

На правах рукописи

КОЗЛОВА

Екатерина Николаевна

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩИЕ
РАДИКАЛЬНЫЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И
БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **БЕРЛЕВ Игорь Викторович**
заведующий отделением - ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **НОВИКОВА Ольга Валерьевна**
ведущий научный сотрудник Гинекологического отделения Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала Национального медицинского исследовательского радиологического центра МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор **МАКСИМОВ Сергей Янович**
заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологической)»

Ведущая организация: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

Защита диссертации состоится _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru/25/dissertations/index?id=10162>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Бахидзе Елена Вилльевна

Актуальность

Рак шейки матки является одной из распространенных злокачественных опухолей у женщин. В настоящее время, это заболевание занимает 6-е место в структуре онкологической патологии у женщин и 3-е место среди опухолей репродуктивных органов (Каприн А.Д.и соавт., 2015). По данным ракового регистра в Российской Федерации в 2015 году отмечен прирост стандартизированных показателей заболеваемости раком шейки матки на 21,9% (Каприн А.Д.и соавт., 2016). При этом в структуре заболеваемости ранние стадии рака шейки матки (IA - IIA) составляют 58% (Аксель Е.М., 2012).

Основным методом лечения раннего рака шейки матки является хирургический, включающий стандартный объем операции - выполнение радикальной экстирпации матки (операция III типа по классификации River, 1974). На протяжении многих лет лапаротомия является единственным методом хирургического лечения этой категории больных и позволяет достичь 5-летнюю общую выживаемость у 98% больных (Бохман Я.В., 1989, Кузнецов В.В., 2002; Новикова Е.Г., 2008; Dasgupta M., 2009; Урманчеева А.Ф., 2012). В то же время объем хирургического вмешательства и сопровождающие его ятрогенные повреждения вегетативной иннервации обуславливают развитие длительных дисфункций органов малого таза, снижают качество жизни пациенток.

В настоящее время широко обсуждается возможность минимально-инвазивного доступа в хирургическом лечении рака шейки матки (M. Malzoni, 2009; S. Fujii, 2007; Y. Chen, 2012; P. Dursun, 2011; M. Hockel, 1998). Преимуществом использования лапароскопии является минимальная травматизация тканей, снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений, быстрая послеоперационная реабилитация больных. Очевидным преимуществом использования лапароскопии в хирургии рака шейки матки является лучшая визуализация, позволяющая эффективно выполнить диссекцию интрафасциальных пространств и сохранить симпатическую и парасимпатическую иннервацию органов малого таза (P.Jensen, 2004; M. Malzoni, 2009; Y. Chen, 2012).

В то же время использование минимально-инвазивной хирургии в лечении рака шейки матки остается дискуссионным. Во-первых, это связано с отсутствием рандомизированных и многоцентровых исследований. Во-вторых, в настоящее время отсутствуют отечественные клинические рекомендации и методика выполнения радикальной нервосберегающей гистерэктомии лапароскопическим доступом. В третьих, продолжают обсуждаться вопросы онкологической безопасности и эффективности данного метода у больных раком шейки матки, не систематизированы показания к применению лапароскопии у больных раком шейки матки. Это определило актуальность проведенного исследования.

Цель исследования:

Оценить эффективность лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии в лечении больных раком шейки матки.

Задачи:

1. Определить показания к проведению лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии у больных раком шейки матки.
2. Оценить адекватность нервосберегающих радикальных гистерэктомий III типа лапароскопическим доступом.
3. Проанализировать основные интраоперационные показатели при выполнении радикальных нервосберегающих гистерэктомий лапароскопическим и открытым доступом.
4. Провести сравнительный анализ течения послеоперационного периода у обследованных больных
5. Проанализировать показатели выживаемости больных раком шейки матки после выполнения лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии и радикальной гистерэктомии, выполненной лапаротомным доступом
6. Оценить уровень качества жизни больных раком шейки матки после эндовидеохирургической нервосберегающей радикальной гистерэктомии по опроснику FАСТ-G.

Научная новизна исследования

Показана сопоставимость непосредственных и ближайших результатов операций у больных ранними стадиями рака шейки матки при выполнении лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии по сравнению с традиционной радикальной гистерэктомией, выполненной лапаротомным доступом.

Продемонстрированы преимущества лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии в течении интраоперационного и послеоперационного периода.

Проведен сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки после лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии и лапаротомной радикальной гистерэктомии. Отмечено отсутствие снижения показателей выживаемости при нервосберегающей операции лапароскопическим доступом.

Оценен уровень качества жизни больных раком шейки матки, получивших лечение в объеме лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии и традиционной радикальной гистерэктомией, выполненной лапаротомным доступом. Выявлено, что уровень качества жизни больных раком шейки матки, получивших лечение в объеме лапароскопической

нервосберегающей радикальной гистерэктомии, при хирургическом или комбинированном лечении выше в сфере физического и эмоционального благополучия, чем при лечении традиционным лапаротомным доступом.

Практическая значимость

Использование эндовидеохирургии в лечении больных ранних стадий рака шейки матки позволяет улучшить онкологические результаты, сопоставимые с открытыми операциями. Доказано, что использование минимально-инвазивного доступа позволяет снизить частоту интра- и послеоперационных осложнений, улучшить функциональные результаты, и как следствие, качество жизни у больных раком шейки матки. Сформулированы показания к использованию эндовидеохирургии у больных раком шейки матки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия может рассматриваться методом выбора в лечении больных ранними стадиями T1a2, T1b1- T2a1 рака шейки матки при размерах опухоли менее 2 см.
2. Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия у больных раком шейки матки является безопасной операцией, обеспечивает адекватный объем удаления органа с резекцией параметриев и регионарного лимфатического аппарата. Требует специального оборудования и подготовки хирургической бригады.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации представлены на 5-й Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России (Санкт – Петербург, 25 марта 2015 г.); I и II Петербургском онкологическом форуме Белые ночи (Санкт - Петербург, 8-10 июня 2015г, 22-24 июня 2016г.); Хирургическое общество Пирогова (Санкт – Петербург, 23 сентября 2015 г); Международная конференция ESGO (International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, October 24-27, 2015 Nice, France); Международная конференция 5th International Video Workshop (IVW) on radical surgery in gynecological oncology endorsed by the ESGO that will be held in Prague, April 21–23, 2016.

