

828602



Н. Ш. Юлдашева
В. С. Наврузова

РАК ШЕЙКИ МАТКИ



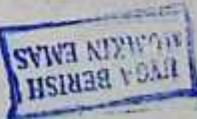
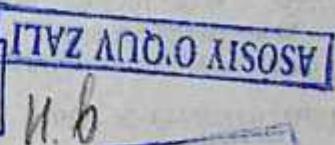
828602

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

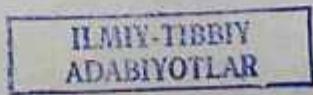
Н. Ш. ЮЛДАШЕВА
В. С. НАВРУЗОВА

«РАК ШЕЙКИ МАТКИ»

(монография)



ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФИЧЕСКОЙ
АКЦИОНЕРНОЙ КОМПАНИИ «SHARQ»
ТАШКЕНТ – 2014



УДК: 616.348

ББК: 55.6

Р-20

Р е ц е н з е н т ы :

- Аюпова Ф. М.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедры акушерства и гинекологии ТМА.
Мамадалиева Я. С. – д.м.н., доцент кафедры онкологии и УЗД Таш ИУВ.

Р-20 Рак шейки матки: монография. – Т.: «Sharq», 2014 – 512 стр.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованиям и остается одной из важнейших проблем современной онкологии. Несмотря на успехи ранней диагностики, у значительной части больных РШМ выявляется на поздних стадиях, когда эффективность всех современных методов лечения резко снижается. За последние годы отмечается рост заболеваемости среди молодых, социально активных женщин, что делает проблему раннего выявления неопластических процессов шейки матки социально значимой. Сохраняющаяся высокая частота этого заболевания в большей степени связана с несвоевременной обращаемостью женщин и в не меньшей, но достаточно значительной степени – с особенностями лабораторной диагностики и неудачами нестандартного лечения.

Представляемая монография посвящена актуальному разделу онкогинекологии и рассматривает современные методы диагностики, лечения и профилактики РШМ. Собственные исследования включают изучение новых оптимизированных схем химиотерапии и модифицированной лучевой терапии местнораспространенных форм РШМ с динамической интеграцией химиотерапевтических препаратов на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые подходы в диагностике и лечении РШМ у женщин молодого возраста сохраняя не только гормонопродуцирующую, но и детородную функцию, сохранить прежний образ жизни, социальный статус, а также трудовую активность.

Монография предназначена для онкогинекологов, акушер-гинекологов, онкологов, ВОП, а также для широкого круга практических врачей.

ISBN 978-9943-26-229-4

УДК: 616.348

ББК: 55.6

ISBN 978-9943-26-229-4

© Главная редакция издательско-полиграфической
акционерной компании «Sharq», 2014.

О ГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
Г л а в а 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	8
Г л а в а 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	13
Вирусы папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки	16
Иммунные механизмы патогенеза ВПЧ-ассоциированных заболеваний	33
Влияние эстрогенов на развитие РШМ при инфицировании ВПЧ	35
Основные принципы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний	38
Методы диагностики ВПЧ	44
Роль эндогенных половых стероидов в генезе фоновых состояний, предраковых заболеваний и рака шейки матки, связанных с ВПЧ	45
Пероральные контрацептивы	49
Другие факторы развития РШМ	56
Г л а в а 3. ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	64
Анамнез	65
Влагалищное исследование	65
Кольпоскопическое исследование	68
Биопсия	73
Гистологические типы рака шейки матки	75
Аденокарцинома шейки матки	79
Нейрозиндринный рак шейки матки	84
Цитологический метод исследования	86
Сонографическая картина при раке шейки матки	87
Магнитно-резонансная томография диагностики рака шейки матки	94
Лабораторные исследования	97
Основные диагностические мероприятия при раке шейки матки	105
Фоновые заболевания шейки матки	106
Предрак шейки матки. Дисплазия	109
Лечение дисплазий шейки матки	114
Ранний рак шейки матки	120
Классификация рака шейки матки	121
Г л а в а 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	131
Пути метастазирования	136
Первично-множественный рак шейки матки	136

Г л а в а 5. СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	138
Проблемы скрининга рака шейки матки	139
Вакцинация против ВПЧ	154
Скрининг + вакцинация – новая стратегия борьбы с РШМ	168
Г л а в а 6. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	170
Хирургическое лечение рака шейки матки	170
Преинвазивный РШМ	170
Лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста	172
Лечение микроинвазивного РШМ	172
Ножевая конизация шейки матки	173
Конусовидная электроэксцизия шейки матки	174
Конизация шейки матки с применением лазера CO ₂	175
Хирургическое лечение инвазивного РШМ	176
Расширенная экстирпация матки	183
Различные типы расширенной гистерэктомии	188
Радикальная абдоминальная трахелотомия	193
Транспозиция яичников	197
Лапароскопические операции при РШМ	199
Экзентерация органов малого таза	204
Рак шейки матки и беременность	206
Сохранение функционирования мочевыделительной и половой систем при хирургическом лечении рака шейки матки	210
Хирургическое лечение местнораспространенного рака шейки матки	222
Г л а в а 7. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	228
Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки	235
Методы радиомодификации в лечении рака шейки матки	251
Осложнения лучевой терапии при раке шейки матки	255
Гипертермия и лучевая терапия	265
Г л а в а 8. ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	288
Неоадьювантная (предоперационная) химиотерапия при раке шейки матки	289
Внутриартериальная регионарная химиотерапия при местнораспространенном раке шейки матки	290
Рентгеноэндоваскулярная эмболизация и химиоэмболизация при раке шейки матки	293
Адьювантная (послеоперационная) химиотерапия при раке шейки матки	295
Химиолучевое лечение	295
Химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая терапия)	296
Комбинированная химиотерапия РШМ на основе цисплатина	302
Химиолучевое лечение первично-неоперабельного рака шейки матки	326

Глава 9. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РОНЦ МЗ РУз	355
Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток фертильного возраста	355
Современные возможности комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки	356
Методика проведения внутриarterиальной регионарной длительной полихимиотерапии	362
Методика хирургического лечения больных раком шейки матки с транспозицией яичников	365
Особенности лучевой терапии после транспозиции яичников	369
Результаты комбинированного и комплексного лечения РШМ	369
Радикальная абдоминальная трахеэктомия в лечении рака шейки матки у молодых женщин	374
Лучевая и химиолучевая терапия РШМ. Общая характеристика больных местнораспространенным раком шейки матки	380
Клинико-лабораторные инструментальные методы исследования	388
Методы лечения местнораспространенного рака шейки матки	390
Комбинация лучевой и химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки с локальной радиомодификации метронидазолом	393
Изучение погодовой выживаемости больных после СЛТ и ХЛТ на фоне радиомодификации	410
Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки	412
Результаты лечения больных местнораспространенным раком шейки матки после химиолучевой и сочетанной лучевой терапии	413
Изучение погодовой выживаемости больных после ХЛТ и СЛТ	419
Анализ выживаемости больных местнораспространенным РШМ после различных методов лечения	421
Глава 10. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	429
Рецидивы после лечения рака шейки матки	429
Факторы прогноза	436
Качество жизни	441
Общие принципы лечения рака шейки матки	442
Лечение рака шейки матки <i>in situ</i>	444
Лечение рака шейки матки IA стадии	444
Лечение рака шейки матки IB1-PA1 стадии	445
Лечение рака шейки матки IB2-IVA стадий	447
Лечение рака шейки матки IVB стадии, рецидивов и прогрессирования заболевания	448
Схемы химиотерапии	449
Наблюдение, сроки и объем обследования	450
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	451

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AJCC** – Американский объединенный комитет по раку
CIN – cervical intraepithelial neoplasia, (ЦИН) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (Международная Федерация Гинекологов и Акушеров)
HDR – высокая мощность дозы
HIV – вирус иммунодефицита человека
HPV – human papillomavirus, (ВПЧ) – вирус папилломы человека
HSV – вирус герпеса
ICESOC – международное общество эпидемиологических исследований рака шейки матки
IRF – interferon regulatory factor (фактор регуляции активности интерферона)
SCC – squamous cell carcinoma antigen
SIL – плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение
АКШМ – аденокарцинома шейки матки
ВАГ – внеядрышковые аргентофильные гранулы
ВПЛТ – внутривиполостная лучевая терапия
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДЭК – диатермокоагуляция
ЗГТ – заместительная гормонотерапия
ЗТ – зона трансформации
ИППП – инфекции передаваемые половым путем
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
МРРШМ – местно-распространенный рак шейки матки
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФТЯ – морфофункциональные типы ядрышек
ОК – оральные контрацептивы
ОМ – серологические онкомаркеры
ОМП – обструкция мочевыводящих путей
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЭЭ – петлевая электроэксцизия

РАТ – радикальная абдоминальная трахеэктомия

РВТ – радикальная вагинальная трахеэктомия

РОД – разовая очаговая доза

РШМ – рак шейки матки

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЦДК – цветовое допплеровское картирование

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦЭ – цилиндрический эпителий

ЭДК – энергетическое допплеровское картирование

ЭФР – эпидермальный фактор роста

ЭЦК – эндоцервикальный кюретаж

ЯО – ядрышковые организаторы

ЯОР – ядрышкообразующие регионы

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний женской половой сферы, рак шейки матки (РШМ) занимает одну из лидирующих позиций. Это наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у женщин моложе 50 лет, в постменопаузе РШМ занимает третье место среди злокачественных новообразований после рака эндометрия и яичников. В последние годы отмечается рост заболеваемости и «комлечение» возраста заболевших [Привезенцева Л.Б., 2009].

РШМ является одним из распространенных заболеваний у женщин, на долю данной формы рака приходится около 10% всех зарегистрированных случаев рака в мире [Комарова Л.Е., 2009]. В структуре онкологической заболеваемости женщин злокачественные опухоли шейки матки составляют почти 15% и среди поражений органов репродуктивной системы стабильно занимают третье место после рака молочной железы и рака эндометрия [Parkin D.M., 2005]. В настоящее время РШМ отводится пятое место среди всех злокачественных опухолей и второе место среди опухолей репродуктивных органов у женщин [Ужегова Ж.А. и др., 2007; Прилепская В.Н., 2008; Чиссов В.И. и др., 2010].

РШМ является второй по частоте из причин смерти от злокачественных новообразований среди женщин в мире, уступающая только раку молочной железы. Среди опухолей репродуктивных органов у женщин в структуре онкологической смертности РШМ занимает третье место, уступая лишь раку яичников и раку эндометрия [Ганцев Ш.Х., 2006.; Parkin D.M., 2005].

В настоящее время РШМ занимает одно из ведущих мест в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и является важнейшей медицинской и социальной проблемой во всех экономически развитых странах [Ганцев Ш.Х., 2006].

В 2008 году по данным системы Globocan в мире зарегистрировано 529.800 новых случаев РШМ, 275.100 женщин погибли от прогрессирования заболевания [Короленкова Л.И., 2012].

Несмотря на то, что заболевание относят к разряду «визуальных локализаций», в развивающихся странах качество ранней диагностики не улучшается. Около 83% ежегодных смертельных случаев от рака шейки матки наблюдается в странах с низким уровнем дохода. Непропорциональное бремя рака шейки матки обусловлено, главным образом, дефицитом скринирующих об-

следований женщин [GarciaM.etal., 2007]. По данным ВОЗ (2006), примерно 51,4% женщин умирают от РШМ в течение первого года с момента установления диагноза [WHO, 2006; Jemal A., 2010].

