и образования нет.

Плановый гистологический анализ №4273/18 от 07.11.2018 г.: 1. Плоскоклеточная карцинома шейки матки. G-3 с очагами лечебного патоморфоза II степени, инвазией в эндоцервикс и сосуды. 2. Наботовы кисты шейки матки. 3. Атрофичный эндометрит. 4. Яичники б/о. 5. Метастазов опухоли в лимфатических узлах не выявлено.

В послеоперационном периоде больная получила антибактериальную, общеукрепляющую, антикоагулянтную, кардиотропную, обезболивающую

терапии. После операции 15.11.2018 г. появились жалобы на выделение мочи из влагалища. При цистоскопии выявлен пузырьный влагалищный свищ.

Больная 26.11.2018 г. выписана из стационара в относительно удовлетворительном состоянии по шкале Карновского 80% и ECOG-ВОЗ – 2 балла.

Рекомендовано: Наблюдение онкогинеколога по месту жительства.

Таким образом, эффективные курсы НАПХТ позволяют провести радикальные оперативные вмешательства по предложенной нами методике.

Как составная часть комплексного лечения, особенно при опухолях больших размеров, а также в случае наличия признаков распространения злокачественного новообразования, неоадьювантная полихимиотерапия способствует снижению риска развития метастазов и улучшению результатов последующего хирургического вмешательства. Одним из достоверных свидетельств эффективности проводимой НАПХТ, несомненно, является степень лечебного патоморфоза местно-распространенного рака шейки матки, оцененная после проведенного лечения (рисунок 3.4).

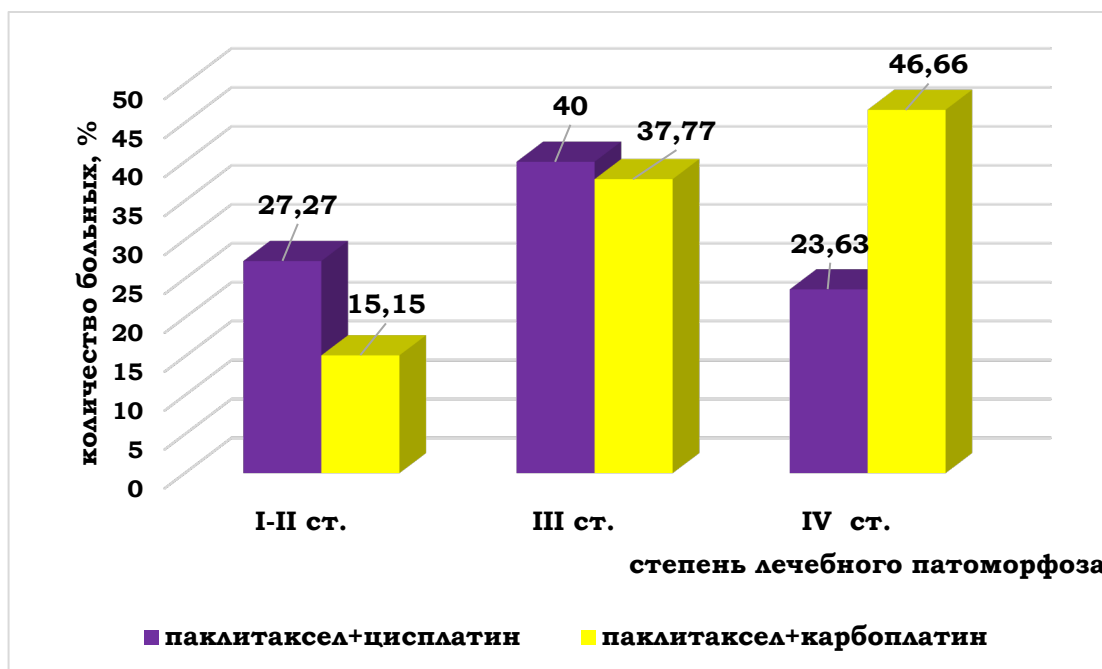


Рисунок 3.4. - Оценка степени лечебного патоморфоза у исследованных больных после лекарственной терапии

Было установлено, что в группе больных, получавших НАПХТ по схеме паклитаксел + цисплатин, имелись незначительные различия от таковых показателей в группе больных, получавших НАПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин: патоморфоз I-II степени был обнаружен у 27,27% и 15,55% пациенток, III степени – у 40,0% и 37,77% и IV степени – у 23,63% и 46,66% больных, соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дооперационная противоопухолевая лекарственная терапия позволяет достичь у большинства больных удовлетворительных ли хороших результатов, что обеспечивает условия для производства достаточно радикальных объемов оперативных вмешательств. Предложенный вариант комбинированного лечения негенерализованных форм рака шейки матки является основой для длительной клинической ремиссии болезни и улучшения качества жизни пациенток. Приводим клинический пример применения данного метода лечения у одной из наших пациенток.

Клинический пример. Пациентка Ю.К.Г., 19.01.1951 г. рождения (68 полных лет), проживает в г. Ташкент. Поступила 27.11.2019 года в стационар со следующим диагнозом:

Диагноз основной: Рак шейки матки. $T_{2b}N_xM_0$. II ст. II кл. гр. Состояние после 4 курса НАПХТ в условиях ТГФ РСНПМЦОиР. Состояние после операции: Расширенная экстирпация матки с придатками от 04.12.2019 г.
Осложнение: кровотечение.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения. Неполная блокада левой ножки пучка Гисса. Гипертоническая болезнь 3 ст., АГ - I, Риск - III. Ожирение III ст.

Жалобы: на кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы.

Anamnesis morbi. Считает себя больной с 31.05.19 г., когда впервые отметила вышеуказанные жалобы. Обратилась в РСНПМЦАиГ. Осмотрена

гинекологом. Выставлен диагноз: *Susp. C-r colli uteri. Контактное кровотечение.* Рекомендована консультация онкогинеколога.

Больная обратилась в ТГФ РСНПМЦОиР. Консультирована заведующим отделением онкогинекологии. Во время осмотра из опухоли взята ткань для патоморфологического исследования. На основании выявленных изменений выставлен **диагноз:** *Susp. C-r colli uteri T2bNxM0. II ст. II кл. гр.* Состояние после 1 курса НАПХТ в условиях ТГФ РСНПМЦОиР. **Осложнения:** кровотечение.

Больная консультирована одним из профессоров консультантов отделения, рекомендовано 4 курса ПХТ. После 4-го курса ПХТ повторно консультирована этим же профессором. Учитывая регресс опухоли, рекомендовано оперативное лечение. Больная госпитализирована в отделение онкогинекологии для дообследования и оперативного лечения.

Anamnesis vitae. Росла и развивалась в относительно удовлетворительных условиях, соответственно возрасту. Аллергию на лекарства отрицает. Черепно-мозговых травм не было. Наследственность не отягощена. Инфекционные болезни отрицает. Операций не перенесла. Из **сопутствующих заболеваний имелись:** ИБС. Стенокардия напряжения. Неполная блокада левой ножки пучка Гисса. Эссенциальная артериальная гипертензия III ст., Риск - III. Ожирение III ст.

Контакт с инфекционными пациентами не имела, за последние 6 месяцев за границу не выезжала.

Беременностей - 10, родов - 5, хирургическое прерывание беременности (абортов) - 5, выкидышей - 0. Наступление менопаузы в 53 года.

St. praesans: Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка сильно выражена, толщина складок в ряде местах достигает 15 см. Язык влажный, чистый. Аускультативно в легких выслушивается везикулярное дыхание. Сердечные

тоны приглушены, ритмичные. А/Д 140/80 мм рт. ст., пульс 82 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный. Костно-суставная система – без изменений. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный. Периферические и регионарные лимфатические узлы не увеличены и не пальпируются.

St. genitalis: Наружные половые органы развиты правильно, соответствуют возрасту, оволосение по женскому типу.

В зеркалах: слизистая влагалища чистая. На шейке матки распадающаяся опухоль диаметром 1,5×2,0 см, выделения кровянистые.

P.V.: тело матки с придатками нормальных размеров. Выделения кровянистые.

Маркеры вирусных гепатитов В и С, СПИД и сифилиса отрицательны от 06.06.2019 г. (иммуноферментный анализ).

Биопсия шейки матки: Гистологическое заключение №11339/19: Ороговевающая плоскоклеточная карцинома G-2.

Whole body от 28.08.2019 г. закл: МРТ признаки с-г шейки матки с прорастанием во влагалище. Метастатические поражения регионарных лимфатических узлов. Диффузный зоб. Хроническая обструктивная болезнь легких.

На УЗИ от 20.12.2019 г. Эхокартина состояния после операции, хронического колита, жирового гепатоза, в малом тазу жидкостей нет.

Общий анализ крови от 20.12.2019 г.: гемоглобин 86 г/л; цветной показатель 0,7; эритроциты $3,2 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$; время свертываемости крови 3 мин. 45с; СОЭ 17 мм/ч.

Биохимия крови: от 20.12.2019 г.: креатинин 6,6 мкмоль/л; мочевины 67,6 ммоль/л; глюкоза 6,3 ммоль/л; билирубин общий – 11,6 мкмоль/л; АЛТ 0,36 ммоль/л; АСТ 0,18 ммоль/л; общий белок 42,8 г/л.

Коулограмма от 20.12.2019 г.: фибриноген 2,88 г/л; тромботест IV ст. вр. реал - 1:54; гематокрит 19%.

Общий анализ мочи от 20.12.2019 г.: кол 80,0 мл; цвет – светло-желтый; прозрачность – прозрачный; относительная плотность 1010 мм/л; белок и глюкоза – отрицательны; эпителий 3-4 в поле зрения; лейкоциты 7-8 в поле зрения; соли – кристаллы мочевой кислоты.

Больная получила симптоматическую терапию. Консультирована терапевтом, осмотрена анестезиологом-реаниматологом. На основании жалоб, генитального статуса, гистологического анализа, данных клинко-биохимических и инструментальных методов исследования рекомендовано произвести оперативное вмешательство по жизненным показаниям, с крайне высоким риском возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, осложнений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в периоперационном периоде. Из-за сопутствующих заболеваний, утонченных изменений стенок сосудов, интераоперационно решено произвести оперативное вмешательство в объеме – **Расширенная экстирпация матки с придатками с левосторонней лимфодиссекцией.**

St. genitalis при выписке: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу.

В зеркалах: культя влагалища чистая, выделения светлые.

P.V.: в малом тазу инфильтративных изменений и образования нет.

Плановый гистологический анализ №15572/19 от 10.12.2019 г.
Заключение: 1. Плоскоклеточная карцинома шейки матки G-3 с лечебным патоморфозом IV степени. 2. Интраваскулярная инвазия опухоли. 3. Лимфатические узлы без метастазов. 4. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, переходный эндометрий, аденомиоз тела матки. 5. Придатки матки с возрастными изменениями. 6. Наботовы кисты и туннельные кластеры типа В шейки матки. 7. Левосторонняя паратубарная киста.

Больная выписана в относительно удовлетворительном состоянии по шкале Карновского 80% и ECOG-ВОЗ 2 балла.

Рекомендовано: наблюдение у онколога по месту жительства.

3.2. Нежелательные побочные эффекты дооперационной противоопухолевой терапии

Лечение злокачественных новообразований с использованием противоопухолевых лекарственных препаратов зачастую сопровождается осложнениями, что, в основном, зависит от агрессивности и доз цитостатиков, их токсичности и исходного общего состояния пациенток. В связи с этим, при проведении НАПХТ больные нуждаются в очень внимательном отношении, в частности, речь идет об индивидуальном подходе к выбору химиопрепаратов в зависимости от их токсического воздействия, а также подготовке больных с учетом сопутствующих заболеваний.

Изучение частоты гематологических осложнений у больных местно-распространенным раком шейки матки после проведения неоадьювантной полихимиотерапии показало, что чаще всего они выражались анемией различной степени тяжести (I степени – у 37; II степени – у 20; III степени – у 12). Тяжелая анемия наблюдалась у 4 пациенток после 3 курса НАПХТ по схеме паклитаксел+цисплатин либо паклитаксел+карбоплатин. Более чем у половины пациенток после 2 курса, независимо от схем НАПХТ, имела место анемия различной степени тяжести. Другие осложнения со стороны крови были выражены в виде нейтропении, тромбоцитопении, у 12% больных проявление этих осложнений явилось причиной прерывания лекарственной терапии и отказа от дальнейшего консервативного лечения, у них было отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Совместным решением консилиума этим больным рекомендовалось проведение лучевого лечения. Конечно, все это негативно влияло на уровень выживаемости и отрицательно сказывалось на качестве жизни пациенток.

У исследуемых нами больных (n=155) было выявлено 64 случая осложнений НАПХТ, мы не включили в это число случаи дискомфорта, отмеченные больными, которые носили транзиторный характер и проходили без лекарственного вмешательства.

Все токсические действия НАПХТ были умеренно выраженными, в пределах I-II баллов и только в 4 случаях лимитировали дальнейшее лечение. Наиболее выраженными среди них были диспепсия – у 48 (30,96%) больных; тошнота различной степени выраженности отмечалась: у 32 пациенток, из них у 12 (7,74%) больных они были транзиторными. Только в 7 (4,52%) случаях требовалось проведение симптоматической терапии. Одним из осложнений НАПХТ являлся стоматит, который проявлялся в виде неприятных ощущений в полости рта и покраснении слизистых оболочек полости рта у 28 (18,06%) пациенток, у 5 из них имелись изъязвления слизистой оболочки полости рта, по поводу чего они получали местное лечение.

Анорексию различной степени выраженности отмечали 23 пациентки из 155 больных, она появлялась в начале терапии, но хорошо купировалась симптоматической терапией.

У некоторых больных имело место снижение уровня гемоглобина: у 16 (10,32%) пациенток этот показатель был ниже 90 г/л, у 8 (5,16%) – ниже 70 г/л. Проводимое у этих больных лечение включало препараты железа, комплекс витаминов, по строгим показаниям - переливание крови.

Снижение уровня лейкоцитов до $3-3,9 \times 10^9$ было отмечено у 5 (3,22%) больных. Эти пациентки получали гемостимулирующую терапию, которая включала комплекс поливитаминов, стимуляторы лейкопоэза, кортикостероиды.

Следует отметить, что у некоторых пациенток явления анемии и лейкопении купировались самостоятельно к 15-20 дню после завершения курса НАПХТ.

Кожные осложнения у 8 (5,16%) больных в процессе лечения проявились гиперпигментацией; в 9 (5,81%) случаях отмечена эритема на коже туловища на 4-5 сутки после введения химиопрепаратов. Необходимо отметить, что кожная токсичность в виде крапивницы наблюдается при проведении второго или третьего курсов терапии. Этим больным назначают

антигистаминные препараты (супрастин, димедрол) и низкие дозы кортикостероидов. 12 (7,74%) больных предъявляли жалобы на интенсивные головные боли, вялость, снижение тактильной чувствительности, симптомы периферических нейропатий – все эти осложнения мы классифицировали как нейротоксичность.