Основные результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит во включённом участии на всех этапах проведения исследования и непосредственном участии в получении исходных данных, в том числе автором лично проведен анализ отечественной и

зарубежной литературы, проанализированы данные первичной медицинской документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка материала. Приведённые клинические данные получены и анализированы диссертантом самостоятельно. Анализ, обобщение полученных результатов, формулирование выводов, практических рекомендаций выполнены автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано **10** работ в научных журналах, из которых **4** статьи входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 108 источников, из них 28 отечественных и 80 зарубежных изданий. Диссертация содержит 19 таблиц, 2 приложения, иллюстрирована 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

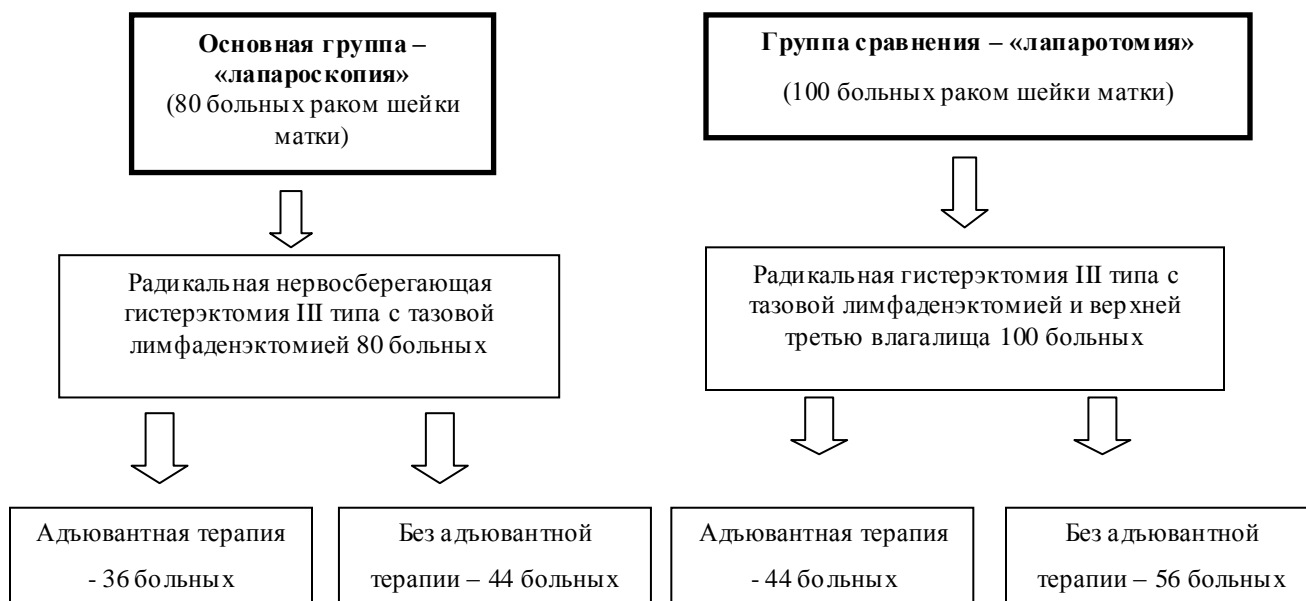
Материалом для исследования послужили клиничко-лабораторные данные 180 больных раком шейки матки, получившие комбинированное лечение в клинике онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2009 по 2016 гг.

В сравнительном аспекте изучены две группы больных. В основную - включены 80 пациенток, которым в период 2012 по 2016 г. выполнялась нервосберегающая радикальная гистерэктомия лапароскопическим доступом. Группу сравнения составили 100 пациенток, которым в период с 2009 по 2014 г выполнялась радикальная гистерэктомия открытым доступом.

Критериями включения в исследование являлись: рак шейки матки стадии IA2, IB1 - PA1 в соответствии с классификацией Международной Федерации Акушеров-гинекологов (FIGO 2011 г).

Медиана наблюдения за больными основной группы составила 17,67 мес (от 6 до 36 месяцев). По результатам мониторинга рассчитывалась безрецидивная выживаемость.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Для выполнения поставленных задач изучались истории болезни, оценивались жалобы, анамнез жизни и предшествующее лечение, результаты клинического обследования (лабораторные анализы, протоколы рентгеновского и ультразвукового исследования, цистоскопия и ректороманоскопия, КТ и МРТ), гистологическая оценка первичной опухоли, интраоперационные характеристики, патоморфологическое заключение, течение послеоперационного периода.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (см)}^2}$. При оценке результатов ИМТ учитывали рекомендации ВОЗ, 2004 г. Гематологические показатели (уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов) оценивались до и после операции на 3-и сутки.

Клиническое стадирование заболевания включало: УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинных пространств, МРТ органов малого таза с контрастированием для оценки распространения и инвазии опухолевого процесса. Для исключения отдаленных метастазов всем больным выполнялось КТ грудной клетки и брюшной полости.

Верификация злокачественного заболевания шейки матки осуществлялась на основании пересмотра микропрепаратов или исследования первичного биопсийного материала в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова».