Большинство случаев РШМ (81%) встречается в развивающихся странах, (Латинская Америка, Карибский бассейн, Восточная и Южная Африка), где данная онкологическая патология составляет 15% от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака. В то же время в развитых странах РШМ составляет только 4,4% от новых случаев рака. [WaggonerS.E., 2003; GarciaM.etal., 2007]. В Европе ежегодно регистрируется более 25000 новых случаев, в США - 11000. Смертность от этого заболевания остается высокой и составляет по разным данным 45-50% [CalinisanJ.H.etal., 2004; WHO/ICO, 2007].

Показатели заболеваемости и смертности РШМ значительно варьируют не только между странами, но и среди областей одной страны. Это может быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др. В России РШМ встречается с частотой примерно 11 случаев на 100.000 населения, в США – около 13, в Японии – около 22, в Индии – около 43, в Бразилии – около 80 случаев [Бохман Я.В., Лютра У.К., 1991; AmericanCancerSociety, 2002; CalinisanJ.H.etal., 2004].

В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизированные показатели менее 14 на 100.000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии [Урманчеева А.Ф. и др., 2001].

В структуре онкогинекологических заболеваний в 2003 г. по Узбекистану РШМ занимает 1-е место с удельным весом 5,8%, и 1-е место в структуре смертности от онкологической патологии – 3,9% (Гос. стат. отч. 2004 г.).

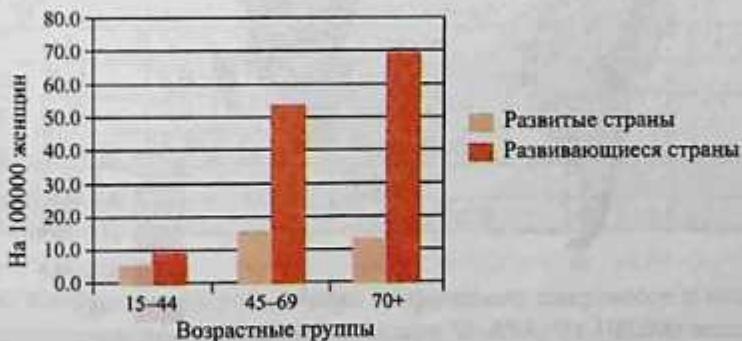


Рис 1. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком шейки матки в развитых и развивающихся странах в 2005 г. [WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, 2005].

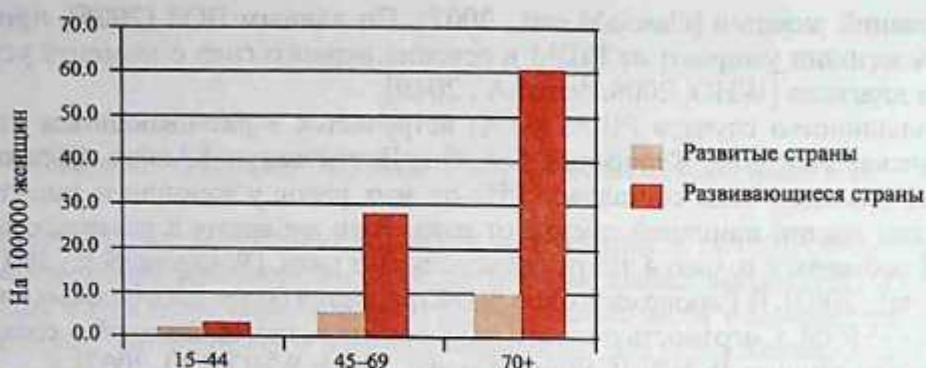


Рис 2. Стандартизованные по возрасту показатели смертности от рака шейки матки в развитых и развивающихся странах в 2005 г. [WHO. Preventingchronicdiseases: avitalinvestment.Geneva, 2005].

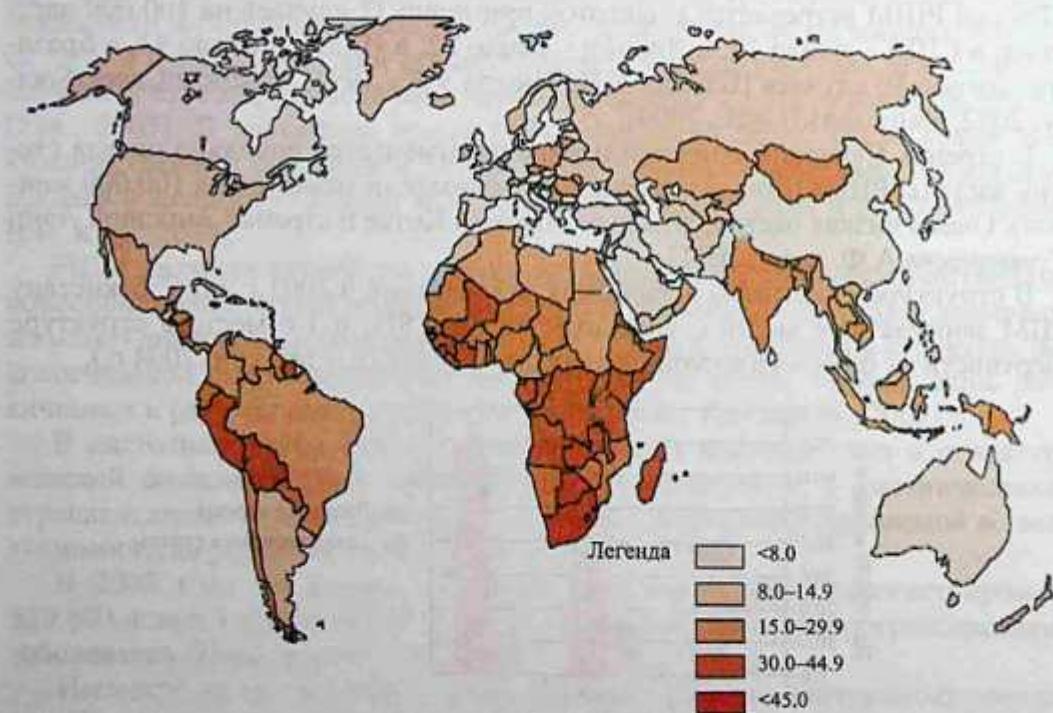


Рис 3. Заболеваемость раком шейки матки в мире в 2005 году (в стандартизированных по возрасту показателях, на 100.000 женщин всех возрастов, по стандарту населения ВОЗ) [WHO. Preventingchronicdiseases: avitalinvestment.Geneva, 2005].

Таблица 1

Смертность от рака шейки матки в 49 странах Европейского региона ВОЗ

Страна	Число смертей	W-ASR, на 100000 женщин-лет	Страна	Число смертей	W-ASR, на 100000 женщин-лет
Страны-участницы Европейского Союза (оценочные данные на 2004 год)					
Австрия	253	3,3	До января 2007 г.		
Бельгия	367	3,8	Латвия	166	7,9
Кипр	25	5,6	Литва	283	10,0
Чешская республика	495	5,8	Люксембург	12	3,0
Дания	178	3,9	Мальта	9	2,7
Эстония	83	6,9	Нидерланды	305	2,3
Финляндия	61	1,1	Польша	2.216	7,4
Франция	1.562	3,0	Португалия	376	4,3
Германия	2.582	3,4	Словакия	225	5,8
Греция	210	2,1	Словения	70	4,0
Венгрия	555	7,2	Испания	775	2,3
Ирландия	75	3,0	Швеция	248	2,7
Италия	1.090	2,0	СК	1.430	2,9
Три страны-участницы Европейской экономической зоны (оценочные данные на 2004 г.)					
Исландия	4	2,0			
Норвегия	107	3,1	Швейцария	105	1,6
Остальные 21 страны из Европейского региона ВОЗ (оценочные данные на 2002 г.)					
Албания	146	9,8			
Армения	130	5,6	Македония	99	7,6
Азербайджан	113	2,8	Республика Молдова	220	7,8
Беларусь	436	5,2	Румыния	2.094	13,0
Босния и Герцеговина	227	8,0	Российская Федерация	7.784	6,5
Болгария	506	8,0	Сербия и Черногория	815	10,1
Хорватия	209	5,0	Таджикистан	70	3,5
Грузия	225	5,9	Турция	726	2,4
Израиль	82	2,3	Туркменистан	96	5,2

Примечание. Количество смертей, общий коэффициент смертности и стандартизированная по возрасту смертность (мировой стандарт W-ASR, на 100.000 женщин-лет) (noParkin D.M. et al., 2004, 2007).

РШМ является одной из тех редких злокачественных опухолей, развитие которых можно предупредить, благодаря тому, что эта патология в большинстве случаев развивается на фоне длительно существующих предраковых заболеваний. Однако, несмотря на то, что шейка матки – наиболее доступный для обследования и лечения орган женской репродуктивной системы, и за последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике патологии этой локализации, доля уже инвазивных и местно-распространенных форм рака шейки матки остается неизменно высокой. Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%. 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62%. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51,0%), наибольшая – в Исландии (84,7%) [Новик В.И., 2002]. Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана, пятилетние результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазированным раком – 99,1%, микроинвазивным раком – 96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. Показатели 5-летней выживаемости составили: I стадия – 78,1%; II – 57,0%; III – 31,0%; IV – 7,8%; все стадии – 55,0%. Эти данные с большой убедительностью показывают первостепенное значение ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом вторичной профилактики инвазивного РШМ.

Показатели 5-летней выживаемости у больных раком шейки матки Ia стадии приближаются к 100%, I_b стадии составляют – 75-85%, II стадии – 62-84%, III стадии – 30-50%, IV стадии – 0-11% [Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2000]. Известно, что частота метастазирования опухоли в лимфатические узлы таза и парааортальной зоны возрастает пропорционально запущенности опухоли и составляет при раке шейки матки Ia1 стадии 0,5-0,7%; Ia2 стадии – 5-8%; I_b1 стадии – 10-13%, I_b2 стадии – 16-30%, IIa стадии – 4-30%, II_b стадии – 20-33% и, наконец, при III стадии достигает 35-58% и IV стадии – 55-65% [Бохман Я.В., 2002; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2006].

Широкое внедрение скрининговых программ во многих развитых странах позволило своевременно выявить доброкачественные поражения и предопухолевые состояния шейки матки, определить этиологические факторы, приводящие к развитию последних, и проводить адекватное лечение [American-CancerSociety, 2002].

Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В формировании РШМ принимают участие многие факторы. Удельный вес фоновых и предраковых состояний в возникновении рака шейки матки составляет около 80% [Женева, ВОЗ, 2008; Назарова Н.М., Костава М.Н., 2005; Русакевич П.С., 2000].

Анализ некоторых факторов, характеризующих особенности опухоли и организма, заболевания способных играть роль в патогенезе, позволяет предположить, что больные РШМ представляют собой неоднородную группу. В этиопатогенезе РШМ ведущая роль традиционно отводится экзогенным факторам [Бохман Я.В. и соавт., 1991; Hulka B., 1997; Zhang X. et al., 2008]. Статистически достоверными факторами риска развития рака шейки матки признаны: раннее начало половой жизни, ранний возраст при первой беременности, травмы и воспалительные процессы шейки матки, большое число половых партнеров, наличие или отсутствие у них обрезания (относительная канцерогенность смегмы), социально-экономические факторы (воспитание и образование), нарушение гигиены половой жизни, инфицирование вирусами папилломы человека (HPV), герпеса-2 (HSV), иммунодефицита человека (HIV) [Мелехова Н.Ю. и соавт., 2006; Прилепская В.Н., 2005; Козаченко В.П., 2008; Ашрафян Л.А. и соавт. 2009; Mouret-Fourme E. et al., 1995; Kruger K., 1996; Shanta V. et al., 2000; Zhang X. et al., 2008].