Очень редко, у 4 больных, имелись жалобы на умеренные боли в поясничной области, отечность, повышение АД; токсические нефрологические осложнения носили нестойкий характер и купировались после назначения изотонических растворов, кортикостероидов и гипотензивной терапии.

Кратковременные повышения показателей трансаминов сыворотки крови не требовали назначения специальной медикаментозной терапии и носили транзиторный характер.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что у больных местно-распространенным раком шейки матки при проведении неoadъювантной полихимиотерапии с использованием цисплатина и карбоплатина, как базовых препаратов, наиболее частыми осложнениями были диспепсические, гематологические и изменения со стороны кожи и ее придатков. Проведение адекватной и своевременной симптоматической терапии позволяло купировать их и продолжать противоопухолевую терапию без перерыва.

Резюмируя полученные результаты, следует отметить, что проведение 3-4 курсов дооперационной лекарственной противоопухолевой терапии позволило произвести хирургические вмешательства у 67% пациенток, ранее не подлежащих комбинированному лечению. Больным были произведены оперативные вмешательства по предложенной и апробированной нами методике комбинированного лечения рака шейки матки и его осложненных форм (Патент №FAP 01612 от 17.01.2020 г.). В связи с этим, данную схему дооперационной лекарственной терапии можно рекомендовать для широкого

применения в условиях клиник с целью достижения удовлетворительного качества жизни больных негенерализованным раком шейки матки.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают значимую роль противоопухолевой лекарственной терапии, способствующей проведению комплексного и комбинированного лечения негенерализованного рака шейки матки, обеспечению длительной ремиссии болезни.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

4.1. Значимость применения хирургического лечения у больных местно-распространенным раком шейки матки

Современные достижения клинической онкологии позволяют достичь хороших результатов лечения многих локализаций злокачественных новообразований репродуктивных органов. Так, совершенствование хирургической методологии, обеспечивающее радикальность вмешательства с последующим применением химиолучевой терапии, дает хорошие результаты. При этом, доля хирургического метода значительна, она обеспечивает профилактику рецидивов и метастазов в ближайшие сроки после лечения, улучшая качество жизни больных. Такие подходы к лечению рака шейки матки требуют использования высокотехнологичных методик химиотерапии в неоадьювантном и адьювантном режимах, направленных на повышение противоопухолевого эффекта. Однозначно, в таких случаях необходимо использовать комплексный подход к лечению рака шейки матки.

Хирургия, как один из ведущих методов, является методом выбора при лечении негенерализованных форм рака шейки матки, как в плане комплексной терапии, так и в комбинации с другими методами. Специалисты разработали различные модификации хирургического лечения рака шейки матки, предлагаются многочисленные пути их оптимизации. И все же наибольшей популярностью в настоящее время пользуется операция Вертгейма, предложенная более 100 лет назад. Следует отметить, что традиционные методы, предложенные за эти годы, не лишены недостатков в плане радикализма их выполнения.

Успехи хирургического лечения местно-распространенного рака шейки матки, бесспорно, зависят не только от подготовки самих хирургов, выполняющих большие объемы оперативных вмешательств с соблюдением принципов выполнения их у онкологических пациенток, но и от

оснащенности специализированного учреждения. К величайшему сожалению, хирургическим лечением рака шейки матки начали заниматься сотрудники неспециализированных клиник, не обращая внимания на особенности клинического течения болезни. Надо отметить, что после неадекватных хирургических вмешательств больные погибают в первые годы от рецидивов и метастазов болезни. Среди хирургов до настоящего времени нет единых стандартов методологий оперативных вмешательств на различных стадиях рака шейки матки. Следует подчеркнуть, что Средняя Азия относится к регионам с высокой рождаемостью. В условиях недостаточных ресурсов многодетность особым образом влияет на здоровье женщин. Многие из них имеют противопоказания к хирургическому лечению ввиду наличия сопутствующих патологий.

Пациентки, не всегда имеют возможность получить помощь узких специалистов по причине отдаленности населенных пунктов от специализированных лечебных учреждений, в основном, обращаются к онкологам в поздних стадиях заболевания.

Принято, что на ранних стадиях развития рака шейки матки лечение начинается с хирургического вмешательства, либо с лучевого воздействия на опухоль [10, 25, 34], это обусловлено локальным развитием опухоли в пределах только шейки матки и отсутствием метастазов.

В тех случаях, когда у больных имеется неглубокое прорастание в строму и опухоль имеет горизонтальное распространение (I_{a1}), возникает необходимость в выполнении радикальной гистерэктомии, а при изменении глубины поражения структур (I_{a2} , I_b и др.) – простой гистерэктомии или радикальной трахелэктомии. Немаловажным обстоятельством является проблема выбора тазовой лимфаденэктомии при выполнении перечисленных выше операций.

В качестве радикальной операции у больных ранними стадиями рака шейки матки рассматривается лапароскопическая радикальная влагалищная гистерэктомия [155], так как частота возникновения рецидивов и метастазов

после операции не отличается от таковой при выполнении традиционных методов вмешательства. Но необходимо подчеркнуть, что лапароскопическая трахелэктомия является методом выбора, когда пациентка намерена сохранить фертильность.

Вместе с тем, онкологи имеют много противоречивых мнений о хирургическом лечении местно-распространенных и генерализованных форм РШМ. При этом, некоторые клиницисты лечение на первом этапе начинают с использования цитостатиков, либо комбинируют химио- и лучевую терапию. У больных местно-распространенным РШМ, как возможная альтернатива лечения, может быть применена НАПХТ с последующим радикально выполненным хирургическим лечением. Упомянутая проблема нуждается в тщательном анализе и внимательном изучении на значительном клиническом материале, и только после этого методику можно с уверенностью рекомендовать широкому кругу специалистов. Женщины из этой группы больных в послеоперационном периоде нуждаются в проведении адъювантных методов противоопухолевой терапии, поскольку такой комплексный подход значительно улучшает онкологические результаты лечения. В случаях развития рецидивов и метастазов, выбор лечения зависит от локализации опухоли и ее распространения [7].

Следует отметить, что у женщин молодого возраста в ранних стадиях рака шейки матки (Tis) используется радиохирургическая конизация с целью сохранения фертильности. Этот подход также вызывает много дискуссий из-за отсутствия большого опыта исследователей.

4.2. Оптимизированная методика хирургического вмешательства - расширенной экстирпации матки с придатками с адекватной диссекцией зон возможного метастазирования

Учитывая вышеизложенное, на основании многолетнего опыта хирургического лечения различных стадий рака шейки матки, нами предложена оптимизированная методика вмешательств при местно-

распространённых формах болезни - расширенная экстирпация матки с придатками с адекватной диссекцией зон возможного метастазирования. Настоящая методика запатентована (Патент № FAP 01612 от 17.01.2020 г.) Агентством по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан. Мы провели сравнительное изучение результатов лечения 155 больных местно-распространенным раком шейки матки, из них 110 пациенток получили комбинированное лечение по схеме НАПХТ + хирургическое вмешательство по запатентованной методике. Ниже приводим принципиальную методологию предложенного нами хирургического вмешательства.

У исследованных нами пациенток хирургическое лечение включало расширенную экстирпацию матки по Вертгейму-Мейигсу (III тип), что заключается в полном удалении кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Согласно принятой методики, мочеточники мобилизуются до места впадения в мочевой пузырь, а маточные сосуды пересекаются у места их отхождения от внутренних подвздошных сосудов. При этом лимфодиссекция при операции Вертгейма-Мейигса заключается в иссечении пораженных лимфатических узлов. Основной задачей разработанного нами метода хирургического лечения является тотальное иссечение тазовой клетчатки, парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами у всех больных с Па–IIIb стадиями РШМ.

Критерием резектабельности считали достижение опухолью регрессии более 50%, отсутствие инфильтрации в параметрий и уменьшение парааортальных лимфатических узлов до 1 см в процессе НАПХТ. Далее пациентки в основном получили хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками по запатентованному нами методу.

Приводим основные этапы хирургического лечения:

Рассекая брюшину под круглой связкой матки, выполняется её мобилизация на всём протяжении. Далее выполняется иссечение клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами по ходу круглой связки матки, где нижней границей диссекции является нижняя надчревная артерия. Круглая связка матки пересекается и лигируется. Острым путем рассекаются поддерживающая связка яичника и широкая связка матки для доступа к забрюшинному пространству. Далее производится поэтапная диссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхности подвздошных артерий и вен (рисунок 4.1). Воронко-тазовая связка яичника мобилизуется на всём протяжении, пересекается и лигируется.

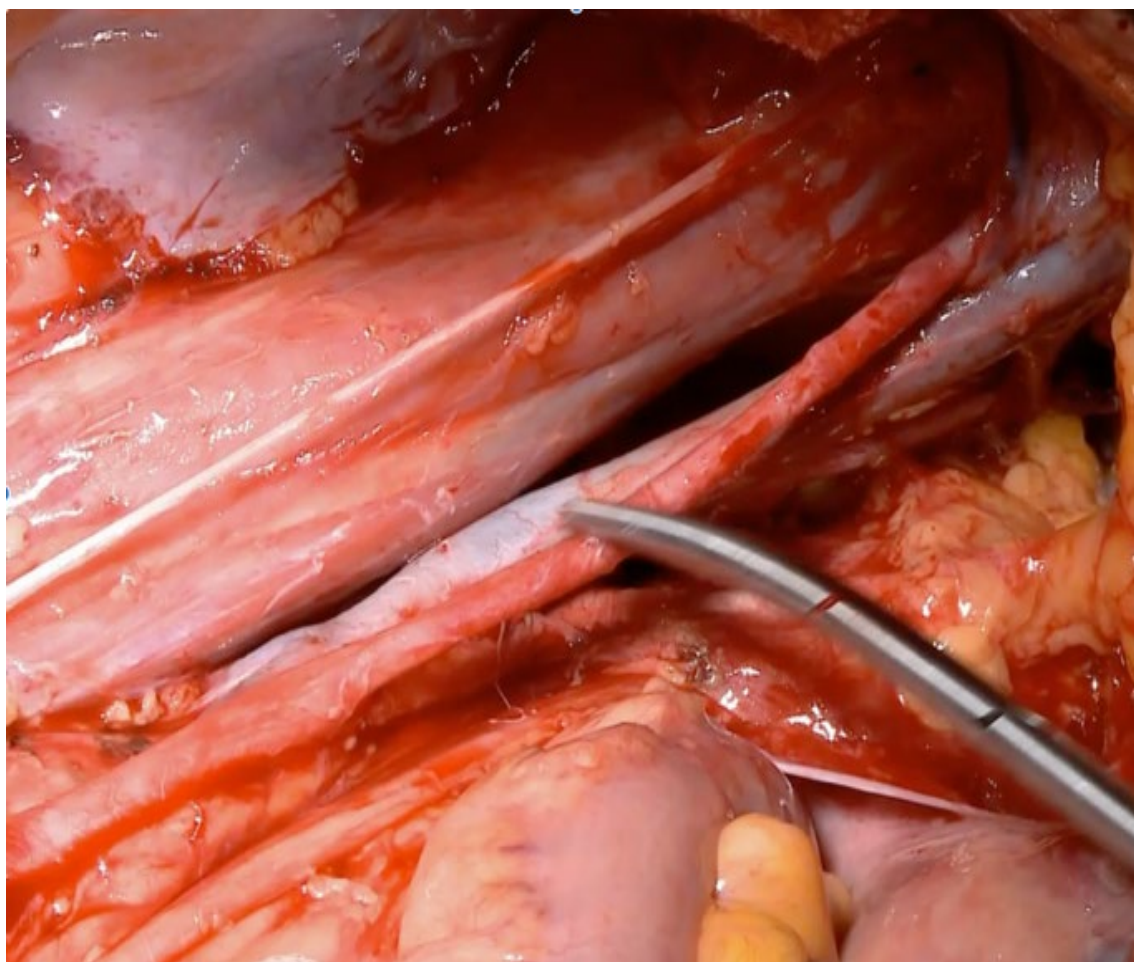


Рисунок 4.1. - Диссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхности подвздошных сосудов слева

Далее приступаем к выполнению диссекции поясничной, парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (рисунок 4.2), при этом обнажаются левая подвздошная артерия, нижняя брыжеечная артерия, левый мочеточник, большая поясничная мышца, левая почечная вена.

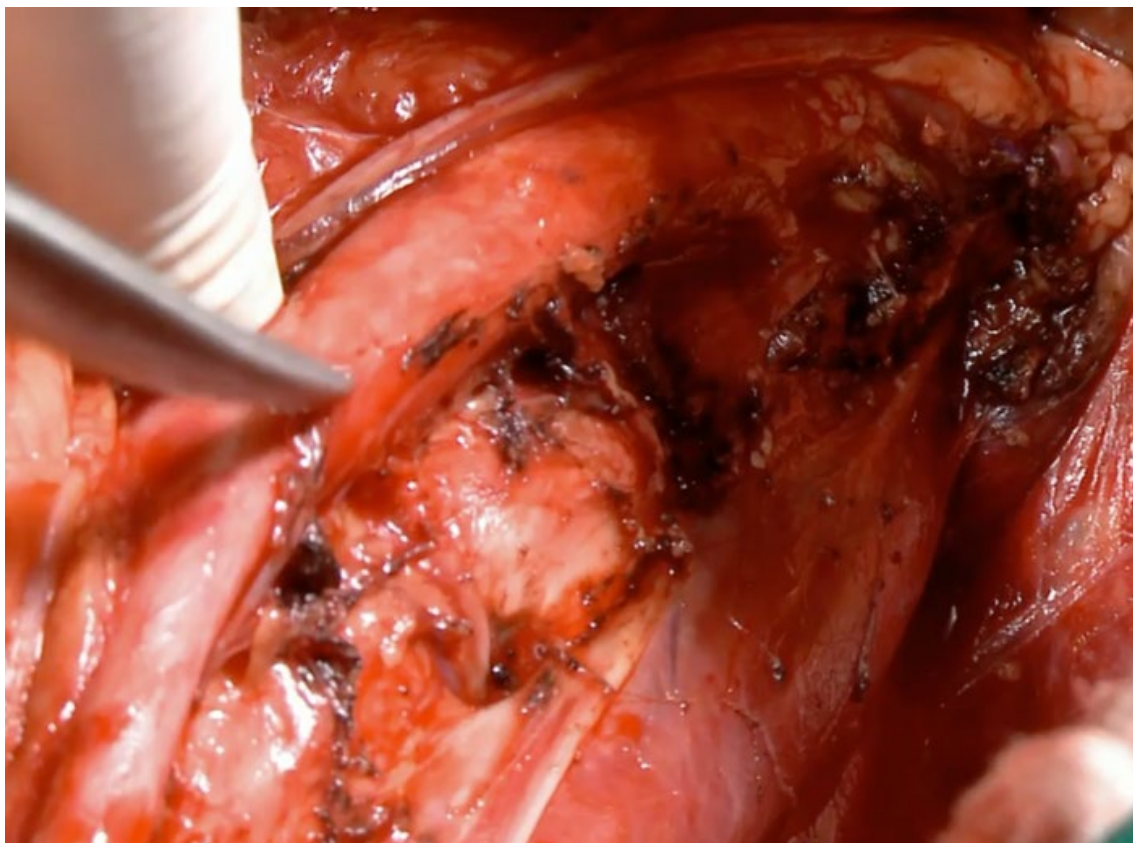


Рисунок 4.2. - Вид после парааортальной диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами слева

Острым путём выполняем лимфодиссекцию клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами по ходу внутренней подвздошной артерии и вены. Выполняем диссекцию в области запирающей ямки, латерально-крестцовой, окологреческой, паравагинальной, верхней и нижней ягодичной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (рисунок 4.3).