В результате обследования были сформулированы показания хирургическому лечению больных раком шейки матки.

У всех больных выполнялась радикальная гистерэктомия III типа (Piver, 1974 г). Объем операции включал удаление матки с/без яичников, резекцию

переднего, заднего и бокового параметриев, тазовую лимфаденэктомию, резекцию верхней трети влагалища лапароскопическим (80 больных) и лапаротомным (100 больных) доступом.

Сохранение яичников в основной группе было выполнено у 27 (33,7%) больных, в группе сравнения – у 29 (29%). Основными показаниями послужил молодой возраст пациенток, плоскоклеточная форма заболевания шейки матки. Выполнялась транспозиция яичников на уровне верхнего края крыла подвздошной кости, выше зоны планируемого облучения.

Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия выполнялась с использованием видеокамеры высокого разрешения, инструментов стандартной длины, лапароскопа с прямой оптикой, маточного манипулятора и комбинированной анестезии с отдельной интубацией. Устанавливались 4 торакопорта (1 для камеры, 2 инструментальных, 1 ассистентский) и маточный манипулятор. Первый троакар для прямой оптической системы размерами 10 мм вводился параумбиликально, остальные размерами 5 мм над лобком и в подвздошных областях. В зависимости от этапа операции использовалась биполярная, ультразвуковая и монополярная коагуляция.

После ревизии органов брюшной полости и малого таза проводилась коагуляция маточных труб в истмическом отделе для предупреждения диссеминации опухоли, и устанавливался маточный манипулятор.

Для выполнения лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии использовался маточный манипулятор с атравматичной вставкой. Использование такой модификации манипулятора позволяло предотвратить повреждение эндоцервикса и способствовало абластичному выполнению операции.

В начале операции коагулировали и пересекали круглую и передний листок широкой маточной связки, чтобы получить доступ в забрюшинное пространство. Подвздошно-тазовая лимфодиссекция включала удаление наружных, внутренних, запирающих и пресакральных групп лимфатических узлов. Границы лимфодиссекции были следующие: *латерально* – бедренно-половой нерв, *медиально* – умбиликальная артерия и мочеточник, *дистально* – огибающая вена и лимфатический узел Cloquets, *проксимально* – общая подвздошная артерия и бифуркация ее на наружную и внутреннюю ветви. Лимфатические узлы удалялись моноблочно и извлекались из брюшной полости в специальных эвакуаторах.

Далее последовательно проводилась диссекция интрафасциальных пространств малого таза: латерального (*Latzko*) и медиального (*Okabayashi*)

параректальных пространств, ректо-вагинального, пузырно-маточного и предпузырного пространства мочеочников (*Yabuki*).

Параметрэктомия включала резекцию его задней, боковой и передней части. *Задний параметрий* резецировали на уровне стенки прямой кишки и крестца (крестцово-маточные связки). Диссекция заднего параметрия выполнялась с сохранением нижних гипогастральных нервов. Использование лапароскопии при диссекции заднего параметрия способствовало лучшей визуализации нижних гипогастральных нервов, и позволило выполнить нервосберегающий этап операции.

Боковой параметрий пересекался на уровне отхождения маточной артерии от внутренней подвздошной артерии.

Резекция *переднего параметрия* включала пересечение пузырно-влагалищной и пузырно-маточной связки на уровне стенки мочевого пузыря с мобилизацией предпузырного отдела мочеочника (*Yabuki*).

Нижний уровень резекции параметрия считался уровень глубокой маточной вены. Резекция параметрия в этой хирургической плоскости позволяла выполнить радикальную гистерэктомию с сохранением вегетативной иннервации (нижнего тазового сплетения).

Завершающим этапом операции выполнялась круговая кольпотомия с резекцией верхней трети влагалища. Удаляемый препарат извлекался через влагалище. Кольпотомическая рана ушивалась с использованием методики экстракорпоральных швов. По окончании операции брюшную полость дренировали установкой полихлорвиниловой трубки.

Отдельным этапом работы являлось изучение резектабельности выполнения лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии у больных раком шейки матки. Во всех случаях измеряли ширину резецированного параметрия, длину резекции бокового и заднего параметриев, ширину влагалищной манжетки. Также оценивали количество удаленных лимфатических узлов.

Для оценки эффективности хирургического лечения рака шейки матки проводили анализ показателей интра- и послеоперационного периодов. Фиксировались различные осложнения, возникающие интраоперационно, а также в раннем и позднем послеоперационном периоде. Оценка послеоперационных осложнений осуществлялась в соответствии с критериями Common Toxicity Criteria (Cancer Therapy Evaluation Program, 1998).

У всех обследованных проведено исследование психо-эмоционального состояния пациенток с использованием опросника качества жизни онкогинекологических больных "Functional Assessment of Cancer Therapy

(FACT-G)" (Version 4, 2002) и модифицированной шкалой функциональной оценки лечения больных раком шейки матки (Ульрих Е.А. и соавт. 2008). Опросник оценки качества жизни онкогинекологических больных (FACT-G) отражал 4 сферы жизнедеятельности пациентов: социальное благополучие, эмоциональное благополучие, функциональное и физическое благополучие.

Адьювантная терапия проведена 36 (45%) больным основной группы и 44 (44%) больным в группе сравнения. Проведение адьювантной терапии в основной группе включало выполнение дистанционной лучевой терапии у 26 (32,5%) больных и химиолучевой терапии у 10 (12,5%) больных. В группе сравнения дистанционная лучевая терапия выполнена у 32 (32%) больных, химиолучевая терапия у 12 (12%) больных. Показаниями для проведения адьювантной терапии были факторы высокого риска: метастазы в лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли, размеры опухоли, глубина инвазии шейки матки и лимфоваскулярная инвазия (LVSI).

