

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**БЕЖАНОВА**  
**Евгения Георгиевна**

**РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО СТАДИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор И.В. Берлев

Санкт-Петербург  
2018

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эпидемиология рака шейки матки.....	11
1.2. Прогностические факторы рака шейки матки .....	12
1.3. Традиционные методы диагностики рака шейки матки .....	16
1.4. Определение сторожевого лимфатического узла .....	19
1.5 Методы лечения рака шейки матки .....	20
1.5.1. Сочетанная химиолучевая терапия .....	20
1.5.2 Комбинированное лечение.....	23
1.6. Лапароскопическое стадирование рака шейки матки .....	25
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Характеристика наблюдаемых больных.....	31
2.2. Характеристика инструментальных методов исследования .....	37
2.3. Характеристика инструментального обеспечения и методов лечения .....	39
2.3.1. Хирургическое стадирование больных РШМ (60 больных) .....	39
2.3.2. Комбинированное лечение (99 больных) .....	45
2.3.3. Сочетанная химиолучевая терапия .....	46
2.4. Характеристика методов статистической обработки результатов исследования .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Результаты лапароскопического стадирования больных .....	49
3.1.1. Результаты лечения больных, подгруппы А (Лапароскопическое стадирование + Комбинированное лечение).....	55
3.1.2. Результаты лечения больных подгруппы В (Лапароскопическое стадирование + сочетанная ХЛТ) ...	57
3.2. Результаты лечения больных группы сравнения, подвергшихся комбинированному лечению	62
3.3. Результаты лечения больных группы сравнения, подвергшихся сочетанной ХЛТ .....	68
3.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения трех изучаемых групп .....	72
3.5. Отдаленные осложнения лечения больных местно-распространенным РШМ .....	80
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	82
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин, зарегистрированных в 2012 году, а в структуре онкогинекологических заболеваний занимает второе место.

Ежегодно во всем мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев РШМ, а число умерших женщин достигает 266,00, что составляет 7,3% от общей смертности женского населения [50].

За последние 5 лет в России был отмечен ежегодный прирост абсолютного числа заболевших РШМ на 12,2%, а стандартизованный показатель заболеваемости составляет 14,4 на 100 тысяч женщин в год. Вместе с тем, начальные стадии РШМ регистрируются в 33,1% случаев, в то время как распространенные (II-III) стадии - в 60% случаев [8].

В настоящее время, в лечении местно-распространенного РШМ могут быть использованы хирургический метод, химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ), а также их комбинация. Несмотря на совершенствование всех перечисленных методов лечения, успех при использовании любого из них, зависит от стадии заболевания, и в частности от состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [34, 66].

В целом, по данным FIGO, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных РШМ с IIВ стадией заболевания при проведении комбинированного лечения и сочетанной химиолучевой терапии сопоставимы. Однако, метастатическое поражение регионарных ЛУ оказывает существенное влияние на прогноз заболевания, поскольку в 17% случаев рецидивы РШМ регистрируются в области регионарных ЛУ [42, 117, 150].

Клиническое стадирование и в частности, оценка состояния регионарных ЛУ основаны на данных методов лучевой диагностики, а именно: компьютерной

томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ПЭТ-КТ и ультразвукового исследования (УЗИ).

Однако, ряд исследований демонстрируют значительные расхождения между клиническим стадированием и хирургическими находками с тенденцией к занижению стадии заболевания от 17-32% при IВ стадии до 67% при II-IV стадиях заболевания [40, 83]. По данным различных авторов, диагностическая точность лучевых методов диагностики, и в частности МРТ в определении состояния тазовых и парааортальных ЛУ остается низкой и составляет 67-90% [62, 132 136]. Даже при наличии таких признаков метастатического поражения, как размер ЛУ, превышающий 10 мм по короткой оси, потеря нормальной структуры, изменение его границ и формы, гетерогенная интенсивность МР-сигнала, чувствительность метода по данным различных авторов составляет 37-100%, а специфичность – 71-100% [29, 95, 159].

Исследования по изучению информативности УЗИ в определении метастатического поражения ЛУ немногочисленны и демонстрируют невысокие показатели, чувствительности и специфичности, при диагностической точности равной 38 - 43% [2, 11, 141].

Существующие расхождения в интерпретации полученных результатов, оказывают существенное влияние на выбор оптимальной тактики лечения больных [114].

Не менее важное значение имеют размеры метастатически измененных ЛУ, поскольку результаты ряда исследований свидетельствуют о химио- и радиорезистентности метастатически измененных тазовых и парааортальных ЛУ диаметром более 20 мм [118].

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на то, что история проведения лапароскопического стадирования для определения статуса регионарных лимфатических узлов насчитывает более 30

лет, использование лапароскопического доступа для проведения лимфаденэктомии длительное время оставалось предметом дискуссий.

Однако, с развитием лапароскопической техники альтернатива удаления лимфатических узлов с использованием лапароскопического доступа открыла новые перспективы в онкогинекологии.

Данные об отдаленных результатах лечения больных местно-распространенным РШМ противоречивы. Однако, по данным подавляющего большинства исследований метастатическое поражение тазовых и парааортальных ЛУ является неблагоприятным фактором прогноза вне зависимости от проведенного лечения [66].

Поскольку статус регионарных лимфатических узлов является наиболее значимым прогностическим фактором выживаемости больных РШМ, а традиционные методы лучевой диагностики на протяжении многих лет и в настоящее время характеризуются невысокими значениями диагностической точности, вопрос о проведении хирургического стадирования остается актуальным.

### **Цель исследования**

Определить роль лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного рака шейки матки.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать результаты лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки.
2. Оценить информативность МРТ и УЗИ в определении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.
3. Провести анализ интраоперационных показателей и течения послеоперационного периода при выполнении лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки.

4. Проанализировать показатели выживаемости больных после радикального лечения, включающего этап лапароскопического стадирования.

5. Выявить неблагоприятные факторы прогноза у больных местно-распространенным раком шейки матки после радикального лечения.

### **Научная новизна**

Впервые в России оценена роль лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки. Проведен анализ интраоперационных показателей и течения послеоперационного периода у больных, подвергшихся лапароскопическому стадированию.

Рассчитаны показатели диагностической значимости МРТ и УЗИ в определении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. Проведен сравнительный анализ результатов 3-летней общей и безрецидивной выживаемости больных местно-распространенным раком шейки матки, которым на этапе планирования специализированного лечения проведено лапароскопическое стадирование и больных, получивших лечение, основанное на данных клинического стадирования.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные о низкой диагностической информативности лучевых методов диагностики и об эффективности и безопасности лапароскопического стадирования могут быть использованы при выборе тактики лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

### **Методология и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные клинико-лабораторного обследования и результаты лечения 216 больных раком шейки матки IB2-IIIb стадий, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в период с января 2011 года по июль 2017 года.

В сравнительном аспекте изучены три группы больных. В основную группу были включены 60 больных, которым в период с 2011 по 2016 гг. перед планированием специализированного лечения проводилось лапароскопическое стадирование.

Вторую группу составили 99 больных, которым в период с 2011 по 2015 гг. проводилось комбинированное лечение, включавшее неoadъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20-30 Гр на малый таз, с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м<sup>2</sup>), радикальную гистерэктомию с использованием лапаротомного доступа и адъювантную лучевую терапию (РОД 2 Гр, до СОД 10-14 Гр на малый таз).

В третью группу включены 57 больных, которым в период с 2011 по 2015 гг. был проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе, включавший дистанционную лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В) и внутриволостную лучевую терапию в режиме фракционирования (РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр). (Рисунок 1).

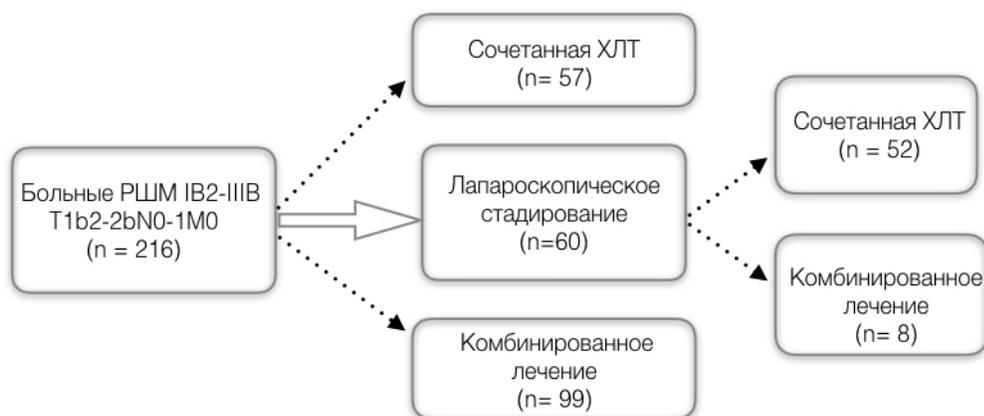


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерием включения в исследование являлся впервые выявленный, гистологически подтвержденный РШМ IB2-IIIВ стадии согласно классификации FIGO, (сT1b2-2bN0-1M0 стадии по TNM), общее состояние больной  $\leq 1$  балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0-4 балла).

Критериями исключения из исследования являлись: наличие отдаленных метастазов (за исключением парааортальных лимфатических узлов), наличие онкологических заболеваний в анамнезе, а также, наличие на момент включения в исследование первично-множественных злокачественных опухолей.

Клиническое стадирование РШМ проводилось согласно системе TNM 7-го пересмотра (2009) [15] и в соответствии с классификацией Международной Федерации акушеров – гинекологов (FIGO, 2011).

Стадия заболевания определялась после проведения общего осмотра, УЗИ органов малого таза, МРТ органов малого таза с контрастным усилением. Для оценки распространения опухолевого процесса на смежные органы проводилась цистоскопия и колоноскопия. Отсутствие отдаленных метастазов подтверждалось с помощью КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза выполнялась на аппарате Signa Excite HD 1,5 Т фирмы «General Electric» и Siemens MAGNETOM Aera 1,5 Т.

Оценка степени местного распространения РШМ осуществлялась с использованием следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и контрастным усилением. С 2016 года применялась методика оценки диффузионно-взвешенных изображений. В качестве контрастного препарата использовались: Мегневист и Гадовист из расчета 0,2 мл на 1 кг веса.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, тазовых и парааортальных лимфатических узлов) выполняли на аппарате Logic C5 Premium. Проводилась оценка размеров опухоли, ее распространение на

параметральную, паравезикальную, параректальную клетчатку, состояние тазовых лимфатических узлов.

Лапароскопическое стадирование выполнялось с использованием видеокамеры высокого разрешения, источника освещения, инсуффляции, системы подачи жидкости и аспирации, электрохирургического и ультразвукового генератора

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V) [4].

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлена невысокая чувствительность МРТ и УЗИ в оценке метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (44,74% и 52,63%) при специфичности равной 68,57% и 70,18%.
2. Лапароскопическое стадирование позволяет достоверно установить стадию заболевания больных местно-распространенным раком шейки матки и индивидуализировать лечение этой категории больных.
3. Выполнение лапароскопической лимфодиссекции у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов обеспечивает циторедуктивный компонент лечения

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации представлены на II Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи – 2016» (Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 года), III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2017» (Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 года), Международном съезде Европейского общества онкогинекологов (International meeting of of the European Society of Gynaecological Oncology, November 4-7, 2017, Vienna, Austria), II

Национальном Научно-Образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» (Москва, 16 февраля 2018 г.).

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из которых 2 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение результатов**

Работа выполнена в научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, учебную работу кафедры акушерства и гинекологии и онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в изучении и анализе данных мировой литературы по теме диссертационного исследования, разработке дизайна и методологии исследования, сборе, обработке клинических данных, анализе и интерпретации полученных результатов, оформлении текста диссертации. Все научные результаты, представленные в работе, получены автором лично.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 литературных источников, из которых 15 отечественных и 149 зарубежных изданий. Диссертация содержит 14 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология рака шейки матки

РШМ по данным Международного агентства по изучению рака (IARC) является четвертым наиболее распространенным злокачественным заболеванием, зарегистрированным в 2012 году среди женщин, а в структуре онкогинекологических заболеваний занимает второе место, уступая первенство раку эндометрия.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году зарегистрировано 528,000 новых случаев РШМ, а число умерших женщин достигло 266,000, что составляет 7,3% от общей смертности женского населения. При этом, более 85% всех случаев заболеваемости приходится на развивающиеся страны, где на долю РШМ приходится 13% от всех злокачественных заболеваний среди женского населения [50].

Наибольший уровень заболеваемости РШМ отмечен в странах Латинской Америки, Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии, достигающий 42,7 на 100 тыс. чел. В развитых странах уровень заболеваемости РШМ достаточно низок и составляет менее 14 на 100 тыс. чел., что связано с разработкой и внедрением в клиническую практику цитологического скрининга [135].

Наименьшая заболеваемость РШМ зафиксирована в странах Восточной Азии, Австралии и Новой Зеландии и составляет 4,4 на 100 тыс. населения в год [50].

По данным В.Д. Каприна в Российской Федерации в 2016 году было выявлено 16423 новых случаев РШМ. В структуре заболеваемости злокачественных новообразований у женщин РШМ имеет удельный вес 5,1% и занимает 5-е место, уступая раку молочной железы (20,9%), кожи (кроме меланомы) -14,6%, тела матки (7,7%) и раку ободочной кишки (7,1%). За последние 5 лет отмечен среднегодовой прирост абсолютного числа заболевших РШМ на 12,2%, при этом

стандартизованный показатель заболеваемости составляет 15,01 в год на 100 тыс. женщин. На долю начальных стадий РШМ приходится 33,1%, в то время, как распространенные (II-III) стадии регистрируются в 60% случаев [8].

Показатели выживаемости варьируют в регионах с неплохим прогнозом и низким уровнем риска, достигая 69%, однако, в развивающихся странах, где многие случаи регистрируются в поздних стадиях, показатели выживаемости составляют всего 49% [116].

В Российской Федерации в 2015 году смертность от РШМ составила 6628 человек, а стандартизованный показатель смертности – 5,39 на 100 тыс. населения.

Определение факторов и выделение групп высокого риска развития РШМ является важным аспектом в ранней диагностике предраковых заболеваний шейки матки. Среди факторов риска большое значение придают раннему началу половой жизни и персистенции папилломавирусной инфекции [23, 37].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) выявляется в 99% цервикальных опухолей [37], в частности их высокоонкогенные типы, к которым относятся 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [38, 88]. При этом, плоскоклеточный РШМ чаще всего ассоциирован с наличием 16 типа ВПЧ, тогда как аденокарцинома шейки матки, характеризующаяся более агрессивным течением - с 18 типом [22].

В то время как тест по Папаниколау используется в качестве классического скринингового метода, выявление ДНК ВПЧ введено в практику в 2008 году и широко используется в развитых странах. В развивающихся странах данный метод также постепенно внедряется в практику, способствуя достоверному уменьшению доли распространенных форм РШМ и снижению смертности больных [98].

## **1.2. Прогностические факторы рака шейки матки**

Результаты лечения РШМ во многом зависят от клинической стадии заболевания, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли, метода

лечения, а также индивидуальных особенностей больных [5, 55, 65].

Стадия заболевания является одним из самых важных прогностических факторов у больных РШМ.

Данные, опубликованные в 2010 году Международным агентством по изучению рака также свидетельствуют о зависимости выживаемости больных от стадии заболевания. Так, 5-летняя выживаемость больных IA-IB стадии РШМ составляет 93% и 80%, тогда как при IIA, IIB и IIIB лишь 63%, 58% и 32% соответственно [122, 153].

Так, по данным различных авторов, рецидивы РШМ чаще всего возникают в течение первых 2-3 лет после лечения и встречаются в 11-12% случаев при IB-IIA стадии, достигая 28-64% при IIB-IVA стадии заболевания. Однако, Takehara и соавт. (2001) в своем исследовании показали, что поздние (через 5 лет и более) рецидивы у больных с начальными стадиями РШМ после радикального хирургического лечения наблюдались у 21 (3,7%) из 569 больных [140]. Nanprasertpong и Jiamset (2017) в своем исследовании также показали, что у больных с ранними стадиями РШМ после радикального хирургического лечения рецидивы встречались в 4,8% случаев при безрецидивном периоде по меньшей мере в течение 5 лет. Кроме того, в случае метастатического поражения регионарных ЛУ, авторы рекомендуют наблюдение больных до 8,6 лет [68].

Влияние гистологического типа опухоли на местное распространение опухоли и частоту метастатического поражения лимфатических узлов является предметом дискуссий. Анализ временных тенденций гистологического типа РШМ в целом, демонстрирует большую распространенность плоскоклеточного рака шейки матки. Так, на долю плоскоклеточного рака приходится около 70-80% всех случаев РШМ, тогда как на долю аденокарциномы шейки матки – 10-15% [52, 89, 113]. Однако, во многих странах за последнее время отмечена тенденция роста удельного веса аденокарциномы шейки матки у женщин более молодых возрастных групп, в то время как удельный вес плоскоклеточного рака снизился благодаря проводимому в

последние 40 лет цитологическому скринингу [148, 151].

Ряд исследований подтверждают данные о более благоприятном прогнозе у больных с плоскоклеточным РШМ по сравнению с железистыми формами рака [45, 73,]. Многими авторами продемонстрировано значительное увеличение частоты лимфогенного метастазирования при аденокарциноме шейки матки, а также более агрессивное течение заболевания в виде быстрого распространения в параметральную клетчатку и метастазирования мелкоклеточных и низкодифференцированных опухолей [77, 97].

Анализ литературных данных по влиянию гистологического типа РШМ на выживаемость больных демонстрирует противоречивые результаты. В одном из исследований, включавшем 9858 больных был проведен анализ 10-летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки IV стадии после проведенного радикального хирургического лечения. Многофакторный анализ показал, что независимыми прогностическими факторами ОВ и БРВ являлись возраст больных, степень дифференцировки опухоли и стадия заболевания, в то время как гистологический тип опухоли не повлиял на выживаемость больных [156].

Гинекологическая онкологическая группа (GOG) в одном из исследований показала отсутствие достоверно значимого влияния гистологического типа опухоли на результаты выживаемости у оперированных больных с IV стадией заболевания [92, 137]. Результаты 5-летней ОВ и БРВ больных с аденокарциномой и плоскоклеточным РШМ при отсутствии метастазов в ЛУ оказались сопоставимыми и составляли 94% и 98%. Однако, при метастатическом поражении ЛУ, показатели выживаемости больных аденокарциномой шейки матки составили 63,2% и 47,4%, тогда как при плоскоклеточном РШМ - 83,6% и 80,6% [109].

По данным исследования, включавшего 401 больных РШМ, к клинико-патоморфологическим характеристикам, ассоциированным с неудовлетворительными результатами лечения относились низкая степень

дифференцировки и размеры опухоли более 4 см, а также стадия заболевания [67] (Рисунок 2).

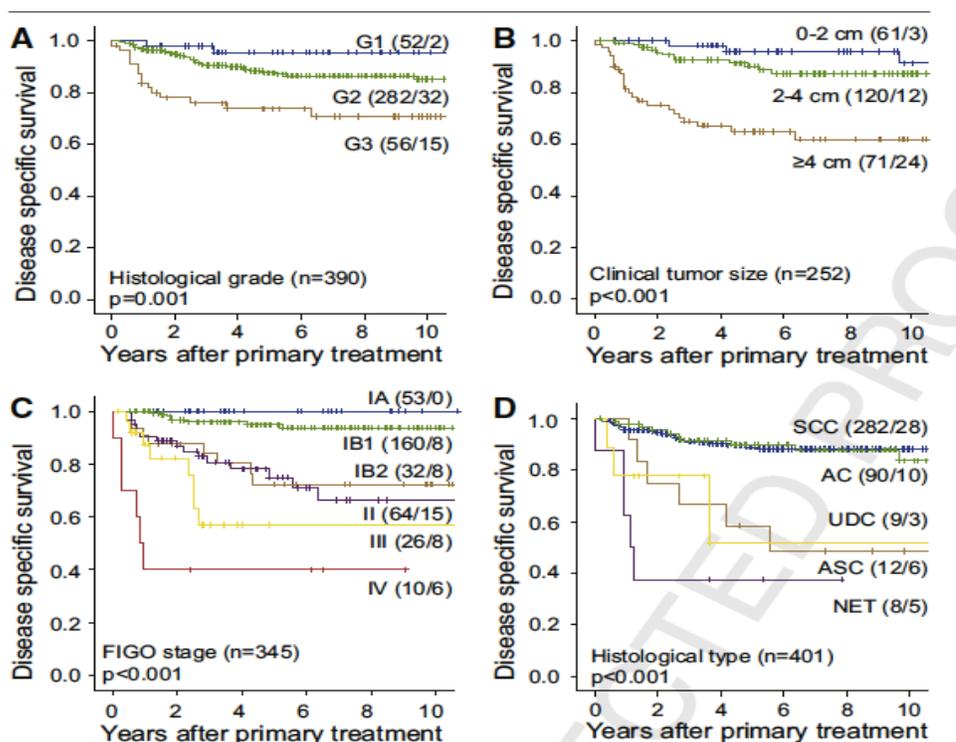


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных РШМ [66]

Метастатическое поражение лимфатических узлов (тазовых и парааортальных) является одним из самых важных прогностических факторов выживаемости больных как с ранними, так и с распространенными стадиями РШМ [150, 114, 117].

По данным различных авторов, частота метастатического поражения регионарных ЛУ при IV стадии составляет 7-25%, при IIIV стадии – 25-35%, при III-IV стадии – 50-60%, а 5-летняя общая выживаемость у больных IV- IIА стадий снижается с 81-90% до 40-50% при IIIВ [53, 122, 135].

Метастатическое поражение парааортальных ЛУ коррелирует с объемом опухоли и встречается у 11% больных IV2 стадии РШМ, а при IIВ стадии заболевания достигает 30% [41, 60, 139].

Не менее важным является влияние метастатического поражения регионарных

лимфатических узлов на частоту рецидивирования РШМ. Так, частота возникновения рецидивов после лечения у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах составляет 29% и увеличивается до 56% при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах [85, 123, 139].

### **1.3. Традиционные методы диагностики рака шейки матки**

Согласно рекомендациям международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) оценка распространения опухолевого процесса при РШМ основывается на данных клинического обследования [114, 117, 119]. Однако, ряд исследований подтверждает значительные расхождения в клиническом стадировании и хирургическими находками с тенденцией к занижению стадии заболевания от 17%-32% при IB стадии до 67% при II-IV стадиях заболевания [40, 83, 86]. Таким образом, изучение возможности лучевых методов диагностики в определении распространения опухолевого процесса приобретает все большее значение [129].

Магнитно-резонансная томография признана наиболее точным методом лучевой диагностики в оценке размеров опухоли, ее локального распространения и инфильтративных изменений в области смежных органов [18, 21, 142].

Мета-анализ, проведенный E.Darra и соавт. (2017), показал, что при оценке параметральной инвазии диагностическая точность МРТ составляет 88-94%, а чувствительность и специфичность – 38-100% и 92% [32, 35, 138].

Однако, при оценке метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов диагностическая точность МРТ остается невысокой [33, 62, 132].