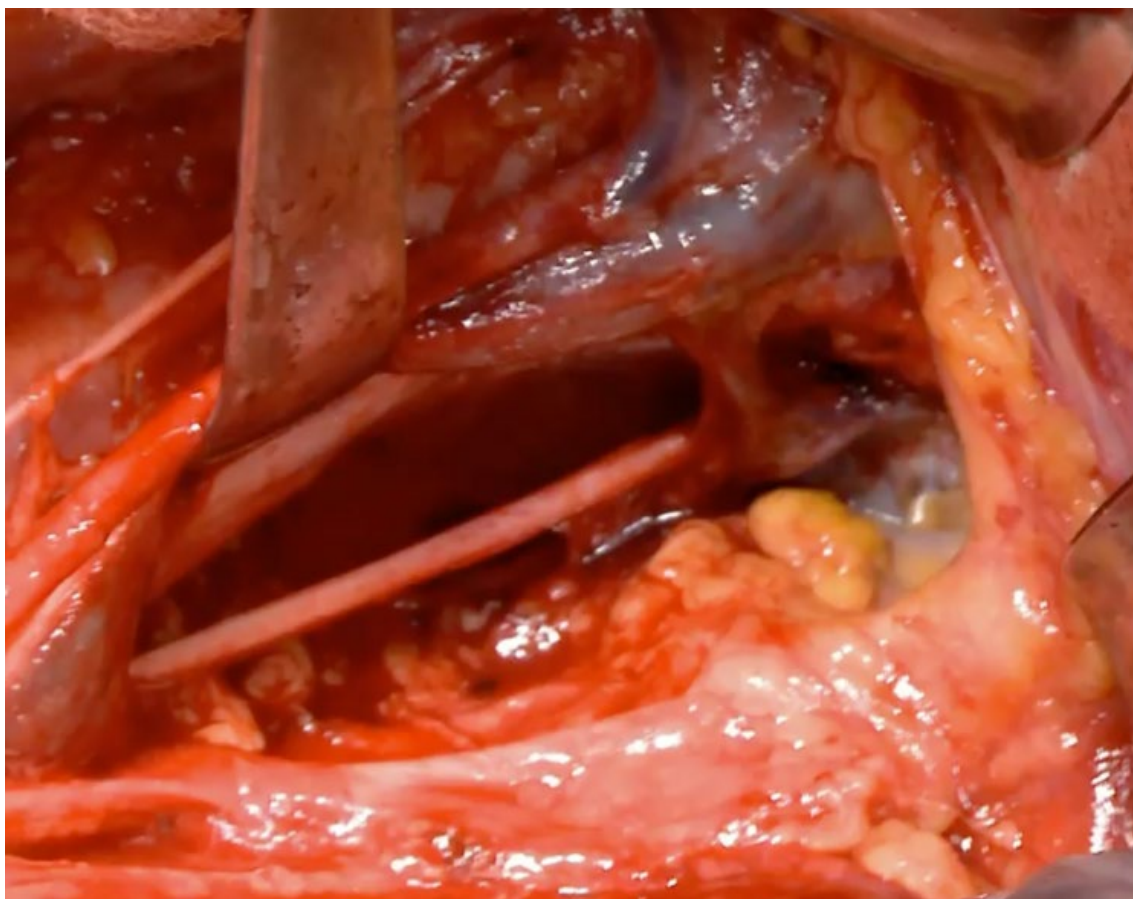


Рисунок 4.3. - Вид после диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами запирающей ямки слева

Кардинальная связка непосредственно у стенок таза коагулируется и пересекается. Маточная артерия у места отхождения от внутренней подвздошной артерии пересекается и лигируется. После чего выполняем дальнейшую мобилизацию мочеточника до места впадения в мочевой пузырь с одновременным иссечением окружающей клетчатки. Острым путем рассекаем брюшину по пузырно-маточной складке и выполняем отсепаровку мочевого пузыря до нижней трети влагалища. Матку отводим к лону, рассекаем задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепаровываем переднюю стенку прямой кишки. При этом хорошо визуализируется параректальное пространство, которое с латеральных сторон ограничено крестцово-маточными связками. Затем выполняем аналогичный объем диссекции справа. Отличительной особенностью при этом является диссекция поясничной и паракавальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами, покрывающей общую

подвздошную и нижнюю полую вены. По завершению этапа диссекции справа и слева накладываем швы на боковые стенки нижней трети влагалища для окончательного гемостаза из ветвей влагалищной артерии. Выполняем экстирпацию матки с придатками на границе средней и нижней трети влагалища. Перитонизацию культи влагалища осуществляем с использованием заднего листка широкой маточной связки и брюшины мочевого пузыря. Средняя продолжительность операции составила 168 ± 30 минут, длительность госпитализации - $10 \pm 1,5$ суток.

Клинический пример: Пациентка С.М. 1956 г. рождения. Поступила 28.04.2020 г. Со следующим диагнозом:

Основной: Рак шейки матки T2bN0M0. II ст. II кл. гр. Состояние после 3 курсов НАПХТ и операции - расширенной экстирпации матки с придатками по типу Вертгейма от 06.05.2020 г.

Осложнения: Геморрагический синдром.

Сопутствующие заболевания: ГБ II ст., АГ 2, Риск 2.

Дата операция: 06.05.2023 г.

Начало операции - 10 ч. 05 мин. Завершение операции - 12 ч. 20 мин.

Дата выписки: 17.05.2020 г.

Хирургические вмешательства произведены нами на различных этапах НАПХТ в зависимости от эффективности лечения после 2-3 курса, в среднем в сроки 45-50 дней после начала НАПХТ (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Сроки проведения оперативных вмешательств у больных МРРШМ после НАПХТ

НАПХТ (курс терапии)	Режим НАПХТ			
	паклитаксел + цисплатин		паклитаксел + карбоплатин	
	абс.	%	абс.	%
После 2 курса	74	47,7		
После 3 курса	3	1,9	78	50,4
Всего	77		78	

Как видно, у 47,7% пациенток расширенная экстирпация матки с придатками производилась после второго курса НАПХТ, где базовыми химиопрепаратами были паклитаксел и карбоплатин. При режиме НАПХТ по схеме паклитаксел и цисплатин после 3 курсов у 3 (1,98) пациенток и по схеме паклитаксел с карбоплатином у 78 (50,4%) больных удалось произвести радикальное хирургическое лечение. Вероятно, более эффективной является первая схема, которая в короткие сроки обеспечивает возможность проведения этапа хирургического лечения.

В связи с тем, что в условиях Центральной Азии больные довольно поздно обращаются к онкологам, представляют интерес сроки проведения оперативных вмешательств у больных МРРШМ после установления диагноза (рисунок 4.4): 16 (10,32%) больных были прооперированы через два месяца после установления диагноза МРРШМ. В сроки до трёх месяцев после установления диагноза МРРШМ прооперировано 54 (34,84%) больных. У 68 (43,87%) пациенток от момента установления диагноза до операции прошло пять месяцев, а у 17 (10,97%) больных - от 7 до 9 месяцев.

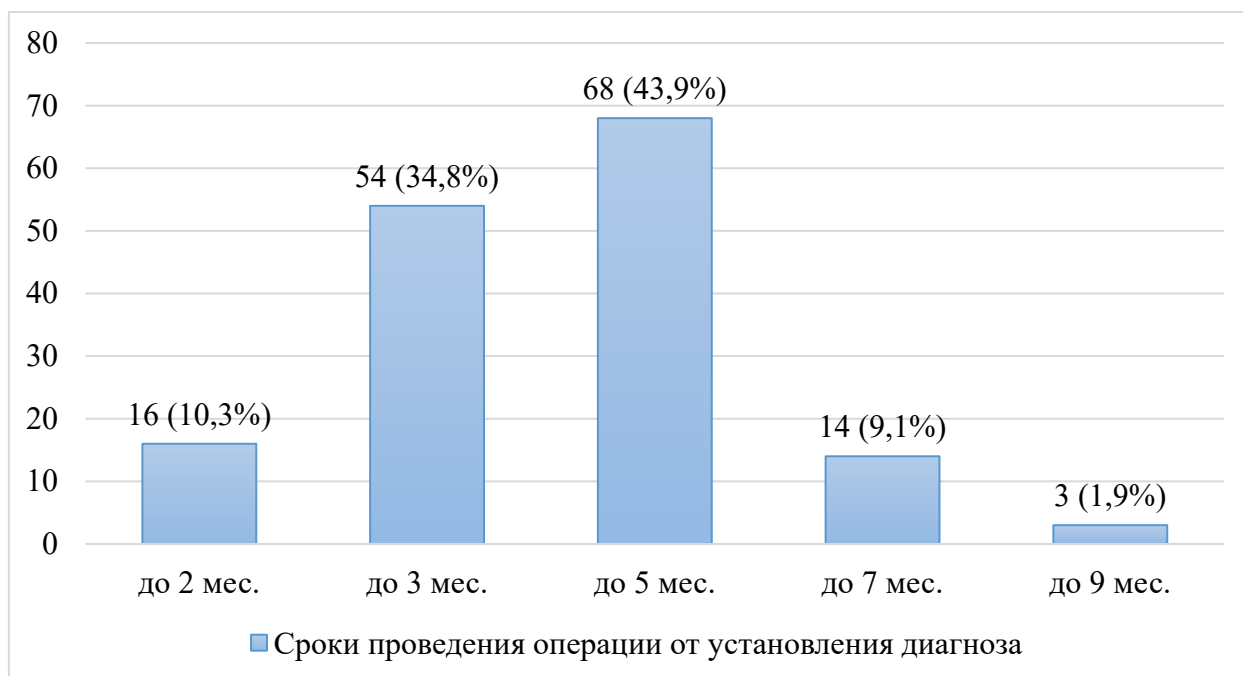


Рисунок 4.4. - Сроки проведения оперативных вмешательств у больных МРРШМ после установления диагноза МРРШМ

Данные диаграммы свидетельствует о том, что большинство пациенток – 138 (89,0%) - подвергались оперативному лечению в сроки до 5 месяцев после установления диагноза.

Общеизвестно, что осложнения оперативных вмешательств в основном зависят от объема операции, состояния больных, адекватности хирургических методов, а также квалификации оперирующей бригады специалистов. Интраоперационные осложнения были редкими и состояли из: повреждения мочеточников в 3 (1,9%) случаях, повреждения сосудов у 2 (1,29%) больных, повреждения нервных стволов у 2 (1,29%) больных, и у одной больной имелось повреждение почечной вены (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Интраоперационные осложнения у больных МРРШМ.

Характер осложнения	Количество больных	
	абс.	%
Повреждение мочеточников	3	1,9
Повреждение сосудов (артерий, вен)	2	1,29
Повреждение нервных стволов	2	1,29
Повреждение почечной вены	1	0,65
Кровотечения интраоперационные	7	4,52
Повреждения тонкого кишечника	1	0,65

Интраоперационное кровотечение наблюдалось у 7 (4,52%) больных при выполнении лимфодиссекции из-за случайного повреждения сосудов второго и третьего порядка. Повреждение тонкого кишечника (десерозирование) у одной пациентки было восстановлено по ходу вмешательства путем наложения серо-серозных швов атравматической иглой и викриловой ниткой.

Ранние послеоперационные осложнения у больных МРРШМ встречались в первые 2-15 суток (таблица 4.3) в виде гиповолемии (у 4 больных - 2,58%), болевого синдрома на нижних конечностях (у 5 больных – 3,23%), тромбоза сосудов нижних конечностей (у 1 больной – 0,6%), развития лимфокист (у 20 больных – 12,9%), эвентерации (у 3 больных – 1,94%), нагноения ран передней брюшной стенки (у 2 больных – 1,29%).

Таблица 4.3. - Ранние послеоперационные осложнения у больных МРРШМ.

Осложнения	Количество больных	
	абс.	%
Выраженная послеоперационная гиповолемия	4	2,58
Болевой синдром в нижних конечностях (из-за ятрогенного повреждения нервов)	5	3,23
Тромбоз сосудов нижних конечностей	1	0,6
Развитие лимфокист	20	12,9
Эвентерация	3	1,94
Нагноение ран передней брюшной стенки	2	1,29
Всего	35	22,6

Более проблематичными являлись поздние послеоперационные осложнения, прослеженные у 110 больных (таблица 4.4) в виде: недержания мочи (у 78 пациенток – 70,91%), некроза задней стенки мочевого пузыря (у 3 больных – 2,73%), некроза дистального отдела мочеточника (у 5 больных – 4,55%), стриктуры мочеточников (у 6 больных – 5,45%), атонии мочевого пузыря (у 5 больных – 4,55%), пузырно-влагалищного свища (у 7 больных – 6,36%), аррозивного кровотечения (у 2 больных – 1,82%), нагноения лимфокист (у 4 больных – 3,64%), и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (у 2 пациенток - 1,82%).

Таблица 4.4. - Поздние послеоперационные осложнения у больных МРРШМ (n=110)

Осложнения	Количество больных	
	абс.	%
Недержание мочи	78	70,91
Некроз задней стенки мочевого пузыря	3	2,73
Некроз дистального отдела мочеточника	5	4,55
Стриктура мочеточников	6	5,45
Атония мочевого пузыря	5	4,55
Пузырно-влагалищный свищ	7	6,36
Аррозивное кровотечение	2	1,82
Нагноение лимфокист	4	3,64
Запоры	6	5,45
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2	1,82

Все осложнения, отраженные в таблице 4.4, были вылечены в раннем послеоперационном периоде с помощью консервативных методов, однако повлияли на выбор дальнейшей тактики противоопухолевого лечения. Удалённые операционные материалы были направлены на морфологическое исследование с целью сравнительной оценки с данными биопсии в дооперационном периоде (таблица 4.5).

Представленные данные подтверждают незначительные расхождения в результатах морфологических исследований до и после операции. При этом, основную группу составили больные с плоскоклеточной неороговевающей карциномой и аденокарциномой. Разница допущенных несоответствий в определении морфологических разновидностей опухолей не повлияла на выработку дальнейшей тактики лечения больных.