По результату патоморфологического исследования операционного материала, в связи с выявленными метастатическими изменениями в лимфатических узлах у 5 (6,25%) больных основной группы и у 3 (3%) больных группы сравнения произошло рестадирование. Этим больным проведено комбинированное лечение – химиолучевая терапия.

Безрецидивная выживаемость оценивалась с использованием моментного метода построения таблиц дожития Kaplan – Meier, рекомендованный к применению Международным противораковым союзом и характеризующийся высокой точностью по сравнению с интервальным. Различия считали достоверными с вероятностью 95%.

Комплексный системный анализ и оценка полученных данных проводились с использованием параметрических и непараметрических (критерий Стьюдента, Хи-квадрат) методов описательной статистики. Обработка и представление полученных материалов выполнялось с использованием программ «MS Office Excel 2007», «Statistica for Windows 8.0.550» Достоверным статистический показатель считался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с целью и задачами данного исследования необходимо было определить показания и эффективность выполнения лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии в лечении больных ранним раком шейки матки.

Применение эндовидеохирургии в лечении рака шейки матки - одно из ведущих направлений в современной онкогинекологии. Оно широко обсуждается в современной научной литературе (M. Malzoni, 2009; S. Fujii, 2007; Y. Chen, 2012; P. Dursun, 2011; M. Hockel, 1998).

Нами проанализирован первый в Российской Федерации опыт использования данной методики у 80 больных.

Возраст больных раком шейки матки в основной группе варьировал от 27 до 70 лет и в среднем составил $44,2 \pm 1,5$ лет. В группе сравнения этот показатель составил $43,4 \pm 1,8$ лет (от 29 до 63 лет). Обе группы были статистически сопоставимы по данному показателю ($p > 0,05$).

При гистологическом исследовании, большинство больных, как в основной, так и в группе сравнения имели плоскоклеточный неороговевающий рак (основная группа – 92,5%, группа сравнения – 88%) и умеренную степень дифференцировки (основная группа – 72,5%, группа сравнения – 75%). Другие морфологические формы встречались реже: аденокарцинома диагностирована у 6 (7,5%) в основной группе и у 12 (12%) в группе сравнения.

Общесоматические заболевания наблюдались одинаково часто в обеих группах. Преобладали нозологические формы среди заболеваний сердечно-сосудистой (15%) и мочевыделительной системы (19%).

Следует отметить, что большинство больных сравниваемых групп имели избыточную массу тела.

При анализе антропометрических показателей обследованных женщин установлено, что средний показатель ИМТ в основной группе составил $28,7 \pm 0,75$ (19,8 – 37,9), в группе сравнения - $26,4 \pm 0,18$ (21,4 – 36,2), при $p > 0,05$. При детальном анализе установлено, что у пациенток основной группы ожирение II ст было выявлено чаще (32,5%), чем в группе сравнения (2%). Следует отметить, что ожирение III ст диагностировано только в основной группе (табл. 1)

Таблица 1. Распределение больных раком шейки матки по ИМТ

| Группы ИМТ (кг/м ²) | Норма | | Избыток массы тела | | Ожирение I степени | | Ожирение II степени | | Ожирение III степени | |
|---|---------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|------------------------|------|-------------------------|------|
| | (18,5 – 24,9) | | (25,0 – 29,9) | | (30,0 – 34,9) | | (35,0 – 39,9) | | ≥ 40,0 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основная группа (n=80) | 10 | 12,5 | 16 | 20,0 | 25 | 31,2 | 26 | 32,5 | 3 | 3,75 |
| Группа сравнения (n=100) | 32 | 32,0 | 39 | 39,0 | 26 | 26,0 | 3 | 3,0 | 0 | 0 |
| Всего (n=180) | 42 | 23,3 | 55 | 30,6 | 51 | 28,3 | 29 | 16,1 | 3 | 1,6 |

Наличие ранее выполненных абдоминальных вмешательств на органах малого таза (кесарево сечение, аппендэктомия, холецистэктомия) чаще встречалось у больных раком шейки матки в основной группе (14% и 9%, соответственно), что не являлось противопоказанием для выполнения лапароскопической нервосберегающей гистерэктомии.

У всех больных проанализированы основные интраоперационные показатели: длительность операции и объем кровопотери и осложнения во время операции.

Статистически значимых различий в длительности выполнения операций не выявлено ($p > 0,05$). Длительность лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии составила 210 ± 15 мин (195 – 250 мин), лапаротомным доступом – 180 ± 25 мин (160 – 220 мин).

В то же время, необходимо отметить, что с увеличением выраженности ожирения у больных при лапаротомии, увеличивается длительность операции (200 ± 15 мин вместо 180 ± 25 мин), тогда как при лапароскопической хирургии этот показатель не влиял на продолжительность хирургического лечения (210 ± 15 мин).

Применение малоинвазивной нервосберегающей методики хирургического лечения у больных раком шейки матки приводило к снижению объема кровопотери в 10 раз. Интраоперационная кровопотеря у больных основной группы составила $40,1 \pm 9,7$ мл (28-74 мл) и была достоверно ниже по сравнению с группой сравнения - $296,5 \pm 141,6$ мл (200 – 1500 мл).

Гемотрансфузии выполнялись у 2 (2%) больных в связи с интраоперационным кровотечением только в группе лапаротомии.

Одним из основных показателей эффективности лапароскопической радикальной гистерэктомии при раке шейки матки мы считали качество лимфодиссекции. Среднее число удаленных тазовых лимфатических узлов в основной группе составило $23,09 \pm 1,8$; в группе сравнения – $11,7 \pm 2,1$. Использование 10-кратного увеличения, биполярной и ультразвуковой энергии приводило к улучшению качества выполнения этого этапа.