Главными критериями МР-оценки состояния регионарных лимфатических узлов является определение их размера, формы и структуры. Метастатически измененными принято считать лимфатические узлы с диаметром по короткой оси более 10 мм, округлой и овальной формы, с нечеткими неровными контурами, нарушением четкости изображения в области ворот ЛУ вплоть до его отсутствия, а

также наличие утолщения коры ЛУ в сочетании с признаками патологической васкуляризации. Однако, ЛУ даже небольших размеров могут содержать в себе опухолевые клетки [18, 144].

По данным различных авторов, диагностическая точность МРТ в определении метастатического поражения лимфатических узлов составляет от 67% до 90%. Даже при наличии нескольких признаков метастатического изменения ЛУ и гетерогенной интенсивности МР-сигнала, чувствительность метода составляет 37-90%, а специфичность 71-100% [30, 95, 96].

Существующие расхождения в интерпретации полученных результатов и дефекты клинического стадирования оказывают существенное влияние на выбор оптимальной тактики лечения больных [44].

Результаты мета-анализа, опубликованного в 2010 году продемонстрировали более высокую диагностическую информативность ПЭТ и ПЭТ-КТ по сравнению с МРТ и КТ [31].

При сопоставлении диагностической информативности ПЭТ-КТ и МРТ без применения диффузионно-взвешенных изображений в определении метастатического поражения ЛУ, ряд исследований демонстрирует меньшую чувствительность МРТ, равную 38-62% [31, 59, 90]. Однако, дополнение к протоколу проведения МРТ оценки диффузно-взвешенных изображений (DWI), по мнению многих авторов, позволяет увеличить диагностическую точность оценки метастатического поражения ЛУ даже при сравнении с ПЭТ-КТ [70, 136].

В нескольких исследованиях было доказано, что метастатически измененные лимфатические узлы имеют более высокую степень диффузии по сравнению с интактными ЛУ, что может быть оценено с помощью количественных значений видимого коэффициента диффузии (ADC) [27, 91, 161].

Choi и соавт. (2009) показали, что измерение минимального ADC в ЛУ имеет большую чувствительность в обнаружении метастазов, по сравнению с измерением диаметра его короткой оси (86% против 55%,  $p < 0,001$ ) [29]. По данным ряда

авторов, чувствительность и специфичность данного метода в определении метастатического поражения лимфатических узлов составляет 82-86% и 84-92% соответственно [31, 91, 163].

Monteil и соавт. (2011) показали, что МРТ с включением DWI обладает большей диагностической точностью в определении метастатически измененных ЛУ с чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью равными 67%, 84% и 81% по сравнению с 33%, 92% и 81% характерными для ПЭТ-КТ. Однако, необходимо отметить, что для оценки состояния парааортальных лимфатических узлов различия между этими двумя методами были не столь выражены [105].

Kitajima и соавт. (2012) также сообщили, что в определении состояния ЛУ, DWI обладает более высокой чувствительностью по сравнению с ПЭТ-КТ (83,3% против 38,9%), но более низкой специфичностью (51,2% против 96,3%) [80].

Несмотря на то, что эти исследования демонстрируют лучшую чувствительность МРТ с DWI, для выявления отдаленных метастазов ПЭТ-КТ, по-прежнему имеет более высокую чувствительность (75-100%) и специфичность, достигающую 97% [31, 104, 130].

Применение супермагнитного оксида железа (SPIO), обладающего лимфотропной способностью, позволяет увеличить диагностическую ценность МРТ в оценке наличия метастазов в лимфатических узлах [13, 125]. По данным ряда исследований по изучению применения SPIO, чувствительность МРТ в выявлении метастазов в лимфатических узлах достигает 93% [17, 125].

В последнее время в онкогинекологии повысился интерес к УЗИ. По мнению ряда исследователей, его диагностическая точность в определении размеров опухоли и инфильтрации параметриев сопоставима с результатами МРТ [28, 46, 57].

Однако, исследования по изучению возможности УЗИ в определении метастатического поражения ЛУ не многочисленны [2, 11, 141]. Большинство исследований демонстрируют невысокие показатели чувствительности и

специфичности УЗИ в определении метастатического поражения ЛУ при диагностической точности равной 38 - 43% [51, 114]. В то же время, проведение УЗИ с цветовым доплеровским картированием и контрастированием позволяет визуализировать наличие кровеносных сосудов по периферии лимфатических узлов с пенетрацией капсулы, что дает возможность провести дифференциальную диагностику с доброкачественной лимфаденопатией. По данным некоторых авторов, диагностическая точность УЗИ при этом достигает 83,9%, при чувствительности и специфичности 90,4% и 95,2% соответственно [2].

В настоящее время разрабатывается комбинированная техника, подразумевающая выполнение МРТ с одновременным проведением УЗИ высокого разрешения, называемая «Fusion- imaging». После многообещающих результатов, полученных в результате исследований, проведенных в урологии и гепатологии, Solomon и др. показали воспроизводимость данного метода в акушерстве и гинекологии [131]. Однако, на сегодняшний день, мы располагаем лишь ограниченными данными по изучению этой методики в онкогинекологии.

#### **1.4. Определение сторожевого лимфатического узла**

Сигнальный лимфатический узел (СЛУ), как анатомически первый лимфоузел, расположенный на пути лимфооттока от органа впервые был определен Gould в 1960 году [24].

Биопсия СЛУ впервые была описана Cabanas в 1977 году и получила широкое применение в лечении меланомы, рака молочной железы и вульвы [87, 164].

Для лимфатического картирования используются синие красители (синий изосульфат (ISB), метиленовый синий) и радиоколлоидный Технеций -99. При этом, частота обнаружения сигнального лимфатического узла при изолированном использовании каждого из этих красителей составляет 80-85%, а в случае их сочетания достигает 89-95% [75, 127].

В настоящее время для детекции сигнальных лимфатических узлов наиболее широко применяется индоцианин зеленый (ICG) [58].

В ряде исследований продемонстрирована 100% точность в определении сигнального лимфатического узла при совместном применении индоцианина зеленого и синего изосульфана (ISB), где чувствительность составила 90% (при ложно-негативных результатах, равных 96%,  $p=0,003$ ) [75, 124].

Согласно рекомендаций Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN 2016), биопсия сигнального лимфатического узла может рассматриваться как альтернатива расширенной лимфодиссекции при хирургическом лечении ранних форм РШМ (NCCN, 2016). Однако, при использовании данного метода у больных с размерами опухоли  $\geq 2$  см, многочисленные исследования продемонстрировали худшие показатели выявления СЛУ и высокую частоту ложноотрицательных результатов [72, 76, 157].

В то же время, некоторые исследователи считают, что сочетание нескольких красителей может быть эффективным в обнаружении СЛУ при любых размерах опухоли шейки матки. Так, по данным исследования, проведенного Beavis и соавт. (2016) частота обнаружения СЛУ была равна 88,2% при размерах опухоли  $< 2$  см и 84,6% при размерах  $\geq 2$  см, ( $p=1,00$ ) [74].

Результаты исследования, проведенного Beavis и соавт. (2016) также подтверждают высокую эффективность ICG в определении СЛУ, при отсутствии различий в зависимости от размера опухоли [20].

## **1.5 Методы лечения рака шейки матки**

### **1.5.1. Сочетанная химиолучевая терапия**

Лучевая терапия, как самостоятельный метод или компонент комбинированного лечения применяется в лечении более 90% больных РШМ. При начальных стадиях РШМ лучевая терапия может выступать в качестве компонента

комбинированного лечения, в то время, как при IIВ-III стадиях используется как самостоятельный и иногда единственный возможный метод лечения [9].

Радикальная программа сочетанной лучевой терапии является стандартом лечения больных РШМ IIВ – IIIВ стадий и включает проведение дистанционного облучения малого таза и зоны регионарного метастазирования с внутрисполостной лучевой терапией.

Показатели 5-летней выживаемости у больных РШМ I стадии при проведении сочетанной лучевой терапии достигают 76-97,5%, при II стадии – 48-75%, а при III стадии варьируют от 17-27% до 42-62% [9].

В исследовании, включавшем 850 больных РШМ, которым была проведена сочетанная лучевая терапия, общая 5-летняя выживаемость при IV стадии составляла 80%, при II стадии -63% и при IIIВ всего лишь 35% [7].

Несмотря на совершенствование оснащения и методики ЛТ, возможности этого метода ограничены в связи с повреждающим воздействием на окружающие ткани и высоким риском развития лучевых осложнений в смежных органах.

В 1999 году были опубликованы результаты 5 крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности лучевой и химиолучевой терапии у больных IB1-IVA стадий РШМ. Авторы сообщили об улучшении показателей выживаемости на 30-50% в группе химиолучевой терапии [107, 118, 154]. Основываясь на данных исследованиях, Национальный Институт Рака рекомендовал химиолучевую терапию вместо лучевой терапии основным видом лечения больных с местно-распространенным раком шейки матки IB2-IVA стадий [78, 111].

Результаты трех мета-анализов, опубликованных за последнее десятилетие, показали, что добавление химиотерапии к лучевой терапии демонстрирует улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости больных на 6-12 % [64].

В настоящее время, стандартной схемой химиотерапии (ХТ) во время проведения лучевой терапии является еженедельное введение Цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> [118].

Несмотря на то, что платиносодержащая сочетанная химиолучевая терапия дает преимущество в БРВ и ОВ больных РШМ, продолжается поиск новых стратегий лечения с включением модифицированных режимов ХТ, таргетных агентов и иммуномодуляторов [146].

В 2017 году Kinjyoa Y. и соавт. опубликовали результаты исследования по изучению эффективности еженедельного введения Цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> и пятидневного введения Цисплатина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели при проведении химиолучевой терапии больным РШМ IIВ-IVА стадий. Авторы сообщили об отсутствии достоверных различий в ОВ и БРВ при проведении обоих режимов ХТ. Так, 5-летняя ОВ в первой и второй группе составляла 82,6% и 83,3% (p=0,851); БРВ – 78,1% и 79,6% (p=0,672). Рецидивы заболевания наблюдались в 21,3% и 21,8% в первой и второй группах больных. Однако, при сопоставлении токсичности двух режимов, были получены статистически достоверные различия между двумя группами. В частности, развитие лейкопении в первой группе наблюдалось в 15% случаев, тогда как во второй группе – у 50,9% больных (p < 0,0001). Гастроинтестинальная токсичность, а именно, тошнота, рвота и диарея, также чаще наблюдалась во второй группе больных - в 14,5% против 11,8% [79].

Азиатская Гинекологическая Онкологическая Группа GOG провела рандомизированное исследование по оценке стандартной химиолучевой терапии, включавшей лучевую терапию с сочетанием цисплатина и гемцитабина по сравнению с использованием одного цисплатина (Wang C.C. et al., 2015). После промежуточного анализа лечения 74 больных РШМ, включение гемцитабина в схему лечения привело к повышению токсичности лечения без улучшения показателей безрецидивной или общей выживаемости. В связи с этим, исследование было завершено досрочно [147].

### 1.5.2 Комбинированное лечение

Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) стандартом лечения больных РШМ IB-IIA стадий является радикальная гистерэктомия с последующей адьювантной лучевой или платиносодержащей химиолучевой терапией, а для больных с IIB-IVA стадий - сочетанная химиолучевая терапия [110].

Несмотря на то, что радикальное хирургическое лечение в сочетании с неоадьювантной химиолучевой терапией признано стандартом лечения РШМ во многих развивающихся странах, где имеет место ограниченный доступ к лучевой терапии, разногласия относительно оптимального метода лечения местно-распространенных форм РШМ являются предметом обсуждений на протяжении нескольких десятилетий [82, 106, 160].

Накопленные данные показали эффективность проведения неоадьювантной химиотерапии в отношении уменьшения объема и местного распространения первичной опухоли, что в последующем создает благоприятные условия для проведения радикального хирургического вмешательства [84, 93, 162]. Помимо этого, неоадьювантная терапия имеет преимущество в виде возможности сдерживания микрометастазов.

Современные режимы неоадьювантной терапии при начальных и местно-распространенных формах РШМ включают дистанционную лучевую терапию с использованием платиносодержащих химических агентов [56].

Ряд исследований доказали улучшение результатов выживаемости у больных местно-распространенным РШМ при проведении комбинированного лечения по сравнению с ХЛТ [1, 10].

По данным мета-анализа, посвященному оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим лечением больных РШМ IB2-IIIB стадий, 5-летняя БРВ и ОВ составляли более 90%, но снижались до 60% при химиорезистентных опухолях. Результаты лечения были

сопоставимы с группой ХЛТ [64, 103].

По мнению ряда авторов, выбор тактики лечения во многом должен определяться гистологическим типом опухоли. В исследованиях, изучавших эффективность сочетанной ХЛТ и комбинированного лечения у больных с аденокарциномой шейки матки продемонстрировано улучшение показателей общей выживаемости в группе хирургического лечения [108]. Не менее важно, что при проведении сочетанной ХЛТ у больных с аденокарциномой шейки матки в 50% случаев выявляется наличие остаточной опухолевой ткани, что, вероятно, связано с радиорезистентностью опухоли [48, 155].

Yang и соавт. (2016) в исследовании, изучавшем результаты лечения больных аденокарциномой шейки матки IV2-III стадий продемонстрировали лучшие показатели БРВ у больных при проведении комбинированного лечения по сравнению с ХЛТ. Так, 3-летняя БРВ составила 50,3% и 31,7%,  $p=0,10$ , а ОВ - 58 мес. и 36 мес. ( $p=0,042$ ). У больных РШМ IVB стадии 3-летняя БРВ составляла 58,5% и 34,6% [158].

Напротив, мета-анализ, посвященный исследованию результатов комбинированного и химиолучевого лечения больных с IV2-IVB стадией РШМ не показал улучшения выживаемости больных, подвергшихся радикальной гистерэктомии и ЛТ по сравнению с группой ХЛТ [102].

Кроме того, прогрессирование и рецидивы заболевания наблюдаются почти у трети больных, подвергшихся комбинированному лечению [143].

В 2009 году Cetina и соавт. опубликовали результаты лечения больных IV2-IVB стадий РШМ. В исследовании сравнивались эффективность сочетанной ХЛТ с предоперационной платиносодержащей ХЛТ у потенциально операбельных больных РШМ. Авторы не получили статистически достоверных различий в выживаемости пациенток обеих групп (78% против 78%) [25].

Не менее важно, что одним из основных недостатков хирургического лечения после неoadъювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) является более

высокий риск развития хирургических осложнений, связанных с постлучевым фиброзом, воспалительными изменениями тканей и развитием спаечного процесса.

Также необходимо отметить высокий уровень отдаленных послеоперационных осложнений, таких, как нарушение иннервации мочевого пузыря, функции кишечника, развитие лимфедемы нижних конечностей, а также нарушение сексуальной функции [54].

### **1.6. Лапароскопическое стадирование рака шейки матки**

Несмотря на то, что международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) в стадировании РШМ не принимает во внимание состояние регионарных лимфатических узлов, оценка их метастатического поражения имеет фундаментальное значение в выборе оптимальной тактики лечения больных с местно-распространенными формами заболевания [61, 85, 99].

В целом, по данным FIGO, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных РШМ с IIВ стадией заболевания при проведении комбинированного и химиолучевого лечения сопоставимы. Однако, метастатическое поражение регионарных ЛУ оказывает существенное влияние на прогноз заболевания, поскольку в 17% случаев рецидивы РШМ регистрируются в области регионарных ЛУ [101].

Из этого можно сделать вывод, что на момент выбора тактики лечения метастазы в ЛУ уже существовали, но не были диагностированы. В таких случаях дефект стадирования приводит к неверному выбору стратегии лечения больных.

Наличие множества несоответствий между клиническим и патологоанатомическим стадированием привело к предложению многими учеными рутинного использования хирургического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки [47, 81, 123].

После публикации Nelson и соавт. в 1977 исследования, в котором впервые была описана частота метастатического поражения парааортальных ЛУ у больных

РШМ, лечение местно-распространенных форм рака шейки матки вызвало большой интерес и явилось предметом дискуссий [112].

Ряд исследователей выступали в пользу предварительного хирургического стадирования для оценки истинной распространенности опухолевого процесса на этапе планирования лечения [19]. Целью данного этапа лечения являлось улучшение показателей выживаемости больных с повышенным риском неудовлетворительных результатов традиционного лечения, в частности, лучевой терапии.

Другие исследователи, напротив, указывали на повышенный риск развития осложнений хирургического лечения, особенно после предшествовавшей лучевой терапии и предлагали проводить планирование лечения согласно результатам КТ, МРТ и УЗИ.

Исторический аспект хирургического стадирования берет свое начало с 1987 года, когда D.Dargent впервые описал лапароскопическую лимфаденэктомию (ЛЭ) для оценки состояния тазовых ЛУ в дополнении к операции Shauta [36].

Использование лапароскопического доступа для лимфаденэктомии длительное время являлось предметом дискуссий относительно интраоперационных осложнений и радикальности хирургического вмешательства. Однако, в последующем появились исследования, доказывающие безопасность и радикальность лапароскопической лимфаденэктомии у больных РШМ.

D. Querleu, E. Leblanc и соавт. (1991) в своем исследовании оценили интраоперационные осложнения и продемонстрировали преимущества лапароскопии перед открытой хирургией при проведении лимфаденэктомии. Среднее число удаленных лимфатических узлов составляло 8,7 (3-22), что было сопоставимо с результатами открытой хирургии. По числу интраоперационных осложнений, в частности, кровопотери и длительности пребывания в стационаре, лапароскопическая хирургия имела неоспоримое преимущество [121].

В последующем, Fawler и соавт. (1993) продемонстрировали возможность удаления метастатически измененных лимфатических узлов используя

лапароскопический доступ. Исследование подразумевало проведение тазовой и парааортальной лимфаденэктомии с использованием лапароскопии, сразу после которой выполнялась лапаротомия. Среднее число удаленных лимфатических узлов составляло 23,5 (7-33). При этом, авторы сообщили, что 75% ЛУ были удалены при лапароскопии и лишь 25% при лапаротомии, проведенной сразу после лапароскопии. Кроме того, ни у одной больной с метастатически измененными ЛУ во время проведения лапаротомии не было обнаружено оставшихся метастазов [49].

В 1996 году Hatch и соавт. опубликовали свой опыт проведения лапароскопической тазовой и парааортальной лимфаденэктомии 37 больным РШМ. Объем кровопотери во время хирургического вмешательства составил 525 мл (200-1400 мл), а число удаленных лимфатических узлов достигало 39 [69].

Martinelli и соавт. в 2016 году опубликовали результаты лечения 287 больных РШМ IB2, IIA и IIB стадий. Всем больным проводилась неoadъювантная ХЛТ и радикальная гистерэктомия. В 178 случаях выполняли тазовую ЛЭ, 83 больным – тазовую и парааортальную ЛЭ. Из общего числа больных, у 56 (27,8%) были выявлены метастазы в ЛУ. В частности, в группе тазовой и парааортальной ЛЭ частота метастатического поражения ЛУ составляла 27,8%. В группе тазовой лимфаденэктомии – 18,5%. Среди больных, которым выполнили тазовую и парааортальную ЛЭ у 4 больных (5%) были выявлены метастазы в тазовых и парааортальных ЛУ, но ни в одном случае не было зарегистрировано изолированного поражения парааортальных ЛУ. В процессе наблюдения, в группе тазовой и парааортальной ЛЭ прогрессирования в парааортальных ЛУ отмечено не было, в то время, как все 5 случаев прогрессирования зарегистрированы у больных с наличием метастазов в общих подвздошных ЛУ без поражения парааортальных ЛУ [100].

В недавнем исследовании Tsuruga и соавт. (2016) сообщили результаты лечения 308 больных IB2-IIB стадий РШМ. Среди 136 больных, которым проводилась тазовая и парааортальная лимфаденэктомия в дополнении к

радикальной гистерэктомии, 13 (9,6%) пациенток имели метастазы в парааортальных лимфатических узлах. Общая 5-летняя выживаемость у больных IV2 составляла 83,4%, при ПА2 стадии - 81,3% и 77,3% у больных IVB стадии заболевания, тогда, как при метастатическом поражении общих подвздошных ЛУ составляла 58,3%. Наличие метастазов в области общих подвздошных ЛУ являлось негативным прогностическим фактором ОВ и БРВ ( $p=0,01$ ;  $p=0,020$ ). Важными прогностическими факторами рецидива РШМ являлись размер опухоли, метастатическое поражение регионарных ЛУ, в частности, наличие метастазов в общих подвздошных ЛУ. Метастазы в парааортальных ЛУ встречались у 92,3% больных при наличии тазовых метастазов, причем 69,2% были связаны с метастазами в общих подвздошных ЛУ ( $p < 0,001$ ) [145].

Системная лимфаденэктомия или биопсия парааортальных ЛУ позволяет индивидуализировать адъювантную терапию у больных местно-распространенным раком шейки матки. Однако, относительно улучшения прогноза у больных IV2-IVB стадий после проведения системной парааортальной лимфаденэктомии единого мнения нет [145].

Chantalat E. и соавт. (2015) наблюдали тенденцию к улучшению показателей выживаемости у больных после проведенного хирургического стадирования, но без достижения статистически достоверных результатов ( $p= 0,31$ ) [26].

Однако, в рандомизированном исследовании, проведенном Scheidler и соавт. получено улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости больных после хирургического стадирования [134].

Многие авторы особое внимание уделяют размерам метастатически пораженных лимфатических узлов [43,133].

Суммарная очаговая доза (СОД) на малый таз и область регионарного метастазирования при проведении лучевой терапии больным с местно-распространенными формами РШМ составляет 50-60 Гр и способствует адекватному воздействию на метастатически измененные ЛУ небольших размеров.

Однако, результаты ряда исследований свидетельствуют о химио- и радиорезистентности тазовых и парааортальных лимфатических узлов диаметром более 2 см, что является серьезной проблемой лечения данной категории больных [118, 126]. Увеличение дозы облучения в таких случаях не представляется возможным в связи с развитием тяжелых постлучевых осложнений со стороны смежных органов.

В связи с этим, многие авторы перед началом лучевой терапии рекомендуют проведение лимфаденэктомии с циторедуктивной целью [64].

По мнению Somashekhar SP. и соавт., улучшение отдаленных онкологических результатов лечения больных РШМ, получающих сочетанную лучевую терапию после предварительной лимфаденэктомии может быть достигнута двумя способами. Непосредственное улучшение выживаемости, как следствие лечебного эффекта от удаления увеличенных метастатически измененных ЛУ, или опосредованно - от проведенной систематической лимфаденэктомии, более точного стадирования, изменения стадии заболевания и индивидуализации адъювантной терапии [133].

Несколько ретроспективных исследований продемонстрировали лучшие показатели выживаемости у больных после удаления лимфатических узлов по сравнению с результатами лечения больных, которым увеличенные ЛУ перед началом лучевой терапии не были удалены.

Так, в 1989 году Downew и соавт. оценили влияние тазовой лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения 156 больных РШМ. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных с наличием макроскопических метастазов составляла 51% против 57% у больных с микрометастазами и 0% при наличии нерезектабельных метастатически измененных ЛУ. Кроме того, у больных, которым проводилась тазовая лимфаденэктомия перед началом ЛТ выявлено уменьшение частоты рецидивов [43].