Таблица 4.5. - Результаты морфологического исследования биоптатов до операции и послеоперационного материала

Морфологические формы опухоли	Материалы для морфологического исследования	
	биоптат до операции	послеоперационный материал
Плоскоклеточный рак		
Плоскоклеточный ороговевающий рак	18	
Плоскоклеточный неороговевающий рак	101	139
Аденокарцинома	12	16
Низкодифференцированный рак	17	
Эпидермоидный рак	7	

Одним из важных критериев оценки эффективности НАПХТ является степень лечебного патоморфоза опухоли на операционном материале больных местно-распространенным раком шейки матки. В современной практике, патоморфологи наиболее часто используют классификации по Лушникову Е.Ф. и по Miller I.D., Payne S. [44, 69].

Классификация степени лечебного патоморфоза по Лушникову Е.Ф.:

I (слабая) – дистрофия отдельных клеток;

II (умеренная) – очаги некроза + дистрофия клеток;

III (выраженная) – поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки;

IV (резко выраженная, полная) - тотальный некроз.

Классификация по Miller I.D., Payne S. (1999, 2001) была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли.

Классификация степени лечебного патоморфоза по Miller I.D., Payne S.:

1 степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа;

2 степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой;

3 степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90 % клеточных потерь;

4 степень – выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток, определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток;

5 степень (pCR) – нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Мы проследили степень лечебного патоморфоза у 112 прооперированных больных: у 5 (4,54%) больных, имеющих плоскоклеточный ороговевающий рак, установлен патоморфоз I-II степени; патоморфоз I-II ст. обнаружен у 5 (4,54%) больных плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки; у 11 (10,04%) больных низкодифференцированным раком; и у 6 (5,45%) больных аденокарциномой (рисунок 4.5).

Патоморфоз III степени установлен у 12 (10,10%) больных, имеющих плоскоклеточный ороговевающий рак, у 18 (16,3%) больных плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки; у 5 (4,54%) больных аденокарциномой и у 3 (2,72%) больных низкодифференцированным раком.

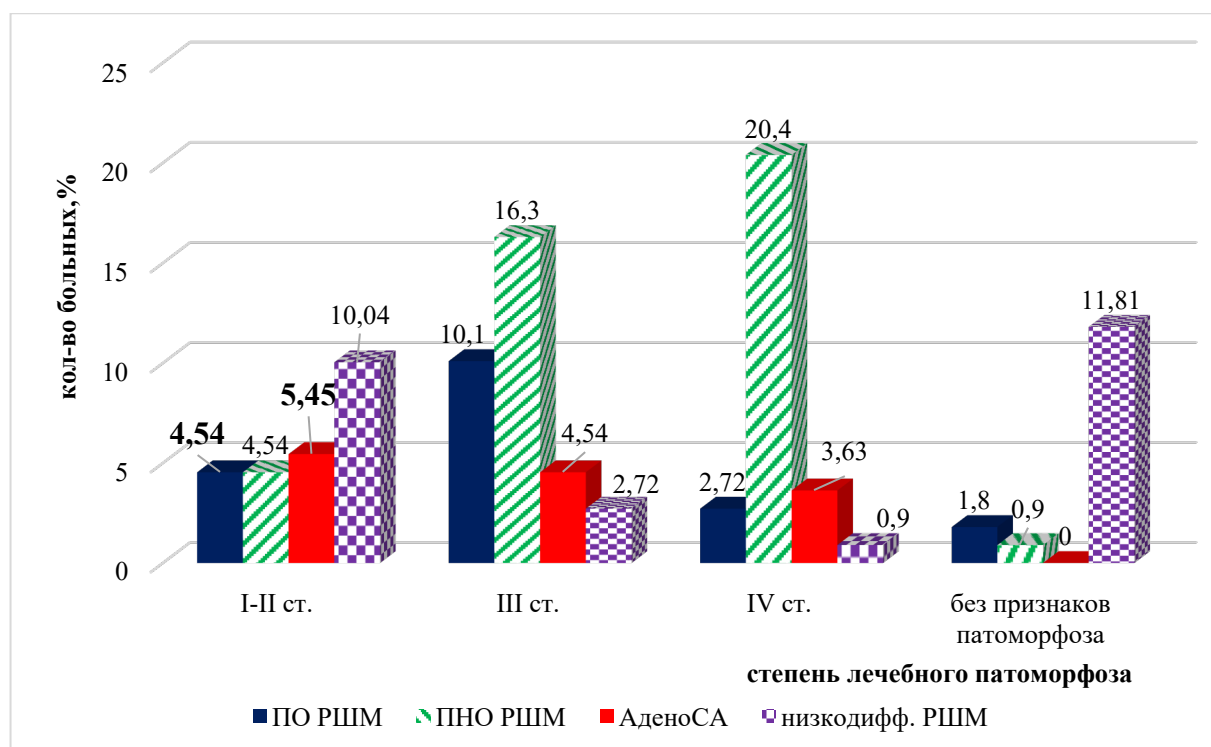


Рисунок 4.5. - Оценка степени лечебного патоморфоза первичной опухоли и операционного материала у больных МРРШМ

Примечание: ПО РШМ – плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки; ПНО РШМ - плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки; аденоСА – аденокарцинома; низкодифф. РШМ - низкодифференцированный рак шейки матки

Значительную группу составили пациентки, у которых обнаружен патоморфоз IV степени: у 2 (1,8%) больных плоскоклеточным ороговевающим раком, у 23 (20,40%) пациенток с плоскоклеточным неороговевающим раком, у 4 больных аденокарциномой и у 1 (0,9%) больной низкодифференцированным раком.

После произведенного хирургического вмешательства все пациентки находились под обязательным диспансерным наблюдением у онкологов. В ходе динамического наблюдения у больных, находящихся в стадии клинической ремиссии, в различных сроках в зависимости от морфологического строения РШМ обнаружены рецидивы: в первые 4 месяца рецидивы опухоли появились у 2 (1,8%) больных, через 5 месяцев - у 11 (10%), через 6 месяцев - у 12 (10,9%), через 7 месяцев - у 11 (10%) пациенток. Таким образом, у 36 (32,14%) больных, из 112 оперированных нами,

развивались рецидивы в сроках от 4 до 7 месяцев после произведенной операции. В дальнейшем эти больные получали комплексную терапию, либо переводились на паллиативное лечение.

Клинический пример. Пациентка М.К., 58 лет. **Диагноз: C-r colli uteri T3N0M0.** Состояние после 4 курсов НАПХТ. Состояние после операции «Расширенная экстирпация матки с придатками по типу Вертгейма» от 14.10.2020 г. в условиях ТГФ РСНПМЦОиР.

Спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства при контрольном УЗ исследовании выявлен рецидив заболевания - имеется новообразование в области задней стенки мочевого пузыря. Пациентка получила 2 курса паллиативной химиотерапии и направлена на лучевую терапию.

Резюмируя вышеприведённое, следует констатировать, что комбинированное лечение с применением предложенной нами модели хирургического лечения местно-распространённых и осложнённых форм рак шейки матки является эффективным и безопасным. Интраоперационные и послеоперационные осложнения купируются назначением адекватных и доступных мероприятий симптоматической терапии. С целью обеспечения радикальности хирургического этапа лечения необходимо применение неоадьювантной ПХТ на первом этапе. Критериями резектабельности являются отсутствие прогрессирования опухолевого процесса, уменьшение размеров метастатических лимфоузлов, стабилизация болезни в период проведения лекарственной терапии.

ГЛАВА 5. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В 2022 году в Республике Узбекистан закончили специализированное лечение 1016 больных раком шейки матки без учета стадийности свидетельствует главный онколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан М.Н. Тиллашайхов [71], из них комбинированное лечение получили 45,8%, комплексное – 29,1% пациенток. К 2022 г. абсолютное число впервые выявленных больных раком шейки матки составило 1851, т.е. 10,3 на 100 тыс. населения. На учете по республике находилось 9981 больных, из них 23,1% страдали местно-распространенным раком шейки матки, более половины (53,4%) из которых имели T₂N₁M₀ стадию болезни. Одногодичная летальность по причине рака составила 9,2% от общего числа больных, состоящих на учете. Анализ результатов лечения больных, страдающих раком шейки матки, включенных в наше исследование, указывает на то, что показатели выживаемости при местном распространении опухолевого процесса в соседние анатомические структуры значительно ухудшаются. Оказалось, что у большинства пациенток с негенерализованными формами рака шейки матки, несмотря на применение современной противоопухолевой терапии в ближайшие сроки реализуются рецидивы и метастазы. Так, при использовании комбинированного лечения, даже при IV стадии, в режиме радикальная операция + лучевое лечение 5-летняя выживаемость достигает 72-87%, а наличие у больных местного распространения опухоли снижает показатели 5-летней выживаемости до 46-52%.

Из 155 леченых нами больных показатели выживаемости прослежены у 11 больных из основной группы, получивших НАПХТ + хирургическое лечение по предложенной нами модели, и у 40 больных контрольной группы, последние не подвергались хирургическому лечению.

Значение формы роста, морфологической структуры и стадийности рака шейки матки при анализе выживаемости больных доказано многими исследованиями. Анализ выживаемости исследованных нами больных показал, что чаще всего они имели смешанную форму роста опухоли – 44,87% в основной группе и 30,0% - в контрольной. В основной группе 7 (8,97%) больных, а в контрольной 15 (37,5%) имели язвенно-инфильтративную форму роста опухоли. Эндо- и экзофитные опухоли имели место у 36 (46,15%) больных основной и у 13 (32,5%) контрольной группы (рисунок 5.1).

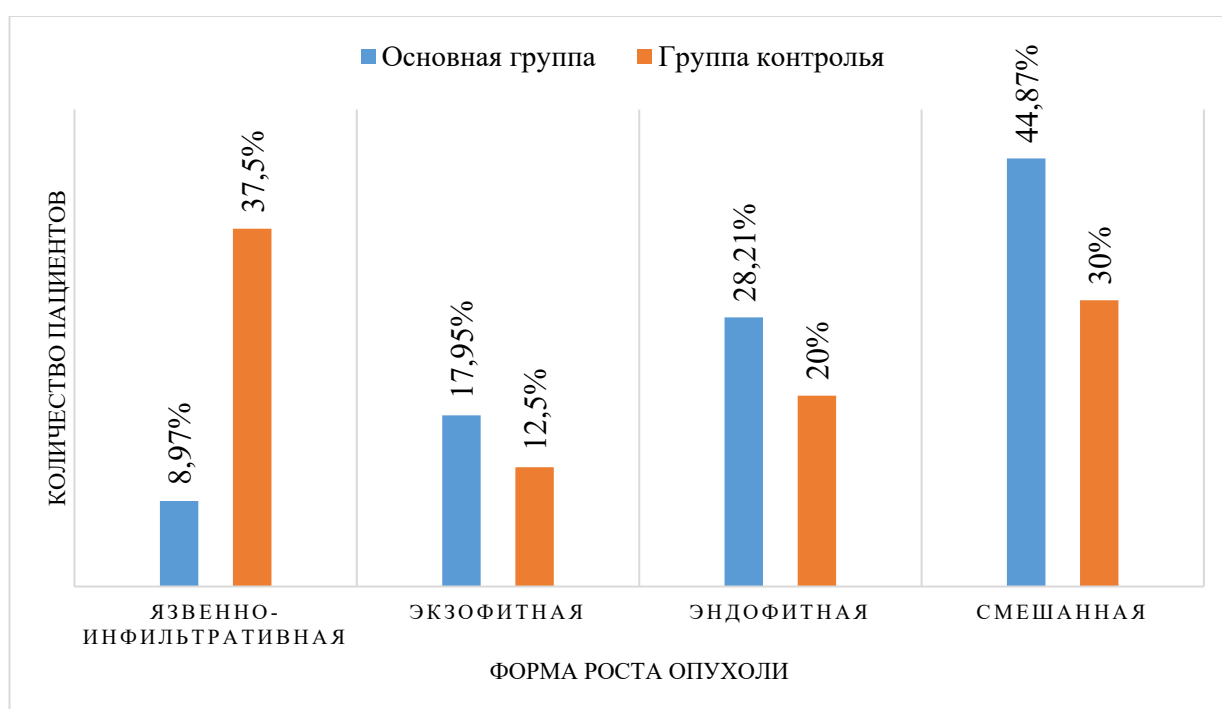


Рисунок 5.1. - Общая выживаемость исследованных больных РШМ в зависимости от формы роста опухоли

При изучении влияния морфологической структуры местно-распространенного рака шейки матки на продолжительность жизни больных после комбинированного лечения в основной и контрольной группах мы выяснили, что лучшие результаты комбинированной терапии в обеих группах достигались при плоскоклеточной неороговевающей карциноме (ПНОК) 61,53% и 45,7% соответственно (рисунок 5.2). Удовлетворительными являются показатели 5-летней выживаемости у

больных плоскоклеточной ороговевающей карциномой (ПОК) - 33,33% и 35,0% соответственно в основной и контрольной группах. Больные с другими морфологическими строениями рака шейки матки были представлены незначительным количеством.

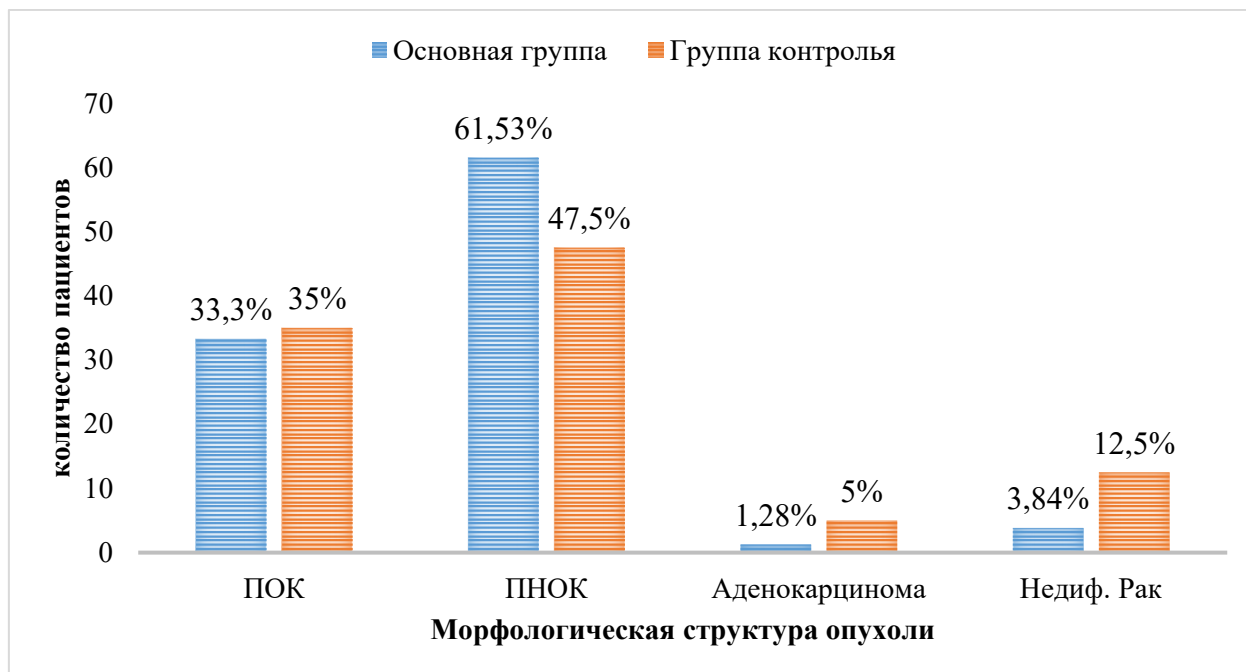


Рисунок 5.2. - Показатели пятилетней выживаемости больных МРРШМ в зависимости от морфологической принадлежности опухоли

Весомую долю пациенток, живущих 5 и более лет после комбинированной терапии составляют больные плоскоклеточным раком шейки матки как в основной (94,8%), так и в контрольной (82,5%) группах. При этом распространенность опухолевого процесса коррелирует с показателями 5-летней выживаемости больных негенерализованным раком шейки матки.