В 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения подготовлено краткое практическое руководство по комплексной борьбе с раком шейки матки [Женева, 2008], предусматривающее использование конкретных территориально-эпидемиологических особенностей для проведения скрининга.

Первые исследования, посвященные эпидемиологии РШМ, появились еще в XIX веке. Rigoni-Stern в 1842 г. опубликовал данные, основанные на изучении регистра смертей в г. Вероне с 1760 по 1830 гг. Он заметил, что РШМ значительно чаще был причиной смерти замужних женщин и вдов и не встречался у девственниц и монахинь. Это обстоятельство позволило ученому высказать гипотезу о РШМ как инфекционном заболевании. При изучении 13.000 историй болезни монахинь Монреаля и Квебека F. Gagnon (1950) отметил, что РШМ не был обнаружен ни разу. Автор связывал подобные результаты с низкой частотой воспалительных заболеваний шейки матки у монахинь [Гурцевич В.Э., 2007].

Опубликованы результаты эпидемиологических исследований, касающихся роли в возникновении РШМ раннего начала половой жизни, ранней пер-

вой беременности, частой смены половых партнеров, а также инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. В настоящее время имеются убедительные данные о повышенном риске развития РШМ у курящих женщин. Одни авторы (Hellberg, Greenberg, Winkelstein, Brinton) отмечают взаимосвязь курения с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, другие (Hoffman, Sasson) указывают на канцерогенную роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина [Шайн А.А., 2004].

До настоящего времени дискутируется вопрос о роли травмы, связанной с родами и abortами. Достаточно долгое время господствовало утверждение R. Meyer (1910) о травме как этиологическом моменте метапластических процессов в эпителии шейки матки. Однако впоследствии было установлено, что "не меньшее значение, чем механическая травма, в патогенезе РШМ имеет местная инфекция, вернее, сочетание этих двух условий" [А.И. Серебров]. В течение многих лет обсуждалась возможность связи дисплазий и РШМ, отмечена более высокая частота выявления неспецифической микрофлоры, включая трихомонадные инфекции и гарднереллез. Примеры такого влияния обсуждались в отношении *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вируса простого герпеса 2 типа, цитомегалловируса, вируса папилломы человека. Эпидемиологические исследования убедительно показали, что неоспоримым фактором риска возникновения предраковых изменений и РШМ является генитальная папилломавирусная инфекция [Голованова В.А. и др., 1999].

Концепция вирусной природы РШМ имеет длинную историю и неразрывно связана с исследованиями кондилом различных локализаций. Половые кондиломы описаны еще в трудах по античной медицине. На протяжении многих лет считалось, что вульгарные, ювенильные и генитальные бородавки вызываются одним типом папилломавируса, а различия в клиническом течении обусловлены различиями в локализации. Взгляды на патологию кондилом шейки матки были радикально пересмотрены после того, как Meissseis, Fortin (1976), Purola, Savia (1976) описали генитальные плоские и инвертированные (эндофитные) кондиломы, определив их принципиальное отличие от кондилом других локализаций, и постулировали цитоморфологические признаки папилломавирусной инфекции: койлоцитоз или баллонирование клеток, характеризующееся увеличенными, гиперхромными ядрами, окружеными четкой зоной светлой цитоплазмы. Позже, с помощью электронно-микроскопических, иммуногистохимических и ДНК-гибридизационных исследований была подтверждена их папилломавирусная этиология.

Достаточно высокая инфицированность населения HPV и сравнительно редкие случаи возникновения РШМ у инфицированных лиц свидетельствует

о том, что этот вирус не является единственным фактором, необходимым для возникновения злокачественного заболевания. Другие, т.н. факторы риска, также вовлекаются в процесс канцерогенеза и являются важными его составляющими. Это поведенческие, социальные, культурные и экономические факторы. В частности, раннее начало половой жизни и многочисленность партнеров увеличивают возможность заражения HPV и другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Сексуальное поведение мужчин – половых партнеров женщин, также имеет значение с точки зрения опасности заражения женщин вирусом. Среди других факторов следует назвать табакокурение, поскольку доказано, что никотин и другие продукты горения сигарет концентрируются на слизистой шейки матки, приводя к подавлению иммунной активности клеток Лангерганса (дendритных клеток). В принципе любые воздействия, включая ВИЧ инфекцию, приводящие к ослаблению иммунитета, облегчают процесс инфицирования HPV, способствуют активации ранее приобретенной инфекции, и, в конечном итоге, приводят к возникновению опухоли.

Гормональная теория относит РШМ к группе гормонозависимых опухолей. Подтверждением данного положения служит сравнительно частое обнаружение различных гиперпластических процессов (полипы, эндометриоз, миома), на фоне которых нередко происходит развитие злокачественной опухоли. Немаловажное значение отводится к нарушения иннервации и трофики шейки матки, возникающие вследствие ее травматических повреждений во время родов и аборта. В последние годы доказано, что в становлении и развитии РШМ значительную роль играет нарушение метаболизма женских половых гормонов и, в частности, сдвиг соотношения между их отдельными фракциями. В этом плане особое внимание уделяется состоянию равновесия между двумя метаболитами эстрона: 16-ОН-эстроном и 2-ОН-эстроном [Киселев В.И. и соавт., 2004, 2005; Ашрафян Л.А. и соавт. 2009].

Циклические изменения в шейке матки, связанные с менструальным циклом, эндокринные расстройства при раке шейки матки, отмеченные клиницистами, возможность моделирования этой патологии при помощи эстрогенов в эксперименте, и, наконец, выделение рецепторов стероидных гормонов из опухолевой ткани шейки матки не оставляют сомнений в том, что гормоны репродуктивной системы играют определенную роль в развитии РШМ, которая в полной мере может считаться гормонозависимым органом. [Дуда В.И. и соавт., 2002; Вихляева Е.М., 2006; Чурускаева О.Н. и др. 2010].

Хроническое использование кортикоидов (например, при астме) и комбинированных оральных контрацептивов, также может играть важную роль в развитии опухолевого процесса в шейке матки.

Вирусы папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки

Основным этиологическим агентом в генезе РШМ является папилломавирусная инфекция, которая обнаруживается у 80-100% пациенток с данной патологией [Сухих Г.Т., 1997; Аполихина И. А., 2002; Кулаков В. И., 2004; Кисина В.И., Кубанов А.А., 2005; Прилепская В.Н., 2007; Роговская С.И., 2008; Bais A.G., 2005; Manickam A., 2007; Patel S., 2009].

По оценкам Центра по контролю заболеваемости (CDC) в США ВПЧ инфицируются до 5,5 млн человек в год [Armstrong G.L. et al., 2001]. В Европе в год регистрируется 554.000 случаев инфицированности, вызванных этими вирусами: в том числе цервикальных неоплазий легкой степени (CIN I), генитальных бородавок, цервикальных неоплазий средней и тяжелой степени (CIN II и III), рака шейки матки. Таким образом, в сутки по этой причине умирает до 40 человек [Gross et al., 2008]. По данным российских ученых папилломавирусная инфекция гениталий встречается у 44,3% женщин, обращающихся в гинекологические клиники [Прилепская В.Н., Роговская С.И., 2007].

Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали роль определенных типов вируса папилломы человека (HPV – от англ. Human papillomavirus) в этиологии РШМ. Об этом свидетельствуют данные молекулярно-биологических исследований, показавших присутствие в опухолевой ткани РШМ последовательность HPV, определяемые практически в 100% случаев при использовании полимеразной цепной реакции. На этиологическую роль указывают и результаты серологических исследований, в которых обнаружение антител к различным антигенам вируса ассоциировалось с повышенным риском развития этой формы рака.

Эпидемиологическими исследованиями было доказано, что носительство HPV в 10 и более (до 100) раз повышает риск возникновения РШМ.

Более того, среди населения с высокой заболеваемостью РШМ уровень инфицированности женщин HPV оказался существенно выше по сравнению с населением с низкой частотой этого заболевания.

Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные указывают на важную роль вируса папилломы человека в возникновении цервикальных интразиптических неоплазий и рака шейки матки [Глик Б., Пастернак Дж., 2002; Киселев Ф.Л., 2007; Киселев Ф.Л., 2002; Munoz N. et al., 2003]. В настоящее время идентифицировано более сотни разновидностей этого вируса, большинство из которых передаются половым путем. В мировом масштабе около 630 млн человек инфицировано HPV-инфекцией [Кулаков В.И. и др.,

2000; Башмакова М.А., Савичева А.М., 2003; Chernenko V. et al., 2003]. Так, например, до 82% женщин считаются инфицированными уже через два года после сексуального дебюта, при этом, даже имея одного полового партнера, около 20% женщин заражены [Smith J.S. et al., 2007; zur Hauzen H., 2002]. В Европе ВПЧ выявляется у 60–80% сексуально активных молодых женщин до 30 лет. При этом инфицированность популяции увеличивается с возрастом, достигая пика в 20–29 лет (40%) и постепенно снижается к 50 годам, после которых не превышает 5% [Мазуренко Н.Н., 2003; Молчанов Д., 2007; Castellsague X, Munoz N., 2003; Munoz N. et al., 2003]. После заражения вирусом возможна самостоятельная элиминация его из организма с течением времени, но у части женщин отмечается его персистирующее носительство.

Работая в 60-70-х годах в Институте вирусологии университета в Бюргбурге и руководя кафедрами вирусологии сначала в университете Эрланген-Нюренберга, а затем университета Фрайберга, возглавляя с 1983 по 2003 годы Немецкий центр исследования рака в Гейдельберге, почетным профессором которого он является и по настоящее время, Х. Хаузен установил, что женщины, страдающие РШМ почти в 100% случаев заражены ВПЧ и показал роль этого вируса в развитии данной патологии. В 1976 г. он опубликовал статью, в которой представил гипотезу о том, что ВПЧ может играть важную роль в этиологии РШМ. В 1983 и 1984 годах ему удалось вместе с сотрудниками обнаружить ДНК ВПЧ в биопсийном материале от пациенток с диагнозом РШМ. В 1984 г. руководимой им научной группой были клонированы ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 от больных этим заболеванием. Зараженные ВПЧ клетки в 100% случаев превращались в раковые с последующим развитием из них злокачественных опухолей. Вопреки господствовавшему в 70-е годы XX в. в научных кругах мнению о связи РШМ с вирусом простого герпеса, он доказал, что рак матки – второй по распространенности среди женщин – вызывается другим онкогенным вирусом – ВПЧ. В ходе проводимых Х. Хаузеном и под его руководством исследований было установлено, что вирус взаимодействует с молекулой ДНК, в связи с чем в клетках опухоли могут существовать комплексы ВПЧ-ДНК, которые в последствии были обнаружены. Было доказано также, что не все типы/штаммы ВПЧ вызывают рак. Открытие ВПЧ, сделанное в 1983 г., привело не только к пониманию основных механизмов происхождения РШМ, но и позволило разработать современные подходы к диагностике этого заболевания, а также его лечения в частности с воздействием на иммунную систему, включающие применение иммуномодулирующих средств и специальных вакцин.