В ретроспективном исследовании, включавшем 159 больных с распространенными стадиями РШМ перед началом ЛТ выполняли тазовую

лимфаденэктомию и биопсию парааортальных ЛУ. При этом, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с негативными ЛУ была значительно выше, чем у больных с нерезектабельными метастатически измененными ЛУ (85% против 0%) [118].

Nacker и соавт. проанализировали результаты лечения 34 больных с увеличенными метастатически измененными ЛУ, которым до начала ЛТ выполняли лимфаденэктомию. 5-летняя общая выживаемость больных с метастатически измененными тазовыми и общими подвздошными ЛУ составляла 80%, при метастатическом поражении парааортальных ЛУ – 48%, а у больных с удаленными метастатически измененными тазовыми и общими подвздошными ЛУ выживаемость была сопоставима с результатами больных, имевших микрометастазы [65].

В некоторых исследованиях показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных с удаленными метастатически измененными парааортальными лимфатическими узлами <5 мм были сопоставимы с показателями больных с негативными парааортальными лимфатическими узлами [61, 128]. Однако, отдаленные результаты лечения больных с метастатически измененными ЛУ более 5 мм, остаются неудовлетворительными, несмотря на проведение лучевой терапии с расширенным полем облучения [61]. Тогда как показатели выживаемости больных с микрометастазами в парааортальных ЛУ, получивших лучевую терапию с расширенными полями облучения, идентичны показателям больных без метастазов [60].

Поскольку статус регионарных лимфатических узлов является наиболее значимым прогностическим фактором выживаемости больных РШМ, а традиционные методы лучевой диагностики на протяжении многих лет и в настоящее время характеризуются невысокими значениями диагностической точности, вопрос о проведении хирургического стадирования остается актуальным [33, 96].

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика наблюдаемых больных

Материалом исследования послужили данные данных клиничко-лабораторного обследования и результатов лечения 216 больных РШМ IB2-IIIВ стадий, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в период с января 2011 года по июль 2017 года.

До 2015 года исследование носило ретроспективный характер. С 2015 г по 2017 – проспективный (Рисунок 3).

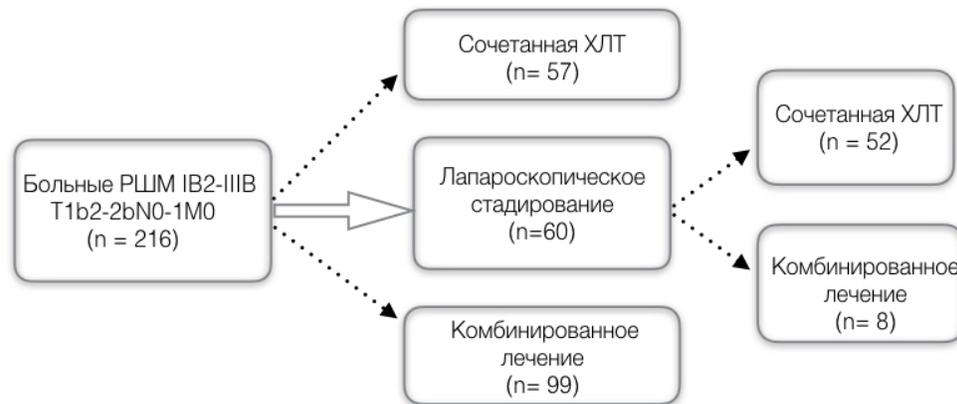


Рисунок 3. Дизайн исследования

В сравнительном аспекте изучены три группы больных. В основную группу были включены 60 больных, которым в период с 2011 по 2016 г. перед планированием специализированного лечения с целью оценки распространенности опухолевого процесса и определения статуса ЛУ, проводилось лапароскопическое стадирование.

Вторую группу больных составили 99 больных, которым в период с 2011 по 2015 г. проводилось комбинированное лечение, включавшее неоадьювантную химиолучевую терапию в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр

ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20-30 Гр на малый таз, с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м<sup>2</sup>), радикальную гистерэктомию с использованием лапаротомного доступа и адьювантную лучевую терапию (РОД 2 Гр, до СОД 10-14 Гр на малый таз).

Третью группу составили 57 больных, которым в период с 2011 по 2015 г. был проведен курс сочетанной химиолучевой терапии по радикальной программе, включавший дистанционную лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В) и внутриполостную лучевую терапию в режиме фракционирования РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр.

Обязательным условием включения в исследование являлось наличие подписанного информированного согласия на обследование, лечение и обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование являлись: впервые выявленный морфологически подтвержденный рак шейки матки IB2 – IIIB (T1b2-2bN0-1M0) стадии согласно классификации FIGO, 2011г и TNM 2009, общее состояние больной  $\leq 1$  балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0-4 балла).

Критериями исключения из исследования являлись: наличие отдаленных метастазов, наличие в анамнезе и на момент включения в исследование первично-множественных злокачественных образований.

До начала лечения всем больным проводилось обследование, включавшее:

- Общий осмотр, включавший осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное и ректальное исследование;
- Биопсия шейки матки;
- Морфологическое исследование опухоли;
- КТ органов грудной клетки с контрастным усилением;
- КТ органов брюшной полости с контрастным усилением;
- МРТ органов малого таза с контрастным усилением;

- УЗИ органов малого таза;
- Цистоскопия;
- Ректороманоскопия/Колоноскопия.

Средний возраст больных составил  $46,56 \pm 10,99$ , Медиана - 46 (LQ: 39 – UQ:54) лет. Все три группы были статистически сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

Стадирование РШМ проводилось согласно системе TNM 7-го пересмотра (2009) и в соответствии с классификацией Международной Федерации акушеров – гинекологов (FIGO, 2011) [15].

Больных IB2 стадии заболевания было 19 (8,80%); IIA стадии - 5 (2,31%), IIB стадии – 100 (46,29%), IIIВ стадии – 92 (42,60%) больных (Рисунок 4).

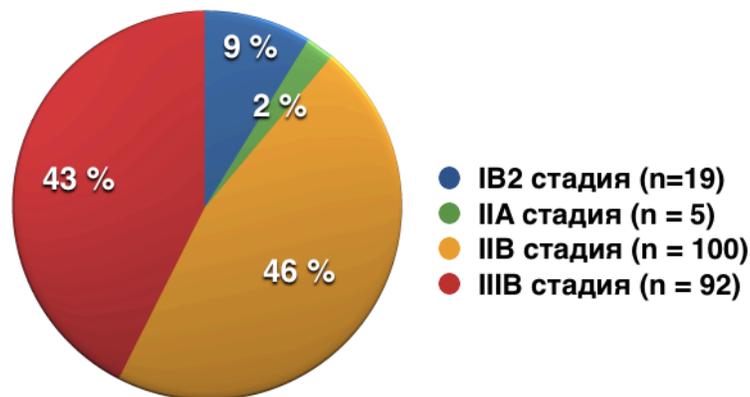


Рисунок 4. Распределение больных РШМ по клинической стадии (FIGO, 2011)

Необходимо отметить, что группу больных с IIIВ стадией заболевания по классификации FIGO составили больные с метастатическим поражением регионарных ЛУ.

В сравниваемых группах получены статистические различия по числу больных IIIВ стадии. Так, в группе хирургического стадирования и сочетанной ХЛТ больных IIIВ стадии было достоверно больше, чем в группе комбинированного

лечения: 31 (51,66%) и 31 (54,39%) против 30 (30,30%) соответственно,  $p < 0,05$  (Таблица 1).

У 3 (5%) больных основной группы после проведенного лапароскопического стадирования и гистологического исследования удаленных ЛУ выявлены метастазы в парааортальных ЛУ, что привело к изменению стадии с IB2 и IIВ стадии на IVB стадию заболевания.

Таблица 1. Распределение больных трех исследуемых групп по стадиям заболевания

Стадия (FIGO)	Основная группа	Комбинированное лечение	Сочетанная ХЛТ	<i>P</i>
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
IB2	1 (1,67%)	10 (10,10%)	6 (10,5%)	$> 0,05$
IIА	1 (1,67%)	1 (1,01%)	3 (5,28%)	$> 0,05$
IIВ	24 (40%)	58 (58,59%)	17 (29,83%)	$> 0,05$
IIIВ* (N1)	31 (51,66%)	30 (30,30%)	31 (54,39%)	$< 0,05$
IVB* (M1)	3 (5%)	-	-	$< 0,05$
Всего	60 (100%)	99 (100%)	57 (100%)	

IVB\*\* - метастатическое поражение парааортальных ЛУ, выявленное после проведенного лапароскопического стадирования (T1b2-T2bN1M1).

При статистическом анализе частоты сопутствующей соматической патологии все группы были сопоставимы,  $p > 0,05$  (Таблица 2).

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных исследуемых групп

<b>Сопутствующая патология</b>	<b>Основная группа (n=60)</b>	<b>Комбинированное лечение (n=99)</b>	<b>ХЛТ (n=57)</b>
Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, ХСН, варикозная болезнь вен нижних конечностей)	24/60 (40%)	35/99 (35,4%)	25/57 (43,9%)
Заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, хронический бронхит)	9/60 (15%)	11/99 (11,1%)	8/57 (14%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, ЖКБ, хронический гастрит, хронический холецистит, ДЖВП)	13/60 (21,6%)	26/99 (26,2%)	17/57 (29,8%)
Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит, МКБ)	1/60 (2,78%)	10/99 (10,10%)	14/57 (5,58%)

По гистологической структуре опухоли обследованные группы были статистически однородными,  $p > 0,05$ . В большинстве случаев опухоль была представлена плоскоклеточным РШМ – 196 (90,74%) больных. Аденокарцинома шейки матки была диагностирована у 20 (9,26%) больных (Рисунок 5).

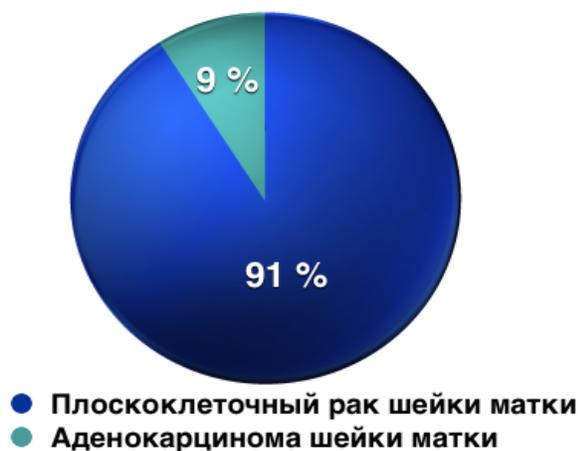


Рисунок 5. Распределение больных по гистологической структуре опухоли

Хирургическое стадирование было выполнено 60 больным. В 51 случае была выполнена тазовая лимфаденэктомия. У 9 больных в связи с метастатическим поражением тазовых ЛУ, объем лимфодиссекции был дополнен удалением парааортальных, аортокавальных и паракавальных ЛУ до уровня почечных сосудов.

После интраоперационной оценки распространения опухолевого процесса и получения результатов гистологического исследования удаленных лимфатических узлов определялась тактика лечения больных.

В первую группу (подгруппа А) вошли больные РШМ, которым после лапароскопического стадирования было проведено комбинированное лечение, включавшее неоадьювантную ДЛТ, радикальную гистерэктомию и адьювантную ЛТ (n=8). Вторую группу (подгруппа В) составили пациентки, получившие радикальный курс сочетанной ХЛТ (n= 52).

При наличии факторов риска метастазирования и неблагоприятных факторах прогноза, больным после адьювантной лучевой терапии или после окончания радикального курса ХЛТ проводилась адьювантная химиотерапия.

## 2.2. Характеристика инструментальных методов исследования

Магнитно-резонансная томография органов малого таза выполнялась на аппарате Signa Excite HD 1,5 Т фирмы «General Electric» и Siemens MAGNETOM Aera 1,5 Т. Оценка местного распространения РШМ осуществлялась с использованием следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и контрастным усилением (Рисунок 6).

С 2016 года применялась методика оценки диффузионно-взвешенных изображений.

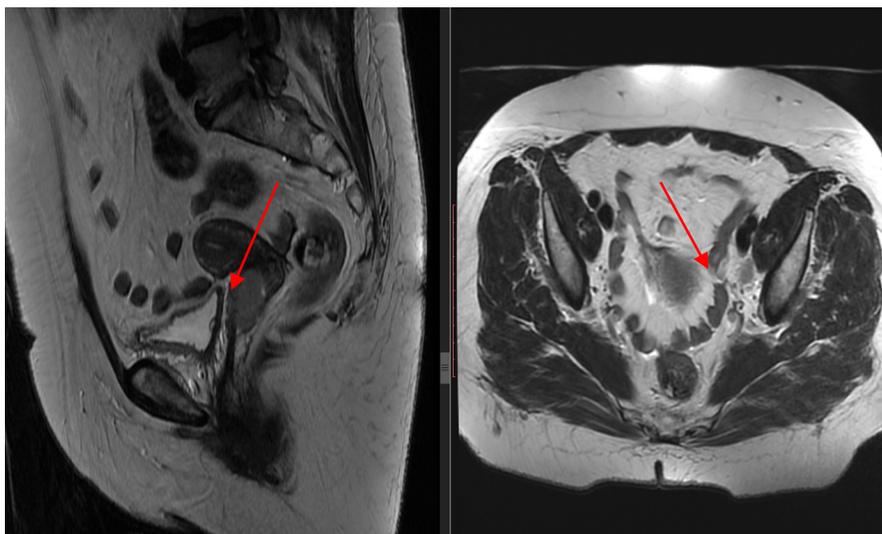


Рисунок 6. Рак шейки матки (МРТ, сагиттальная и аксиальная проекции). Опухоль шейки матки и метастазы в тазовых лимфатических узлах (указаны стрелками)

В качестве контрастного препарата использовались: Мегневист и Гадовист из расчета 0,2 мл на 1 кг веса.

Использование МРТ органов малого таза позволило определить местное распространение опухоли шейки матки, а также, оценить состояние регионарных ЛУ. Критериями метастатического изменения ЛУ являлись: размеры ЛУ более 10

мм, округлая форма с нечеткими неровными контурами, гетерогенная структура на T2 взвешенных изображениях.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, тазовых и парааортальных ЛУ выполняли на аппарате Logic C5 Premium. Проводилась оценка размеров опухоли, ее распространение на параметральную, паравезикальную, параректальную клетчатку, состояние тазовых ЛУ. Эхографическими критериями метастатического поражения ЛУ являлись: снижение эхогенности лимфатического узла с неровностью и нечеткостью контура, деформация изображения в области ворот ЛУ, локальное утолщение коры ЛУ в сочетании с признаками ее патологической васкуляризации (Рисунок 7).



Рисунок 7. УЗИ органов малого таза. Метастазы РШМ в тазовые лимфатические узлы (указаны стрелками).

Гистологическое исследование биоптатов шейки матки выполнялось в отделении патоморфологии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Фиксация биоптатов осуществлялась в 10% забуференном формалине. Гистологическое исследование выполнялось по 3-4 мкм парафиновым срезам, окрашенным гематоксилином-эозином (Рисунок 8, Рисунок 9).

В случае выполнения биопсии шейки матки в другом лечебном учреждении, проводился пересмотр стеклопрепаратов и блоков гистологического исследования.

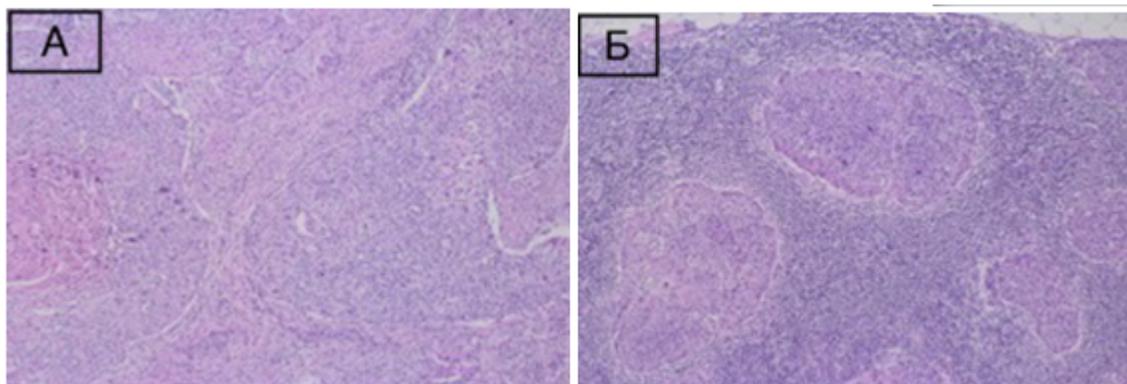


Рисунок 8. Плоскоклеточный РШМ (А), метастаз плоскоклеточного РШМ в лимфатическом узле (Б). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 100

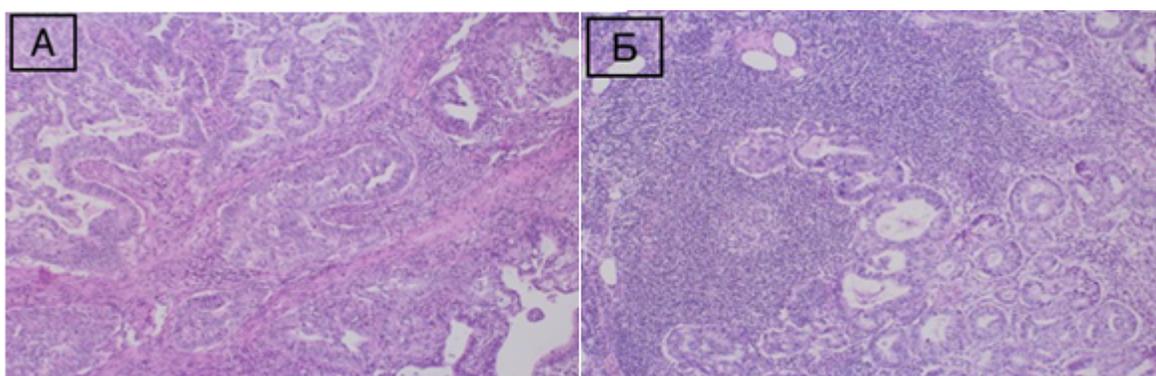


Рисунок 9. Аденокарцинома шейки матки (А), метастаз аденокарциномы шейки матки в лимфатическом узле (Б). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100

### **2.3. Характеристика инструментального обеспечения и методов лечения**

#### **2.3.1. Хирургическое стадирование больных РШМ (60 больных)**

Лимфаденэктомия включала удаление общих, наружных, внутренних подвздошных и запирательных ЛУ. В 9 случаях в связи с метастатическим поражением тазовых ЛУ, объем лимфодиссекции расширялся до уровня почечных сосудов и включал удаление парааортальных, аортокавальных и паракавальных ЛУ.

Лапароскопическое стадирование выполнялось с использованием видеокамеры высокого разрешения, источника освещения, инсуффляции, системы подачи жидкости и аспирации, электрохирургического и ультразвукового генератора, инструментов стандартной длины.

Использовался лапароскоп диаметром 10 мм с прямой (0°) оптической системой и рабочие инструменты: троакары (10 мм и 5 мм) для введения инструментов в брюшную полость, ножницы и зажимы для захвата тканей (Рисунок10)



Рисунок 10. Лапароскоп и рабочие инструменты

Все хирургические вмешательства проводились под эндотрахеальным наркозом. Пациентку укладывали на операционный стол с разведенными на 45° согнутыми в тазобедренных суставах ногами и фиксированными держателями ног в виде сапожков. Верхние конечности фиксировались вдоль туловища.

Лапароцентез осуществлялся с помощью иглы Вереща в околопупочной области. При наличии у пациентки избыточной массы тела или ожирения, а также вероятности спаечного процесса органов брюшной полости, лапароцентез производился в точке Palmer (в левом подреберье, на 1,5 -2 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии).

После инсуффляции углекислого газа до интраабдоминального давления 12-14 мм рт. ст., игла Вереща извлекалась и устанавливался центральный 10 мм троакар для оптической системы, а также 3 дополнительных рабочих 5 мм троакара над лобком и в подвздошных областях. После введения лапароскопа, больную переводили в положение Тренделенбурга.

Первым этапом хирургического вмешательства проводилась ревизия органов малого таза и брюшной полости. Осмотр органов брюшной полости начинали с париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, печени и петель кишечника. Оценивалось наличие диссеминации опухоли и изменений воспалительного характера по брюшине. При наличии свободной жидкости в Дугласовом пространстве проводилась ее аспирация с последующим цитологическим исследованием. Затем проводилась инструментальная пальпация параметральной клетчатки, забрюшинных и парааортальных лимфатических узлов, клетчатки пузырно-маточного пространства.

Круглую связку матки приподнимали и фиксировали анатомическим зажимом максимально близко к стенке таза. С помощью биполярного электрода и ножниц коагулировали и пересекали круглую маточную связку.

Для доступа в забрюшинное пространство, коагулировали и рассекали передний и задний листки широкой маточной связки от культи круглой маточной связки в направлении к воронко-тазовой связке (Рисунок 11).



Рисунок 11. Коагуляция и пересечение круглой маточной связки, переднего листка широкой связки матки

Широко раскрывали забрюшинное пространство вдоль сосудов таза. Тазовая лимфаденэктомия включала удаление наружных, внутренних подвздошных и запирающих лимфатических узлов. Границами лимфодиссекции являлись: латерально – поясничная мышца (*m. ileopsoas*) и бедренно-половой нерв (*n. genitofemoralis*), медиально – пупочная артерия (*a. umbilicalis*) и мочеточник; проксимально – огибающая вена (*v. circumflexa*) и узел Пирогова-Клоке; дистально – бифуркация общей подвздошной артерии, наружные и внутренние подвздошные сосуды, мочеточник (Рисунок 12).

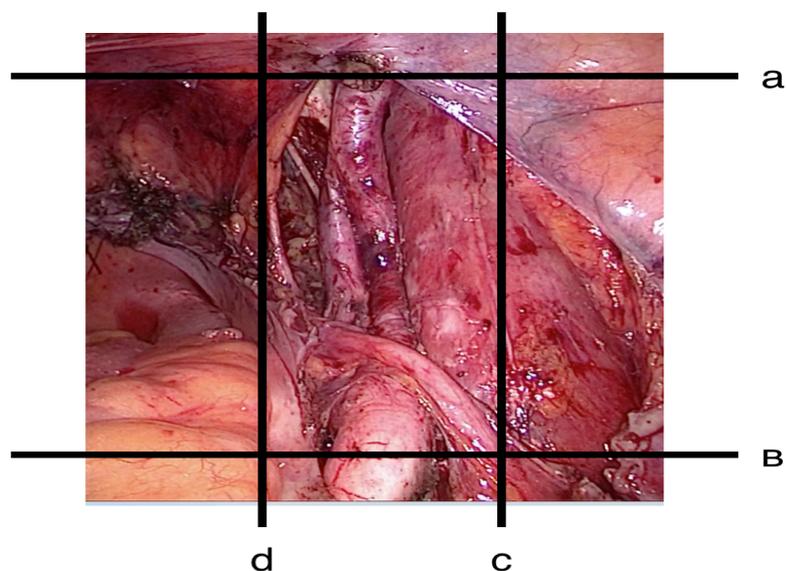


Рисунок 12. Границы тазовой лимфодиссекции (А –узел Пирогова-Розенмюллера-Клоке; В- бифуркация общей подвздошной артерии, мочеточник; С – поясничная мышца, бедренно-половой нерв; D- пупочная артерия и мочеточник)

По краю поясничной мышцы вскрывалась клетчатка и фасция покрывающую подвздошные сосуды и рассекалась на всем протяжении от бифуркации общей подвздошной артерии до стенок таза. Визуализировали и выделяли бедренно-половой нерв (Рисунок 13).