Данные таблицы 5.1 свидетельствуют, что из 17 пациенток, имеющих T2 (II) стадию 15 (88,23%) живут более 5 лет без рецидивов и метастазов. Показатели выживаемости в контрольной группе значительно ниже, при T2a стадии – 90,94% и 50,0% соответственно; при T2b стадии – 78,5 и 60,0%; при T3 стадии – 60,6 и 28,57%; при T3a стадии – 62,5 и 12,5% соответственно. Далее показатели прогрессивно снижались в контрольной группе больных.

Таблица 5.1. - Показатели общей выживаемости больных в зависимости от стадии болезни

Стадия опухолевого процесса		Общая выживаемость, абс., %					
		1 год		3 года		5 лет	
Основная группа (n=70)							
TNM	FIGO	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1b2	Ib2	5	7,14	5	7,14	3	4,29
T2	II	17	24,29	17	24,29	15	21,43
T2a	IIa	11	15,71	11	15,71	10	14,29
T2b	IIb	14	20,0	13	18,57	11	15,71
T3	III	10	14,29	9	12,86	6	8,57
T3a	IIIa	8	11,43	6	8,57	5	7,14
T3b	IIIb	5	7,14	3	4,29	2	2,86
T4	IVa						
Контрольная группа (n=40)							
TNM	FIGO	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1b2	Ib2	3	7,5	3	7,5	2	5,0
T2	II	1	2,5	1	2,5	1	2,5
T2a	IIa	6	15,0	5	12,5	3	7,5
T2b	IIb	5	12,5	4	10,0	3	7,5
T3	III	7	17,5	5	12,5	2	5,0
T3a	IIIa	8	20,0	6	15,0	1	2,5
T3b	IIIb	10	25,0	6	15,0	0	0
T4	IVa						

Таким образом, в первый год наблюдения в основной группе умерли 7 больных от различных осложнений хирургического лечения. Общая годовичная выживаемость составила 89,73%, в контрольной группе одногодичная выживаемость составила 100% наблюдений. Трёхлетняя выживаемость

больных составила 82,02% в основной группе и 75,0% - в контрольной. Показатели пятилетней выживаемости больных в основной группе составили 66,65% против 30,0% в контрольной ($p < 0,05$). Полученные нами данные демонстрируют эффективность НАПХТ на первом этапе лечения у больных местно-распространённым раком шейки матки, это, прежде всего, уменьшение объема первичной опухоли и профилактика метастазов.

Таким образом, с учетом вышеприведенных данных мы оценили непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения (НАПХТ + оперативное вмешательство) и провели клиническое сопоставление с результатами лечения больных контрольной группы, которым не производились хирургические вмешательства, им комбинированное лечение проводилось посредством применения консервативных методов из-за прогрессирования опухолевого процесса на этапе НАПХТ. Непосредственные удовлетворительные результаты комбинированного лечения достигнуты у 83,33% больных основной группы и у 75,0% пациенток в контрольной группе. В основной группе прогрессирование опухолевого процесса после лечения установлено: в сроки до 1 года – у 7 (8,97%) больных, до 2 лет – у 10 (12,86%), до 3 лет – у 14 (17,9%), до 5 лет – у 3 (3,84%) больных.

Значительно хуже показатели были установлены у больных контрольной группы: до 1 года – у 15 (37,5%) больных развивались метастазы опухоли, до 2 лет – у 21 (52,5%), до 3 лет – у 3 (7,5%) больных. Как видно, в течении 2 лет 80% больных контрольной группы переведено на паллиативное лечение.

Установлено, что отдаленные результаты комбинированного лечения негенерализованных форм рака шейки матки в режиме лекарственная терапия + радикальное расширенное хирургическое вмешательство является одним из эффективных подходов к лечению рака шейки матки. Данная методика комбинированной терапии дала возможность улучшить трёхлетнюю выживаемость в основной группе пациенток до 89,74% против

75,0% в контрольной; показатели пятилетней выживаемости были на уровне 74,35 и 45,0% соответственно.

Неоспоримо более эффективным является применение хирургического радикального лечения как компонента комбинированной терапии. Более 5 лет удалось наблюдать за 58 больными основной группы и за 18 пациентками контрольной группы. В результате применения комбинированной терапии в режиме лекарственная терапия + хирургическое лечение 46 (59,0%) больных основной и 3 (7,5%) пациенток контрольной группы включены в категорию излеченных, что явилось подтверждением более длительной клинической ремиссии. Неутешительные результаты в контрольной группе больных обусловлены запущенностью опухолевого процесса, которая имела место, вероятнее всего, до начала НАПХТ (таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения исследованных больных

Кол-во наблюдений	Непосредственные результаты				Рецидивы										Сроки наблюдения				Отдаленные результаты			
	удовл.		неудовл.		до 1 г.		до 2 л.		до 3 л.		до 4 л.		до 5 л.		1-3 г.		3-5 л.		умерли/ нет связи		кол-во излечен- ных б-х	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
n=78*	65	83,3	13	16,7	7	9,0	10	12,8	14	17,9	5	6,4	3	3,8	70	89,7	58	74,3	12	15,4	46	59
n=40* *	30	75,0	10	25,0	15	37,5	21	52,5	3	7,5	1	2,5			30	75,0	18	45,0	15	37,5	3	7,5

Примечание: * - основная группа ** - контрольная группа

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак шейки матки, несмотря на доступность для визуальной диагностики, относится к наиболее частым злокачественным новообразованиям у женского населения. Более 53% пациенток впервые обращаются к онкологу в стадиях болезни, когда опухоль выходит за пределы матки и приобретает местно-распространенный характер (МРРШМ). Своевременная диагностика МРРШМ и его эффективное лечение являются сложными проблемами клинической онкологии.

Изучение доступной медицинской литературы убедительно свидетельствует о том, что до настоящего времени отсутствуют приемлемые золотые стандарты лечения МРРШМ, поскольку предлагаемое множество методов комбинированного и комплексного лечения МРРШМ не обеспечивают хороших результатов.

В поисках возможностей оптимизации комбинированной терапии мы провели анализ результатов лечения 155 пациенток. С целью сопоставления результатов лечения МРРШМ мы разделили больных на две группы:

В 1 группу, основную (n=110) были включены больные, которым после проведения неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с хорошим эффектом, производились хирургические вмешательства по предложенной нами методике;

2 группу, контрольную (n=45) составили больные местно-распространенным (негенерализованным) раком шейки матки, которые после НАПХТ по различным причинам не подвергались хирургическому лечению по предложенной нами методике, им проводилась консервативная терапия.

Причинами являлись:

- неудовлетворительный ответ опухоли на НАПХТ;
- распространение опухоли в процессе НАПХТ;
- наличие сопутствующей патологии, что ограничивало возможности проведения расширенных оперативных вмешательств.

На первом этапе лечения все больные получали НАПХТ по предложенной нами схеме (см. «Материал и методы»).

В процессе НАПХТ больные находились под динамическим наблюдением с целью подготовки и проведения хирургического этапа лечения. Хирургическому лечению по предложенной нами методике подвергались больные после трех-четырех курсов НАПХТ, в случае полной или частичной регрессии опухоли, либо пациентки со стабилизацией опухолевого процесса на 25%, <50%, <25%. Больные с прогрессированием опухолевого процесса переведены в контрольную группу. Так, из общего числа больных (n=155) у 110 (70,96%) пациенток достигнута частичная регрессия опухоли (>50%), у остальных 45 больных в процессе НАПХТ было обнаружено прогрессирование опухолевого процесса, либо регрессия опухоли была <50%. Эту группу составили в основном пациентки с T₃₋₄ (III-IV) стадией опухолевого процесса. Одним из достоверных свидетельств эффективности проводимой НАПХТ, несомненно, является степень лечебного патоморфоза МРРШМ, оцененная после проведенного лечения.

При анализе степени лечебного патоморфоза первичной опухоли было выявлено отсутствие разницы в группах больных, которые получали схемы «паклитаксел+цисплатин» или «паклитаксел+карбоплатин»: патоморфоз I-II степени выявлен у 27,27 и 15,55% больных, III степени - у 40,0 и 37,77% и IV степени - у 23,63 и 46,66% пациенток соответственно.

Вышеприведенные данные позволяют судить о правомочности и эффективности неоадьювантной полихимиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки, поскольку она дает возможность не только добиться обнадеживающих результатов последующего хирургического лечения, но и обеспечить состояние длительной клинической ремиссии и улучшение качества жизни больных.

Проведение противоопухолевого лечения зачастую сопряжено с осложнениями, что, в основном, зависит от токсичности лекарственных препаратов и исходного состояния пациенток. В связи с этим, при

проведении НАПХТ больные нуждаются в очень внимательном отношении, в частности речь идет об индивидуальном подходе к выбору химиопрепаратов в зависимости от их токсического воздействия, а также подготовке больных с учетом сопутствующих заболеваний.

Изучение частоты гематологических осложнений у исследованных нами больных местно-распространенным раком шейки матки после проведения неoadъювантной полихимиотерапии показало, что чаще всего они выражались анемией различной степени тяжести. Тяжелая анемия наблюдалась у 4 пациенток после 3 курса НАПХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин. У 2% больных осложнения со стороны крови были выражены в виде нейтропении, тромбоцитопении, что явилось причиной прерывания лекарственной терапии и отказа от дальнейшего консервативного лечения, в результате это привело к прогрессированию местно-распространенного рака шейки матки.

У исследуемых нами больных (n=155) было выявлено 64 случая нежелательного эффекта НАПХТ, мы включили в это число случаи дискомфорта, отмеченные больными, которые носили транзиторный характер и проходили без лекарственного вмешательства.

Все токсические действия НАПХТ были умеренно выраженными, в пределах 1-2 баллов и только в 4 случаях лимитировали дальнейшее лечение. Наиболее выраженными среди них были диспепсия - у 48 (30,96%) больных; тошнота различной степени выраженности отмечалась: у 12 (7,74%) пациенток - в пределах I балла, у 9 (5,81%) женщин она носила интенсивный характер и сопровождалась рвотой - II балла, у 7 (4,52%) больных рвота была выраженной и нуждалась в медикаментозном лечении - III балла. Одним из осложнений НАПХТ являлся стоматит в виде неприятных ощущений в полости рта и гиперемии слизистых у 28 (18,06%) пациенток, у 5 из них имело место изъязвление слизистой оболочки полости рта, они получали местное лечение.

У некоторых больных отмечалось снижение уровня гемоглобина: у 16 (10,32%) женщин этот показатель был ниже 90 г/л, у 8 (5,16%) - ниже 70 г/л. Проводимое у этих больных лечение включало препараты железа, комплекс витаминов, по строгим показаниям, переливание крови.

Снижение уровня лейкоцитов до $3-3,9 \times 10^9$ было отмечено у 5 (3,22%) больных. Эти пациентки получали гемостимулирующую терапию, которая включала комплекс поливитаминов, стимуляторы лейкопоэза, кортикостероиды.

Следует отметить, что у некоторых пациенток явления анемии и лейкопении купировались самостоятельно к 15-20 дню после завершения курса НАПХТ.

Кожные осложнения у 8 (5,16%) больных в процессе лечения проявились гиперпигментацией; в 9 (5,81%) случаях отмечена эритема на коже туловища на 4-5 сутки после введения химиопрепаратов. Необходимо отметить, что кожная токсичность в виде крапивницы наблюдается при проведении второго или третьего курсов терапии. Этим больным назначают антигистаминные препараты (супрастин, димедрол) и низкие дозы кортикостероидов. У 12 (7,74%) больных НАПХТ осложнилась нейротоксичностью - отмечались головные боли интенсивного характера, вялость, снижение тактильной чувствительности, симптомы периферических нейропатий.

Резюмируя полученные результаты, следует отметить эффективность НАПХТ у 67% пациенток, которые изначально не подлежали проведению радикальных оперативных вмешательств. Эти больные в дальнейшем были прооперированы по предложенной и апробированной нами методике хирургического лечения местно-распространенного и осложненных форм РШМ. Таким образом, в рамках комбинированного лечения местно-распространенного РШМ, предложенная схема НАПХТ может быть применима в клинической практике, с целью уменьшения радикальности хирургического лечения.

На основании многолетнего опыта хирургического лечения различных стадий рака шейки матки нами предложена оптимизированная методика хирургических вмешательств - расширенная экстирпация матки с придатками с адекватной диссекцией зон возможного метастазирования при местно-распространённых формах болезни (Патент № FAP 01612 от 17.01.2020 г.).

Хирургические вмешательства нами производились в сроки от 45 до 50 дней от начала НАПХТ.

У 47,7% пациенток расширенная экстирпация матки с придатками производилась после второго курса НАПХТ, где базовыми химиопрепаратами были паклитаксел+карбоплатин. После 3 курсов НАПХТ в режиме паклитаксел+цисплатин у 3 (1,98) пациенток и в режиме паклитаксел+карбоплатин у 78 (50,4%) больных удалось произвести радикальное хирургическое лечение. Вероятно, эффективными являются обе схемы, которые в короткие сроки обеспечивают проведение этапа хирургического лечения. Поскольку в условиях Средней Азии больные по различным причинам довольно поздно обращаются за специализированной медицинской помощью, нам представляли интерес сроки проведения оперативных вмешательств у больных МРРШМ после установления диагноза: 16 (10,4%) больных получили хирургическое лечение спустя два месяца после установления диагноза МРРШМ; в сроки до трёх месяцев после установления диагноза прооперировано 54 (34,9%) больных; у 68 (43,8%) пациенток от момента установления диагноза до операции прошло пять месяцев, а у 17 (10,9%) больных - от 7 до 9 месяцев. Таким образом, оказалось, что большое количество больных подвергались оперативному лечению в сроки до пяти месяцев после установления диагноза.