В настоящее время идентифицировано более 200 типов вируса папилломы человека. Подробно описаны более 70 типов. При этом около 40 типов

вызывают различную патологию аногенитальной области. Две трети из них, включая высоко онкогенные HPV 16 и HPV 18, отнесены в группу высокого риска на основании их доказанной этиологической роли в возникновении РШМ. Следует отметить, что в большинстве стран мира РШМ в 50-60% случаев ассоциирован с 16-м типом, в 10-15% случаев с 18-м типом и 4-5% случаев приходится на 31-й и 45-й типы (каждый). HPV-6 и HPV-11 причастны к возникновению папиллом и кондилом гениталий. Их обнаруживают с одинаковой частотой примерно у 1% сексуально активных мужчин и женщин. За последние 30 лет заболеваемость кондиломами и папилломами гениталий выросла в 5 раз.

Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РШМ общепризнанна, что отражено в пресс-релизе ВОЗ [World Health Organization. Geneva: WHO, 1996]. Эпидемиологические исследования показали, что РШМ наиболее часто могут вызывать 12 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66. На сегодняшний день рядом международных организаций (ASCCP, EUROGIN, IARC WHO) тест на ДНК ВПЧ рекомендован для включения, наряду с цитологическим, в программы популяционного скрининга. Современные тесты на ДНК ВПЧ позволяют определять не только типы, но и концентрацию наиболее распространенных при РШМ вирусов папилломы. В многочисленных исследованиях, проведенных во многих странах мира, в том числе в России, показана прямая связь между увеличением вирусной нагрузки и риском развития дисплазий и РШМ [Saslow D. et al., 2002; Куевда, Д.А., Шипулина О.Ю., 2007; Прилепская В.П., 2007]. В литературе приводятся данные относительно общей распространенности типов ВПЧ в европейской и центральной части России [Евстигнеева Н.П., 2007].

Твердо установлен факт, что определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Благодаря выявлению многовариантности генотипов ВПЧ, идентификации специфических типов ВПЧ, накоплению данных о злокачественной трансформации генитальных кондилом и об онкогенном потенциале различных типов ВПЧ, стало возможным рассматривать папилломавирус, как этиологический фактор развития РШМ. Вирусы папилломы инфицируют базальные слои эпителия. Наиболее "уязвимым" участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий.

Из всех идентифицированных типов вируса папилломы 34 ассоциированы с поражением аногенитальной области. Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По способности инициировать диспластические (предраковые) изменения и рак, папилломавирусы условно разделены

на группы "высокого" и "низкого" риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 были классифицированы как типы низкого риска развития рака, типы 16, 18, 31, 33, 48, 56 – высокого риска. Так, ВПЧ 6/11 типов являются причиной остроконечных кондилом, часто идентифицируются при дисплазиях легкой и средней степеней тяжести и редко связаны с опухолями шейки матки. При РШМ наиболее часто выявляются ВПЧ 16 и 18 типов (67-93% случаев). Вирус 18 типа обнаруживается примерно в 2 раза реже вируса 16 типа. Вирус папилломы 18 типа чаще определяется при adenокарциномах и низкодифференцированном плоскоклеточном РШМ, имеет более высокий онкогенный потенциал, с ним связывают быстрый темп опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия и неблагоприятный прогноз по сравнению с другими онкогенными типами ВПЧ. Однако, большинство авторов обращают внимание, что одного только инфицирования вирусом папилломы недостаточно для индукции опухолевого роста, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе.

ВПЧ относится к семейству Papillomaviridae, геном представлен циркулярной двухцепочной молекулой ДНК размером около 7900 п.н. Является антропонозным возбудителем: передается только от человека к человеку и приводит к изменению характера роста тканей. Представляет собой мелкие, сферической формы с диаметром 52-55 нм просто устроенные вирусы, лишенные суперкапсида. Капсид с кубическим типом симметрии – внешняя протеиновая оболочка ВПЧ состоит из 72 капсомеров. Геном вируса представлен кольцевидной замкнутой 2-х цепочечной ДНК с молекулярной массой 5×10^{-6} Да (рис. 4) образован приблизительно 8 тыс. пар оснований, разделенных на ранние (early, E) и поздние (late, L) гены. Поздние гены контролируют образование капсида. Ранние гены ответственны за репликацию, регуляцию транскрипции вирусного генома и трансформацию клеток. Классификация типов ВПЧ основана на различиях в последовательности генов E6 и L1 вируса.

Вирион лишен оболочки и имеет диаметр 40–55 нм. Несмотря на небольшие размеры, геном вируса имеет довольно сложную структуру. Он состоит из трех онкогенов: E5, E6, E7, которые вовлечены в процесс трансформации клеток, двух регуляторных белков: E1 и E2, которые участвуют в процессах транскрипции и репликации, и двух структурных белков: L1 и L2, формирующих вирусный капсид, при этом L1 – основной белок капсида, L2 – минорный. Участки генома E1, E2, L1 и L2 консервативные среди всего семейства папилломавирусов. В настоящее время четко доказано, что геном папилломавирусов стабилен и мутации или рекомбинации в нем очень редкие события.

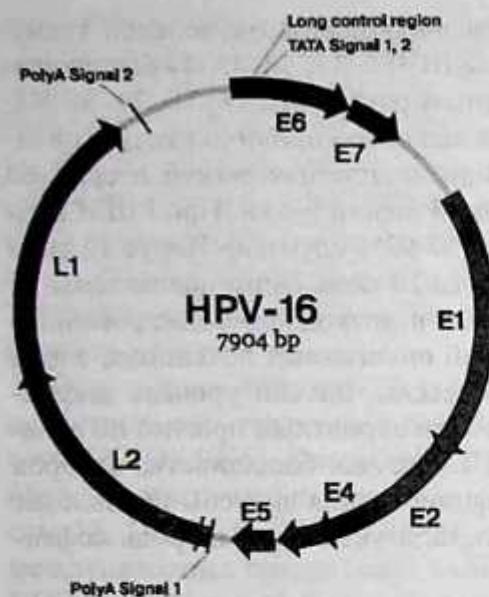


Рис. 4. Схематическая организация генома ВПЧ типа 16 (HPV-16). Обозначения: E1-E7 – ранние гены, L1-L2 – поздние гены: капсид.

Белки ВПЧ E1 и E2, кодируемые вирусом, непосредственно участвуют в инициации репликации вирусного генома.

Продукт гена E5 – маленький белок (44 аминокислоты) связан с мембранными и локализуется обычно в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, как было показано на примере вируса папилломы белков I типа (ПВБ-1). У ВПЧ-16 белок E5 локализуется в аппарате Гольджи, а также определяется в эндосомах и на клеточной мембране. E5 относится к белкам со слабой трансформирующей активностью и его трансформирующий потенциал зависит от белка E7. Как было показано, функция белка E5 связана с нарушением процессов передачи клеточных сигналов на уровне лиганд-рецептор.

Продукт гена E6 – белок, состоящий примерно из 160 аминокислот. Трансформирующая активность белка E6 в комбинации с E7 была впервые показана на примере перерождения первичных культур клеток фибробластов человека и кератиноцитов. Белки гена E6 образуют комплекс с белком p53. Однако это взаимодействие не приводит к инактивации функции белка p53. Как известно, данный белок – супрессор развития и элиминирования опухолевых клеток. Уровень белка p53 в клетках, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, ниже, чем в неинфицированных клетках [Hubbert N.L. et al., 1992]. Уровень mRNA белка p53 не изменяется, но полупериод жизни p53 снижается в инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска клетках в сравнении с чистыми, не инфицированными. Таким образом, ВПЧ

высокого онкогенного риска вырабатывают уникальную стратегию по инактивации белка p53 путем усиления его протеолетической деградации, что было доказано в экспериментах *invitro* и *invivo* [Huibregtse J.M. et al., 1993]. В инфицированных ВПЧ высокого риска клетках цервикальной карциномы уровень белка p53 в 2–3 раза ниже, чем в неинфицированных первичных клетках. В клетках, инфицированных ВПЧ-16 и экспрессирующих белок E6, средний полупериод жизни белка p53 снижается от нескольких часов до 20 минут [Hubbert et al., 1992]. Еще одним механизмом действия E6 является влияние на стабильность и активацию p53 в ответ на действие генотоксинов и цитотоксического стресса [Kessies et al., 1993], что в нормальных клетках ведет либо к задержке периода роста G1, либо к апоптозу. Таким образом, в клетках, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, основная функция белка p53 блокируется белком E6 ВПЧ путем деградации p53.

Белок E7 ВПЧ высокого онкогенного риска – небольшой белок, состоящий из примерно 100 аминокислот. Они связывают ионы цинка (Zn) через терминальный углеводный домен, содержащий две копии Cys-X-X-Cys домена, который похож на домен имеющийся у белка E6 [Munger K. et al., 2001]. Белок E7 фосфорилирован казеин киназой II (casein kinase II – CKII) со стороны амино терминального домена и не идентифицированной протеин киназой на углеводном конце. Белок E7 имеет очень короткий полупериод жизни и быстро деградируется. Подобно Ad E1A, белок E7 ВПЧ может трансактивировать промотор AdE2, индуцировать синтез ДНК и вместе с онкогеном ras трансформировать первичные клетки почек новорожденных крыс. Кроме этого, амино концевой домен белка E7 ВПЧ-16 участвует в блокировке последовательностей гомологичных Ad E1A и SV40 TAg. Эти консервативные домены критичны для трансформирующей активности онкобелков вирусов и действуют как домены взаимодействия для многих критических регуляторных белков клеток, включающих продукт гена pRB – опухолевый супрессор ретинобластомы. Взаимодействие с pRB осуществляется консервативным районом 2 белка Ad E1 A и соответствующего региона в белках E7 и Tag SV40.

Белки E7, кодируемые ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, отличаются по некоторым биохимическим и биологическим свойствам. E7 белок ВПЧ низкого онкогенного риска, например, ВПЧ-6 и ВПЧ-11, связывают pRB с низкой эффективностью, по сравнению с E7 белком ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Соответственно, E7 ВПЧ-6 и ВПЧ-11 не трансформируют клетки и фосфорилирование CKII происходит на низком уровне. Секвенирование участка связывания с pRB позволило выявить единственную разницу в аминокислоте в белке E7 у высоко и низко онкогенных ВПЧ – остаток аспарагиновой

кислоты в белке E7 ВПЧ высокого онкогенного риска и глицин – в E7 ВПЧ низкого онкогенного риска. Эта единственная замена имеет принципиальное значение в разной степени связывания pRB и, соответственно, трансформирующей активности белка E7 у ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Это только некоторые аспекты патогенеза ВПЧ высокого онкогенного риска и роли белков E6 и E7. В настоящее время описано еще несколько возможных механизмов действия этих белков, которые в совокупности ведут к трансформации нормальных клеток.

Отсутствие стабильных культур клеток для накопления вируса не дает возможности изучить биологические свойства вируса папилломы(ВП).