Интраоперационные осложнения имели место в 5 (2,8%) случаях обследованных больных. В основной группе у 1 (1,25%) пациентки произошла коагуляционная травма предпузырного отдела мочеточника, что потребовало его стентирование с благоприятным исходом. В группе больных, у которых радикальная гистерэктомия выполнялась открытым доступом повреждение мочеточника имело место у 2 (2%) больных и потребовало выполнение дополнительных реконструктивных операций: в одном случае наложение уретеро-уретероанастомоза, в другом выполнение уретеро-цистоанастомоза. Также в этой группе больных в 2 (2%) случаях имело место интраоперационное кровотечение из внутренней подвздошной вены.

Благоприятное течение послеоперационного периода отмечено у больных основной группы. Активизация больных в этой группе осуществлялась в первые сутки.

Перистальтика кишечника восстанавливалась у больных основной группы на 2-е сутки, в то время как, в группе сравнения у 46 (46%) пациенток отмечался длительный послеоперационный парез, требующий проведения консервативной терапии.

Всем больным в послеоперационном периоде выполняли катетеризацию мочевого пузыря. Средняя длительность катетеризация мочевого пузыря в основной группе составила $3,6 \pm 0,249$ суток (ДИ 3÷5 суток). В группе сравнения катетеризация была длительной и проводилась в течение $8,84 \pm 2,5$ суток (ДИ 0÷15 суток).

Восстановление функции самостоятельного мочеиспускания у большинства - 97,5% (78/80) больных - наблюдалось на следующие сутки после удаления мочевого катетера. Объем остаточной мочи составлял 50-100 мл. На наш взгляд, это обусловлено сохранением вегетативной иннервации органов малого таза (гипогастрального нерва, нижнего тазового нервного сплетения). Данное обстоятельство позволило нам в последующем, исключить длительную катетеризацию мочевого пузыря при выполнении радикальной нервосберегающей гистерэктомии лапароскопическим доступом. Лишь у 2-х больных атония мочевого пузыря сохранялась в течение 3-х суток после удаления мочевого катетера и самостоятельное мочеиспускание восстановилось на 7-е сутки.

В то же время у 57% (57/100) пациенток группы сравнения атония мочевого пузыря длилась 7-9 суток, полное восстановление самостоятельного мочеиспускания наблюдалось на 10-12-е сутки послеоперационного периода, а

у 42% (42/100) – потребовалось установить повторно мочевого катетер в связи с полным отсутствием самостоятельного мочеиспускания на 11-13 сутки послеоперационного периода. В результате восстановление самостоятельного мочеиспускания у 42% больных контрольной группы было на 15-18-е сутки послеоперационного периода.

У 2 (2,5%) пациенток основной группы зафиксировано развитие мочеточниково-влагалищных свищей: у одной больной на 23-е сутки, у второй - на 25-е сутки. Анализ полученных осложнений позволил предположить их латеральную коагуляционную травму при туннелировании мочеточника в предпузырном отделе (пространство Yabuki) переднего параметрия. В группе сравнения данное осложнение диагностировано в два раза чаще и составило 5%.

В основной группе отсутствовали такие осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии, послеоперационные кровотечения, гематома передней брюшной стенки, инфекционно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны. В единичном случае зафиксирован перитонит (на 8-е сутки), несостоятельность кольпотомических швов у 2 (2,5%) больных. В группе сравнения подобные осложнения зарегистрированы у 27 (27%) больных. Среди них наблюдались инфекционно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны (12%); гематома передней брюшной стенки (3%); несостоятельность швов кольпотомической раны (9%), перитонит с развитием эвентрации (1%), тромбоэмболия легочной артерии (1%); кровотечение (1%).

При анализе клинико-лабораторных данных отмечено, что у пациенток основной группы уровень гемоглобина в послеоперационном периоде в 95% (76/80) случаев находился в пределах физиологической нормы. У 65% (65/100) пациенток группы сравнения уровень гемоглобина также был в пределах нормы. Однако у 11% (11/100) группы сравнения выявлена анемия средней степени тяжести, что потребовало коррекции состояния приемом железосодержащих препаратов. У 2% (2/100) пациенток - анемия тяжелой степени, лечение которой проводилось с помощью гемотрансфузии ($p < 0,05$).

При анализе данных длительности госпитализации в двух сравниваемых группах больных раком шейки матки были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Пациентки основной группы в 94% случаев были выписаны на 7-10-е сутки после проведенного лечения, в то время как пациентки группы сравнения в 57% случаев находились в стационаре до 26 дней, а в 43% случаев - до 20 дней, что связано с более выраженными осложнениями со стороны мочевыделительной системы, в группе, где была выполнена радикальная гистерэктомия лапаротомным доступом.

Аноректальные дисфункции (запоры, недержание газов, недержание стула) наблюдались у 5 (4%) пациенток основной группы и у 46 (46%) пациенток группы сравнения при $p < 0,05$

Среди отдаленных послеоперационных осложнений обращала внимание сексуальная дисфункция (снижение либидо, сухость и укорочение влагалища,

отказ от половой жизни), которая наблюдалась у больных основной группы в 27,5% случаев и группы сравнения в 98% случаев.