После вскрытия фасции наружной подвздошной вены выделяли ее заднюю стенку и отводили латерально, осуществляя доступ в запирающую ямку.

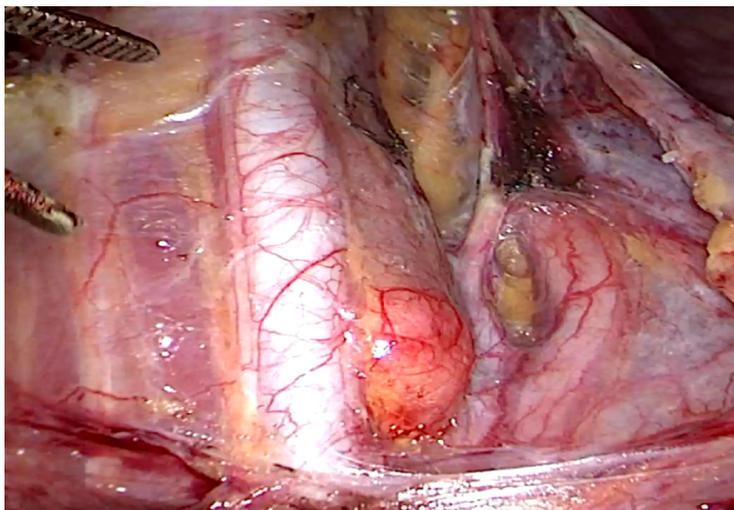


Рисунок 13.Выделение латеральной границы лимфодиссекции

После визуализации запирающего нерва и сосудов, клетчатку запирающей ямки удаляли от боковой стенки таза обнажая запирающий нерв. В области бифуркации подвздошных сосудов наружную и внутреннюю вену отводили латерально и отсепаровывали клетчатку с внутренних и наружных подвздошных сосудов. Клетчатка с заключенными в нее лимфатическими узлами удалялась единым блоком. Аналогично выполнялось с противоположной стороны, клетчатку с лимфатическими узлами погружали в контейнер и абластично удаляли из брюшной полости через троакарное отверстие.

С целью профилактики послеоперационной лимфорей и лимфатических кист (ЛК) проводилась тщательная коагуляция лимфатических сосудов, края широкой связки не ушивали (Рисунок 14).

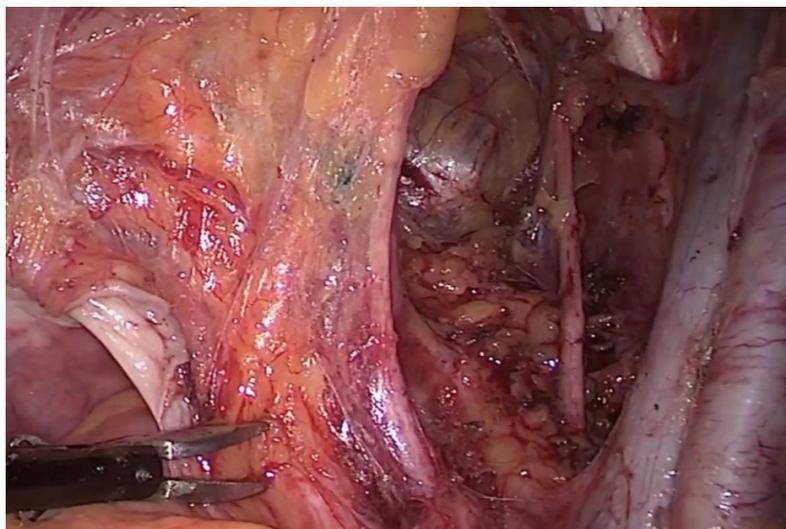


Рисунок 14. Тазовые сосуды после лимфаденэктомии

Хирургическое вмешательство заканчивалось снятием пневмоперитонеума, дренированием малого таза (в случаях повышенной кровоточивости тканей) через контрапертуру в подвздошной области.

Активизация больных проводилась на 1-е сутки после хирургического лечения. В исследовании анализировались следующие показатели: длительность хирургического вмешательства, интраоперационная кровопотеря и осложнения,

число удаленных лимфатических узлов, течение послеоперационного периода и осложнения, обусловленные хирургическим вмешательством.

### **2.3.2. Комбинированное лечение (99 больных)**

Первым этапом комбинированного лечения больным проводилась ДЛТ на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ). Облучение малого таза проводилось с двух противоположных полей в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20-30 Гр на малый таз). Проведение лучевой терапии сопровождалось еженедельным введением Цисплатина  $40\text{мг/м}^2$ .

После окончания неоадьювантной ХЛТ с целью оценки эффекта лечения проводился клинический осмотр, УЗИ и МРТ органов малого таза с контрастным усилением. Критериями эффективности проведенного лечения являлись: уменьшение объема первичной опухоли, положительная динамика инвазии параметральной клетчатки. При достижении резектабельности опухоли, спустя 14-20 дней после окончания неоадьювантной ХЛТ, больным проводилось хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с использованием лапаротомного доступа.

После получения результатов окончательного гистологического исследования операционного материала, в случае отсутствия метастазов в тазовых лимфатических узлах проводилась адьювантная ДЛТ с открытых полей РОД 2 Гр, до СОД 10-14 Гр на малый таз (суммарно с учетом предоперационного курса ЛТ СОД 40-46 Гр на малый таз). При метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов СОД на малый таз составляла 50-55 Гр. Кроме того, после окончания лучевой терапии, проводилось 2-3 цикла монокимиотерапии препаратом Цисплатин  $40\text{ мг/м}^2$ .

### 2.3.3. Сочетанная химиолучевая терапия

После компьютерной топометрии органов малого таза проводилось 3D-планирование, формировались поля лучевого лечения.

Дистанционное облучение проводилось на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ) в режиме стандартного фракционирования (ежедневно 5 раз в неделю РОД 2 Гр до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В). При достижении СОД 30 Гр на тт. А присоединяли внутриволостную лучевую терапию.

Внутриволостная лучевая терапия проводилась на брахитерапевтическом аппарате высокой мощности дозы «microSelectron HDR» с источником  $Ir^{192}$  в режиме фракционирования РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле:  $\text{вес (кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$ .

Оценка индекса массы тела производилась в соответствии с критериями ВОЗ, 2004 г и представлена в таблице 3.

Оценка осложнений адъювантного лечения осуществлялась по классификации Common Toxicity Criteria (Cancer Therapy Evaluation Program, 1998).

Больные после проведенного лечения осматривались каждые 3 месяца в течение первого года после лечения, далее каждые 6 месяцев в последующие 2-4 года, затем – ежегодно.

Таблица 3. Классификация степени ожирения по ИМТ и риску сопутствующих заболеваний ВОЗ (1997 г.)

Типы ожирения	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	имеется риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	обычный
Избыточная масса тела	25,0 - 29,9	повышенный
Ожирение I степени	30,0 - 34,9	высокий
Ожирение II степени	35,0 - 39,9	очень высокий
Ожирение III степени	> 40	чрезвычайно высокий

#### 2.4. Характеристика методов статистической обработки результатов исследования

Клинические результаты, полученные при выполнении данного исследования, были обработаны с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V) [4].

Для качественных параметров (гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, сопутствующая патология, метастатическое поражение регионарных ЛУ, рецидивы заболевания после лечения и т.п.) определяли абсолютные значения и процентные доли в трех группах и соответствующих подгруппах больных. Сопоставление их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Для описания количественных показателей (возраст, размеры опухоли объем кровопотери и др.) рассчитывали средние значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их

сравнительный анализ в исследуемых группах осуществлялся с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [12, 14].

Для сопоставления результатов у трех групп больных был применен многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, и логарифмически рангового критерия.

Чувствительность, специфичность и диагностическую точность рассчитывали по стандартным формулам доказательной медицины [6].

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проводился нами на основе подходов к оценке функции выживания, предложенной Капланом и Мейером [4].

Для представления первичных клинических данных и результатов их анализа был использован модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Для отражения частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $P < 0,05$  [4, 12, 14].

Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался при получении одинаковых по сути результатов по всему комплексу применявшихся критериев.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты лапароскопического стадирования больных

Лапароскопическое стадирование было выполнено 60 больным местно-распространенным РШМ с 2011 по 2017 год. Средний возраст больных составил  $44,78 \pm 12,85$ , медиана – 42 (LQ: 33,5 – UQ: 54,4) лет.

В зависимости от характера опухоли шейки матки больные распределились следующим образом: экзофитный и смешанный характер опухоли был выявлен у 36 (60%) и 20 (33,33%) больных, эндофитный рост опухоли встречался у 4 (6,67%) больных.

В подавляющем большинстве случаев – у 57 (95%) больных опухоль была представлена плоскоклеточным неороговевающим раком и в 3 (5%) случаях аденокарциномой шейки матки. В зависимости от степени дифференцировки – в 3 (7,31%) случаях опухоль была представлена высокодифференцированным раком, в 28 (68,29%) – умереннодифференцированным и в 10 (24,39%) случаях – низкодифференцированным РШМ.

У 22 (36,7%) больных группы лапароскопического стадирования выявлена избыточная масса тела и ожирение. Однако, при статистическом анализе, корреляции длительности хирургического вмешательства и ИМТ не выявлено,  $p > 0,05$ .

Распределение больных, подвергшихся лапароскопическому стадированию по стадиям заболевания представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания (TNM 7 пересмотр, 2009)

Стадия заболевания, 7 TNM, 2009	Число больных (n=60)	
	Абс.	%
T1b2N0M0	3	5
T2aN0M0	1	1,67
T2bN0M0	25	41,66
T1b2N1M0	9	15
T2aN1M0	3	5
T2bN1M0	16	26,67
T1b2N1M1	2	3,33
T2aN1M1	-	-
T2bN1M1	1	1,67

Средняя длительность хирургического вмешательства составила  $148,67 \pm 66,57$  (30-350) минут. Из факторов, повлиявших на увеличение длительности хирургического вмешательства можно выделить наличие спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза, а также, большие размеры (>20 мм) метастатически измененных ЛУ.

В зависимости от объема выполненной лимфодиссекции больные распределились следующим образом: двусторонняя тазовая лимфаденэктомия была выполнена 45 (75%) больным; в 6 (10%) случаях была выполнена односторонняя тазовая лимфаденэктомия и 9 (15%) больным была выполнена тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

Необходимо отметить, что проведение односторонней тазовой лимфаденэктомии было обусловлено наличием конгломератов нерезектабельных метастатически измененных ЛУ, удаление которых технически не представлялось возможным.

У 9/60 больных во время проведения хирургического вмешательства было выявлено визуальное метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов, в связи с чем интраоперационно проводилось их срочное гистологическое исследование и расширение объема лимфаденэктомии до уровня почечных сосудов при наличии метастазов в тазовых ЛУ.

В 6/9 случаев было выявлено метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов. В 3/9 случаях выявлено сочетанное поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов, в то время как изолированное поражение парааортальных ЛУ не было зарегистрировано ни в одном случае.

Среднее число удаленных лимфатических узлов составило  $12,83 \pm 6,43$ , Медиана 11,5 (LQ:9- UQ: 15,15). Показатель интраоперационной кровопотери составил  $50,82 \pm 14,84$  мл.

При оценке интраоперационных осложнений, нами не было зарегистрировано ни одного случая ранения крупных сосудов. В 1 (1,67%) случае произошла коагуляционная травма запирающего нерва, в последующем не оказавшая влияние на течение послеоперационного периода и качество жизни больной.

В результате хирургического стадирования и окончательного гистологического исследования операционного материала в 34 (56,67%) случаях произошло изменение стадии заболевания. Увеличение стадии - у 23 (38,33%) больных, уменьшение стадии заболевания - у 11 (18,33%) больных. При этом, в 2 (3,33%) случаях произошло изменение стадии заболевания с IB2 (T1b2N0M0) на IVB (T1b2N1M1), в 1 (1,67%) случае –с IB (T2bN0M0) на IVB (T2bN1M1) (Таблица 5).

Таблица 5. Изменение стадии заболевания в зависимости от результатов лапароскопического стадирования

Клиническая стадия TNM	Стадия TNM после хирургического стадирования	Число больных (n = 34)	
		Абс.	%
T1b2N0M0	T1b2N1M0	6	10
T2bN0M0	T2bN1M0	14	23,33
T1b2N0M0	T1b2N1M1	2	3,33
T2bN0M0	T2bN1M1	1	1,67
T1b2N1M0	T1b2N0M0	3	5
T2bN1M0	T2bN0M0	8	13,33

При сопоставлении клинической оценки статуса регионарных лимфатических узлов и результатов гистологического исследования, выполнен расчет показателей диагностической информативности УЗИ и МРТ.

Чувствительность и специфичность МРТ в определении состояния регионарных лимфатических узлов составили 44,74% и 68,57%, а диагностическая точность была равна 60,19%. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 20,37% и 19,44%.

Чувствительность и специфичность УЗИ в определении состояния регионарных ЛУ составили 52,63% и 70,18%, диагностическая точность была равна 63,16%. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 17,89% и 18,95% (Таблица 6).

При анализе корреляции метастатического поражения тазовых лимфатических с размером опухоли, морфологической структурой и степенью дифференцировки опухоли, статистически достоверных различий не получено ( $p > 0,005$ ).

Таблица 6. Показатели информативности диагностических методов исследования

Показатели лучевых методов диагностики	Метод лучевой диагностики	
	МРТ	УЗИ
Истинные	65 (60,19%)	60 (63,16%)
-положительные	17 (15,74%)	20 (21,05%)
-отрицательные	48 (44,45%)	40 (42,11%)
Ложные	43 (39,81%)	35 (36,84%)
-положительные	22 (20,37%)	17 (17,89%)
-отрицательные	21 (19,44%)	18 (18,95%)
Чувствительность	44,74%	52,63%
Специфичность	68,57%	70,18%
Прогностическая ценность положительного результата	43,59%	54,05%
Прогностическая ценность отрицательного результата	69,57%	68,97%
Диагностическая точность	60,19%	63,16%

Продолжительность госпитализации больных на этапе хирургического стадирования составила  $12,74 \pm 3,89$  дней.

Наиболее распространенными осложнениями, наблюдаемыми в послеоперационном периоде, были лимфатические кисты (ЛК) и лимфостаз нижних конечностей.

ЛК развились у 30 (50%) больных. Односторонние ЛК были выявлены в 22 (26,7%) случаях и лишь в 8 (13,3%) случаях встречались двусторонние ЛК. Размеры ЛК не превышали 55 мм (средний диаметр составлял  $33,8 \pm 12,98$  мм).

В большинстве случаев ЛК характеризовались бессимптомным течением. Лишь у 1 (3,33%) больной произошло инфицирование ЛК, что на 17-е сутки после хирургического стадирования потребовало проведения повторного хирургического вмешательства. При оценке влияния ИМТ, объема лимфодиссекции, а также статуса ЛУ на развитие ЛК, корреляции не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В 1 (1,67%) случае на 4-е сутки после хирургического лечения была диагностирована ущемленная грыжа в области центрального троакарного отверстия, что потребовало проведения срочного хирургического вмешательства.

В результате лапароскопического стадирования изменение тактики ведения произошло в 18 (30%) случаях. У 8 (13,33%) больных IB2 стадии с потенциально операбельной опухолью произошло увеличение стадии заболевания: в 6 (10%) случаях до IIIB, а в 2 (3,33%) – до IVB стадии заболевания, что способствовало отказу от проведения комбинированного лечения и началу сочетанной ХЛТ. При этом, в 3 случаях, после окончания сочетанной ХЛТ проводилась адъювантная ХТ, а в 2 (3,33%) случаях, в связи с вторичными изменениями в парааортальных ЛУ выполнено расширение полей облучения до парааортальной зоны и проведение адъювантной ХТ.

У 8 (13,33%) больных в связи с метастатическим поражением тазовых ЛУ и наличием конгломерата вторично измененных ЛУ, после окончания сочетанной ХЛТ, проводили адъювантную ХТ.

В группе больных, где произошло уменьшение стадии заболевания с IIIB на IIВ и IB2 стадии, 2 (9,09%) больным проведено комбинированное лечение. В 9 (15%) случаях отказ от проведения комбинированного лечения был обусловлен сохраняющейся инфильтрацией параметриев или пузырно-маточного пространства после неoadъювантной ХЛТ.

### 3.1.1. Результаты лечения больных, подгруппы А (Лапароскопическое стадирование + Комбинированное лечение)

После получения результатов гистологического исследования 8 (13,3%) больным по результатам хирургического стадирования были сформированы показания к проведению комбинированного лечения (Таблица 7).

Таблица 7. Характеристика больных подгруппы А, получивших комбинированное лечение

Клинические данные	Подгруппа А (n=8)	
	Абс.	%
<b>Возраст, лет:</b>		
Медиана	40,5	
Среднее	41,37	
Диапазон	26-66	
<b>Размеры опухоли, мм</b>		
Среднее	37,5 ± 11,5	
Медиана	35 (LQ: 30,25-UQ:41)	
<b>Стадии по TNM</b>		
IB2 (T1b2N0M0)	1	12,5
IIВ (T2bN0M)	5	62,5
IIIВ (T2bN1M0)	2	25
<b>Морфологический тип опухоли</b>		
Плоскоклеточный рак	7	62,5
Аденокарцинома	1	12,5
<b>Степень дифференцировки опухоли:</b>		
умеренная	8	100
<b>Форма роста опухоли:</b>		
Эндофитная	1	12,5
Экзофитная	5	62,5
смешанная	2	25

Средний возраст больных составил 41,37 ± 11,95, медиана – 40,5 (LQ: 34,5-UQ: 43,5) лет.

В большинстве случаев превалировал умереннодифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки – 7 (62,5%). У 1 (12,5%) больной гистологически опухоль была представлена умереннодифференцированной аденокарциномой шейки матки.

В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: IV стадия заболевания встречалась у 5 (62,5%) больных, IIIВ (T2bN1M0) - у 2 (25%) пациенток и IV2 - у 1 (12,5%) больной (Таблица 7).

Первым этапом комбинированного лечения больным подгруппы А была проведена неoadьювантная химиолучевая терапия, включавшая ежедневную дистанционную лучевую терапию 5 раз в неделю в режиме обычного фракционирования РОД 2 Гр с еженедельным введением Цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>. Суммарная очаговая доза на малый таз в среднем составила 26,07 ± 2,62 Гр. Средняя доза составила Цисплатина 191,5 ± 82,56 мг.

Интервал времени между хирургическим стадированием и началом неoadьювантной ХЛТ в среднем составлял 21,5 ± 8,83 дней, медиана – 7 дней.

Осложнения, связанные с проведением ХЛТ возникли у 5 (62,5%) из 8 больных: у 2 (25%) больных развилась лейкопения 1 степени, у 3 (37,5%) – постлучевой цистит и у 1 (12,5%) больной была зарегистрирована анемия 1 степени.

Оценка эффекта от проводимой терапии осуществлялась с помощью бимануального исследования, УЗИ и МРТ органов малого таза с контрастным усилением.

У всех 8 (100%) больных эффект от проводимой терапии был расценен, как частичный регресс.

Интервал между окончанием неoadьювантной ХЛТ и радикальным хирургическим лечением составил 36,6 ± 19,32, медиана 29 дней.

Хирургическое лечение включало проведение радикальной гистерэктомии с использованием лапаротомного доступа. Средняя длительность хирургического вмешательства составила 161,7 ± 41,89, медиана – 155 мин.

Наиболее частыми осложнениями радикального хирургического лечения в послеоперационном периоде была атония мочевого пузыря - 6 (75%).

Всем 8 больным в послеоперационном периоде проведена адъювантная лучевая терапия на малый таз в РОД 2Гр до СОД  $25,25 \pm 6,58$  на малый таз.

Мы провели оценку токсичности лучевой терапии на данном этапе лечения. Гематологическая токсичность носила не выраженный и обратимый характер. Анемия 1 степени осложнила лечение у 2 (25%). Лейкопения 1 степени была зарегистрирована у 5 (62,5%). Постлучевой цистит развился у 3 (37,5%) больных.

При оценке отдаленных осложнений, лимфостаз нижних конечностей сохранялся у 3 (37,5%) больных.

Отдаленные результаты прослежены 6 (75%) пациенток. Медиана наблюдения составила 25 мес. На момент проведения анализа прогрессирование заболевания произошло у 1 (12,5%) пациентки с умереннодифференцированной аденокарциномой шейки матки T2bN1M0 стадии через 19 месяцев наблюдения в виде метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов.

### **3.1.2. Результаты лечения больных подгруппы В (Лапароскопическое стадирование + сочетанная ХЛТ)**

В подгруппу В вошли 52 пациентки местно-распространенным РШМ, которым после хирургического стадирования был проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе. Средний возраст больных составил  $44,67 \pm 13,19$ , медиана – 43 (LQ: 33 - UQ: 54,5) лет. По морфологической структуре опухоли превалировал плоскоклеточный РШМ - у 50 (96,15%) больных. У 2 (3,85%) больных опухоль была представлена аденокарциномой шейки матки.

По стадиям заболевания данная группа оказалась прогностически менее благоприятной по сравнению с подгруппой А (Таблица 8).

Таблица 8. Характеристика больных подгруппы В, получивших сочетанную ХЛТ

Клинические данные	Группа В (n = 52)	
	Абс.	%
<b>Возраст, лет:</b>		
Медиана	43 (LQ: 33 - UQ: 54,5)	
Среднее	44,67 ±13,19	
Диапазон	26-81	
<b>Размеры опухоли, мм:</b>		
Среднее	36,80 ± 13,23	
Медиана	37 (LQ: 29 – UQ: 46)	
<b>Стадии по TNM:</b>		
IB2	2	3,85
IIA	1	1,92
IIВ	20	38,46
IIIВ (T1b2-2bN1M0)	26	50
IVВ (T1b2-2bN1M1)	3	5,77
<b>Морфологический тип опухоли</b>		
Плоскоклеточный рак	50	96,15
Аденокарцинома	2	3,85
<b>Степень дифференцировки опухоли*:</b>		
G1	3	5,77
G2	28	53,84
G3	10	19,23
<b>Форма роста опухоли:</b>		
Эндофитная	3	5,77
Экзофитная	31	59,61
Смешанная	18	34,62

\*Примечание: G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – умеренная степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

Интервал времени между хирургическим стадированием и началом лучевой терапии составил  $18,63 \pm 15,38$  дней. После компьютерной топометрии органов малого таза и 3D- планирования, формировались поля лучевого лечения.

Дистанционное облучение малого таза проводилось на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ) в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В). Дистанционная лучевая терапия сопровождалась еженедельным введением Цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$ . При достижении СОД 30 Гр на тт. А присоединяли внутриволостную лучевую терапию.