Открытая рамка считывания L1 – наиболее консервативный ген в геноме ВП, и именно этот ген используется последние 20 лет для идентификации новых типов вирусов папилломы. Определение новых папилломавирусов происходит в том случае, если секвенирован полный геном вируса и открытая рамка считывания гена L1 отличается более чем на 10 % от известных типов папилломавирусов. Различия в пределах от 2 до 10 % позволяют определить субтипы, а менее 2 % – вариант. Такой подход был согласован всеми учеными, занимающимися проблемой папилломавирусов, на конференции в Квебеке в 1995 году. После внедрения в работу метода полимеразной цепной реакции исследования по выделению и характеристике новых типов ВП резко активизировались.

Быстрое увеличение количества описанных новых изолятов ВП привело к необходимости провести токсономическую классификацию вируса в пределах семейства Papillomaviridae. Эта классификация учитывает следующие основные моменты: 1) устанавливает степень родства между типами ВП; 2) устанавливает различия между терминами «тип» ВП, «вид» и «род», которые используются для систематики всех микроорганизмов и в том числе вирусов; 3) определяет родство между токсономической классификацией и биологическими и патологическими свойствами вируса.

Степень родства между типами ВП основана на сравнении нуклеотидных последовательностей и проведении филогенетического анализа фрагментов ДНК (L1 ORF). Для получения высокоинформативного филогенетического анализа достаточно фрагмента ДНК гена L1 размером 291 п.н. [Bernardetal., 1994]. Филогенетический анализ L1 ORF позволил разделить типы ВП на «роды» и «виды». Критериями для такого деления являются:

1. «Род» – идентичность более 40% по нуклеотидным последовательностям в гене L1 ORF или более 23 % при сравнении полного генома;
2. «Вид» – 60–70% идентичности нуклеотидных последовательностей генома вирусов;

3. Типы ВП внутри «вида» 71–89 % идентичности в пределах полного участка L1 ORF.

Таким образом, термин «род» объединяет филогенетически близкие папилломавирусы, имеющие отличия по биологическим свойствам. Например, род альфа папилломавирусов объединяет вирусы с высоким и низким уровнем онкогенного риска. Вид определяет вирусы, близкие филогенетически, биологически и патологически. Так, папилломавирусы, вызывающие кожные бородавки: ВПЧ 27 и ВПЧ 57, относятся к одному виду с ВПЧ 2, а все ВПЧ высокого онкогенного риска образуют вид № 9 вместе с ВПЧ 16 или вид № 7 с ВПЧ 18.

Термин «субтип» для типов ВП остается и, как указывалось выше, определяется, если имеется 2–10% разница в нуклеотидных последовательностях в гене L1.

HPV внедряется в незрелые клетки базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек [Киселев В.И., 2004; Киселев Ф.Л. и др., 2002; Мазуренко Н.Н. и др., 2006]. Это усиливает пролиферацию клеток, но продукция вирусных частиц при этом не происходит, так как пролиферирующие клетки эпителия не способны поддержать полный жизненный цикл вирусов. Репликация папилломавируса происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия – зернистых, шиповатых клетках кожи, поверхностных эпителиоцитах слизистой шейки матки.

Изучение механизмов развития папилломавиральной инфекции показало, что инфекционный процесс имеет две стадии: стадию репродуктивного размножения вируса и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает спонтанная ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и часто заканчивается развитием карциномы [Глик Б., Пастернак Дж., 2002; Wieland U., Pfister H., 1996].

Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток эпителия, в результате чего в эпителиальных клетках с интегрированной формой ВПЧ развивается сверхэкспрессия генов E6 и E7. Установлено, что интеграция ДНК ВПЧ в геном клеток сопровождается активным синтезом онкобелков вируса, в частности белка E7. Наличие белка E7 в цервикальных пробах рассматривается как свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ [Киселев В.И. и др., 2000; Moberg M., Gustavsson I., 2004].

Зона трансформации (ЗТ) шейки матки представляет собой область со-прикосновения многослойного плоского эпителия, покрывающего эктоцер-

викс, и высокого цилиндрического эпителия, выстилающего эндоцервис. Эта область предраковых состояний, поскольку метапластический эпителий является мишенью для воздействия ВПЧ. Частота возникновения микроинвазивного и внутриэпителиального рака в ЗТ (90,5 и 95,4 %) значительно превышает таковую в цервикальном канале (78,4 и 67,4 %) и в шейке матки (52,7 и 19,8%) [Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001; Прилепская В.И. и др., 2000].

Клинические проявления ПВИ вариабельны, включая различные визуальные и кольпоскопические картины, способные к спонтанной регрессии и рецидивам [Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001]. В практической медицине принято различать 3 формы генитальной ПВИ: клиническую, субклиническую и латентную. Проявлениями клинической формы ПВИ являются остроконечные кондиломы, которые обычно ассоциируются с ВПЧ низкого онкогенного риска, наиболее часто (80 %) с ВПЧ 6–11-го типов. Это визуальная форма ПВИ, представляющая собой разрастания соединительной ткани с сосудами внутри, покрытые плоским эпителием снаружи, выступающие над поверхностью кожи и слизистой оболочки на тонкой ножке, реже – на широком основании [Трушина О.И., Новикова Е.Г., 2005]. Большую опасность остроконечные кондиломы представляют при беременности. В этот период они могут васкуляризироваться и, быстро увеличиваясь, перекрывать половые пути матери. После родов это процесс часто регрессирует спонтанно. Перинатальное заражение ПВИ-инфекцией может привести к ларингеальному и генитальному папилломатозу у младенцев и детей постарше [Сопко Н.И., Максимов В.В., 2006].

Субклиническая форма ПВИ – морфологические изменения плоского эпителия без наружных разрастаний, в виде трех гасгологических разновидностей: плоской, инвертирующей и атипической кондиломы. В клинической практике данные формы объединены под названием «плоская кондилома». Субклиническая форма ПВИ хорошо различима посредством цитологического, гистологического и кольпоскопического методов исследования. Латентная форма ПВИ характеризуется отсутствием клинически выраженной патологии, морфологических изменений в гистологических и цитологических препаратах. Это бессимптомное ВПЧ-носительство, выявляемое с помощью молекулярно-биологических методов [Трушина О.И., Новикова Е.Г., 2005; Минкина Г.Н. и др., 2001; Сопко Н.И., Максимов В.В., 2006; Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001].

Местом внедрения HPV и зоной развития предраковых состояний является область контакта многослойного плоского и призматического эпителия шейки матки. До 94% папиллом располагаются в этой так называемой «зоне трансформации» или дистальнее нее [Глик Б., Пастернак Дж., 2002; Евстиг-

неева Н.П., 2007; Woodman C. et al., 2007]. Повреждения шейки матки, вызванные HPV, в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) могут быть легкой, умеренной и тяжелой степени. Женщины с CIN легкой степени подвержены риску перехода в CIN тяжелой степени и заболевания раком шейки матки. Однако CIN 1 не всегда прогрессирует в CIN 2–3. Имеет значение возраст. Возраст женщин с CIN 2–3 обычно на 5–10 лет старше, чем с CIN 1, что свидетельствует о прогрессии изменений эпителия шейки матки с возрастом [Киселев В.И. и др., 2000; Киселев Ф.Л., Киселева Н.Ф., 2001]. Именно онкогенные типы HPV–инфекции, поражающие шейку матки, вероятно, и определяют риск развития у женщин CIN тяжелой степени [Киселев Ф.Л. и др., 2002; Лолор Г.–мл. и др., 2000].

ВПЧ обладают видовой и тканевой специфичностью. Способны инфицировать клетки эпидермиса, многослойного эпителия (кератиноциты) и в них размножаться. Кератиноцит является клеткой-хозяином для ВПЧ. Инфекция начинает свое развитие в период доступа к базальным клеткам эпителия. Репликация вируса начинается вместе с процессом дифференцировки этих клеток. Она включает экспрессию ранних вирусных белков в нижних слоях эпителия с последующим переключением на экспрессию поздних генов; реплицируется вирус в поверхностных слоях эпителия, что ведет к койлоцитозу – перинуклеарному просветлению при наличии зрелых вирусных частиц внутри клетки. ВПЧ обнаружены также на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишке, половых органов. Инфицирование ВПЧ происходит при повреждении покровного эпителия кожи и слизистых оболочек. Результатом внедрения ВПЧ является пролиферация клеток либо без продукции вирусных частиц (незрелые клетки эпителия кожи и слизистых оболочек), либо с их продукцией при попадании в высокоспециализированные клетки многослойного плоского эпителия [Хмельницкий О.К., 2000].

После инфицирования ВПЧ в пермиссивных клетках осуществляется ограниченный цикл репродукции вируса, в связи с чем число копий его генома увеличивается (до 100 на 1 клетку) и нарушается нормальный процесс дифференцировки [Исаков В.А. и др., 2007]. Наиболее активно этот процесс осуществляется в шиповидном слое эпидермиса, где отмечается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших первичную стадию дифференцировки. Клональная экспансия связана с трансформацией клеток и их последующей иммортилизацией, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние белки E6 и E7 [Киселев В. И., Киселев О. И., 2003]. Генный аппарат ВПЧ образован 8 генами, из которых 6

(E1, E2, E4, E5, E6 и E7) кодируют неструктурные белки, а 2 гена (L1 и L2) – структурные белки.

В инфицированном эпителии синтез вирусной ДНК наиболее выражен в зернистом слое, в то время как экспрессия поздних генов и созревание вирусных частиц наиболее активно происходит в верхнем ороговевающем слое. В половых органах вирус может находиться достаточно долго, вызывая ту или иную патологию. Уже через 3 месяца после заражения можно наблюдать начальные патологические изменения в области шейки матки, но может пройти 10-20 лет до возникновения инвазивного рака. Доказано, что большинство мужчин и женщин инфицируются вирусом в первые годы половой жизни, и процент инфицированных лиц с годами существенно возрастает.

Следует, однако, отметить, что лишь у незначительного процента зараженных женщин возникает инвазивная форма рака. Хотя инфицирование HPV сексуально активных лиц происходит довольно часто и достигает высокого уровня (до 75%), инфекция, как правило, носит временный характер и в 90% случаев уже через год вирус исчезает самостоятельно под воздействием иммунной системы организма. Тем не менее, примерно у 65% инфицированных женщин можно обнаружить начальные патологические изменения в шейке матки, которые со временем подвергаются обратному развитию. Если же вирусу удается преодолеть иммунологическую защиту и инфекция становится постоянной, то возникают повреждения в шейке матки различной степени тяжести, включая инвазивный рак. В частности, примерно у 10% инфицированных женщин возникает внутриэпителиальная дисплазия (CIN) I-ой, II-ой или III-й степени, последняя еще называется карциномой *in situ* (опухоль ограничена, не прорастает в ткани – ред.). Лишь у незначительной части из числа этих больных (чаще всего у больных с CIN-III) патологический процесс прогрессирует, приводя к возникновению инвазивного рака (рис. 5).

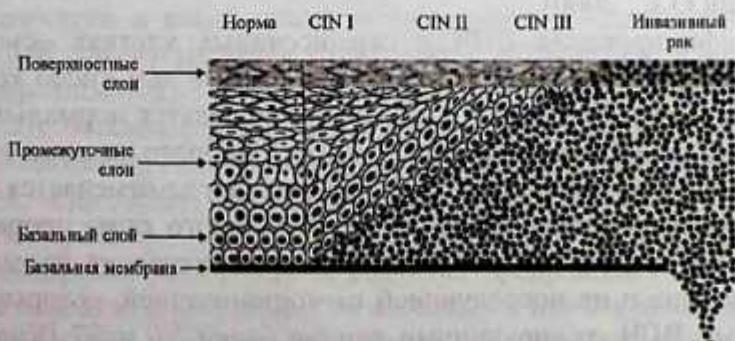


Рис. 5. Этапы развития внутриэпителиальной дисплазии (CIN)[WHO, 2010].