У большинства обследуемых нами больных раком шейки матки выявлена стадия IB1 (60% в 1-й и 75,0% во 2-й группе). Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания

| Группы | | IA2 | IB1 | IIA1 | IIIB * |
|-------------------|------|----------|----------|----------|----------|
| | | T1a2N0M0 | T1b1N0M0 | T2a1N0M0 | T1b1N1M0 |
| Лапароскопия n=80 | абс. | 22 | 48 | 5 | 5 |
| | % | 27,5 | 60,0 | 6,25 | 6,25 |
| Лапаротомия n=100 | абс. | 20 | 75 | 2 | 3 |
| | % | 20,0 | 75,0 | 2,0 | 3,0 |

*IIIB – стадирование на основании гистологического исследования операционного материала

Выполнение подвздошно-тазовой лимфодиссекции сопровождалось развитием длительной лимфорей, формированием лимфокист и лимфостаза. По частоте выявления эти осложнения встречались одинаково часто в обеих группах ($p > 0,1$) [табл. 3]

Таблица 3. Лимфогенные осложнения у больных исследуемых групп

| Группы исследуемых больных | Лимфорей | Лимфостаз в области лобка | Лимфостаз нижних конечностей | Лимфокисты | |
|----------------------------|----------|---------------------------|------------------------------|------------|------------|
| | | | | 3-5 см | более 5 см |
| Лапароскопия (n=80) | 5% (4) | 5% (4) | 5% (4) | 12,5% (10) | 2,5% (2) |
| Лапаротомия (n=100) | 1% (1) | 2 (2) | 2% (2) | 10% (10) | 8% (8) |
| p | 0,17 | 0,4 | 0,4 | 0,63 | 0,18 |

При исследовании удаленного препарата, показатели адекватности резекции параметрия были сопоставимы в обеих группах. В основной группе ширина резецированного параметрия составила $11,8 \pm 2,7$ см., при этом заднего параметрия - $4,1 \pm 0,3$ см; бокового - $3,3 \pm 1,3$ см; влагалищной манжетки - $2,1 \pm 0,5$ см.

У всех пациенток основной группы проводилась оценка лимфоваскулярной инвазии (LVSI) при гистологическом исследовании удаленного препарата. У

8/80 (10%) больных раком шейки матки основной группы была выявлена лимфоваскулярная инвазия, при этом в 2-х случаях гистотип опухоли верифицирован как аденокарцинома. В 7 случаях установлен диагноз IV1 стадии рака шейки матки и лишь в одном случае ПА стадии. У одной пациентки с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы шейки матки определена лимфоваскулярная инвазия 14 мм, у пациентки зафиксирован рецидив в малом тазу через 6 месяцев после комбинированного лечения. На рисунке 2 представлена гистологическая картина микропрепаратов различных гистотипов.

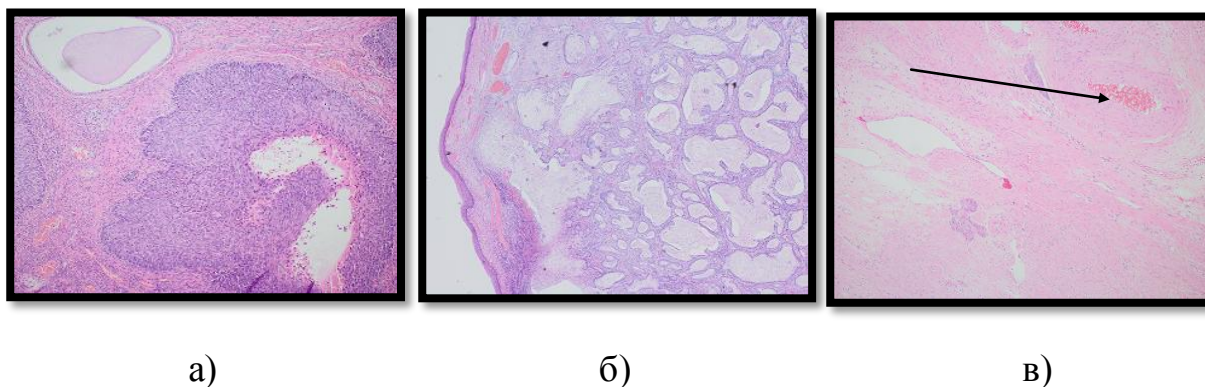


Рисунок 2. Гистологическая картина рака шейки матки у обследуемых больных, окраска гематоксилин-эозин: а) плоскоклеточная инвазивная карцинома, (x 100); б – аденокарцинома, (x 40); в – лимфоваскулярная инвазии в стенке сосуда, плоскоклеточный рак, (x 100)

Показатели безрецидивной выживаемости проанализированы у 180 радикально прооперированных больных раком шейки матки. Достоверной разницы в медиане времени до прогрессирования у пациентов после проведенного лечения в двух исследуемых группах нет. Медиана времени до прогрессирования в группе лапароскопии 34 ± 0.94 мес. (CI 32.2-35.92), в лапаротомической группе - 35 ± 0.46 мес. (CI 34.2-36) при $p=0.183$. На рисунке 3 представлен график безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от метода лечения.

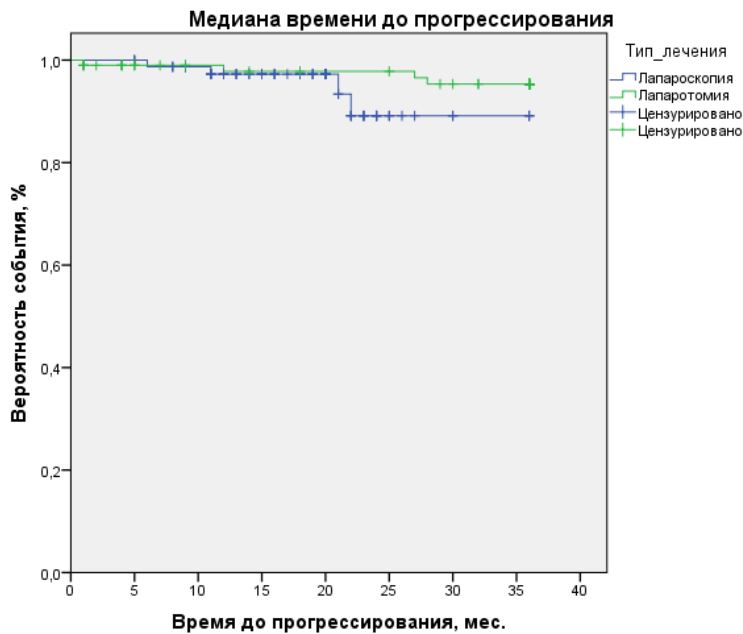


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки после хирургического лечения в зависимости от метода лечения