Внутриволостная лучевая терапия проводилась на брахитерапевтическом аппарате высокой мощности дозы «microSelectron HDR» с источником  $\text{Ir}^{192}$  в режиме фракционирования РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр.

Суммарная очаговая доза на тт. А в среднем составила  $62,98 \pm 8,94$  Гр, на тт. В -  $47 \pm 6,09$  Гр. Средняя доза Цисплатина составила  $214,76 \pm 76,64$  мг.

Осложнения, связанные с проведением лучевой терапии, возникли у 24 (46,15%) больных. При расчете токсичности лечения, доминирующей оказалась гематологическая токсичность. Лейкопения развилась у 11 (21,15%) больных. При этом превалировала лейкопения 1 степени – у 9 (17,3%) больных. Лейкопения 2 степени осложнила лечение 2 (3,84%) больных, у 1 (1,92%) больной развилась лейкопения 3 степени и нейтропения 2 степени. Анемия 1 и более степени осложнила лечение 7 (13,46%) больных.

Из негематологической токсичности, наиболее часто наблюдался постлучевой цистит – у 13 (25%) больных.

Длительность госпитализации составила  $48,56 \pm 17,38$  дней. У 4 (7,69 %) больных произошло прерывание лечения в связи с развитием осложнений на фоне проводимой терапии. Однако, выявленные осложнения ни в одном случае не привели к отмене лечения

В 1 случае возникшая анемия 3 степени привела к прерыванию лечения, у пациентки отмечено прогрессирование в области первичной опухоли и тазовых ЛУ на фоне сочетанной ХЛТ. В 1 случае прерывание лечения было связано с развитием

лейкопении 3 степени и фебрильной нейтропении. У больной отмечено прогрессирование в области первичной опухоли и тазовых, парааортальных ЛУ.

При оценке эффективности ХЛТ после окончания лечения были получены следующие результаты: полный регресс опухоли был зарегистрирован у 8 (15,3%) больных; частичный регресс - у 39 (75%) пациенток, причем уменьшение опухоли более, чем на 90% было зарегистрировано у 12 (23,07%) больных. Стабилизация опухолевого процесса – у 3 (5,77%) пациенток. У 2 (3,84%) больных отмечено прогрессирование опухоли на фоне проводимого лечения. Причем, в 1 случае – в области первичной опухоли, а в 1 – в области тазовых и парааортальных ЛУ.

После завершения курса ХЛТ 16 (30,77%) больным в связи с наличием метастатически измененных регионарных ЛУ и других неблагоприятных прогностических факторов была проведена адъювантная химиотерапия.

При оценке поздних постлучевых изменений у 1 (1,92%) больной через 8 месяцев наблюдения выявлен ректит 1 степени.

Медиана наблюдения за больными составила 20 мес. За это время рецидив заболевания зарегистрирован у 15 (28,85%) больных. У 6 (26,67%) больных через  $12,33 \pm 8,80$  (3-23) мес. наблюдения возник локорегиональный рецидив. Необходимо отметить, что прогрессирование заболевания в тазовых и/или парааортальных ЛУ после окончания лечения отмечено у больных с гистологически подтвержденным метастатическим поражением тазовых ЛУ или в случае наличия нерезектабельных метастатически измененных ЛУ.

В 2 (13,33%) случаях зарегистрировано прогрессирование заболевания в области первичной опухоли и парааортальных ЛУ на фоне проводимой сочетанной ХЛТ. В 3 (26,67%) случаях возникли отдаленные метастазы в легких, печени и костях через  $15,33 \pm 7,77$  (9-24) мес. после окончания лечения.

Сочетание локорегионального рецидива и отделенных метастазов зарегистрировано в 4 (26,67%) случаях через  $8 \pm 6,97$  (2-17) мес. после окончания лечения, причем у 2 (13,33%) больных имелись гистологически подтвержденные

метастазы в тазовых ЛУ, у 1 (6,67%) пациентки – метастазы в тазовых и парааортальных ЛУ (Таблица 9).

Таблица 9. Характеристика больных подгруппы В основной группы с рецидивами/прогрессированием РШМ

Клинические данные	Рецидивы (n=15)	
	абс	%
<b>Возраст:</b> Медиана Среднее Диапазон	36 (32-53) 41,2 ± 11,27 26-58	
<b>Стадия заболевания:</b> T2aN0M0 T2bN0M0 T1b2N1M0 T2bN1M0 T1b2N1M1 T2bN1M1	1 6 2 3 1 2	6,67 40 13,33 20 6,67 13,33
<b>Морфологический тип опухоли:</b> Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	13 2	86,67 13,33
<b>Степень дифференцировки опухоли:</b> G1 G2 G3	1 4 6	6,67 26,67 40
<b>Локализация рецидива:</b> Локорегиональный рецидив Отдаленные метастазы Локорегиональный рецидив+ отдаленные метастазы Прогрессирование заболевания на фоне лечения	6 3 4 2	40 20 26,67 13,33

### **3.2. Результаты лечения больных группы сравнения, подвергшихся комбинированному лечению**

В качестве группы сравнения нами были проанализированы данные обследования и результаты лечения 99 больных местно-распространенным РШМ, которым в период с 2011 по 2015 год было проведено комбинированное лечение.

Дистанционное облучение малого таза проводилось на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ) в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В). Дистанционная лучевая терапия сопровождалась еженедельным введением Цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$ .

Средний возраст больных составил  $46,06 \pm 11,65$  лет, медиана – 43 года (LQ: 37- UQ: 55). У 85 (85,86%) больных опухоль морфологически была представлена плоскоклеточным РШМ. У 14 (14,14%) – аденокарциномой шейки матки.

Большинство больных имели умереннодифференцированный РШМ - 41 (59,42%); 18 (26,09%) – низкодифференцированный и 10 (14,49%)-высокодифференцированный РШМ.

В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: IV2 стадию имели 10 (10,10 %) больных, IVB - 59 (59,59 %) пациенток и IIIB стадию заболевания – 30 (30,30 %) больных (Таблица 10).

Таблица 10. Характеристика больных группы контроля, получивших комбинированное лечение

Клинические данные	Комбинированное лечение (n=99)	
	Абс.	%
<b>Возраст, лет</b> Медиана Среднее Диапазон	43 46,06 23-74	
<b>Размеры опухоли:</b> Среднее Медиана	37,91 ± 11,75 37 (LQ: 30-UQ:44)	
<b>Стадии по TNM</b> IB2 (T1b2N0M0) IIA (T2aN0M0) IIB (T2bN0M0) IIIB (всего)* T1b2N1M0 T2bN1M0	10 1 59 30 3 27	10,10 1,01 59,59 30,30 3,03 27,27
<b>Морфологический тип опухоли</b> Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	85 14	85,86 14,4
<b>Степень дифференцировки опухоли:</b> G1 G2 G3	10 41 18	14,49 59,42 26,09
<b>Форма роста опухоли:</b> Эндофитная Экзофитная смешанная	13 48 38	13,13 48,48 38,38

Первым этапом комбинированного лечения больным проведена неoadьювантная ХЛТ, включавшая ежедневную дистанционную лучевую терапию 5 раз в неделю в режиме обычного фракционирования РОД 2 Гр с еженедельным введением Цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>. Суммарная очаговая доза на т. А и т. В в среднем составила 27,14 ± 3,59 Гр, медиана 28 Гр. Средняя доза Цисплатина 212 ± 56,19 мг, медиана – 210.

Средняя длительность госпитализации на данном этапе лечения составила  $29,02 \pm 5,11$  дней, медиана – 29 дней.

Нами была выполнена оценка токсичности на этапе проведения неoadьювантной ХЛТ. Преобладала гематологическая токсичность и была умеренно выраженной и обратимой (Рисунок 15). Лейкопения 1 и 2 степени осложнила лечение 49 (49,49%) больных. Анемия 1 и 2 степени развилась у 35 (35,35%) больных. У 4 (4,04%) больных развилась фебрильная нейтропения 1 степени, что привело к кратковременному прерыванию лечения. Тромбоцитопения 1 степени осложнила лечение 3 (3,03%) больных.

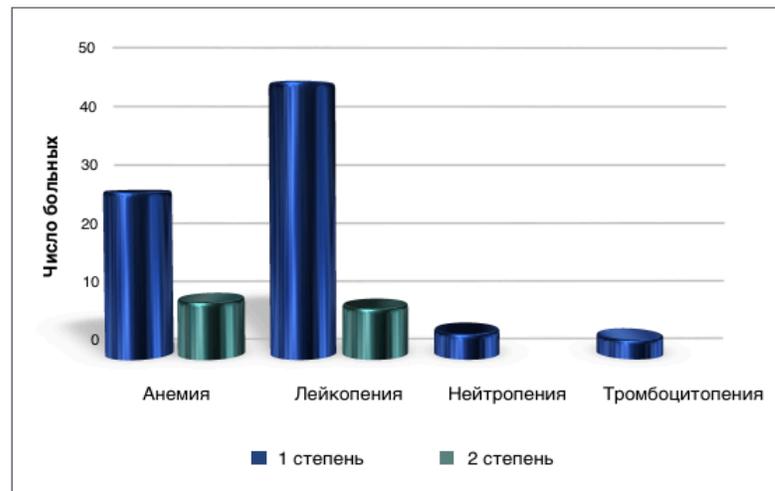


Рисунок 15. Гематологическая токсичность неoadьювантной ХЛТ в группе комбинированного лечения

Негематологическая токсичность была легкой и обратимой.

Тошнота 1 и 2 степени осложнила лечение 48 (48,48%) больных. Диарея 1 степени развилась в 36 (36,36%) случаях. Цистит осложнил лечение 38 (38,38%) больных (Рисунок 16). Необходимо отметить, что токсичность терапии ни в одном случае, не привело к прерыванию лечения.

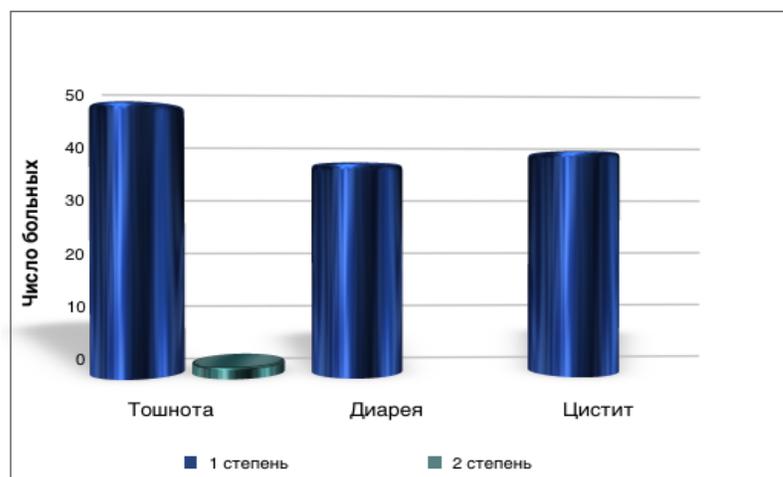


Рисунок 16. Негематологическая токсичность неоадьювантной ХЛТ в группе комбинированного лечения

По окончании первого этапа проводилась оценка эффекта лечения, которая включала клинический осмотр, УЗИ и МРТ органов малого таза с контрастным усилением.

В большинстве случаев – 78 (78,78%) эффект от неоадьювантной ХЛТ был расценен как частичный регресс. В 9 (9,09%) случаях был зарегистрирован полный регресс первичной опухоли и у 12 (12,12%) больных – стабилизация опухолевого процесса.

Всем больным после проведенного лечения производилось хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с использованием лапаротомного доступа. Средняя длительность хирургического вмешательства составила  $162,02 \pm 41,98$ , медиана – 155 мин.

Наиболее частым осложнением радикального хирургического лечения в послеоперационном периоде была атония мочевого пузыря - 79 (82,29%).

Лимфатические кисты в послеоперационном периоде встречались у 72 (72,72%) больных. У большинства больных ЛК носили бессимптомный характер. В 19/72 (19,19%) случаях наличие ЛК потребовали проведение симптоматического лечения, в 4/19 (4,04%) случаях – хирургического лечения в связи с инфицированием ЛК.

Всем больным в послеоперационном периоде была проведена адъювантная лучевая терапия на малый таз РОД 2 Гр до СОД  $22 \pm 6,05$  Гр.

Мы провели оценку токсичности лучевой терапии на данном этапе лечения. Гематологическая токсичность носила не выраженный и обратимый характер. Анемия 1 и 2 степени осложнила лечение у 37 больных (37,37%). Лейкопения 1 и 2 степени была зарегистрирована в 31(31,03%) случае. Тромбоцитопения 1 степени – у 2(2,02%) больных (Рисунок 17).

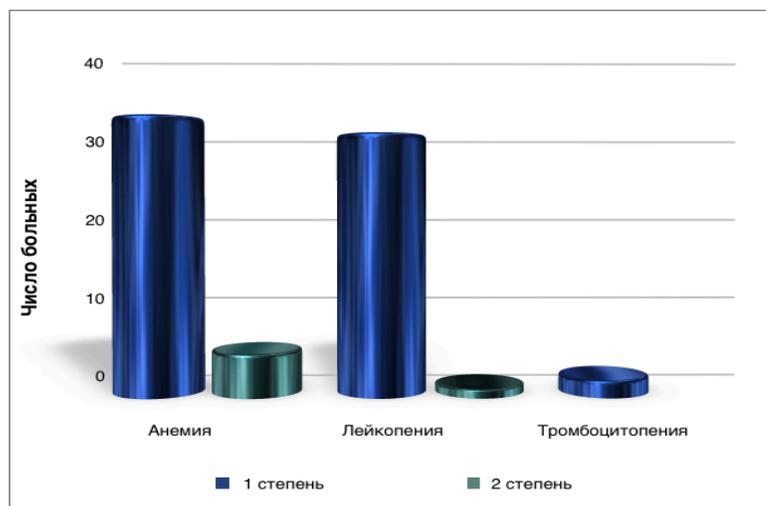


Рисунок 17. Гематологическая токсичность адъювантной ЛТ в группе комбинированного лечения

При оценке негематологической токсичности лечения были получены следующие результаты: у 42 (42,42%) больных развился цистит, в 2 (2,02%) случаях – постлучевой ректит. В 3 (3,03%) случаях после окончания лечения было зарегистрировано наличие пузырно-влагалищного свища, что потребовало хирургической коррекции.

Необходимо отметить, что на этапе проведения адъювантной ЛТ, а также после окончания комбинированного лечения у 43 (43,43%) больных было зарегистрировано гидронефротическое изменение почек, что в 29 (29,29%) случаях потребовало выполнения чрескожной пункционной нефростомии.

Из негематологической токсичности преобладали постлучевой цистит – у 42 (42,42%) больных. Постлучевой ректит осложнил лечение 2 (2,02%) больных. Однако, данные осложнения ни в одном случае не привели к прерыванию или отмене лечения.

Медиана наблюдения за больными составила 41,5 (4-79) мес. Отдаленные результаты прослежены у 90 (90,90%) больных. За время наблюдения прогрессирование заболевания произошло у 19 (21,11%) больных (Таблица 11).

Таблица 11. Характеристика больных группы сравнения комбинированного лечения с рецидивами/прогрессированием РШМ

Клинические данные	Рецидивы (n=19)	
	абс	%
<b>Возраст, лет:</b>		
Медиана	45 (40,5-60)	
Среднее	48 ± 12,23	
Диапазон	24 - 69	
<b>Стадия заболевания:</b>		
T2bN0M0	10	52,63
T1b2N1M0	1	5,26
T2bN1M0	8	42,11
<b>Морфологический тип опухоли:</b>		
Плоскоклеточный рак	17	89,47
Аденокарцинома	2	10,53
<b>Степень дифференцировки опухоли: *</b>		
G1	1	5,26
G2	7	36,84
G3	5	26,32
<b>Локализация рецидива:</b>		
Локорегиональный рецидив	11	57,89
Отдаленные метастазы	7	36,84
Локорегиональный рецидив+ отдаленные метастазы	1	5,26

\*- у 5 больных степень дифференцировки опухоли не определена

Локорегиональный рецидив возник у 11 (57,89%) больных через 15,27 ± 14,56 (3-56) мес. после окончания лечения. В 1 (5,26%) случае через 3 мес. после

окончания лечения выявлено сочетание локорегионального рецидива и отдаленных метастазов. У 7 (36,84%) больных возникли отдаленные метастазы в печени, легких, костях, канцероматоз брюшины малого таза через  $31,14 \pm 17,57$  (11-55) мес. после лечения (Таблица 11).

### **3.3. Результаты лечения больных группы сравнения, подвергшихся сочетанной ХЛТ**

С 2011 по 2015 год сочетанная химиолучевая терапия по радикальной программе была проведена 57 больным местно-распространенным РШМ.

Средний возраст больных составил  $49,31 \pm 6,40$  лет, медиана – 50 лет (LQ: 44 - UQ: 54). У 54 (94,74%) больных опухоль морфологически была представлена плоскоклеточным РШМ. У 3 (5,26%) больных – аденокарциномой шейки матки.

В большинстве случаев встречалась умеренная дифференцировка опухоли – 27 (64,29%), у 12 (28,57%) больных – низкодифференцированная и в 3 (7,14%) случаях – высокодифференцированная опухоль.

В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: 6 (10,10 %) имели IV2 стадию заболевания, 18 (59,59 %) – IVB стадию, 31 (30,30 %) – IVB стадию РШМ (Таблица 12).

Дистанционное облучение малого таза проводилось на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ) в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В).

Дистанционная лучевая терапия сопровождалась еженедельным введением Цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$ . При достижении СОД 30 Гр на тт. А присоединяли внутриволостную лучевую терапию. Внутриволостная лучевая терапия проводилась на брахитерапевтическом аппарате высокой мощности дозы «microSelectron HDR» с источником  $\text{Ir}^{192}$  в режиме фракционирования РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр. Суммарная очаговая доза на тт. А и тт. В в среднем составила

64,10 ± 5,63 Гр и 49,68 ± 3,44 Гр соответственно. Средняя доза Цисплатина 227 ± 96,65 мг.

Таблица 12. Характеристика больных группы сравнения, подвергшихся сочетанной ХЛТ

Клинические данные	Сочетанная ХЛТ (n=57)	
	Абс.	%
<b>Возраст, лет:</b> Медиана Среднее Диапазон	50 49,31 36-65	
<b>Размеры опухоли:</b> Среднее Медиана	42,73 ± 15,24 30 (LQ: 32-UQ:50)	
<b>Стадии по TNM</b> IB2 (T1b2N0M0) IIA (T2aN0M0) IIB (T2bN0M0) IIIB (всего)* T1b2N1M0 T2bN1M0	6 2 18 31 1 30	10,53 3,51 31,58 54,38 1,75 52,63
<b>Морфологический тип опухоли</b> Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	54 3	94,74 5,26
<b>Степень дифференцировки опухоли:</b> G1 G2 G3	3 27 12	7,14 64,29 28,57
<b>Форма роста опухоли:</b> Эндофитная Экзофитная смешанная	5 22 30	8,77 38,60 52,63

Средняя длительность госпитализации составила 59,44 ± 10,91 дней, медиана – 58 дней.

Осложнения, связанные с проведением сочетанной ХЛТ возникли у 39 (68,42%) больных. При оценке токсичности ХЛТ преобладала гематологическая

токсичность и была умеренно выраженной и обратимой. Лейкопения 1 и 2 степени осложнила лечение 26 (45,61%) больных: 11 (19,29%) и 15 (26,32%) больных соответственно. Фебрильная нейтропения 1 и 2 степени осложнила лечение 7 (12,28%) и 1 (1,75%) больной соответственно. Анемия 1 и 2 степени развилась у 18 (31,58%) больных. Тромбоцитопения 1 степени осложнила лечение 4 (7,02%) больных (Рисунок 18).

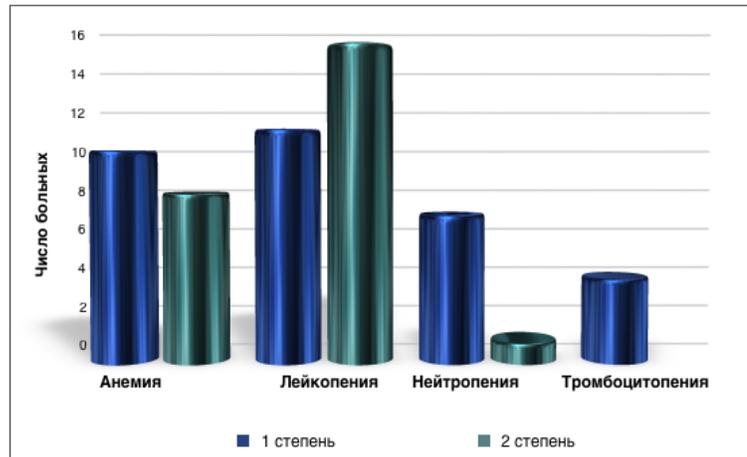


Рисунок 18. Гематологическая токсичность сочетанной ХЛТ

Негематологическая токсичность была легкой обратимой. Тошнота 1 и 2 степени осложнила лечение 36 (63,16%) больных. Диарея 1 и 2 степени развилась в 37 (64,91%) случаях. Цистит осложнил лечение 17 (29,82%) больных. Постлучевой ректит зарегистрирован в 6 (10,5%) случаях (Рисунок 19).

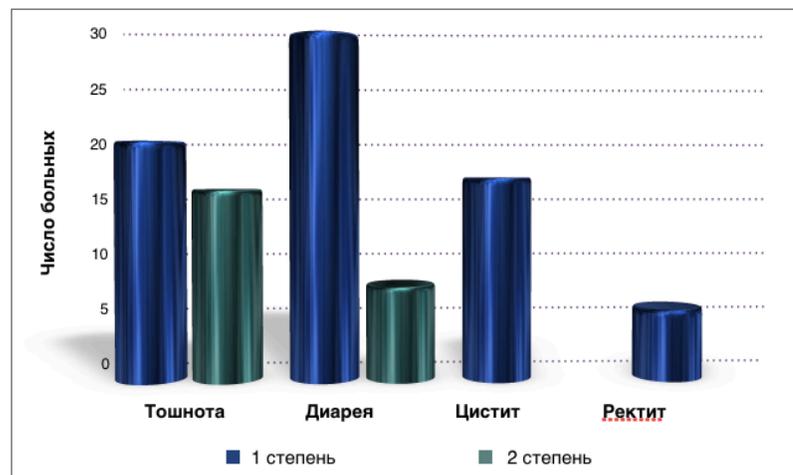


Рисунок 19. Негематологическая токсичность сочетанной ХЛТ

В 6 (10,53) случаях данные осложнения послужили причиной кратковременного прерывания лечения и проведения симптоматической терапии.

При оценке клинического ответа от проводимого лечения, в большинстве случаев – 44 (77,19%) эффект от ХЛТ был расценен как частичный регресс. В 9 (15,79%) случаях был зарегистрирован полный регресс первичной опухоли и у 4 (7,02%) больных – стабилизация опухолевого процесса.

У 1 (1,57%) больной после окончания лучевой терапии был выявлен пузырно-влагалищный свищ. В 1 (1,57%) случае диагностирован прямокишечно-влагалищный свищ, что потребовало хирургической коррекции.