Общеизвестно, что осложнения оперативных вмешательств, в основном, зависят от объема операции, состояния больных, и адекватности хирургических методов.

Интраоперационные осложнения были редкими и состояли из повреждений мочеточников в 3 (1,9%) случаях, повреждения сосудов у 2 (1,2%) больных, повреждения нервных стволов у 2 (1,2%) больных и у одной больной имелось повреждение почечной вены. Интраоперационное кровотечение наблюдалось у 7 (4,5%) больных при производстве лимфодиссекции. Повреждение тонкого кишечника (десерозирование) у 1 пациентки было восстановлено по ходу вмешательства. Ранние послеоперационные осложнения у больных МРРШМ встречались в первые 2-15 суток в виде гиповолемии (у 4 больных - 2,5%), болевого синдрома на нижних конечностях (у 5 больных - 3,2%), тромбоза сосудов нижних конечностей (у 1 больной - 0,6%), развития лимфокист (у 20 больных - 18,9%), эвентерации (у 3 больных - 1,9%), нагноения ран передней брюшной стенки (у 2 больных - 1,3%). Более проблематичными являлись поздние послеоперационные осложнения в виде: недержания мочи (у 78 пациенток - 50,3%), некроза задней стенки мочевого пузыря (у 3 больных - 1,9%), некроза дистального отдела мочеточника (у 5 больных - 3,2%), стриктуры мочеточников (у 6 больных - 3,8%), атонии мочевого пузыря (у 5 больных - 3,2%), пузырно-влагалищного свища (у 7 больных - 4,5%), аррозивного кровотечения (у 2 больных - 1,3%), нагноения лимфокист (у 4 больных - 2,6%), у двух пациенток (1,3%) наступил тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Вышеуказанные осложнения купировались консервативной терапией и влияли на последовательность этапов лечения и сроки госпитализации. Удалённые операционные материалы были направлены на морфологическое исследование с целью сравнительной оценки с данными биопсии в дооперационном периоде.

Полученные данные свидетельствует о незначительном расхождении в результатах морфологических исследований до и после операции, основной группой явились плоскоклеточная неороговевающая карцинома и аденокарцинома, при этом допущенные расхождения не повлияли на выработку дальнейшей тактики лечения больных, т.к. операционный

материал был получен после проведение НАПХТ, что могло привести к патоморфологическим изменениям опухоли у больных МРРШМ.

Все пациентки после проведенного хирургического вмешательства находились под диспансерным наблюдением онкологов. У больных, находящихся в стадии клинической ремиссии, обнаружены рецидивы в различных сроках наблюдения: в первые 4 месяца рецидивы опухоли появились у 2 больных, через 5 месяцев - у 11 (10%) больных, через 6 месяцев - у 12 (10,9%) больных, через 7 месяцев - у 11 (10%) пациенток. Таким образом, у 34 больных развивались рецидивы в сроках от 4 до 7 месяцев после произведенной операции. Эти больные получали комплексную терапию, либо были переведены на паллиативное лечение.

Резюмируя вышеприведённое, можно утверждать, что комбинированное лечение с применением предложенной нами модели хирургического лечения местно-распространённых и осложнённых форм рак шейки матки является эффективным и безопасным. Интраоперационные и послеоперационные осложнения купируются назначением адекватных и доступных мероприятий симптоматической терапии. С целью обеспечения радикальности хирургического этапа лечения необходимо применение неоадьювантной ПХТ на первом этапе. Критериями резектабельности первичной опухоли являются отсутствие инфильтрации в параметрии и уменьшение парааортальных лимфоузлов до 1 см после НАПХТ. Применение оптимизированной модели расширенной экстирпации матки с придатками дает возможность добиться длительной клинической ремиссии болезни и улучшения качества жизни пациенток.

На основании полученных результатов проведено клиническое сопоставление общей выживаемости больных МРРШМ в основной и контрольной группах. По данным динамического наблюдения в первые 3 месяца были живы 102 больных (92,72%) в основной и 38 больных (84,44%) в контрольной группе, через 6 месяцев - 83 (75,45%) и 24 (53,3%) пациентки соответственно. Далее показатели выживаемости значительно падают в

контрольной группе - до 17 (37,77%) больных. До 24 месяцев наблюдения 68 (61,81%) больных в основной группе были живы без прогрессирования болезни, в то время как в контрольной группе их было 15 (33,33%). Сопоставление выживаемости больных в обеих группах спустя три года после лечения показало обнадеживающие результаты комбинированной терапии в режиме «НАПХТ+операция» у 44 (36,36%) больных по сравнению с таковым показателем у больных в контрольной группе – 2 (4,44%) пациентки.

В нашем исследовании всем 110 больным выполнялась диссекция тазовых и парааортальных лимфатических узлов, которая, вероятно, могла иметь большое значение в профилактике прогрессирования болезни.

На рисунках 6.1 и 6.2 приведены результаты общей выживаемости больных МРРШМ.

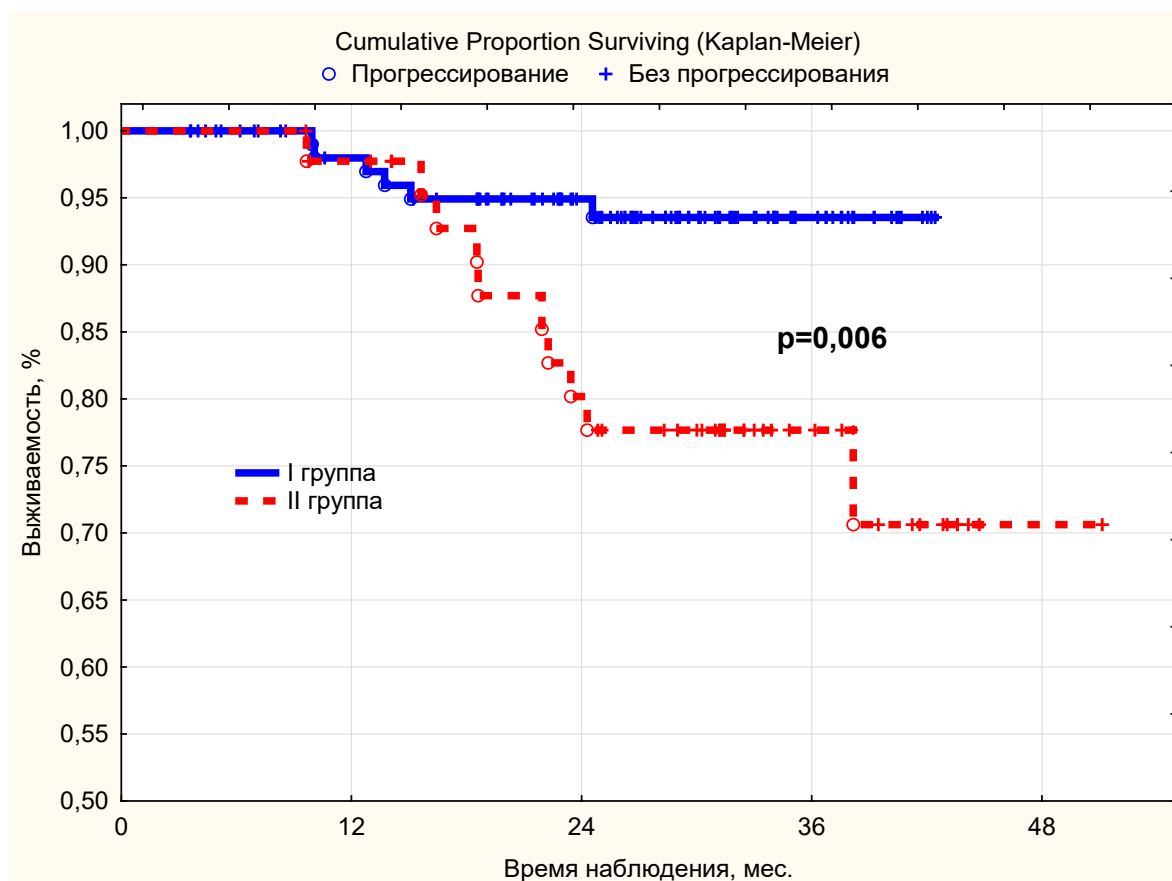


Рисунок 6.1. - Показатели общей 3-летней выживаемости больных МРРШМ

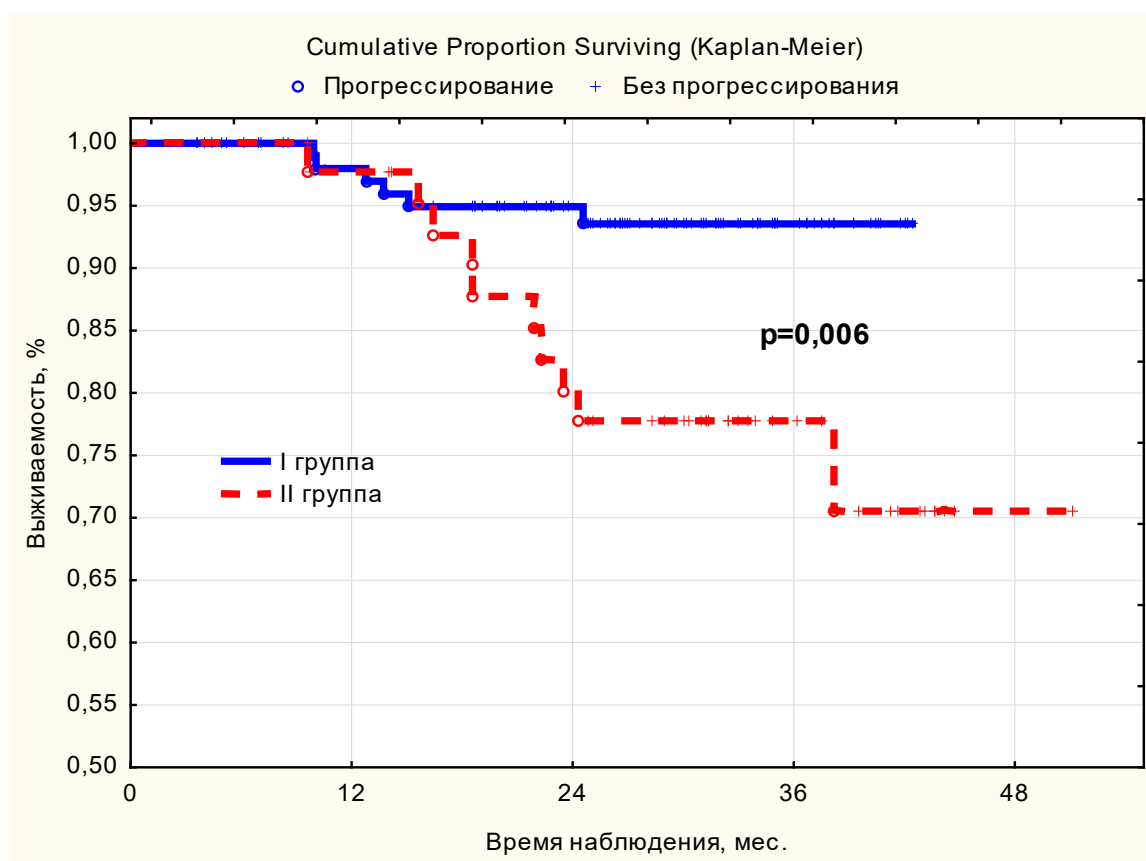


Рисунок 6.2. - Выживаемость больных МРРШМ без прогрессирования болезни после лечения

Показатели безрецидивной 3-летней выживаемости достоверно ниже у больных в контрольной группе (13,35%), получавших курсы НАПХТ+лучевое лечение. Показатели безрецидивной 3-летней выживаемости у больных основной группы, получавших лечение по схеме НАПХТ+операция, составляют 53,63% и являются утешительными.

Клиническое сопоставление результатов исследования, полученных в процессе динамического наблюдения за пациентками, находящимися в состоянии длительной клинической ремиссии, позволяет предложить специалистам целенаправленный алгоритм диагностики и лечения МРРШМ с применением новой модели хирургического вмешательства при комбинированном лечении (рисунок 6.3).



Рисунок 6.3. - Алгоритм диагностики и лечения МРРШМ

Соблюдение последовательности диагностики и лечения МРРШМ по предложенному алгоритму значительно сокращает сроки диагностического этапа и позволяет начать курс НАПХТ. В свою очередь, эффективная НАПХТ более чем в 60% случаев обеспечивает возможность проведения радикальных хирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. Применение неоадьювантной полихимиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки эффективно влияет на результаты комбинированного лечения. Она обеспечивает возможность проведения хирургического этапа более чем у 67% женщин, поступивших в стационар с первично неоперабельным опухолевым процессом [1-А, 2-А, 3-А, 5-А, 7-А].

2. Разработанная, подтвержденная патентом, методика расширенной экстирпации матки с придатками, предложенная нами (Патент № FAP 01612 от 17.01.2020 г.) при местно-распространенном раке шейки матки после неоадьювантной полихимиотерапии, является одним из эффективных вариантов комбинированной терапии. Она должна применяться в случаях регрессии опухолевого процесса >50% после неоадьювантной полихимиотерапии [1-А, 2-А, 3-А, 6-А].

3. Предложенная методика комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки (НАПХТ + хирургическое вмешательство по предложенной модификации) обеспечивает длительную клиническую ремиссию у большинства больных. При этом пятилетняя общая выживаемость составляет 53,63% [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А].

4. Предложенные методологические подходы к комбинированной терапии с соблюдением алгоритма диагностики местно-распространенного рака шейки матки позволяют улучшить результаты лечения этой тяжелой группы пациенток [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для достижения хороших результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки необходимо проведение неоадьювантной полихимиотерапии на первом этапе по предложенной схеме. Она дает возможность проведения хирургического этапа у большинства больных.

2. Проведение хирургического лечения при положительном ответе на НАПХТ, возможно, при наличии таких параметров, как: уменьшение размеров первичной опухоли на 50% и больше, отсутствии параметральных инфильтратов, уменьшение размеров парааортальных лимфатических узлов до 1 см.

3. Предложенная методика комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки должна проводиться в условиях специализированных онкологических учреждений, где имеется опыт проведения неоадьювантной полихимиотерапии и базовых хирургических вмешательств, а также возможности борьбы с осложнениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Р.Т. Заболеваемость раком шейки и тела матки в Республике Армения [Текст] / Р.Т. Адамян // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 562-535.
2. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы [Текст] / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18-23.
3. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов [Текст] / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2018. – № 3. – С. 64-78.
4. Актуальные вопросы хирургического лечения инвазивного рака шейки матки [Текст] / А.Г. Ящук [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 88-93.
5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований [Текст] / Сб. научных статей. - Под редакцией О.Г. Суконко, С.А. Красного - Вып. 2. - Гл. 25. - Минск: Профессиональные издания, 2012. - С. 266-277.
6. Алмухамедова, Б.Г. Рак шейки матки как онкогинекологическая проблема в Республике Узбекистан [Текст] / Б.Г. Алмухамедова, Д.А. Алиева // Материалы первого международного конгресса по онкологии и радиологии «Исследования и практика в медицине». – М, 2018. – С. 108.
7. Атлас по онкологии [Текст] / А. Джемал, П. Винекс, Ф. Брей [и др.]. - Изд. 2. – Атланта, 2014. – 136 с.
8. Байдо, С.В. Расширенная лапароскопическая гистерэктомия в сочетании с тазовой лимфаденэктомией [Текст] / С.В. Байдо // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 31-37.
9. Борисов, К.Е. Место топотекана в лечении рака шейки матки [Текст] / К.Е. Борисов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – № 5. – С. 79-83.

10. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии [Текст] / Я.В. Бохман. - СПб: «Фолиант», 2002. - 542 с.
11. Влияние модифицированной неоадьювантной химиотерапии на результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки [Текст] / А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц [и др.]. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 8. – С. 531-537.
12. Гарин, А.М. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местно-распространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными [Текст] / А.М. Гарин // Современная онкология. – 2000. – № 2. – С. 48-62.
13. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. [Текст] / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (прил. 1). – С. 55-57.
14. Дифференцированный подход к лечению рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли [Текст] / В.В. Саевец [и др.]. // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4.3. – С. 411-417.
15. Ермакова, Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки [Текст] / Н.А. Ермакова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 211-219.
16. Жукова, Л.Г. Оценка непосредственной эффективности противоопухолевой терапии [Текст] / Л.Г. Жукова // Вместе против рака. – 2007. – № 1-2. – С. 33-37.
17. Захирова, Н.Н. Сравнительная оценка эффективности различных схем неоадьювантной ПХТ у больных раком шейки матки I и IIa стадий [Текст] / Н.Н. Захирова, А.Ж. Каххаров, В.К. Яхяева // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. – Казань, 2014. – С. 548.
18. Зикиряходжаев, Д.З. Радиохирургическое лечение дисплазии шейки матки у женщин молодого возраста [Текст] / Д.З. Зикиряходжаев,

М.С. Раупова, С.Г. Умарова // Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ. – Астана, 2012. – С. 352.

19. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - 250 с.

20. Злокачественные новообразования шейки матки: динамика распространённости в г. Ош и Ошской области (2010-2016 гг.) [Текст] / М.А. Джемуратов [и др.] // Вестник Ошского государственного университета. – 2017. – № 4. – С. 37-46.

21. Измайлова, З.М. Рак шейки матки в Кыргызской республике: этнические особенности [Текст] / З.М. Измайлова, Э.К. Макимбетов // Материалы III конгресса онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 235.

22. Исламбекова, З.А. Динамика заболеваемости населения Ферганской области раком шейки матки за период 2009-2014 годы [Текст] / З.А. Исламбекова, Ш.Р. Бобоев, Д.А. Алиева // Материалы III конгресса онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 242.

23. История развития лапароскопической хирургии. [Текст] / И.Е. Хатьков [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 2. – С. 35-39.

24. Каприн, А.Д. Регионарная химиотерапия: современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, А.Г. Рербург // Онкогинекология. Опухоли шейки матки. – 2019. – № 3. – С. 51-60.

25. Каприн, А.Д. Сопоставлении различных классификации радикальных гистерэктомии: усложнение или помощь в понимании? [Текст] / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, С.В. Мухтарулина // Онкология. Журнал им П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 63-72.

26. Каримова, Ф.Н. Перспективы сочетано-химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / Ф.Н. Каримова, С.Г. Умарова // «Проблемы клинической онкологии». Сборник трудов

посвященные 60-летию профессора Д.З. Зикирходжаева. – Душанбе, 2009. – С. 63.

27. Каримова, Ф.Н. Лечение местно-распространённого рака шейки матки в соответствии со стандартами Республики Таджикистан: автореф. дисс... д-ра мед. наук [Текст] / Ф.Н. Каримова. - М., 2016. - С. 5-20.

28. Каримова, Ф.Н. Перспективы химиолучевого лечения в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Н. Каримова, М.Б. Сайфутдинова. // Материалы VI съезда онкологов и рентгенрадиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 257.

29. Каримова, Ф.Н. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / Ф.Н. Каримова // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 16-20.

30. Каримова, Ф.Н. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Н. Каримова, С.Г. Умарова, М.С. Раупова // Вестник Авиценны. – 2011. – № 4. – С. 59-63.

31. Квеладзе, В.В. Многокомпонентное лечение больных с местно-распространенным раком шейки матки в условиях индукционной полихимиотерапии: дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / В.В. Квеладзе. - Челябинск, 2005. - 136 с.

32. Киселев, С.И. Гистерэктомия (исторический экскурс) [Текст] / С.И. Киселев // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 5-17.

33. Клинические рекомендации. Рак шейки матки. 2020. [Текст] // Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии". Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы" - М., 2020. - 48 с.

34. Клиническая онкология: Руководство для врачей [Текст] / В.П. Козаченко. - М.: Медицина, 2005. - 376 с.

35. Косенко, И.А. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки [Текст] / И.А. Косенко, Т.М. Литвинова, О.П. Матылевич // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 44-48.
36. Косенко, И.А. Хирургическое вмешательство в лечении больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом [Текст] / И.А. Косенко // Мед. панорама. – 2007. – № 7. – С. 15-17.
37. Костюк, И.П. Эвисцерация малого таза как метод выбора в лечении рецидива рака шейки матки [Текст] / И.П. Костюк, А.Ю. Шестаев / Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - № 1 (37). - С. 280-285.
38. Кравец, О.А. Результаты лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки (обзор литературы) [Текст] / О.А. Кравец // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2008. - Т. 19, № 3. - С. 4-10.
39. Кравец, О.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки (предварительные результаты) [Текст] / О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - Т. 26, № 2. - С. 27-31.
40. Крикунова, Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки [Текст] / Л.И. Крикунова // Практическая онкология. - 2002. - Т. 3, № 3. - С. 194-199.
41. Куджоян, Л.С. Некоторые аспекты проблемы рака шейки матки в мире и в Республике Армения [Текст] / Л.С. Куджоян, С.И. Роговская // Медицинский алфавит. Современная гинекология. - 2017. - Т. 3, № 23. - С. 50-52.
42. Кудрявцев, И.Ю. Статистика злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в Навоийском регионе Республики Узбекистан: заболеваемость, смертность и социально-экономический ущерб [Текст] / И.Ю. Кудрявцев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т. 20, №2. - С. 28-33.

43. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия после химиотерапии при местно-распространенном раке шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2017. - №1.- С. 11-15.

44. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях [Текст] / А.А. Лисаева [и др.]. // Опухоли репродуктивной системы. - 2011. - № 4. - С. 19-23.

45. Меньшенина, А.П. Новые подходы к лечению больных распространенным раком шейки матки [Текст] / А.П. Меньшенина: дисс. докт. мед. наук. – М., 2022. – 333 с.

46. Мамедова, Л.Т. Осложнения хирургического, комбинированного и лучевого лечения рака шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста [Текст] / Л.Т. Мамедова, В.В. Кузнецов, В.Н. Богатырев // Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Астана, 2012. - С. 362.

47. Манзюк, Л.В. Химиотерапия распространенных форм рака шейки матки [Текст] / Л.В. Манзюк // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции. - М., 2000. - С. 159-162.

48. Мансурова, А.Ф. Оптимизация химиотерапии при диссеминированных формах солидных опухолей репродуктивной системы у женщин: автореф. дисс.... канд. мед. наук [Текст] / А.Ф. Мансурова. - Уфа, 2005. - 27 с.

49. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения [Текст] / Л.А. Коломиец [и др.] // Современная онкология. - 2005. - Т. 7, № 4. - С. 197-201.

50. Мошуров, И.П. Лучевая терапия рака шейки матки в условиях радиомодификации [Текст] / И.П. Мошуров, Н.В. Коротких, Н.А. Знаткова // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Казань, 2014. - С. 573-574.

51. Неoadъювантная химиотерапия и лапароскопическая радикальная гистерэктомия при местно-распространенном раке шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - №4. - С. 101-107.
52. Непосредственные и отдаленные результаты лечения после тазовых экзисцераций при местно-распространенном раке шейки матки [Текст] / К.Г. Шостка [и др.] // Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60, № 3. - С. 319-322.
53. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / О.А. Смирнова [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. - № 2. – С. 69-74.
54. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / Н.Г. Трухачева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - Т. 18, № 2. - С. 83-91.
55. Оводенко, Д.Л. Неoadъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2-IIIb: дисс. докт. мед. наук [Текст] / Д.Л. Оводенко. - М., 2020. - 233 с.
56. Оводенко, Д.Л. Хирургия инвазивного рака шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7, № 1. - С. 61-67.
57. Одинцова, А.С. Новые режимы химиотерапии распространенного и рецидивирующего рака шейки матки: дис...канд. мед. наук [Текст] / А.С. Одинцова. - М., 2011. - 133 с.
58. Онкология. Национальное руководство [Текст] / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. (ред.). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 1060 с.
59. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIb–IIIb стадий при комплексной ультразвуковой диагностике [Текст] / Л.А. Ашрафян [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2015. - №2. - С. 76-81.

60. Оценка эффективности неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / О.А. Смирнова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. - № 4. – С. 56-64.
61. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки [Текст] / С.В. Хохлова [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, № 3S2-1. - С. 197-217.
62. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки [Текст] / С.В. Хохлова [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2022. - Т. 12, № 3S2-1. С. 240-259.
63. Применение конформной лучевой терапии при местнораспространенных формах рака шейки матки с радиобиологическим сопровождением [Текст] / В.С. Иванкова [и др.] // Украинский радиологический журнал. - 2014. - Т. 22. - С. 80-84.
64. Прогностическая значимость VEGF-A при раке шейки матки [Текст] / О.И. Кит [и др.]. // Лабораторная служба. - 2018. - Т. 7, № 3-2. - С. 78.
65. Рейес Сантьяго, Д.К. Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки [Текст] / Д.К. Рейес Сантьяго, А.С. Хаджимба, М.П. Смирнова // Вопросы онкологии. - 2019. – Т. 65, № 5. - С. 749-755.
66. Сайфутдинова, М.Б. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки Ib стадии [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук / М.Б. Сайфутдинова. - Душанбе, 2016. - 23 с.
67. Саргсян, С.А. Аденокарцинома шейки матки [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / С.А. Саргсян. - М., 2006. - 29 с.
68. Современные методы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С.68-74.

69. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки [Текст] / П.А. Лушникова [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2021. - Т. 11, № 1. - С. 58-67.
70. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки [Текст] / А.Л. Чернышова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2021. - №3. - С. 128-133.
71. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2022 году [Текст] / Под ред. М.Н. Тилляшайхова, Ш.Н. Ибрагимова, С.М. Джанклич. – Ташкент: «Халк», 2023. – 184 с.
72. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 год [Текст] / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. - С. 18-157.
73. Туркевич, В.Г. Клиническая оценка эффективности лучевого лечения рака шейки матки [Текст] / В.Г. Туркевич // Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60, № 3. - С. 366-370.
74. Тюляндин, С.А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений [Текст] / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 274-288.
75. Тюляндин, С.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / С.А. Тюляндин, Л.А. Марьина // Материалы VII Российского онкологического конгресса. - Москва, 2003. - С. 111-115.
76. Умарова, С.Г. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы у многорожавших женщин Таджикистана: автореф. дисс... д-ра мед. наук [Текст] / С.Г. Умарова. - Душанбе, 2014. - 46 с.
77. Умарова, С.Г. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин в Таджикистане [Текст] / С.Г. Умарова, А.Д. Зикиряходжаев, Д.З. Зикиряходжаев. - Душанбе: Оптима, 2013. - 120 с.

78. Умарова, С.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в Республике Таджикистан [Текст] / С.Г. Умарова, З.Х. Хусейнов, Ф.Н. Каримова // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Казань, 2014. - С. 80.
79. Факторы прогноза и оценки эффективности лечения генерализованного рака шейки матки [Текст] / Е.А. Гуськова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 8 (часть 3). - С. 490-494.
80. Факторы риска рака шейки матки в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Н. Каримова [и др.] // Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Астана, 2012. - С. 355.
81. Фаменко, Ю.М. Современная терапия рака шейки матки [Текст] / Ю.М. Фаменко, Б.А. Сапар, Д.С. Кадыр // Медицина и экология. - 2018. - № 3. - С. 6-9.
82. Фармакотерапия опухолей [Текст] / Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. - СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. - 512 с.
83. Хакимов, Г.А. Лечение больных с местно-распространенными формами рака шейки матки [Текст] / Г.А. Хакимов, Д.М. Исхаков, Л.П. Михеева // Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ. - Астана, 2012. - С. 384.
84. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / И.Я. Базаева [и др.] // Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60, № 3. - С. 280-287.
85. Хирургическое лечение остаточных опухолей после лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / Э.Ж. Шакирова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65, № 5. - С. 721-725.
86. Чиссов, В.И. Атлас онкогинекологических операций [Текст] / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, А.И. Пачес - М.: ГЭОТАР, 2008. – 632 с.

87. Чуруксаева, О.Н. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - Т. 56, № 2. - С. 18-24.
88. Шевченко, Л.Н. Лучевая терапия местно-распространенного РШМ в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор [Текст] / Л.Н. Шевченко // Вестник Российского научного центра рентген-радиологии. - 2010. - Т. 1, № 10. - С. 1-23.
89. Шевчук, А.С. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки [Текст] / А.С. Шевчук, Е.Г. Новикова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2015. - Т. 4, № 3. - С. 10-15.
90. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix [Text] / A.F. Burnett [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2000. - Vol. 76. - P. 63-66.
91. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB. Persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group. Japan Clinical Oncology Group Study [Text] / I. Saito [et al.] // Japan J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol. 40. - P. 90-93.
92. Al-Mansour, Z. Locally advanced cervical cancer: what is the standard of care? [Text] / Z. Al-Mansour, C. Verschraegen // Curr. Opin. Oncol. - 2010. - Vol. 22, № 5. - P. 503-512.
93. Alonso-Espías, M. Non-functional complications associated with radical hysterectomy [Text] / M. Alonso-Espías, M. Alonso-García, V. García-Pineda // Research Gate. Gynaecological Surgery - 2022.
94. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer [Text] / P. Benedetti-Panici [et al.]. // Gynecol. Oncol. - 2007. - Vol. 107, Suppl. 1. - P. S20-S22.
95. Aoun, F. Lower urinary tract dysfunction after nerve-sparing radical hysterectomy [Text] / F. Aoun, R. van Velthoven // Int. Urogynecol. J. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 947-957.