Медиана наблюдения за больными основной группы составила 17,67 мес (от 6 до 36 месяцев). За время наблюдения зарегистрировано 4 рецидива заболевания (4/80; 5,0%): у 3-х больных с аденокарциномой цервикального канала и стадией pT1v1N0M0 (2), pT2aN0M0 (1) через 6, 7 и 17 месяцев после комбинированного лечения - местный рецидив в малом тазу (у двоих пациенток по данным МРТ органов малого таза и цитологического определения в области культи влагалища стадия pT1v1N0M0) и у одной пациентки - диссеминация опухоли в обоих легких (по данным КТ грудной полости, стадия pT2aN0M0). У 1-ой пациентки (плоскоклеточная форма заболевания, стадия pT2aN0M0, после хирургического, незавершенного лечения) - рецидив в области мочевого пузыря с прорастанием в стенку пузыря по данным МРТ малого таза.

В группе сравнения медиана наблюдения составила 29,92 мес (от 4 до 36 мес). За время наблюдения зарегистрировано 4 местных рецидива заболевания по данным МРТ органов малого таза и цитологического определения в области культи влагалища (4/100; 4%): все пациентки с плоскоклеточной формой заболевания шейки матки стадией pT1v1N0M0, через 6, 11, 12 и 18 месяцев после комбинированного лечения. Из них 3 (3%) погибли от прогрессирования заболевания через 7, 27 и 28 месяцев.

Уровень качества жизни по шкале FACT-G у больных раком шейки матки получивших лечение в объеме лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии выше на всех интервалах времени, чем у пациенток получивших лечение традиционным лапаротомным доступом ($94,3 \pm 1,7$ и $88,9 \pm 9,4$ баллов соответственно). Сравнивая полученные данные при оценке

качества жизни пациенток двух исследуемых групп, так же можно сделать выводы о том, что качество жизни больных раком шейки матки, получивших комбинированное лечение в группе лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии выше, чем у пациенток, получивших комбинированное лечение после радикальной гистерэктомии выполнено традиционным лапаротомным доступом. На рисунке 4 и 5 представлены показатели качества жизни у больных раком шейки матки исследуемых групп после хирургического и комбинированного лечения.

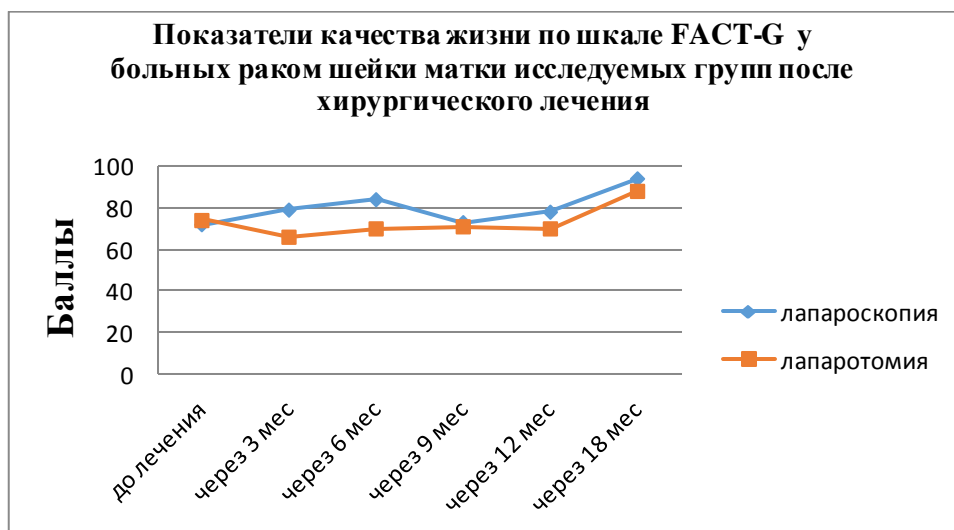


Рисунок. 4. Показатели качества жизни у больных раком шейки матки исследуемых групп после хирургического лечения



Рисунок 5. Показатели качества жизни у больных раком шейки матки исследуемых групп после комбинированного лечения

Нельзя не отметить, что результаты, изучения оценки качества жизни FACT-G в нашем исследовании схожи с данными зарубежных авторов по этому вопросу (Cecconi M. et al., 2012; Chen L. Et al., 2014, Schröder C., 2014).

ВЫВОДЫ

1. Оптимальными показаниями к выполнению лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии являются ранние стадии рака шейки матки T1a2; T1b1- T2a1 при размерах опухоли менее 2 см.

2. Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия является адекватным методом хирургического лечения раннего рака шейки матки. Позволяет выполнить широкую резекцию параметриев с верхней третью влагалища, подвздошно-тазовую лимфаденэктомию при сохранении симпатической и парасимпатической иннервации органов малого таза. Средняя длина краев резецированных параметриев составила: заднего параметрия $4,1 \pm 0,3$ см; бокового $3,3 \pm 1,3$ см; влагалищной манжетки $2,1 \pm 0,5$ см; общая длина $11,8 \pm 2,7$ см. Среднее количество удаленных лимфатических узлов $23,09 \pm 1,8$ (от 18 до 24).