Медиана наблюдения за больными составила 36 (4-73) месяцев. Отдаленные результаты лечения прослежены у 52 (91,23%) больных.

За время наблюдения прогрессирование заболевания произошло у 20 (38,46%) больных. У 10 (50%) больных возник локорегиональный рецидив через  $10,5 \pm 3,57$  (6-13) мес. после окончания лечения. У 2 (10%) больных через  $4,5 \pm 3,54$  (2-7) мес. после окончания лечения возникло сочетание локорегионального рецидива и отдаленных метастазов. В 8 (40%) случаях через  $18,62 \pm 20,11$  (2-58) мес. после окончания лечения возникли отдаленные метастазы в легких, печени, костях и внутригрудных лимфатических узлах (Таблица 13).

Таблица 13. Характеристика больных группы сочетанной ХЛТ с рецидивами/прогрессированием заболевания

Клинические данные	Рецидивы (n=20)	
	abc	%
<b>Возраст:</b> Медиана Среднее Диапазон	48 (44-53,25) 49,65 ±8,22 38 - 68	
<b>Стадия заболевания:</b> T2aN0M0 T2bN0M0 T1b2N1M0 T2bN1M0	2 5 1 12	10 35 5 60
<b>Морфологический тип опухоли:</b> Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	18 2	90 10
<b>Степень дифференцировки опухоли:</b> G1 G2 G3 Степень дифференцировки не определена	1 8 7 4	5 40 35 20
<b>Локализация рецидива:</b> Локорегиональный рецидив Отдаленные метастазы Локорегиональный рецидив+ отдаленные метастазы	10 8 2	50 40 10

### 3.4. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения трех изучаемых групп

В ходе ретроспективного и проспективного исследования нами были изучены отдаленные результаты лечения в исследуемых группах.

При оценке частоты рецидивов в трех группах получены следующие результаты: в основной группе рецидивы возникли в 16 (29,63%) случаях; в группе

сочетанной ХЛТ - у 20 (38,46%) больных и в группе комбинированного лечения – в 19 (21,35%) случаях,  $p = 0,09$ , (Таблица 14).

Таблица 14. Частота рецидивов РШМ в трех группах в зависимости от локализации

<b>Локализация Рецидива/ прогрессирования</b>	<b>Основная группа (n =60)</b>	<b>ХЛТ (n=57)</b>	<b>Комб. лечение (n=99)</b>
Локорегиональный рецидив	7 (43,75%)	10 (50%)	11 (57,89)
Отдаленные метастазы	3 (18,75%)	8 (40%)	7 (36,84)
Локорегиональный рецидив + отдаленные метастазы	4 (25%)	2 (10%)	1 (5,26%)
Всего	16 (100%)	20 (100%)	19 (100%)

При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени дифференцировки опухоли были получены статистически достоверные различия, в частности между умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями ( $p < 0,05$ ), а также в зависимости от метастатического поражения ЛУ, ( $p < 0,01$ ).

При анализе влияния размера опухоли на частоту рецидивов были получены следующие результаты: при размере опухоли  $>4$  см рецидивы возникли в 42 (33,07%) случаях, а при размерах  $<4$  см – у 13 (19,12%) больных,  $p < 0,05$  (Рисунок 20).

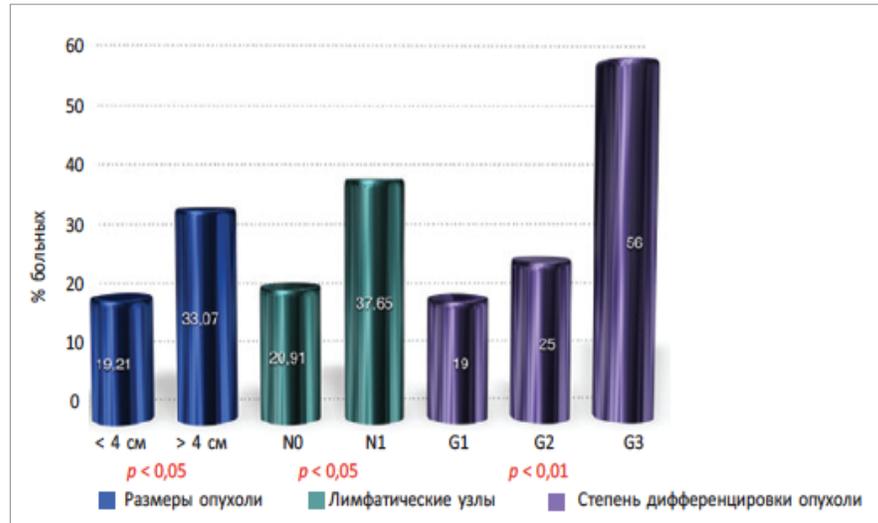


Рисунок 20. Частота рецидивов в зависимости от размера и степени дифференцировки опухоли, статуса регионарных лимфатических узлов

При оценке частоты рецидивов в зависимости от морфологической структуры, формы роста опухоли, а также числа метастатически измененных лимфатических узлов, статистически достоверных различий не выявлено,  $p > 0,05$ .

Нами было выявлено увеличение риска локорегионального рецидива у больных в зависимости от размеров метастатически измененных лимфатических узлов. Так, у больных с метастатически измененными ЛУ более 15 мм, риск локорегионального рецидива увеличивался в 2,38 раза, а при размерах ЛУ более 20 мм – в 11,42 раза.

Таким образом, прогностическими факторами рецидивирования РШМ являлись размеры опухоли более 4 см, низкая степень дифференцировки опухоли, метастатическое поражение тазовых ЛУ, а также размеры метастатически измененных лимфатических узлов.

При статистическом анализе и оценке общей и безрецидивной выживаемости медиана не достигнута ни в одной группе.

При анализе факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость статистические различия получены в зависимости от степени дифференцировки опухоли, размера опухоли и статуса регионарных ЛУ.

При оценке ОВ и БРВ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов статистически достоверные различия получены в трех группах исследования,  $p < 0,05$ . Так, 3-летняя ОВ и БРВ больных с негативными ЛУ составила 88% и 78%, тогда как при метастатическом поражении ЛУ составляла 76% и 69% соответственно (Рисунок 21, Рисунок 22).

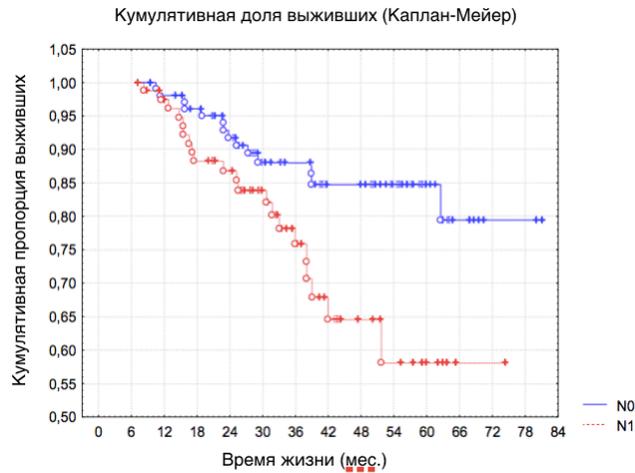


Рисунок 21. Общая выживаемость больных трех групп в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

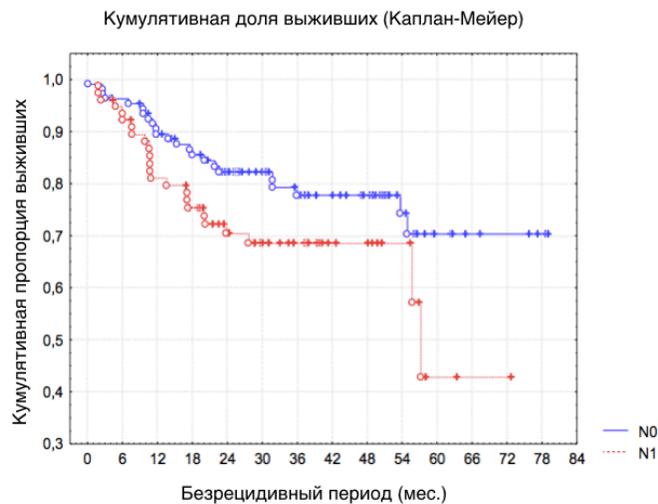


Рисунок 22. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

При оценке отдаленных результатов лечения больных, получивших сочетанную ХЛТ, получена тенденция к улучшению общей выживаемости в основной группе больных, которым перед проведением ХЛТ было проведено лапароскопическое стадирование (Рисунок 23).

Однако, в связи с коротким временем наблюдения за больными основной группы, для комплексной оценки общей выживаемости необходимо дальнейшее наблюдение.

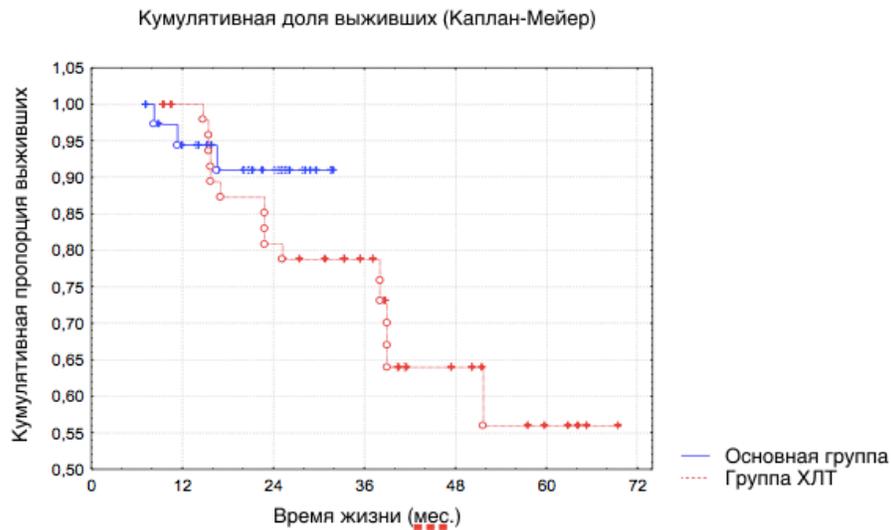


Рисунок 23. Общая выживаемость больных, получивших сочетанную ХЛТ с проведением лапароскопического стадирования и стандартного лечения

С целью оценки эффективности лапароскопического стадирования нами был выполнен расчет относительных рисков смерти двух исследуемых групп и выявлено снижение риска смерти в группе лапароскопического стадирования в 4 раза по сравнению больными контрольной группы (ДИ 95% 1,2-13,2),  $p < 0,05$ .

Полученные данные, вероятнее всего, являются результатом адекватной оценки распространенности опухолевого процесса и выбора оптимальной тактики ведения больных.

Нами был также проведен анализ ОВ и БРВ в зависимости от морфологического строения опухоли шейки матки. Сравнительный анализ

показателей ОБ и БРВ больных с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки не выявил статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Однако, полученные результаты могут быть обусловлены тем, что удельный вес больных с аденокарциномой шейки матки был значительно меньше по сравнению с плоскоклеточным РШМ - 20(9,26%) и 196 (90,74%) больных соответственно. Тем не менее, при анализе результатов лечения больных, морфологическая структура опухоли не являлась прогностически значимым фактором раннего прогрессирования РШМ после лечения.

При анализе ОБ больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли, получены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Однако, медиана ОБ достигнута лишь в группе больных с низкодифференцированным РШМ и составила 62 месяцев (Рисунок 24).

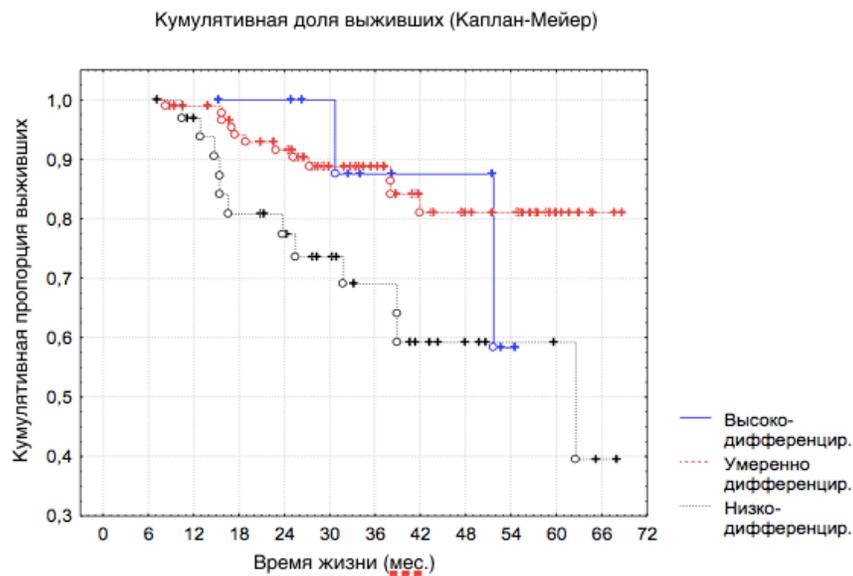


Рисунок 24. Общая выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

При анализе БРВ больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли, получены статистически достоверные различия при сопоставлении результатов лечения больных с умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями,  $p < 0,05$ . А при сравнении результатов БРВ

больных с высокодифференцированными и низкодифференцированными опухолями выявлена тенденция к статистической достоверности,  $p = 0,09$ . Полученные результаты, вероятнее всего, обусловлены небольшим числом наблюдений высокодифференцированных опухолей.

Медиана БРВ достигнута лишь в группе больных с низкодифференцированным РШМ и составляла 54 месяца (Рисунок 25).

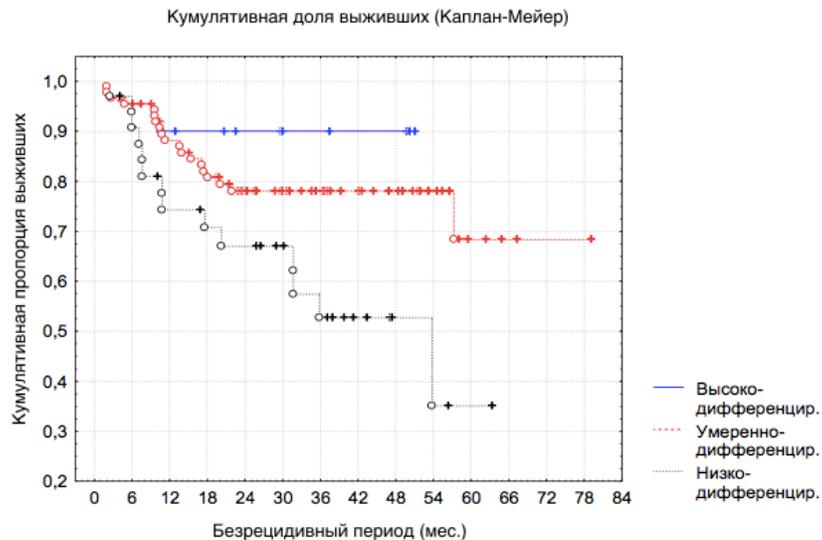


Рисунок 25. Безрецидивная выживаемость больных исследуемых групп в зависимости от степени дифференцировки опухоли

При сравнительном анализе результатов лечения больных с размерами опухоли более 4 и менее 4 см медиана ОВ и БРВ не достигнуты.

Однако, при статистическом анализе получены достоверные различия у больных с размерами опухоли менее 4 см и более 4 см. Так 3-летняя БРВ у больных с размерами опухоли менее 4 см составлял 83%, а при размерах более 4 см – 68%,  $p < 0,01$  (Рисунок 26).

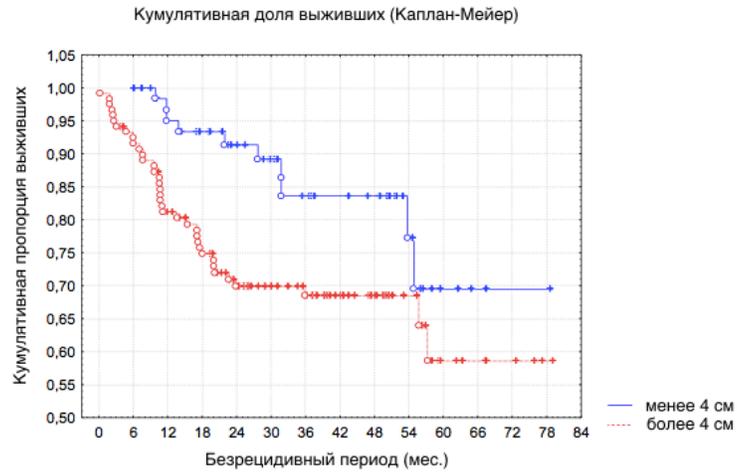


Рисунок 26. Безрецидивная выживаемость больных трех групп в зависимости от размера опухоли

Анализ ОВ в трех группах больных в зависимости от размера опухоли также выявил статистически достоверные различия. Так, 3-летняя ОВ больных с размерами опухоли менее 4 см составила 78%, тогда, как при размерах опухоли более 4 см – 90%,  $p < 0,05$  (Рисунок 27).

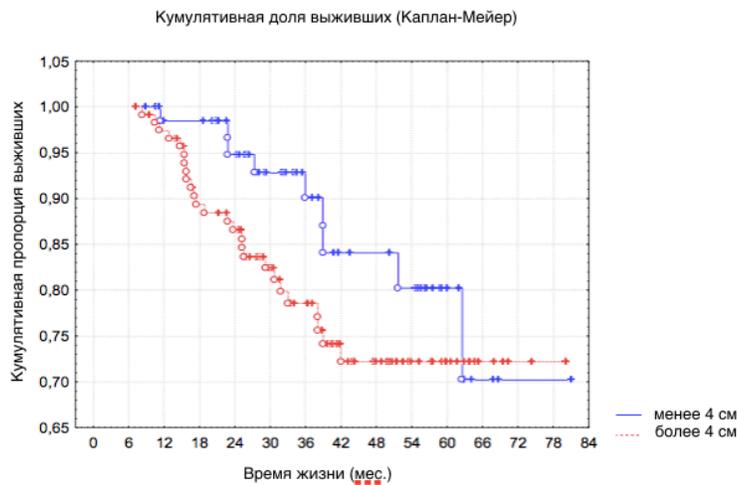


Рисунок 27. Общая выживаемость больных трех групп в зависимости от размера опухоли

Таким образом, неблагоприятными факторами прогноза, повлиявшими на безрецидивную и общую выживаемость больных РШМ были метастатическое поражение лимфатических узлов, размеры и низкая дифференцировка опухоли.

### **3.5. Отдаленные осложнения лечения больных местно-распространенным РШМ**

Сравнительный анализ токсичности различных этапов лечения во всех трех группах исследования, достоверных различий не выявил ( $p > 0,05$ ).

При статистическом анализе отдаленных осложнений лечения выявлены достоверные различия в трех группах исследования. Так, отеки нижних конечностей в основной группе встречались у 22 (36,67%) больных; у 31 (31,31%) пациенток группы комбинированного лечения и в 2 (3,51%) случаях в группе сочетанной ХЛТ,  $p < 0,001$ .

Атония мочевого пузыря чаще встречалась в группе комбинированного лечения – у 26 (26,26%) больных, тогда как в основной и в группе сочетанной ХЛТ – в 6 (10%) и 1 (1,75%) случаях,  $p < 0,001$ .

При анализе частоты гидронефротического изменения почек после лечения были получены статистически достоверные различия в трех исследуемых группах,  $p < 0,001$ . Так, в группе комбинированного лечения частота гидронефротического изменения почек составила 43,43%, что в 29 (29,29%) случаях потребовало проведения пункционной нефростомии почек.

В основной группе гидронефротическое изменение почек возникло у 8 (13,33%) больных. Эту категорию больных составили пациентки подгруппы А основной группы, которым после хирургического стадирования было проведено комбинированное лечение.

У больных группы сочетанной ХЛТ данное осложнение встречалось в 2 (3,51%) случаях, что было связано с прогрессированием заболевания в области тазовых лимфатических узлов и сдавлением мочеточников.

Отдаленные осложнения лечения трех групп представлено на рисунке 29.

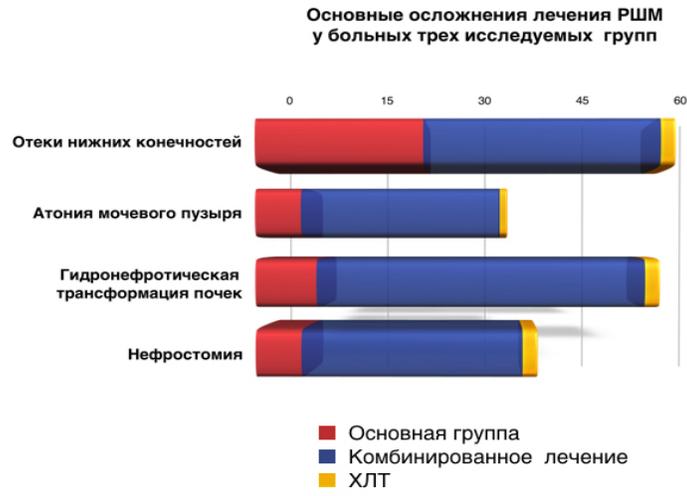


Рисунок 28. Осложнения, связанные с лечением РШМ в трех исследуемых группах

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным онкологическим заболеванием, зарегистрированным в 2012 году среди женщин, а в структуре онкогинекологических заболеваний занимает 2-е место, уступая лишь раку эндометрия [50].

Результаты лечения РШМ во многом зависят от клинической стадии заболевания, гистологического типа, степени дифференцировки опухоли, а также выбранного метода лечения [55].

Метастатическое поражение лимфатических узлов (тазовых и парааортальных) является одним из самых важных прогностических факторов выживаемости больных РШМ [42, 117, 150]. По данным различных исследований частота метастатического поражения регионарных ЛУ при IB стадии составляет 7%-25%, при IIB стадии – 25-35%, а при III-IV стадии достигает 50-60% [42, 61, 71].

Успех лечения РШМ во многом связан с диагностикой стадии заболевания и оценкой состояния лимфатических узлов поскольку, данные факторы оказывают прямое влияние на выбор лечения больных [5, 34, 66].

На сегодняшний день, выбор оптимальной тактики лечения больных местно-распространенным РШМ остается предметом дискуссий [82, 106, 160].

Так, стандартом лечения больных РШМ IB-IIB является платиносодержащая химиолучевая терапия и в то же время, возможно проведение комбинированного лечения, а именно, НАХТ с последующим выполнением радикальной гистерэктомии [34, 110, 111].

Несмотря на широкое применение лучевых методов диагностики в клиническом стадировании РШМ, ряд исследований демонстрируют значительные расхождения с хирургическими находками и патоморфологическим исследованием с тенденцией к занижению стадии заболевания от 17-30% при IB стадии до 68% при II-IV стадиях заболевания [40, 83].

Неточности в клинической оценке распространенности опухолевого процесса на этапе планирования лечения, оказывают прямое влияние на выбор метода лечения, и соответственно, на результаты лечения и прогноз больных.

Таким образом, в настоящее время изучение возможности лучевых методов диагностики и поиск новых методов определения распространения опухолевого процесса и определения статуса регионарных ЛУ приобретает все большее значение [129].