Так как в организме женщины, инфицированной HPV, активно размножающихся клеток становится все больше, в слое ороговевающего эпителия шейки матки появляются изменения, выявляемые с помощью цитологического исследования. На первом этапе это койлоцитарная атипия, при которой ядра инфицированных клеток смещаются в сторону (располагаются эксцентрично) с перинуклеарным просветлением цитоплазмы. Клетки ороговевающего эпителия в процессе прогрессирования болезни начинают меняться в размерах и форме, иногда изменения претерпевают и ядра. Около 60% таких случаев могут подвергнуться обратному развитию (регрессии), 20-35% случаев продолжают оставаться без изменений и у оставшихся 10-15% случаев возникает внутриэпителиальный рак с выраженным клеточными изменениями. Поскольку весь эпителий рогового слоя замещается генетически измененными клетками, то возникает внутриэпителиальная неоплазия III степени (CIN III), или карцинома *in situ* (рис.6).

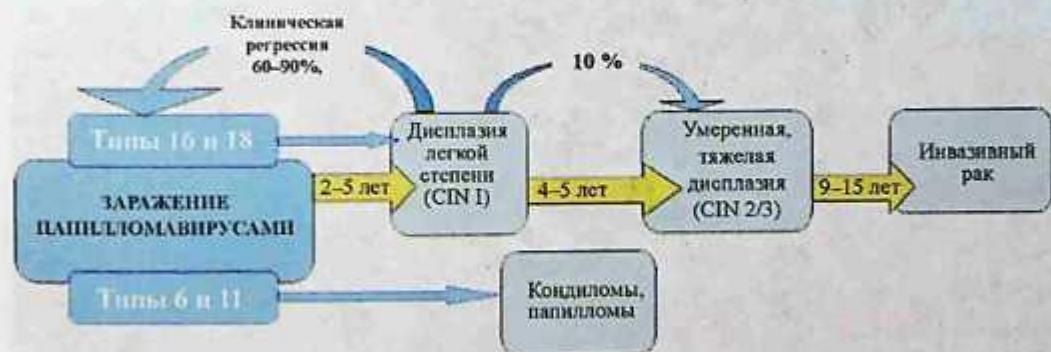


Рис. 6. Клинические последствия инфицирования 6, 11, 16 и 18 типами папилломавирусов (HPV): возникновение предраковых и раковых поражений шейки матки, а также кондилом и папиллом гениталий [Гурцевич В.Э., 2006].

Комплексы размножающихся ороговевающих клеток сначала проникают за пределы базальной мембраны (микроинвазия), а с нарастанием числа этих клеток может произойти истинная массивная инвазия. Наиболее часто CIN III определяется у женщин в возрасте 25-29 лет, спустя примерно 4-7 лет после максимального проявления CIN I. У представительниц белой расы инвазивный рак возникает приблизительно через 15 лет после пика проявлений CIN III и диагностируется обычно в возрасте 40-45 лет.

Следствием инфицирования ВПЧ является высокий риск развития доброкачественных и злокачественных неоплазий [Исаков В.А. и др., 2007].

Степень злокачественности зависит от свойств ранних генов. Генетический полиморфизм ВПЧ и мутации некоторых генов в организме пациентов могут быть важными факторами предрасположенности к злокачественной трансформации клеток эпителия шейки матки. В частности мутации генов ВПЧ (варианты генов E2, E6-E7) могут определять повышенный риск предраковой патологии, как полагают, за счет модуляции репликации и интеграции вируса в геном человека (рис. 7).



Рис. 7. Роль ВПЧ в развитии СИН.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что два ранних гена – E6 и E7 – являются онкогенами. Эти гены изменяют клеточный цикл, поскольку E6 связывается с подавляющим клеточный опухолевый рост белком-супрессором p53, а ген E7 – с другим супрессорным белком – Rb. Прочность образовавшейся связи, а также степень подавления активности указанных супрессорных белков определяют выраженность дальнейшей трансформации клетки. Установлено, что чем прочнее эта связь и выше степень инактивации белков-супрессоров, тем более вероятно перерождение папилломы в злокаче-

ственное новообразование. Из-за важной роли структурных белков E6 и E7 в патогенезе опухолевого роста их обозначают термином онкопротеины. Они имеются в штаммах/типах ВПЧ высокого онкогенного риска (типы 16, 18 и др.) и обеспечивают критические условия для развития опухолей. Пролиферация клеток активируется ферментом теломеразой, экспрессию которого запускает E6. Патогенетической основой вирус-индуцированного онкогенеза является интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток с активацией синтеза в них онкобелка E7 и способность трансформированных клеток метаболизировать женский половой гормон эстрадиол с образованием 16 α -гидроксистерона (16 α -ОНЭ1) – активного метаболита, активирующего экспрессию гена E7 и, соответственно, устойчивый синтез вирусного онкобелка E7. Указанный комплекс реакций обеспечивает пролиферативную активность формирующегося опухолевого клона, а также подавление механизмов иммунного контроля активности ВПЧ [Дмитриев Г.А. и др., 2006].

Риск развития РШМ связан с установлением этиологической роли вирусов папилломы человека (HPV). Специфические вирусные белки E-6 и E-7 выполняют ключевую роль в трансформации клеток шейки матки. Наиболее важным является взаимодействие E-6 с белком p53, с последующей его деградацией. Это оказывает воздействие, аналогичное по эффекту соматическим мутациям p53: вызывает нарушение контроля за прохождением клеточного цикла и сбоя в системе восстановления повреждений ДНК, что способствует дестабилизации генома. E-6 также подавляет запрограммированную смерть клетки (апоптоз), выработку интерферона и др.

Генетический аппарат вируса представлен кольцевой двухцепочечной ДНК. Одна из нитей ДНК содержит 9 открытых рамок считывания, которые потенциально кодируют до 10 протеинов, и регуляторный участок генома. Другая нить ДНК некодирующая. Гены E1 и E2 ответственны за репликацию вируса, а также участвуют в регуляции транскрипции вирусного генома. Белок, кодируемый геном E1, отвечает за поддержание персистенции вирусного генома в эписомальной форме. Белок E2 подавляет экспрессию ранних генов. Протеин E4 участвует в экспрессии вирусных частиц, а E5 – E7 обладают трансформирующими потенциалом. Поздний фрагмент генома состоит из генов L1 – L2, кодирующих структурные белки вириона [Bedell M.A. et al., 1987; Matlashewski G. et al., 1987].

В процессе интеграции в клеточный геном разрыв кольцевой молекулы вирусной ДНК может происходить в любом месте, однако наиболее часто происходит в области E1\Е2. Исчезновение супрессорной функции белка E2 обуславливает суперэкспрессию вирусных онкогенов E6 – E7, трансформирующее действие которых способствует прогрессии неоплазий.

В последние годы было показано, что в инфекционном процессе ВПЧ различают две стадии [DurstM.etal., 1987; DysonN.al., 1986; GtanniniSi . etal., 1998; SugjanenK., 1986]:

- стадия репродуктивной инфекции, когда вирусная ДНК находится в свободном (эпизомальном) состоянии;
- стадия интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток.

Первая стадия является обратимой и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и очень часто заканчивается развитием карциномы. В исследованиях Кузнецовой Ю.Н. с соавт. 2003 г. установлено, что эти стадии вирусной инфекции соответствуют двум различным клиническим формам заболевания – транзиторная и латентная, соответственно.

Интеграция ДНК ВПЧ в геном клеток сопровождается двумя молекулярными событиями:

Встраивание вирусной ДНК в хромосому всегда сопровождается нарушением структуры гена E2, который является репрессором E7.

При интеграции ДНК-вируса синтез белка E2 прекращается вследствие нарушения структуры соответствующего гена и активируется синтез белка E7.

Таким образом, факт интеграции вирусной ДНК может быть зарегистрирован или изучением структуры гена E2 (эти методы в настоящее время слишком трудоемки для клинических лабораторий) или измерением уровня синтеза онкобелка E7.

Наличие онкобелка E7 в цервикальных пробах может рассматриваться как однозначное свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Неоспоримым достоинством E7 как онкомаркера является и то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной формы ВПЧ-инфекции. Так же преимуществом метода является то, что берется материал непосредственно из органа-мишени [Свешников П.Г. и др., 2004].

Уровень E7 достоверно коррелирует с агрессивностью зарождающегося опухолевого процесса и может рассматриваться как неблагоприятный диагностический признак;

Онкобелок E7 является мощным иммunoупрессивным агентом, существенно снижая эффективность таких иммунокорректирующих методов лечения, как интерферонотерапия, использование индукторов интерферона (ци-клодерон) и иммуномодуляторов [Киселев В.И., Киселев О.И., 2003].

Ключевым для Е-7 является взаимодействие с продуктом гена-супрессора RB и высвобождение транскрипционного фактора E2F, регулирующего клеточную пролиферацию. Кроме того, Е-7 способствует дестабилизации хромосом и усиливает мутагенное действие химических канцерогенов. Длительный латентный период инфекции, продолжающийся обычно 10-20 лет, и тот факт, что лишь у небольшого числа инфицированных женщин латентная инфекция приводит к развитию рака, указывают на то, что инфекция вирусом папиллом запускает многостадийный процесс, который в значительной степени контролируется различными клеточными факторами. Для развития опухоли требуются дополнительные факторы: иммуносупрессия, курение, контрацептивы, многократные роды.

Существенная роль в регуляции функций вирусных онкогенов и прогрессии заболевания принадлежит вторичным генетическим изменениям. Функционирование вирусных онкобелков вызывает дестабилизацию хромосом, что может быть причиной активации онкогенов или инактивации генов-супрессоров (подавляющих развитие). Исследование роли онкогенов в патогенезе рака шейки матки не выявило принципиальных изменений в экспрессии большинства из них, за исключением c-myc, c-fos и EGFR, причем экспрессия EGFR на ранних стадиях указывает на плохой прогноз [Гарина М., Базин И.С., 2006].

Инфекцию ВПЧ относят к наиболее распространенной из инфекций, передающихся половым путем [Прилепская В. Н., 1990, Левин Д. В., 2004, Роговская С. И., 2005, Исаков В. А. и соавт., 2007, Редькин Ю. В., 2008, Garland S. M., 2002, Dunne E. F. et al, 2007 и др.], что позволяет рассматривать весь комплекс научно-медицинских вопросов с ней связанных как одну из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения. При этом данная инфекция поражает не только лиц из группы риска, но и практически большинство людей, живущих половой жизнью. Из идентифицированных более 100 типов ВПЧ более 40 могут вызывать поражение аногенитального тракта и появление различного рода эпителиальных новообразований в том числе злокачественных. Ряд ВПЧ-инфекций ассоциированы с бородавчатыми поражениями ладоней и подошв, а также полости рта и гортани. В последние годы появились данные о возможной роли ВПЧ в онкологической патологии легких.