3. Лапароскопический доступ у больных ранним раком шейки матки позволяет улучшить интраоперационные показатели при сопоставимых показателях длительности операции (средняя длительность операции 210 ± 15 мин, в группе сравнения - 180 ± 25 мин, $p > 0,05$): снизить интраоперационную кровопотерю (средняя кровопотеря $40,1 \pm 9,7$ мл (ДИ $28 \div 74$ мл) в группе лапароскопии против $296,5 \pm 141,6$ мл (ДИ $200 \div 1500$ мл) в группе лапаротомии, $p = 0,0005$); минимизировать частоту ятрогенных повреждений мочевыводящих путей (ранение мочеточника в группе лапароскопии – 1,25% (1/80), в группе лапаротомии – 2% (2/100),

4. Лапароскопия в хирургии раннего рака шейки матки позволяет улучшить послеоперационные показатели: ранняя динамическая активизация больных (на 1-е сутки); отказ от нестероидных анальгетиков (средняя длительность применения препаратов $1,2 \pm 0,2$ сут); быстрое восстановление функции кишечника (на 2-и сутки послеоперационного периода) и сокращение длительности катетеризации мочевого пузыря (средняя длительность катетеризации $3,6 \pm 0,249$ дней (ДИ $3 \div 5$ дней) 97,5% (78/80))

5. Применение лапароскопических нервосберегающих радикальных гистерэктомий в лечении рака шейки матки ранних стадий не ухудшает безрецидивную выживаемость. За период наблюдения в течение 36 месяцев медиана времени до прогрессирования в группе лапароскопии $34 \pm 0,94$ мес. (CI 32.2-35.92), в лапаротомической группе - $35 \pm 0,46$ мес. (CI 34.2-36) при $p=0.183$

6. Уровень качества жизни больных раком шейки матки, получивших лечение в объеме лапароскопической нервосберегающей радикальной гистерэктомии, при хирургическом или комбинированном лечении выше, чем при лечении традиционным лапаротомным доступом ($94,3 \pm 1,7$ и $88,9 \pm 9,4$ баллов соответственно) преимущественно в показателях физического и эмоционального благополучия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия эффективная и безопасная операция. Может быть рекомендована при раке шейки матки ранних стадий T1a2; T1b1 – T2a1 и визуально определяемой опухоли менее 2 см.

Возраст, наличие ожирения любой степени, предшествующие полостные операции на органах малого таза не являются противопоказанием для выполнения радикальной нервосберегающей гистерэктомии III типа лапароскопическим доступом.

Противопоказанием к применению лапароскопии в лечении рака шейки матки является соматическая патология в стадии декомпенсации.

При выявлении факторов высокого риска у больных ранним раком шейки матки: метастатические изменения в лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии шейки матки и вовлечение лимфоваскулярного пространства, показано проведение комбинированного лечения (химиолучевой терапии).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Королькова Е.Н., Ибрагимов З.Н., Кашина Н.О., Михайлюк Г.И., Хаджимба А.В., Урманчеева А.Ф. Опыт выполнения лапароскопических нервосберегающих радикальных гистерэктомий в лечении рака шейки матки: обзор и первые результаты. //Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 393-400

2. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В., Королькова Е.Н., Трифанов Ю.Н., Некрасова Е.А., Сапаров А.Б., Хаджимба А.В., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф. Индоцианин зеленый (ICG) в детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия и шейки матки. //Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 471-476.

3. Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Вербитская Е.А., Микая Н.А., Михайлов А.В., Ильин А.Б., Гамзатова З.Н., Королькова Е.Н., Юнкевич Ю.В., Артемьева А.С. Персонализация в лечении рака шейки матки во время беременности. //Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С.486-493.

4. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Козлова Е.Н., Гусейнов К.Д., Бондарев Н.Э., Сапаров А.Б., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф. Эндовидеохирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. //Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С.196-206.

5. Berlev I.V., Ulrich E.A., Korol'kova E.N., Mikaya N.A., Kashin N.O. Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. Experience in Russia - 53 cases. International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (Gynaecological Cancer Journal), October 24-27, 2015 Nice, France

6. Берлев И.В., Королькова Е.Н., Урманчеева А.Ф., Микая Н.А. Лапароскопическая нервосберегающая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки. 2455 заседание хирургического общества Пирогова

7. Козлова Е.Н., Берлев И.В. Минимально инвазивная хирургия в лечении ранних стадий рака шейки матки. II Петербургский онкологический форум «Белые ночи - 2016». Сборник тезисов. М., 2016. – 465 с

8. Козлова Е.Н., Берлев И.В. Минимально инвазивная хирургия в лечении ранних стадий рака шейки матки. // Сборник научных трудов Всероссийского конкурса молодых учёных. – Санкт-Петербург, 25 марта 2015 г. – СПб.: ФГБУ «НИИ им. Н.Н. Петрова», Минздрава России. – С. 41-43

9. Королькова Е.Н., Берлев И.В. Лапароскопические операции при раке шейки матки. 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи - 2015». Сборник тезисов. М., 2015. – 186 с.

10. Козлова Е.Н., Берлев И.В. Минимально инвазивная хирургия в лечении ранних стадий рака шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней. Том LXV спецвыпуск 2016. С. 49

Автор выражает глубокую признательность и благодарность руководителю диссертационной работы – доктору медицинских наук, профессору Игорю Викторовичу Берлеву. Отдельная благодарность сотрудникам онкогинекологического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России.

Отпечатано в ООО «Самиздат»
Санкт-Петербург пр. Просвещения д. 45
Подписано в печать 07.12.16 Заказ № 0001
Тираж 100 экз.