Целью данного исследования явилось определение роли лапароскопического стадирования в лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. В исследование включено 216 больных раком шейки матки IB2-IIIВ стадий. У 3-х больных на основании метастатического поражения парааортальных ЛУ, верифицированных при их гистологическом исследовании после проведенной лимфаденэктомии, была установлена IVB стадия заболевания.

Средний возраст больных составил  $46,56 \pm 10,99$  лет, Медиана- 46 (LQ: 39 – UQ:54) лет. Все три группы были статистически сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

По гистологической структуре опухоли обследованные группы были статистически однородными,  $p > 0,05$ . В большинстве случаев опухоль была представлена плоскоклеточным РШМ – 196 (90,74%) случаев. Аденокарцинома шейки матки была диагностирована у 20 (9,26%) больных.

Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия была выполнена 45(75%) больным. В 6 (10%) случаях была выполнена односторонняя тазовая лимфаденэктомия, что было обусловлено наличием нерезектабельных метастатически измененных лимфатических узлов, удаление которых было сопряжено с высоким риском ранения крупных магистральных сосудов и технически не представлялось возможным.

В 9 (15%) случаях в связи с метастатическим изменением тазовых лимфатических узлов, тазовую лимфодиссекцию дополняли удалением

парааортальных, паракавальных и аортокавальных лимфатических узлов до уровня почечных сосудов.

Средняя длительность хирургического вмешательства составила  $148,67 \pm 66,57$  (30-350) минут. Из факторов, повлиявших на увеличение длительности хирургического вмешательства можно выделить наличие у больных спаечного процесса органов малого таза и брюшной полости, а также наличие конгломератов нерезектабельных метастатически измененных лимфатических узлов. Необходимо отметить, что статистический анализ влияния повышенной массы тела и ожирения на длительность хирургического вмешательства не выявил достоверных различий,  $p > 0,05$ .

Показатели хирургических вмешательств, полученных в рамках нашего исследования, коррелируют с данными мировой литературы [36, 69, 120].

Из факторов, повлиявших на увеличение длительности хирургического вмешательства можно выделить наличие спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза, а также, наличие нерезектабельных метастатически измененных лимфатических узлов.

Среднее число удаленных лимфатических узлов составило  $20,83 \pm 6,43$ , Медиана 11,5 (LQ:9- UQ: 15,15), что сопоставимо с данными мировой литературы [121]. Показатель интраоперационной кровопотери составил  $50,82 \pm 14,84$  мл, что закономерно для хирургических вмешательств, выполненных с использованием лапароскопического доступа.

Средняя продолжительность госпитализации больных на этапе лапароскопического стадирования составила  $12,74 \pm 3,89$  дней.

Интервал времени между хирургическим стадированием и началом специализированного лечения составил  $10,94 \pm 6,11$  дней и при статистическом анализе не выявил достоверного влияния на отдаленные результаты лечения,  $p > 0,05$ .

После проведенного лапароскопического стадирования и гистологического исследования удаленных ЛУ изменение стадии заболевания произошло в 34 (56,67%) случаях. Изменение стадии заболевания с IIВ (T1b2-2bN1M0) на IV2-IIВ (T1b2-2bN0M0) – в 11(18,33%) случаях. Изменение стадии с IV2-IIВ (T1b2-2bN0M0) на IIIВ (T1b2-2bN1M0) произошло в 22 (38,33%) случаях: с IV2-IIВ (T1b2-2bN0M0) до IIIВ – у 20 (33,33%) больных. У 3 (5%) больных с клинической IV2-IIВ (T1b2-2bN0M0) стадией заболевания в связи с метастатическим поражением тазовых и парааортальных ЛУ произошло рестадирование до IVВ (T1b2-2bN1M1) стадии заболевания.

Необходимо отметить во всех случаях метастатического поражения парааортальных узлов имелись метастазы в тазовых лимфатических узлах, что сопоставимо с данными, представленными в мировой литературе [145].

Нами были сопоставлены данные клинической оценки состояния лимфатических узлов с результатами гистологического исследования и выполнен расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности УЗИ и МРТ.

Чувствительность и специфичность МРТ в определении состояния регионарных ЛУ составили 44,74% и 68,57% соответственно. Диагностическая точность была равна 60,19%. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 20,37% и 19,44% соответственно, что сопоставимо с данными, представленными в мировой литературе [28, 46, 114].

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ в определении состояния регионарных ЛУ составили: 52,63%, 70,18% и 63,16% соответственно. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 17,89% и 18,95% соответственно. Несмотря на то, что большинству больных МРТ выполнялось без оценки DWI, полученные результаты коррелируют с данными мировой литературы [18, 31, 132].

При анализе корреляции метастатического поражения регионарных лимфатических узлов с размером опухоли, морфологической структурой и степенью

дифференцировки опухоли статистически достоверных различий не получено,  $p > 0,05$ .

При оценке интраоперационных осложнений не было зарегистрировано ни одного случая ранения крупных сосудов. В 1 (1,67%) случае произошла коагуляционная травма запирающего нерва, в последующем не оказавшая влияние на течение послеоперационного периода и качество жизни пациентки.

Лимфатические кисты развились в 30 (50%) случаях и являлись наиболее частыми послеоперационными осложнениями тазовой лимфаденэктомии. Однако, большинство из них носило бессимптомный характер. Лишь в одном случае произошло инфицирование лимфатической кисты, что на 17-е сутки послеоперационного периода потребовало повторного хирургического вмешательства.

При статистической оценке влияния ИМТ, числа удаленных лимфатических узлов, а также наличия или отсутствия в них метастазов на развитие лимфатических кист, корреляции не выявлено,  $p > 0,05$ .

В результате лапароскопического стадирования изменение тактики ведения произошло в 18 (30%) случаях. У 8 (13,33%) больных РШМ IVB2 стадии при наличии потенциально операбельной опухоли, произошло увеличение стадии заболевания: в 6 (10%) случаях до IIIВ, а в 2 (3,33%) – до IVВ стадии заболевания, что явилось причиной отказа от комбинированного лечения и проведению сочетанной ХЛТ по радикальной программе.

В 8 (13,33%) случаях метастатическое изменение тазовых ЛУ, а также наличие конгломерата нерезектабельных метастатически измененных ЛУ, явилось показанием к проведению адъювантной химиотерапии после окончания ХЛТ. При метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов, проводили расширение полей облучения до парааортальной зоны и адъювантную химиотерапию после окончания ХЛТ.

У больных с изменением стадии заболевания с ПИВ на ПВ и IV2 стадии, 2 (3,33%) больным проведено комбинированное лечение. В 9 (15%) случаях отказ от проведения комбинированного лечения был обусловлен недостаточным эффектом от неoadьювантной ХЛТ.

Медиана наблюдения за больными основной группы составила 23 (3-80) мес.

За это время рецидив заболевания возник у 16 (26,67%) больных. У 6 (26,67%) больных через  $12,33 \pm 8,80$  (3-23) мес. после окончания лечения возник локорегиональный рецидив. Необходимо отметить, что рецидив заболевания в тазовых и/или парааортальных ЛУ после окончания лечения возник у больных с гистологически подтвержденным метастатическим поражением удаленных тазовых ЛУ или в случае наличия конгломерата нерезектабельных метастатически измененных ЛУ.

В 2 (13,33%) случаях выявлено прогрессирование РШМ в области первичной опухоли и парааортальных ЛУ на фоне проводимой сочетанной ХЛТ. У 3 (26,67%) больных возникли отдаленные метастазы в легких, печени и костях через  $15,33 \pm 7,77$  (9-24) мес. после окончания лечения.

Сочетание локорегионального рецидива и отделенных метастазов зарегистрировано в 4 (26,67%) случаях через  $8 \pm 6,97$  (2-17) мес. после окончания лечения, причем 2 (13,33%) больные имели морфологически подтвержденные метастазы в тазовых ЛУ, а у 1 (6,67%) пациентки – метастазы в тазовых и парааортальных ЛУ.

При оценке отдаленных результатов лечения больных трех групп, была выявлена тенденция к статистической достоверности – рецидивы в группе сочетанной ХЛТ возникли у 20 (35,09%) больных, тогда как в группе лапароскопического стадирования и комбинированного лечения – в 16 (26,29 %) и 19 (19,19%) случаях соответственно,  $p = 0,09$ .

Статистический анализ показал, что независимыми прогностическими факторами рецидивирования РШМ во всех группах являлась степень

дифференцировки, размер опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ . При этом риск локорегионального рецидива заболевания у больных с размерами ЛУ более 15 мм увеличивался в 2,38 раз, а при размерах ЛУ более 20 мм - в 11,42 раза. Полученные результаты сопоставимы с данными полученными Gouy S, 2013, Katanyoo K, 2012, Mangler M, 2014, [61,77,97].

Влияние гистологического типа опухоли на местное распространение опухоли и частоту метастатического поражения лимфатических узлов на сегодняшний день является спорным вопросом.

Проведенный анализ частоты метастатического поражения ЛУ в зависимости от морфологического типа опухоли не выявил статистических различий,  $p > 0,05$ , что коррелирует с данными мировой литературы [156].

Сравнительный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от морфологического строения опухоли не выявил достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в нашем исследовании гистологический тип опухоли не являлся прогностически значимым фактором прогрессирования заболевания, что вероятно, обусловлено небольшим числом больных с аденокарциномой шейки матки и напротив, преобладания больных с плоскоклеточным РШМ во всех группах исследования.

Степень дифференцировки опухоли является одним из главных прогностических факторов у больных местно-распространенным РШМ [156].

При анализе безрецидивной выживаемости больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли, получены статистически достоверные различия при сравнении результатов больных с умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями,  $p < 0,05$ . А при сопоставлении результатов безрецидивной выживаемости больных с высокодифференцированными и низкодифференцированными опухолями выявлена тенденция к статистической достоверности,  $p = 0,09$ .

Размер опухоли также является независимым прогностическим фактором у больных РШМ. Так, с увеличением размеров опухоли, увеличиваются риски вовлечения параметриев в опухолевый процесс, а также возрастает частота лимфогенного метастазирования [5].

При сравнительном анализе результатов лечения больных с размерами опухоли более 4 и менее 4 см медианы общей и безрецидивной выживаемости не достигнуты. Однако, при статистическом анализе получены достоверные различия у больных с размерами опухоли менее 4 см и более 4 см. Так 3-летняя БРВ у больных с размерами опухоли менее 4 см составлял 83%, а при размерах более 4 см – 68%,  $p < 0,01$ , а 3-летняя ОВ составляла 90% и 78% соответственно,  $p < 0,05$ .

Метастатическое поражение лимфатических узлов (тазовых и парааортальных) является одним из самых важных прогностических факторов выживаемости у больных как ранними, так и распространенными стадиями РШМ [150, 42, 117].

При анализе результатов лечения в зависимости от состояния регионарных лимфатических ЛУ медианы общей и безрецидивной выживаемости не достигнуты, однако получены статистически достоверные различия,  $p < 0,05$ . Так, 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных с негативными ЛУ составила 88% и 78%, тогда как при метастатическом поражении ЛУ составляла 76% и 69% соответственно.

При оценке отдаленных результатов лечения больных, получивших сочетанную ХЛТ, получена тенденция к улучшению общей выживаемости в основной группе больных, которым перед проведением ХЛТ было проведено лапароскопическое стадирование. Однако, в связи с коротким временем наблюдения за больными основной группы, для комплексной оценки общей выживаемости необходимо дальнейшее наблюдение.

Учитывая, что медианы общей выживаемости и безрецидивной выживаемости не достигнуты ни в одной группе больных, сделать однозначный

вывод о преимуществе какого-либо метода лечения больных IV2-IIIВ стадий рака шейки матки не представляется возможным.

Однако, подытожив полученные результаты можно сделать вывод о том, что проведение комбинированного лечения больным при условии отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, способствует улучшению результатов общей выживаемости. В то время, как при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов, результаты общей и безрецидивной выживаемости сопоставимы с таковыми при проведении сочетанной химиолучевой терапии.

Необходимо также отметить, что, учитывая химио- и радиорезистентность метастатически измененных ЛУ больших размеров, их предварительное удаление перед проведением ХЛТ, способствует улучшению отдаленных результатов лечения больных РШМ. Соответственно, проведение лапароскопического стадирования, является безопасным методом, позволяющим определить состояние регионарных лимфатических узлов, способствует выбору оптимального метода и индивидуализации лечения больных местно-распространенным РШМ.

## ВЫВОДЫ

1. Лапароскопическое стадирование у больных местно-распространенным раком шейки матки привело к изменению стадии заболевания в 34 (56,67%) случаях. Увеличение стадии заболевания произошло в 23 (38,33%) случаях, а уменьшение стадии – у 11 (18,33%) больных.

2. Определение статуса регионарных лимфатических узлов с применением лучевых методов диагностики характеризовалось невысокими показателями диагностической информативности. Для МРТ чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 44,74%, 68,57%, 60,19%; а для УЗИ – 52,63%, 70,18%, 63,16% соответственно.

3. Лапароскопическое стадирование у больных местно-распространенным раком шейки матки сопровождалось минимальным числом интраоперационных осложнений: коагуляционная травма запирающего нерва – 1(1,67%) случай; лимфатические кисты – у 30 (50%) больных; лимфостаз нижних конечностей – в 22 (36,67%) случаях.

4. При анализе отдаленных результатов лечения больных, получивших сочетанную химиолучевую терапию, отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости и снижение риска смерти в 4 раза в группе больных, где перед планированием лечения проводилось лапароскопическое стадирование (91% и 79% при медиане наблюдения 32 мес.).

5. Размеры метастатически измененных лимфатических узлов являлись неблагоприятным фактором прогрессирования заболевания: при размерах лимфатических узлов более 15 мм риск прогрессирования увеличивался в 3,4 раза, а при размерах узлов более 20 мм – в 11,34 раз.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Лапароскопическое стадирование показано больным местно-распространенным раком шейки матки (T1b2-2bN0-N1M0) на этапе планирования специализированного лечения.
2. При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах, показано проведение парааортальной лимфаденэктомии.
3. Больным с наличием метастатически измененных тазовых ЛУ более 20 мм, до начала лучевой терапии, показано проведение лимфаденэктомии с циторедуктивной целью.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FIGO – Международная федерация акушеров и гинекологов

RECIST v. 1.0 – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v. 1.0 (критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей).

БРВ – безрецидивная выживаемость

Гр – Грей

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

КТ- компьютерная томография

ЛК – лимфатические кисты

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

ЛЭ – лимфаденэктомия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

РОД – разовая облучающая доза

РШМ – рак шейки матки

СОД – суммарная облучающая доза

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашрафян, Л.А. Неoadьювантная химиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, О.И. Алешикова, И.Б. Антонова // Актуальные вопросы онкогинекологии: материалы VIII съезда онкологов и радиологов. – Казань. – 2014. – С. 533.

2. Баринова, Е.В. Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки / Е.В. Баринова, М.А. Чекалова, Е.К. Дворова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. - №4. – С. 57-67.

3. Бежанова, Е.Г. Возможности хирургического стадирования в лечении рака шейки матки. Обзор литературы. / Е.Г. Бежанова, И.В. Берлев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13 - № 1. – С 34-40.

4. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных /В.П. Боровиков. – М. Горячая линия-Телеком, 2013. – 288 с.

5. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии: монография / Я.В. Бохман. – Л. Медицина, 1989. – 237 с.

6. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М. ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 336 с.

7. Канаев, С.В. Использование аппаратной брахитерапии в онкогинекологии / С.В. Канаев, В.Г. Туркевич, С.Б. Баранов и др. // Вопросы онкологии – 2005. – Т.5. – С.523-532.

8. Карпин, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. – 250 с.

9. Крикунова, Л.И. Эффективность лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки / Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, И.В. Егорова //

Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т.48. – С.70-77.

10. Максимов, С.Я. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки / С.Я. Максимов, Л.Д. Гусейнов, С.Б. Баранов // Практическая онкология. – 2008. – Т.9, № 1. – С. 39-46.

11. Смирнов, Ю.А. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространенности рака шейки матки / Ю.А. Смирнов, Т.М. Богачева, Р.Г. Валеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. - №5 – С. 735 – 738.

12. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica /Н.В. Трухачева. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

13. Шимановский, Н.Л. Контрастные средства / Н.Л. Шимановский. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 464 с.

14. Юнкеров, В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. – СПб.: ВмедА, 2005. - 266 с.

15. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова. К.А. Повлов. - М.: Логосфера, 2011. – 185 с.

16. Abu-Rustum, N.R. Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique / N.R. Abu-Rustum, D.S. Ch, Y. Sonoda, M.J. Di Clemente, G. Bekker, M. Gemignani // Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. 89. – № 3. – P. 504–513.

17. Atri, M. Utility of preoperative ferumoxtran-10 MRI to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN 6671/ GOG 0233 / M. Atri, Z. Zhang, H. Marques // Eur J Radiol Open. – 2015. – Vol. 2. – P. 11–18.

18. Balleyguier, C. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology / C. Balleyguier, E. Sala, T. Cunha // *Eur Radiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1102–1110.
19. Ballon, S.C. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma / S.C. Ballon, M.L. Berman, L.D. Lagasse, E.S. Petrilli, T.W. Castaldo // *Obstet Gynecol.* – 1981. Vol. 57. – P. 90–94.
20. Beavis, A. L. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer / A.L. Beavis, S. Marioni, A. K. Sinno, R. L. Stone, A. N. Fader, A Santillan-Gomez, E. J. Tanner // *Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 143. – № 2. – P. 302-306.
21. Bipat, S, Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review / S. Bipat, A.S. Glas, J.van der Velden, A.H. Zwinderman, P.M. Bossuyt, J. Stoker // *Gynecol Oncol.* – 2003. – Vol. 91. – № 1. – P. 59–66.
22. Bosch, F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* / F.X. Bosch, A.N. Burchell, M. Schiffman, A.R. Giuliano, S. de Sanjose // *Vaccine.* 2008. – Vol.26. - № 10. P. 1-16.
23. Bouvard ,V. A review of human carcinogens— part B: biological agents / V. Bouvard, R. Baan, K. Straif et al. // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 321-322.
24. Cabanas, R.M. The concept of the sentinel lymph node/ R.M. Cabanas // *Recent Results Cancer Res.* – 2000 – Vol. 157. – P. 109-120.
25. Cetina, L. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: a non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients / L. Cetina, A. Garcia-Arias, M. Candelaria, D Cantú, L. Rivera, J. Coronel // *World J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 7. – P 1-19.

26. Chantalat, E. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers / E. Chantalat, F. Vidal, P. Leguevaque, B. Lepage // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 193. – 118-122.

27. Chen, Y.B. Staging of uterine cervical carcinoma: whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging / Y.B. Chen, C.M. Hu, G.L. Chen, D. Hu, J. Liao // *Abdom Imaging.* – 2011. – Vol. 36. – P. 619–626.

28. Chiappa, V. Agreement of two-dimensional and three-dimensional transvaginal ultrasound with magnetic resonance imaging in assessment of parametrial infiltration in cervical cancer / V. Chiappa, A. Di Legge, A.L. Valentini, B. Gui, M. Micco, M. Ludovisi, C. Giansiracusa, A.C. Testa L. Valentin // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 459-469.

29. Choi, E.K. Node-by-node correlation between MR and PET/CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI / E.K. Choi, J.K. Kim, H.J. Choi, S.H. Park, B.W. Park, N. Kim // *Eur Radiol.* 2009. – Vol. 19. – P. 2024–2032.

30. Choi, H.J. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study / H.J Choi, J.W. Roh, S.S. Seo, S. Lee // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. – P. 914–922.

31. Choi, H.J. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis // H.J Choi, W. Ju, S.K. Myung, Y. Kim // *Cancer Sci.* – 2010. – Vol. 101. – P. 1471–1479.

32. Choi, S.H. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study / S.H Choi, S.H Kim, H.J. Choi, B.K. Park, H.J. Lee // *J Comput Assist Tomogr.* – 2004 – Vol. 28. – P. 620– 627.

33. Chung, H.H. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? / H.H Chung, S.B. Kang, J.Y. Cho // *Jpn J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 370–375.
34. Colombo, N. ESW: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, D. Rollo, C. Sessa // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 27-32.
35. Dappa, E. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review / T. Elger, A. Hasenburg, C. Düberl, M. Battista, A. Hötter // *Insights Imaging.* – 2017. – Vol. 8. – № 5. – P.471-481.
36. Dargent, D. A new future for Schauta's operation through pre-surgical retroperitoneal pelvicoscopy / D. Dargent // *Eur J Gynecol Oncol.* – 1987. Vol. 8. – P. 292–296.
37. de Martel, C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. De Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.
38. de Sanjose, S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study / S. de Sanjose, W.G. Quint, L. Alemany et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1048-1056.
39. de Villiers, E.M. Classification of papillomaviruses. / C. Fauquet, T.R. Broker, H.U. Bernard, et al. // *Virology.* – 2004. – Vol. 324. – P. 17-27.
40. Delgado, G. Prospective surgical-pathologic study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study / G. Delgado, B. Bundy, R. Zaino, B.U. Sevin, W.T. Creasman, F. Major // *Gynecol Oncol.* – 1990. – Vol. 38. – P. 352-357.
41. Delpech, Y. Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity / Y. Delpech, C. Haie-Meder, A. Rey // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – № 11. – P. 3223–3231.

42. Ditto, A. The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution / A. Ditto, F. Martinelli, S. Lo Vullo // *Ann Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – № 12. – P. 3948–3954.

43. Downey, G.O. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection / G.O. Downey, R.A. Potish, L.L. Adcock et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 1055 – 1061.

44. Downey, K. Influencing surgical management in patients with carcinoma of the cervix using a T2- and ZOOM-diffusion-weighted endovaginal MRI technique / K. Downey, M. Jafar, A.D. Attygalle // *Br J Cancer.* – 2013. – Vol. 109. – P. 615–622.

45. Eifel, P.J. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. / P.J. Eifel, T.W. Burke, M. Morris, T.L. Smith. // *Gynecol Oncol.* – 1995. – Vol. 59. – P. 38–44.

46. Epstein, E. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – a European multicenter trial / E. Epstein, A. Testa, A. Gaurilcikas, A. Di Legge, L. Ameye, V. Atstupenaite, A.L. Valentini, B Gui, N.O. Wallengren, S. Pudaric // *Gynecol Oncol.* – 2013. – Vol. 128. – P. 449-453.

47. Fagotti, A. Which role for pre-treatment laparoscopic staging? / F. Fanfani, R. Longo // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – № 1. – P. 101–105.

48. Favero, G. Laparoscopic extrafascial hysterectomy (completion surgery) after primary chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: technical aspects and operative outcomes / G. Favero, J. Pierobon, Genta M.L, M.P. Araújo, G. Miglino // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 608-614.

49. Fawler, J. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: A Comparative Study / J. Fawler M., J. R. Carter, J.W. Carlson // *Gynecol Oncol.* – 1993. – Vol. 51. – № 2. – P. 187–192.

50. Ferlay, J. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11/ Ferlay J, Soerjomataram, M. Ervik et al.- Lyon, France:

International Agency for Research on Cancer. – 2013. [электронный ресурс]. Режим доступа: [http:// globocan.iaerc.fr](http://globocan.iaerc.fr).