Папилломавирусы человека штаммов 16 и 18 относят к высокоонкогенным: они ответственны за 70% случаев РШМ, еще 10% случаев заболевания – связывают с ВПЧ штаммов 31 и 45. Как правило, ВПЧ-16 обнаруживаются в сквамозноклеточных карциномах и аденокарциномах. В исследованиях Международного агентства по изучению рака (3085 случаев инвазивного цервикального рака) ВПЧ-16 был выявлен в 54% случаев сквамозноклеточных

карцином и в 42% случаев аденокарцином, а ВПЧ-18 в 11% и 37% случаев сквамозноклеточных карцином и аденокарцином соответственно.

Большинство ведущих половую жизнь мужчин и женщин инфицируются ВПЧ. О возрастных особенностях распространенности указанного инфицирования свидетельствуют результаты исследования, проведенного недавно в США. Более 80% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после начала половой жизни. Даже при наличии одного полового партнера 20% из них являются зараженными вирусом. ВПЧ обнаруживают у 99,7% женщин с гистологически подтвержденным диагнозом РШМ. При этом нередко определяется инфицированность различными типами ВПЧ в том числе у женщин с нормальной цитологией. Риск инфицированности одним штаммом ВПЧ не снижает риска инфицированности филогенетически родственным типом вируса.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что у 85% женщин с типичными кондиломами вульвы и промежности имеются дополнительные очаги папилломавирусной инфекции во влагалище или на шейке матки. При этом по разным данным у 10-25% из них выявляются ассоциированные с ВПЧ-инфекцией заболевания – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН, CIN) различной степени тяжести [Роговская С. И. и соавт., 1998, Буданов П. В. и соавт., 2004, Исаков В. А. и соавт., 2007 и др.], сопровождающиеся высоким риском развития предрака шейки матки, который может прогрессировать с развитием инвазивного РШМ. Этот процесс обычно развивается на протяжении 15-20 лет, что дает возможность вовремя диагностировать заболевание и начать его лечение.

Следует отметить и то, что папилломавирусная инфекция часто сочетается с другими заболеваниями, передающимися половым путем [Буданов В. П. и др., 2004]. Наиболее существенным является ее сочетание с бактериальным вагинозом, урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом, цитомегаловирусной и герпетической инфекциями, что оказывает заметное влияние на клинические проявления, особенности течения и прогноз и, что имеет важное значение, устойчивость к терапии.

Канцерогенез шейки матки, инициируемый вирусами папиллом, можно условно разделить на несколько этапов [Antonsson A. et al., 2003; Braga E. et al., 2002]:

- 1) первичная инфекция вирусом;
- 2) персистенция генома вируса папиллом в эпизомальной форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией;
- 3) интеграция вирусной ДНК в клеточный геном без видимой специфичности сайта интеграции; на стадиях 2 и 3 начинают проявляться функции онкобелков E6 и E7, нарушающих контроль деления клеток;

- 4) индукция мутаций в клеточной ДНК, вызывающая нестабильность клеточного генома;
- 5) селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вирусов папилломы;
- 6) активное размножение данного клона клеток и рост опухоли. Такой механизм объясняет тот факт, что от момента вирусной инфекции до появления опухоли проходит длительный срок – 5–10 лет.

Суммируя данные о заболеваниях урогенитального тракта, этиологически связанных с ВПЧ, можно выделить среди них: хронический эндоцервицит и вагинит, кондиломы шейки матки и наружных половых органов, цервикальные внутриэпителиальные неоплазии I, II и III (CIN I, CIN2, CIN3), рак шейки матки (плоскоклеточный, аденокарцинома), внутриэпителиальные неоплазии вульвы и вагины (VIN I, VIN II, VIN III), а также интраэпителиальные неоплазии пениса (PIN), анальную интраэпителиальную неоплазию (AIN).

В настоящее время доказано, что персистенция ВПЧ увеличивает риск развития рака шейки матки в 300 раз. Вирусная нагрузка может отражать тяжесть и прогноз течения инфекции [Куевда Д.А. и др., 2007; Boulet G. et al., 2008].

Исследования, проводимые после того, как было установлено, что причиной возникновения РШМ являются онкогенные штаммы ВПЧ, позволили обнаружить их у 98,9 % больных [Ашрофян Л.А., Киселев В.И., 2008; Кутушева Г.Ф. и др., 2009].

Изучение 1000 биоптатов шейки матки с гистологически верифицированным злокачественным процессом, представленных различными странами, показало, что в 49,2 % случаев в этих тканях имеется 16 тип ВПЧ, в 11,7 % – 18, в 8,0 % – 45 и в 5,0 % – 31 [IARC, 1995]. В США, Канаде и странах Европы преобладает наиболее злокачественный 16 тип ВПЧ, в странах Африки, Латинской Америки и Индонезии, в которых заболеваемость РШМ высокая, чаще встречаются 18, 45, 39 и 59 типы [Аполихина И.А., 2002].

Иммунные механизмы патогенеза ВПЧ-ассоциированных заболеваний

Существенная роль в патогенезе заболеваний шейки матки принадлежит системе иммунитета. Выраженная связь иммунологических реакций с атипической пролиферацией эпителия эктоцервикса указывает на влияние клеточного и гуморального иммунитета, на процессы, поддерживающие существование фоновых и предраковых заболеваний, а также провоцирующие их рецидивы. Особенностью HPV-инфекции является тот факт, что в

силу эпителиофильтрации вируса он не обнаруживается в крови, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не у всех инфицированных [Tindle T.W., 2002; zurHausen H., 2000]. Соответственно уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительный и надежный иммунитет. Таким образом, ДНК ВПЧ сохраняется в эпителии шейки матки длительное время, что в конечном итоге приводит к атипической трансформации эпителиальных клеток. На фоне персистирующей папилломавирусной инфекции зависимость вероятности развития злокачественной опухоли сгруппирована следующим образом: вирусы низкого онкологического риска: 6, 11, 40, 42–44, 61; среднего риска: 30, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58; высокого риска: 16, 18, 31, 33. На долю ВПЧ высокого риска приходится около 70% случаев рака шейки матки, ануса и наружных половых органов [Castellsague X, Munoz N., 2003; Kaufman R.N. et al., 2000; Moberg M. et al., 2005; Parkin D.M. et al., 2006].

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительным персистированием вирусов, закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [Нестерова И.В., 2009]. К настоящему времени установлены некоторые особенности иммунного ответа организма при инфицировании ВПЧ. Следует отметить, что ВПЧ не инфицируют антиген-представляющие клетки, что является причиной отсутствия прямого пути активации системы иммунитета при ВПЧ-патологии. Ранние вирусные белки ВПЧ локализуются преимущественно в ядрах инфицированных клеток, и у больных с ВПЧ-индукцированной дисплазией регистрируется на них невысокий иммунный ответ. В то же время ранние белки ВПЧ активно синтезируются и инициируют процессы малигнизации инфицированных эпителиальных клеток. Поздние гены ВПЧ содержат кодоны, которые редко используются млекопитающими, из-за чего синтез капсидных белков вируса протекает медленно и в небольших количествах, тормозя развитие противовирусного иммунитета. Таким образом, в процессе эволюции сложился механизм, с помощью которого вирусная инфекция защищается от системного воздействия иммунитета хозяина [Schwartz S.M. et al., 2001].

В иммунологическом ответе организма на ВПЧ-инфекцию ведущими являются Th1-клеточные реакции (активация цитотоксических лимфоцитов) и интерфероновый статус [Дубинский В.В., 2000]. Цитотоксическая иммунная реакция при CIN* развивается в 4 этапа: фагоцитоз и презентация антигенов ВПЧ цервикальными макрофагами (клетками Лангерганса) > активация хелперов Th1 (хелперы Th2 активируют В-лимфоциты) > активация цитотокси-

ческих Т-лимфоцитов > уничтожение клеток, инфицированных ВПЧ [Лолор-мл. Г. и др., 2000]. Доказательством актуальности клеточного иммунитета при ВПЧ служит факт сочетания спонтанной регрессии, например, бородавок с инфильтрацией окружающих их тканей лимфоцитами и макрофагами. Bontkes et. al. (1999) обнаружили *in vivo*, что появление ответов Т-хеллеров на С-концевой домен вирусного белка E2 часто совпадает с элиминацией вируса из организма. Вместе с тем наличие иммуносупрессии клеточного звена иммунитета (снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшение общего количества Т-лимфоцитов) и уменьшение числа клеток Лангерганса, например, у курящих женщин, может приводить к активации папилломавирусной инфекции. Длительной персистенции ВПЧ способствует установленная в ряде исследований способность вируса «ускользать» от системного иммунного надзора. Хотя ВПЧ, как уже было отмечено, инфицирует преимущественно базальные клетки, репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителиальных клеток. После репликации вирус выходит из клеток, подвергающихся последующему апоптозу, и указанный процесс не сопровождается признаками воспаления, а иммунная система его практически игнорирует [Stanley M., 1998]. Эффекторные клетки иммунной системы продуцируют ряд цитокинов, в том числе интерфероны альфа-, бета- и гамма-, которые снижают транскрипцию генов E6 и E7 у ВПЧ 16,18 и 33 типов в трансформированных вирусами клетках [Дубинский В. В., 2000].

Влияние эстрогенов на развитие РШМ при инфицировании ВПЧ

Важнейшее влияние на развитие ВПЧ-обусловленных канцерогенных процессов шейки матки оказывает гормональный, точнее, эстроген-зависимый фактор.

Известно, что основной пул эндогенного эстрогена утилизируется посредством локализованной в печени монооксигеназной системой цитохромов P-450, катализирующей образование его гидрокси-производных, что облегчает их растворимость и последующее выведение из организма через почки и желчевыводящие пути. Ферментативная система цитохромов P-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита:

1) 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1) – относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 α -OHE1 с ядерными эстрогеновыми рецепторами.

2) 2-гидроксиэстрон (2-OHE1) – обладает умеренными эстрогенными функциями и, в отличие от 16 α -OHE1, напротив, нормализует клеточный рост. При повышении уровня 2-OHE1 наблюдается тенденция к гибели опухолевых клеток (*in vitro*) и профилактике их дальнейшего образования (*in vivo*).

Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 α -OHE1 и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях и заключить, что соотношение 2-OHE1 к 16 α -OHE1 является одновременно универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

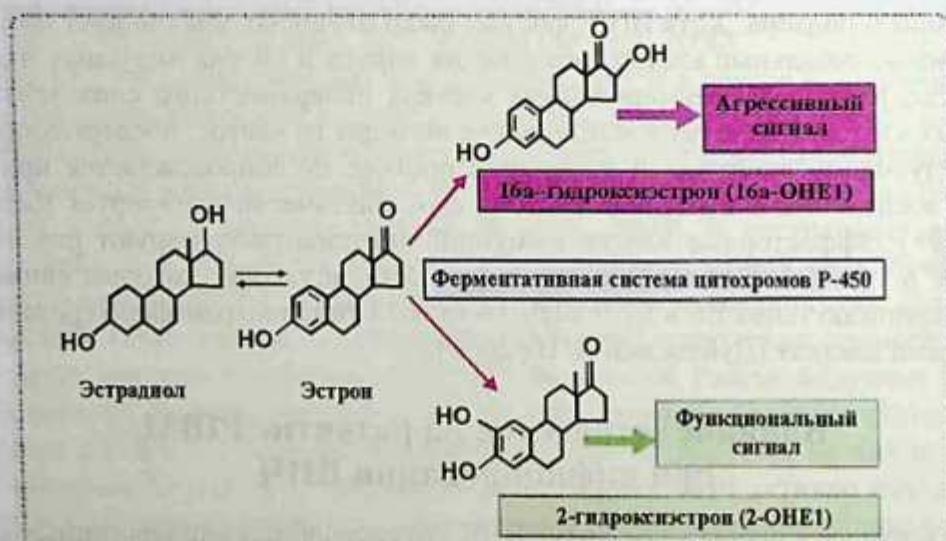


Рис. 8. Метаболизм эстрадиола [Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., 2011].