96. Basaran, D. Oncological outcomes of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review [Text] / D. Basaran, L. Dusek, O. Majek // Ann. Surg. Oncol. – 2015. - Vol. 22, № 9. – P. 3033-3040.
97. Bevacizumab-enhanced antitumor effect of 5-fluorouracil via upregulation of thymidine phosphorylase through vascular endothelial growth factor A / vascular endothelial growth factor receptor 2-specificity protein 1 pathway [Text] / W. Liu [et al.] // Cancer Sci. - 2018. – Vol. 109, № 10. - P. 3294-3304.
98. Bierman, H.R. Effects of intra-arterial nitrogen mustard [Text] / H.R. Bierman, R.L. Byron, E.R. Miller // Am. J. Med. - 1950. – № 8. - P. 535-541.
99. Bruuchwig, A. Second chance for patients with carcinoma of the cervix [Text] / A. Bruuchwig. // CA Cancer for clinicians. - 1968. - Vol. 18. - P. 2008-2011.
100. Carcinoma of the cervix uteri [Text] / J.L. Benedet [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2003. - Vol. 83, Suppl. 1. - P. 41-78.
101. Cervical cancer burden in EU-27 [Text] https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/cervical_cancer_en-Nov_2021.pdf.
102. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / C. Marth [et al.] // Ann. Oncology. - 2017. - Vol. 28, Suppl. 4. – P. iv72-iv83.
103. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / C. Marth [et al.] // Ann. Oncology. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. iv262-272.
104. Classification of radical hysterectomy adopted by the gynecological cancer group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer [Text] / F. Mota [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2008. - Vol. 18, № 5. - P. 1136-1138.
105. Clinical efficacy of intra-arterial neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer [Text] / S. Kanao [et al.] // J. Clin. Gynecol. Obstet. - 2017. – Vol. 6, № 2. - P. 37-40.

106. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IIB cervical cancer [Text] / L. Gong [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2012. - Vol. 117. - P. 23-26.

107. Comparative single-center study between modified laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer [Text] / X. Li [et al.] // World J. Surg. Oncol. - 2022. - Vol. 20, № 1. - P. 392-400.

108. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis [Text] / H. Liu [et al.] // Front. Oncol. - 2022. – № 12. - P. 997-1030.

109. Datta, N.R. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / N.R. Datta, E. Stutz, S. Gomez // Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. - 2018. – Vol. 103, Is. 2. – P. 411-437.

110. De la Torre, M. Neoadjuvant chemotherapy in woman with early or locally advanced cervical cancer [Text] / M. De la Torre // Rep. Pract. Oncol. Radiother. - 2018. - Vol. 23, № 6. - P. 528-532.

111. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament [Text] / Y. Yabuki [et al.] // Am. Obstet. Gynecol. - 1991. - Vol. 164. - P. 7-14.

112. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study [Text] / G. Ferrandina [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. - 2019. - Vol. 83, № 3. - P. 431-438.

113. Duenas-Gonzales, A.L. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer [Text] / A.L. Duenas-Gonzales, C.J. Coronel, D. Martínez-Baños // Drugs. - 2010. - Vol. 70, № 4. - P. 403-432.

114. Dursun, P. Nerve sparing radical hysterectomy for cervical carcinoma [Text] / P. Dursun, A. Ayhan, E. Kusu // Cervical Reviews in Oncology Hematology. - 2009. - Vol. 70. - P. 195-205.

115. Effects of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery as front-line treatment strategy in patients affected by FIGO stage III cervical cancer [Text] / V. Di Donato [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. - Vol. 23, Suppl. 5. - P. 841-849.
116. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [Text] // Int. J. Gynecol. Obstet. - 2019. - Vol. 145, № 1. - P. 129-135.
117. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer [Text] / M. Friedlander, M. Grogan // The oncologist. - 2002. - Vol. 7, № 4. - P. 342-347.
118. From IB2 to IIIB locally advanced cervical cancers: report of a ten-year experience [Text] / S. Espenel [et al.] // Radiat. Oncol. - 2018. – Vol. 13. - P. 16.
119. Fujii, S. Brief history of surgical treatment for cervical cancer [Text] / S. Fujii, K. Sekiyama // Precise Neurovascular Anatomy for Radical Hysterectomy. - 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8098-3_1
120. Fujiwata, T. Surgery for cervical cancer [Text] / T. Fujiwata // Tokyo: Gakutoshyosypman. - 1984. – Vol. 18. – P. 16-22.
121. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [Text] / F. Bray [et al.]. // CA Cancer J. Clin. - 2018. - Vol. 68, № 6. - P. 394-424.
122. Global cancer statistics [Text] / A. Jemal [et al.] / Cancer J. Clin. - 2011. - Vol. 61, № 2. - P. 69-90.
123. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer [Text] / F. Kokka [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2022. - Vol. 22. – P. CD010260.
124. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [Text] / K.S. Tewari [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 370. - P. 734-743.
125. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer [Text] / S. Markitz [et al.] // Gynecology oncology. - 2006. - Vol. 103. - P. 1023-1030.

126. Indocyanini green (icg) in the detection of centime lymph nodes in endometrial and cervix cancer [Text] / I.V. Berlev [et al.]. // Voprosy onkologii. - 2015. - V. 61, № 3. - P. 471-476.

127. Jain, R.K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers [Text] / R.K. Jain // J. Clin. Oncol. - 2013. - Vol. 31. - P. 2205-2218.

128. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. Practice Guideline [Text] / Y. Ebina [et al.] // Int. J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 1-19.

129. Kesic, V. Management of cervical cancer [Text] / V. Kesic // Eur. J. Surg. Oncol. - 2006. - Vol. 32, No 8. - P. 832-837.

130. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value [Text] / M. Del Pino [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2013. - Vol. 23, № 9. - P. 1675-1683.

131. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer [Text] / S. Salicru [et al.]. // Min. invasive Gynecol. - 2011. - Vol. 18, № 5. - P. 555-568.

132. Lim, P.C.W. Robotic assisted total pelvic exenteration: a case report [Text] / P.C.W. Lim // Gynecology oncology. - 2009. - Vol. 115, № 2. - P. 310-311.

133. 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 [Text] / B. Liu, L. Li, M. Wang // Gynecol. Oncol. - 2019. - Vol. 154, № 3. - P. 583-589.

134. Long, Y. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Long, D.S. Yao, X.W. Pan // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 4. - P. e94116.

135. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations [Text] / R. Du [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Oncol. - 2018. - Vol. 14, № 5. - P. e380-e385.

136.Mallmann, P. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of cervical cancer [Text] / P. Mallmann, C. Mallmann // Oncol. Res. Treat. - 2016. - Vol. 39, № 9. - P. 522-524.

137.Nag, S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines [Text] / S. Nag // Technol. Cancer Treat. - 2004. - Vol. 3, № 3. - P. 269-287.

138.Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: A phase II study [Text] / P. Benedetti-Panici [et al.] // Oncol. - 2015. - Vol. 89. - P. 103-110.

139.Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial [Text] / S. Gupta [et al.]. // J. Clin. Oncol. - 2018. - Vol. 36, № 16. - P. 1548-1555.

140.Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and metaanalysis. [Text] / W. Zou, Y. Han, Y. Zhang [et al.]. // PLoS One. - 2019. - V. 14. - No 11. - P. e0225264.

141.Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer [Text] / L. Rydzewska [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2012. - Issue 12. - Art. No.: CD007406.

142. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer [Text] / T. Tanaka [et al.]. // Sci. Rep. - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 6443.

143.New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection [Text] / D. Cibula [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2011. - Vol. 122, № 2. - P. 264-268.

144.Okabayoshi, N. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri modification of the Takayama operation [Text] / N. Okabayoshi // Surg. Gynecol. Obstet. -1921. - Vol. 33. - P. 335-341.

- 145.Osman, M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review [Text] / M. Osman // Oncol. Review. - 2014. - Vol. 8, № 250. - P. 60-66.
- 146.Pabashi, P. Surgery for cervical cancer. Consensus & controversies [Text] / P. Pabashi, M. Amita // Indian Journal of Medical Research. - 2021. - Vol. 154, № 2. - P. 284-292.
- 147.Phase III randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) [Text] / N. Katsumata [et al.] // Br. J. Cancer. - 2013. - Vol. 108. - P. 1957-1963.
- 148.Piver, M.S. Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer [Text] / M.S. Piver, F.N. Rutledge, P.J. Smith // Obstet. Gynecol. – 1974. – Vol. 44. – P. 265-267.
- 149.Post treatment imaging in patients with local advanced cervical carcinoma [Text] / S. Ciulla [et al.] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 27, № 12. – P. 1003930.
- 150.Prognostic factors for locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant intravenous and transuterine arterial chemotherapy followed by radical hysterectomy [Text] / T. Hiroshi [et al.] // Inter. J. Gynecol. Cancer. - 2013. - Vol. 23, № 8. - P. 1470-1475.
- 151.The management of locally advanced cervical cancer [Text] / N.C. Pushpa [et al.] // Current Opinion in Oncology. - 2018. - Vol. 30, № 5. - P. 323-329.
- 152.Qiao, Y. Neoadjuvant and adjuvant treatments compared to concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced cervical cancer: a Bayesian network meta-analysis [Text] / Y. Qiao, H. Li, B. Peng // Front Oncol. - 2022. - Vol. 16, № 12. - P. 745522.
- 153.Querlen, D. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix [Text] / D. Querlen, E. Leblanc, B. Castelain // Am. Obstet. Gynecol. - 1991. - Vol. 164, № 2. - P. 579-581.
- 154.Querly, D. Classification of radical hysterectomy [Text] / D. Querly, C.P. Morrow // Lancet Oncol. - 2008. - № 9. - P. 297-303.

155.Radical vaginal trachelectomy vs radical hysterectomy for small early-stage cervical cancer: A matched case-control study [Text] / M.E. Beiner [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2008. - Vol. 110. - P. 168-171.

156.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 [Text] // C.W. Whitney [et al.] // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17, № 5. - P. 1339-1348.

157.Reich, M. Laparoscopic hysterectomy [Text] / M. Reich // Surg. Laparosc. Endosc. - 1992. - Vol. 2, № 1. - P. 85-88.

158.Tan, L.T. An audit of the treatment of carcinoma of the uterine cervix using external beam radiotherapy and a single line source brachytherapy technique [Text] / L.T. Tan, B. Jones, A. Gee // Br. J. Radiol. - 1997. - Vol. 70. - P. 1259-1269.

159.The European Society of Gynecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of patients with cervical cancer [Text] / D. Cibula [et al.] // Practice Guideline Radiother. Oncol. - 2018. - Vol. 127, № 3. - P. 404-416.

160.The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer [Text] / P. Morice [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2007. - Vol. 107, № 1. - P. S122-S.124.

161.Thigpen, T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions [Text] / T. Thigpen, R.B. Vance, T. Khansur // Seminars in oncology. - 1994. - Vol. 21, № 2. - P. 43-54.

162.Total laparoscopic modify of radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy [Text] / Y. Terai [et al.] // Obstet. Gynecol. Res. - 2014. – Vol. 40, № 2. - P. 570-575.

163.Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy [Text] / A. Maneo [et al.] // Minerva Ginecol. - 2005. - Vol. 57, № 2. - P. 141-152.

164.Type B versus type C radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a propensity-matched analysis [Text] / P.B. Panici [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2016. - Vol. 23, № 7. - P. 2176-2182.

165.Wertheim, E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. [Text] / E. Wertheim // Am. Obstet. Dis. Women Child. - 1912. - Vol. 66. - P. 169-232.

166.Wertheim-operation: 5-year survival of 501 consecutive patients with cervical cancer. [Text] / Z. Papp [et al.] // Orv. Hetil. - 2006. - Vol. 147, № 12. - P. 537-545.

167.WHO Classification of tumors of the female reproductive organs / World Health Organization Classification of tumors. 4th edn. [Text] / R.J. Kurman [et al.] (eds.). - Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014.

168.Zhou, J. Young cervical cancer patients may be more responsive than older patients to neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery [Text] / J. Zhou, X. Li, K. Huang // PloS One. - 2016. - Vol. 11, № 2. – P. e0149534.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Ташметов, М.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения рака шейки матки [Текст] / М.Н. Ташметов, Г.А. Хакимов, Д.З. Зикиряходжаев, Б.Б. Негмаджанов // Вестник врача. – 2020. – № 3 (95). – С. 158-165.

[2-А]. Ташметов, М.Н. Возможности агрессивной онкохирургии в лечении IIА–IIВ стадий рака шейки матки [Текст] / М.Н. Ташметов, Г.А. Хакимов, Г.Г. Хакимова, Х.У. Мусурмонов, Ш.Г. Хакимова // Медицинский алфавит. – 2022. – № 31. – С. 50-54.

[3-А]. Ташметов, М.Н. Современная терапия рака шейки матки [Текст] / Г.А. Хакимов, Х.И. Жуманиёзов, Ш.Г. Хакимова, О.А. Талипов, М.Н.

Салохиддинов, Ш.Ш. Кадыров, М.Н. Ташметов // Новый день в медицине (Табиётда янги кун). – 2023. – № 11 (61). – С. 523-535.

Тезисы и статьи в сборниках конференций и съездов

[4-А]. Ташметов, М.Н. Ранняя диагностика и особенности лечения рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных и неинфицированных женщин [Текст] / Н.Э. Атаханова, М.Н. Ташметов // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Материалы Международной научно-практической конференции – Санкт-Петербург, 30-31.05.2016. – С. 27-30.

[5-А]. Ташметов, М.Н. Возможности иммунотерапии в комплексном лечении рака шейки матки [Текст] / Ф.Н. Каримова, С.Г. Умарова, М.Н. Ташметов // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования: Материалы годичной (68-й) научно-практической конференции ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” с международным участием, посвященной Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). – Душанбе, 27.11.2020. – С. 125-127.

[6-А]. Ташметов, М.Н. Комбинированное лечение местнораспространённых форм рака шейки матки [Текст] / Г.А. Хакимов, М.Н. Ташметов, В.К. Яхяева, С.А. Сабирова // Клиническая и экспериментальная онкология - Современные технологии в диагностике и лечении опухолей: Материалы XIX Республиканской научно-практической конференции. – Хива, 19-20.05.2023. – С. 193.

[7-А]. Ташметов, М.Н. Комбинированное и комплексное лечение при разных гистологических формах сарком матки [Текст] / М.Н. Тилляшайхов, Б.Г. Алмухамедова, М.Н. Ташметов, С.А. Сабирова // Клиническая и экспериментальная онкология - Современные технологии в диагностике и лечении опухолей: Материалы XIX Республиканской научно-практической конференции. – Хива, 19-20.05.2023. – С. 262-263.

Патенты на изобретения:

Ташметов, М.Н. Способ комбинированного лечения местнораспространенных и осложненных форм рака шейки матки. [Патент на

полезную модель] - № FAP 01612 от 17.01.2020. – Выдан Агентством по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (соавт.: Г.А. Хакимов, Г.Г. Хакимова, Х.У. Мусурмонов, А.Х. Каримов, Д.Р. Дьякина)