51. Fischerova, D. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer / D. Fischerova, D. Cibula, H. Stenhova, H. Vondrichova, P. Calda, M. Zikan, P. Freitag, J. Slama, P. Dunder, J. Belacek // *Int J Gynecol Cancer*. – 2008. – Vol. 18. – P. 766–772.

52. Fujiwara, H. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for cervical adenocarcinoma / H. Fujiwara, H. Yokota, B. Monk et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2014. – Vol. 24. № 3. – P. 96-101.

53. Fuller, A.F. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix / A.F. Fuller, N. Elliott, C. Kosloff, W.J. Hoskins, J.L. Lewis. // *Gynecol Oncol*. – 1989. – Vol. 33. – № 1. – P. 34–39.

54. Ferrandina, G. Completion surgery after contaminant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complication / A. Ercoli, A. Fagotti, F. Fanfani, V. Gallotta, A.P. Margariti, M.G. Salerno // *Ann Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 1692-1699.

55. Gadducci, A. Clinicopathological variables predictive of clinical outcome in patients with FIGO stage Ib2-IIb cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. / A. Gadducci, G. Teti, C. Barsotti, R. Tana, A. Fanucchi, C. Orlandini, Fabrini MG, Genazzani A.R. // *Anticancer Res*. – 2010. – Vol. 30. – P. 201–208.

56. Gadducci, A. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review) / A. Gadducci, R. Tana, S. Cosio // *Oncol Lett*. – 2010. – Vol. 1. – № 1. – P.1-11.

57. Ghi, T. Threedimensional transvaginal sonography in local staging of cervical carcinoma: description of a novel technique and preliminary results / T. Ghi, S. Giunchi, M. Kuleva, D. Santini, L. Savelli, G. Formelli // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 30. – P. 778-782.

58. Gioux, S. Image-guided surgery using invisible near- 452 infrared light: fundamentals of clinical translation / S. Gioux, H.S. Choi, J.V. Franggioni // *Mol Imaging*. – 2010. – Vol. 9. – № 5. – P. 237–255.
59. Gonzalez-Benitez, C. Nodal involvement evaluation in advanced cervical cancer: a single institutional experience / C. Gonzalez-Benitez, I. Zapardiel, P.I. Salas, M.D. Diestro, A. Hernandez, J. De Santiago // *Eur J Gynaecol Oncol*. – 2013. – Vol. 34. – P. 138–141.
60. Gouy, S. Nodal staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET / S. Gouy, P. Morice, F. Narducci, C. Uzan, J. Gilmore, H. Kolesnikov- Gauthier, D. Querleu, C. Haie-Meder, E. Leblanc // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. – № 5. – P. 212–220.
61. Gouy, S. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging / S. Gouy, P. Morice, F. Narducci, et al. // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – № 24. – P. 3026–3033.
62. Grant, P. Gynecologic oncologic imaging with PET/CT / P. Grant, C. Sakellis, H.A. Jacene // *Semin Nucl Med*. – 2014. – Vol. 44. – № 6. – P. 461–78.
63. Green, J. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix / J. Green, J. Kirwan, J. Tierney // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005. – Vol. 4. – P. 1-11.
64. Green, J.A. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 781–786.
65. Hacker, N.F. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma / N. F. Hacker, G.V. Wain, J.L. Nicklin // *Int J Gynecol Cancer*. – 1995. – Vol. 5. – P. 250-256.
66. Haie-Meder, C. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004 / C. Haie-Meder, B. Fervers,

E. Fondrinier, M. Haugh, C. Lhomme, J.P. Guastalla // *Ann Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1100-1108.

67. Halle, M. K. Clinicopathologic and molecular markers in cervical carcinoma: a prospective cohort study. / M. K Halle, I. A. Ojesina, H. Engerud, K. Woie, I. L. Tangen, F. Holst, E. Høivik, K. Kusonmano, I. S. Haldorsen, O. K. Vintermyr, J. Trovik, B. I. Bertelsen, H. B. Salvesen, C. Krakstad. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217. – № 4 – P. 1-17.

68. Hanprasertpong, J. Late recurrence of early stage cervical cancer more than 3 years after radical hysterectomy with pelvic node dissection. / J. Hanprasertpong, I. Jiamset. // *Oncol. Res Treat.* – 2017. – Vol. 40. – P. 270–276.

69. Hatch, K. D. New surgical approaches to treatment of cervical cancer / K. D. Hatch, A. V. Hallum., M. Nour // *Natl Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 21. – P. 71–75.

70. He, X.Q. Diagnostic value of lymph node metastasis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cervical cancer / X.Q. He, L.N. Wei // *J Cancer Res Ther.* – 2016. – 12. – P.77–83.

71. Hockel, M. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy / M. Hockel, L.C. Horn, E. Tetsch, J. Einkenkel // *Gynecol Oncol.* – 2012 – Vol. 125. – № 1. – P. 168–174.

72. Holman, L.L. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer / L.L. Holman, C.F. Levenback, M. J. Frumovitz // *Minim Invasive Gynecol.* – 2013. – Vol. 21. – P. 540–545.

73. Hopkins, M.P. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. / M.P. Hopkins, G.W. Morley. // *Obstet Gynecol.* – 1999. –Vol. 77. – P. 912–917.

74. Imboden, S. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescence imaging, sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery / S. Imboden, A. Papadia, M. Nauwerk, B. McKinnon, Z. Kollmann, S. Mohr // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – № 13. – P. 4198-4203.

75. Jewell, E.L. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies / E.L Jewell, J.J. Huang, N.R. Abu-Rustum // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 274–277.

76. Kadkhodayan, S. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature / S. Kadkhodayan, M. Hasanzadeh, G. Treglia, A. Azad, Z. Yousefi, L. Zarifmahmoudi // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1–20.

77. Katanyoo, K. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. / K. Katanyoo, S. Sanguanrungrasirikul, S. Manusirivithaya. // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol. 125. – P. 292–296.

78. Keys, H. M. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma / H.M. Keys, B.N. Bundy, F.B. Stehman // *N Engl J Med.* – 1999 – Vol. 340. – P. 1154-1161.

79. Kinjyoo, Y. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a retrospective analysis from a single institution / Y. Kinjyoo Y. Nagaia, T. Toitab, W. Kudakaa, T. Arigab, Y. Shimojia // *Br J Radiol.* – 2017. – Vol. 90. – № 1076. – P. 1-29.

80. Kitajima, K. Comparison of DWI and PET/CT in evaluation of lymph node metastasis in uterine cancer / K. Kitajima, E. Yamasaki, Y. Kaji, K. Murakami, K. Sugimura // *World J Radiol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 207–214.

81. Kohler, C. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial / C. Kohler, A. Mustea, S. Marnitz // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 503. – P.501–507.

82. Kokka, F. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer / F. Kokka, A. Bryant, E. Brockbank, M. Powell, D.

- Oram // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 123-139.
83. Lagasse, L.D. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the gynecologic oncology group / L.D. Lagasse, W.T. Creasman, H.M. Shingleton, J.H. Ford, J.A. Blessing // *Gynecol Oncol.* – 1980. – Vol. 9. – № 1. – P. 90–98.
84. Landoni, F. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study / F. Landoni, E. Sartori, T. Maggino // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 611–617.
85. Leblanc, E. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma / E. Leblanc, F. Narducci, M. Frumovitz, A. Lesoin, B. Castelain, M.C. Baranzelli // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 105. – P. 304-311.
86. Lee, Y.N. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases / Y.N. Lee, K.L. Wang, M.H. Lin et al. // *Gynecol Oncol.* – 1989 – Vol. 32. – № 2. – P. 135–142.
87. Levinson, K.L. Evolving technologies in robotic surgery for minimally invasive treatment of gynecologic cancers / K.L Levinson, M. Auer, P.F. Escobar // *Expert Rev Med Devices.* – 2013. – Vol. 10. – № 5. – P. 603–610.
88. Li, N. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication / N. Li, S. Franceschi, R. Howell-Jones, P.J. Snijders et al. // *Int J Cancer.* – 2011. – Vol. 128. – P. 927-935.
89. Lim, A.W. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study / A.W. Lim, A.J. Ramirez, W. Hamilton et al. // *Br J Gen Pract.* – 2014. – Vol. 64. – № 627. – P. 602-610.
90. Liu, B. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT and diffusion weight imaging- MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis

based on 67 studies / B. Liu, S. Gao, S. Li // *Gynecol Obstet Invest.* – 2017. – Vol. 82. – №3. – P. 209-222.

91. Liu, Y. Differentiation of metastatic from non-metastatic lymph nodes in patients with uterine cervical cancer using diffusion-weighted imaging / Y. Liu, H. Liu, X. Bai // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 19–24.

92. Look, K.Y. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study / K.Y. Look, V.L. Brunetto, P.D Clarke, H.E Averette, F.J. Major, R.D. Alvarez, H.D. Homesley, R.J. Zaino // *Gynecol Oncol.* 1996. – Vol. 63. – P. 304 –311.

93. Lorusso, D. Phase II trial on cisplatin-adriamycin-epidoxin combination as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical adenocarcinoma / D. Lorusso, S. Ramondino, M. Mancini, F. Zanaboni, A. Ditto, F. Raspagliesi // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 729–734.

94. Lukas, R. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer / R. Lukas, H. Robova, R. Helena, M.J. Halaska, H.M. Jiri // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* – 2013. – Vol. 13. – P. 861–870.

95. Lv, K. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings / K. Lv, H.M. Guo, Y.J. Lu, Z.X. Wu, K. Zhang, J.K. Han // *Nucl Med Commun.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1204–1211.

96. Manfredi, R. Localized cervical cancer (stage <IIB): accuracy of MR imaging in planning less extensive surgery / R. Manfredi, B. Gui, A. Giovanzana // 2009. – *Radiol Med.* – Vol. 114. – P. 960–975.

97. Mangler, M. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. / M. Mangler, M. Lanowska, C. Kohler, F. Vercellino, A. Schneider, D. Speiser. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 130–134.

98. Mark, A.K. Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. / A.K. Mark // *Cancer Prev Res.* – 2012. – Vol. 5. – P. 24–28.

99. Marnitz, S. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? S. Marnitz, C. Kohler, C. Roth, J. Fuller, W. Hinkelbein, A. Schneider // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 99. – № 3. – P. 536–544.

100. Martinelli, F. Is aortic lymphadenectomy indicated in locally advanced cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery? A retrospective study on 261 women / F. Martinelli, M. Signorelli, G. Bogani, A. Ditto, V. Chiappa, S. Perotto, C. Scaffa, D. Lorusso, F. Raspagliesi // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 42. – № 10. – P. 1512-1518.

101. Matsuura, Y. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment / Y. Matsuura, T. Kawagoe, N. Toki // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 294–297.

102. Mazon, R. Post radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer: Outcomes and dosimetric impact // R. Mazon, S. Gouy, C. Chargari, E. R. del Campo, I. Dumas, A. Mervoyer, C. Genestie, E. Bentivegna, C. Balleyguier, P. Pautier // *Radioter Oncol.* – 2016. – Vol. 120. – № 3. – P. 460–466.

103. Minig L. Feasibility of robotic radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy in women with locally advanced cervical cancer / L. Minig, V. Zanagnolo, J.M. C. Rebollo, N. Colombo, A. Maggioni // *Eur J Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 42. – № 9. – P. 1372-1377.

104. Mirpour, S. The role of PET/CT in the management of cervical cancer / S. Mirpour, J.C. Mhlanga, P. Logeswaran, G. Russo, G. Mercier, R.M. Subramaniam // *AJR Am J Roentgenol.* – 2013. – Vol. 201. – № 2. – P. 192–205.

105. Monteil, J. Lymph node assessment with (18) F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer / J. Monteil, A. Maubon, S. Leobon // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3865–3871.

106. Morice, P. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer / P. Morice, C. Uzan, Y. Zafrani, Y.

Delpech, S. Gouy, C. Haie-Meder // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 122–124.

107. Morris, M. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris, P.J. Eifel, J. Lu // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1137-1143.

108. Nagai, Y. Concurrent chemo- radiotherapy with paclitaxel and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix / Y. Nagai, T. Toita, A. Wakayama // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1475–1479.

109. Nakanishi, T. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix / T. Nakanishi, H. Ishikawa, Y. Suzuki, T. Inoue, S. Nakamura, K. Kuzuya // *Gynecol Oncol* – 2000. – Vol. 79. – № 2 – P. 289–293.

110. NCCN Guidelines Version 2.2015 Cervical Cancer [электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)

111. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer: Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival / National Institutes of Health. – 1999. [электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>.

112. Nelson, J.H. Incidence, significance, and follow-up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix / J.H. Nelson, J. Boyce, M. Macasaet, T. Lu // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 1977. – Vol. 128. – № 3. –P. 336–340.

113. Nogueira-Rodrigues, A. Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a suboptimally screened cohort: A population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil / A. Nogueira-Rodrigues, C.G. Ferreira, A. Bergman et al. // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 135. – P. 292–296.

114. Palsdottir, K. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound / K. Palsdottir, D. Fischerova, D. Franchi, A. Testa, A. Di Legge, E. Epstein // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 470–475.

115. Park, W. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer / W. Park, Y.J. Park, S.J. Huh // *Jpn J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 260–264.

116. Parkin, D. Cancer burden in the year 2000: the global picture / D.M. Parkin,  
117. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix / S. Pecorelli,  
L. Zigliani, F. Odicino // *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* – 2009. – Vol. 105. – № 2. – P. 107–108.

118. Peters, W.A. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix / W.A. Peters, P.Y. Liu, R.J. Barret // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – № 8. – P. 1606-1613.

119. Petru, E, and Gynecologic Cancer I: Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system / E. Petru, H.J Luck, G. Stuart, D. Gaffney, D. Millan, I. Vergote // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – Vol. 143. – P. 69–74.

120. Querleu, D. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients / D. Querleu, E. Leblanc, G. Cartron, F. Narducci, G. Ferron, P. Martel // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 1287–1292.

121. Querleu, D. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix / D. Querleu, E. Leblanc, B. Castelain // *Amer J Obstet and Gynecol.* – 1991. Vol. 164. – № 2. – P. 579–81.

122. Quinn, M.A. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer / M.A. Quinn, J.L. Benedet, F. Odicino et al. // *Int J Gynecol Obstet.* – 2006. – Vol. – 95. – №. 1. – P.43–103.

123. Ramirez, P.T. Laparoscopic extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron-emission tomography/computed tomography findings / P.T. Ramirez, A.

Jhingran, H.A. Macapinlac // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – № 9. – P. 1928–1933.

124. Rocha, A. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel 3 lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging – a systematic 4 review / A. Dominguez, F. Lecuru, N. Bourdel // *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*. – 2016. – Vol. 206. – P. 213–219.

125. Rockall, A.G. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer / A.G. Rockall, S.A. Sohaib, M.G. Harisinghani // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 2813–2821.

126. Rose, P. G. Concurrent cisplatin-based radio- therapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 1144–1153.

127. Rossi, E.C. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection / E.C. Rossi, A. Jackson, A. Ivanova, J.F. Boggess // *Int J Gynecol Cancer*. – 2013. – Vol. 23. – P. 1704–1711.

128. Rotman, M. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79–20 / M. Rotman, TF. Pajak, K. Choi, M. Clery, V. Marcial, PW. Grigsby, J. Cooper, M. John // *JAMA J Am Med Assoc*. – 1995 – Vol. 274. – №5. – P.387–393.

129. Sala, E. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix / E. Sala, S. Wakely, E. Senior, D. Lomas // *AJR Am J Roentgenol*. – 2007. – Vol. 188. – № 6. – P. 1577–1587.

130. Sala, E. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know / E. Sala, A.G. Rockall, S.J. Freeman, D.G. Mitchell, C. Reinhold // *Radiology*. – 2013. – Vol. 266. – P. 717–740.

131. Salomon, L.J. MRI and ultrasound fusion imaging for prenatal diagnosis / L.J. Salomon J.P. Bernard, A.E. Millischer, P. Sonigo, F. Brunelle, N. Boddaert, Y. Ville // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 209. – № 2. – P. 141–149.
132. Sarabhail, T. Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix / T. Sarabhail, B.M. Schaarschmidt, A. Wetter, J. Kirchner, B. Aktas, M. Forsting, V. Ruhlmann, K. Herrmann, L. Umutlu, J. Grueneisen // *Eur J Nucl Med Mol.* – 2018. – Vol. 45. – № 1. – P. 67-76.
133. Somashekhar, S.P. Does debulking of enlarged positive lymph nodes improve survival in different gynaecological cancers? / S.P. Somashekhar // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 870–883.
134. Scheidler, J. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis / J. Scheidler, H. Hricak, KK Yu, L. Subak, MR Segal// *JAMA J Am Med Assoc.* – 1997. – Vol. 278. – № 13. – P.1096–1101.
135. Sedlis, A. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study / A. Sedlis, B.N. Bundy, M.Z. Rotman et al. // *Gynecol Oncol.* – 1999. – Vol. 73. – № 2. – P. 177–183.
136. Shen, G. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI for detection of pelvic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / G. Shen, H. Zhou, Z. Jia, H. Deng // *Br J Radiol.* – 2015. – Vol. 88. – P. 1-9.
137. Shingleton, H.M. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? / H.M. Shingleton, M.C. Bell, A. Fremgen, J.S. Chmiel, A.H. Russell, W.B. Jones, D.P. Winchester, R.E. Clive. // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – № 10 – P.1948–1955.

138. Shweel, M.A. Uterine cervical malignancy: diagnostic accuracy of MRI with histopathologic correlation / M.A Shweel, E.A. Abdel-Gawad, H.S. Abdelghany, A.M. Abdel-Rahman, E.M. Ibrahim // *J Clin Imaging Sci.* – 2012. – Vol. 2. – № 3. – P. 1–8.
139. Smits, R.M. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review / R.M. Smits, P.L. Zusterzeel, R.L. Bekkers // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – № 6. – P. 973–983.
140. Takehara, K. Recurrence of invasive cervical carcinoma more than 5 years after initial therapy. / K. Takehara, K. Shigemasa, T. Sawasaki, H. Naito, T. Fujii. // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 680–684.
141. Testa, A.C. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer / M. Ludovisi, R. Manfredi, G. Zannoni, B. Gui, D. Basso, A. Di Legge, A. Licameli, R. Di Bidino, G. Scambia, G. Ferrandina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 335–344.
142. Théodore, C. MRI and Ultrasound Fusion Imaging for Cervical Cancer / C. Théodore, J. Levailant, P. Capmas, N. Chabi, D. Skalli, L. Vienet-Legué, B. Haddad, H. Fernandez, C. Touboul // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37. – P. 5079–5085.
143. Thewes, B. Fear of cancer recurrence: a systematic literature review of self-report measures / B. Thewes, P. Butow, R. Zachariae, S. Christensen, S. Simard, C. Gotay // *Psychooncology.* – 2012. – Vol. 21. – P. 571–587.
144. Thomeer, M.G. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis / M.G Thomeer, C. Gerestein, S. Spronk, H.C. van Doorn, E. van der Ham, M.G. Hunink // *Eur Radiol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 2005–2018.
145. Tsuruga, T. Radical hysterectomy with or without para-aortic lymphadenectomy for patients with stage IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: outcomes for a series of 308 patients / T. Tsuruga A. Fujimoto, K. Kawana, M. Mori, Y. Hasumi, N. Kino, K. Tomio, S. Miura, M. Tanikawa, K. Sone // *Int J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 359-366.

146. Vale, C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials / C. Vale, J.F. Tierney, L.A. Stewart // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – № 35. – P. 5802–5812.

147. Verma J. New Strategies for Multimodality Therapy in Treating Locally Advanced Cervix Cancer / J. Verma, B.J. Monk, A.H. Wolfson. // *Semin Radiat Oncol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 344–348.

148. Vizcaino, A.P. International trends in the incidence of cervical cancer: Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. /A.P. Vizcaino, V. Moreno, F.X. Bosch, N. Munoz, X.M. Barros-Dios, D.M. Parkin. // *Int J Cancer.* – 1998. – Vol. 75. – P. 536–545.

149. Vrunda, C. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy: experience of a Gynaecological Cancer Centre in the UK / C. Vrunda, J.T. Karanjgaokar, D. J. Wright, C. H. Murphy // *Mann Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – Vol. 285. – № 4. – P. 1133–1138.

150. Waggoner, S.E. Cervical cancer. / Lancet S.E. Waggoner // 2003. – Vol. 361. – P. 2217–2225.

151. Wang, C.C. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study / C.C. Wang Chou, H.H. L.Y. Yang // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 137. – № 3. – P. 462–467.

152. Wang, S.S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. /S.S. Wang, M.E. Sherman, A. Hildesheim et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – № 4. – P. 1035–1044.

153. Ware, R.A. Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy: Indications, technique, and complications. / R.A. Ware, J.R. van Nagell. // *Obstet Gynecol Int.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–9.

154. Whitney, C.W. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IV carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study / C.W. Whitney, W. Sause, B.N. Bundy // *J Clin Oncol.* 1999. – Vol. 17. – P. 1139–1148.

155. Wiebe, E. Cancer of the cervix uteri / E. Wiebe, L. Denny, G. Thomas // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2012. – Vol. 119. – № 2. – P. 100–109.

156. Wu, S.G. Early-stage node negative cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma show similar survival outcomes after hysterectomy: a population-based study. / J.Y. Sun, Z.Y. He, Q.H. Chen, J. Zhou. // *J Gynecol Oncol.* 2017. – Vol. 81. – P. 28–81.

157. Wuntakal, R. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection / R. Wuntakal, A.J. Papadopoulos, S.A. Montalto, M. Perovic, M. Coutts, O. Devaja // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25. – № 9. – P. 1683–1688.

158. Yang J. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma / J. Yang, K. Shen, J. Wang, J. Yang, D. Cao // *J Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 1–10.

159. Yang, W.T. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma / W.T. Yang, W.W. Lam, M.Y. Yu, T.H. Cheung, C. Metreweli // *AJR Am J Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175. – P. 759–766.

160. Ye, Q. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis / Q. Ye, H.X. Yuan, H.L. Chen // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 139. – P. 1887–1898.

161. Yu, S.P. Differential diagnosis of metastasis from non-metastatic lymph nodes in cervical cancers: pilot study of diffusion weighted imaging with background

suppression at 3T magnetic resonance / S.P. Yu, L. He, B. Liu, X.Z. Zhuang, M.J. Liu, X.S. Hu // *Chin Med J (Engl)*. – 2010. – Vol. 123. – № 20. – P. 2820–2824.

162. Zanaboni, F. Weekly topotecan and cisplatin as neo-adjuvant chemotherapy for locally-advanced squamous cervical carcinoma: results of a phase II multicentric study / F. Zanaboni, B. Grijuela, S. Giudici // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – P. 1065–1072.

163. Zhou, M. Differential diagnosis between metastatic and non-metastatic lymph nodes using DW-MRI: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies / M. Zhou, B. Lu, Q. Tang, J. Zhu, K. Shi // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 141. – № 6. – P. 1119– 1130.

164. Zivanovic, O. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer / O. Zivanovic, F. Khoury-Collado, N.R. Abu-Rustum, M.L. Gemignani // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 695–705.