Было замечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстроген-чувствительных зонах. Впоследствии была установлена ключевая роль в цервикальном канцерогенезе эстрогеновых рецепторов α (ER α).

В начале 90-х годов группе ученых из лаборатории H.L. Bradlow на клеточной модели кератиноцитов генитального тракта человека, инфицированных ВПЧ-16, удалось показать, что активная репродукция ВПЧ способна индуцировать образование в вирус-инфицированных клетках агрессивного метаболита 16 α -гидроксиэстрона (16 α -OHE1).

Вирус-инфицированные клетки приобретали способность образовывать колонии на мягком агаре, что указывало на их повышенную пролиферативную активность. При этом клеточная культура, содержащая вирус, обеспечивала конверсию эстрадиола в 16 α -гидроксиэстрон.

Несмотря на высокую пролиферативную активность, при микроскопическом исследовании данные клетки не имели опухолевого фенотипа. Однако добавление в культуральную среду экзогенного 16 α -ОНЭ1 превращало их в типично раковые. В то же время нормальные эпителиальные клетки шейки матки были не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16 α -гидроксиэстрон. Следовательно, активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование «агрессивного» эстрогена – 16 α -гидроксиэстрона.

Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус через образование «агрессивной» формы эстрогенов создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь, онкобелок E7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой – блокирует противовирусную иммунологическую защиту.

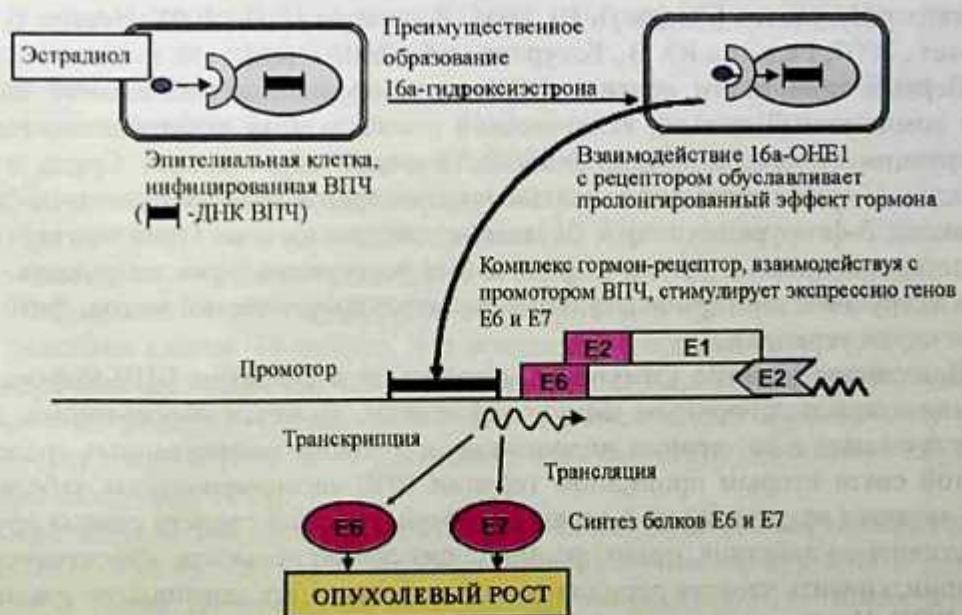


Рис. 9. Роль эстрогенов в канцерогенезе эпителиальных клеток шейки матки, инфицированных ВПЧ [Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., 2011].

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но недостаточным фактором для их малигнизации.

Для формирования необратимой неоплазии необходимы:

- индукция метаболических механизмов конверсии эстрadiола в 16 α -ОНЭ1, играющего ключевую роль в раковом перерождении ВПЧ-инфицированных клеток;
- активная экспрессия онкогенов E6 и E7 вируса, стимулируемая взаимодействием комплекса гормон-рецептор с промотором ДНК ВПЧ;
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, завершающая процесс опухолевой трансформации.

Основные принципы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний

В настоящее время не существует единой этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированной инфекцией. Тем не менее сформулированы несколько принципов лечения данной группы заболеваний, следование которым позволяет достигать медицинских результатов [Левин Д. В., 2004, Роговская С. И., 2005, Исаков В. А. и соавт., 2007, Редькин Ю. В., Батурова О. Г., 2008 и др.].

Первым принципом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является комплексный подход, включающий использование различных методов деструкции гиперпластических/неопластических образований. Среди этих методов: а/ применение цитотоксических препаратов (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил и др.); б/ химическая деструкция (трихлоруксусная кислота, солкодерм и др.); и в/ физическая деструкция (криодеструкция, лазеродеструкция, диатермокоагуляция, электрохирургический метод, фотодинамическая терапия).

Доказанное участие иммунных механизмов в развитии ВПЧ-инфекции, проявляющееся вторичным иммунодефицитом, является обоснованием для использования в ее терапии иммуномодулирующих лекарственных средств. В этой связи вторым принципом терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний является включение их в терапию иммунотропных средств разных групп и механизмов действия, позволяющий существенно повысить эффективность терапии, снизить частоту рецидивов и способствующих элиминации/эррадикации ВПЧ. Необходимо отметить, что к числу иммуномодулирующих средств, применяемых для профилактики РШМ в последние годы используют также и вакцину против ВПЧ [Moscicki A.B., 2008].

Из клинической практики известно, что один из способов терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний – это вагинальные суппозитории, содержащие интерферон 2. Известно также, что примерно в 50% случаев даже длительное назначение интерферона не приводит к клиническим улучшениям.

Феномен резистентности ВПЧ-инфицированных клеток к действию интерферона исследовался недавно более детально. Оказалось, что это явление напрямую зависело от уровня синтеза онкобелка E7. Авторы установили, что белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность IFN- α 2 за счет того, что он способен избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, сводя на нет все усилия интерферонотерапии [BarnardP. et al., 2000; MuirC. et al., 1987; NeesM. et al., 2001].

Другая группа авторов обнаружила способность онкобелка E7 внутриклеточно инактивировать IRF (interferon regulatory factor – фактор регуляции активности интерферона). IRF является внутриклеточным фактором транскрипции, который активируется в клетках при действии на них IFN- α и IFN- γ . IRF “включает” транскрипцию генов, которые кодируют синтез противовирусных белков [MuirC. et al., 1987].

Представленные данные свидетельствуют о том, что онкобелок E7 не только выполняет функции основного фактора малигнизации, но и определяет устойчивость инфицированных клеток к интерферонам. Из этого следует важный вывод для клинической практики:

Местная интерферонотерапия остается важным методом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний;

Измерение содержания белка E7 ВПЧ является необходимым условием для назначения терапии и прогнозирования ее эффективности;

При высоком содержании E7 необходимы мероприятия по его снижению, что сделает опухолевые клетки более восприимчивыми к интерферону.

Постоянный синтез онкобелков необходим для поддержания опухолевого фенотипа клеток. Очевидно, что появление в организме клеток, несущих чужеродные антигены (E6 или E7), должно индуцировать соответствующие иммунные реакции. Однако больные с цервикальными карциномами имеют очень низкий уровень Т-клеточного иммунитета в отношении E6 и E7 [GtanniniS.I. et al., 1998].

При вакцинации этими белками также не наблюдается выраженной реакции, несмотря на хорошие характеристики иммунного статуса. Эти наблюдения, а также эксперименты на животных показывают, что онкобелок E7, синтезирующийся в эпителиальных клетках, способен “ускользать” или даже супрессировать иммунные реакции в отношении себя.

Несмотря на расширение диапазона методов лечения (химио-, крио-, лазеро-, электродеструкция), которые применяются при доброкачественных заболеваниях шейки матки, не существует единых подходов к выбору метода лечения и значимых критериев преимущества одной методики перед другой. Эффективность терапии во многом зависит от выбора метода лечения, использования иммунокорrigирующей терапии и целесообразности комбинированного лечения с применением деструктивного воздействия на шейку матки. Большинство исследователей подчеркивают неудачу методов локальной деструкции, отмечают частые рецидивы ВПЧ инфекции на фоне иммунодефицита, обосновывают целесообразность иммунотерапии [Минкина Г.Н. и др., 2001].

В.Н. Прилепская и С.И. Роговская предлагают комбинированное деструктивное лечение папилломавирусных поражений шейки матки проводить на фоне приема иммунопрепаратов, снижающих активность вируса и повышающих иммунитет. Разумная иммунокоррекция повышает эффективность терапии и снижает вероятность рецидива [Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., 2004; Прилепская В.Н., 2005; Роговская С.И., Прилепская В.Н., 2006].

Наиболее широкое применение получили интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы. Эти препараты стимулируют неспецифический иммунитет, усиливают продукцию интерлейкинов, повышая синтез антител, стимулируют хемотаксическую и фагоцитарную активность макрофагов и полиморфно-ядерных клеток.

Согласно существующим принципам по ведению больных с клиническими проявлениями, связанными с ВПЧ, лечение аногенитальных ВПЧ-поражений направлено на разрушение тем или иным методом папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса. Именно такой подход приведен во всех основных рекомендациях по ведению больных с ВПЧ-инфекцией (CDC, Европейских рекомендациях, рекомендациях ВОЗ). Такой подход представлен и в рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Как для лечения клинических проявлений ВПЧ-инфекции, так и ассоциированных с ней заболеваний (в первую очередь это касается CIN II и CIN III) применяют деструктивные методы – хирургические, физические (крио-, электро- или лазеротерапия, радиоволновая хирургия) и химические. При CIN I тактика может различаться в зависимости от величины поражения шейки матки, наличия другой патологии и возможностей самой пациентки [Роговская С.И., 2011]. При небольшом поражении чаще рекомендуют оставить женщину под наблюдением и периодически выполнять обследования – тесты на ВПЧ, кольпоскопию, цитологию. Очень важно при этом диагностировать

и лечить воспалительные, дисгормональные и другие заболевания урогенитального тракта. Большую роль в определении тактики ведения больных в этих случаях имеет желание пациентки и ее возможность регулярного посещения врача для проведения обследования.

Более эффективным методом лечения при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, является комбинация деструкции с адьювантной противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Применение активаторов противовирусного иммунитета позволяет повысить эффективность лечения за счет снижения частоты рецидивов, а также воздействия непосредственно на репродукцию вируса.

Одним из немногих иммунотропных препаратов, в инструкции по применению которого указана терапия заболеваний, вызванных ВПЧ, является Изопринозин. Он также входит в Европейскую классификацию методов лечения аногенитальных бородавок [Кацамбас А.Д., Лотти Т.М., 2009]. В настоящее время накоплен огромный опыт применения Изопринозина, так как используется он с 70-х годов XX века и зарегистрирован в большинстве стран Европы.

Многочисленные исследования, проведенные во многих странах мира, в том числе и в России, показали, что при комбинации деструктивных методов с назначением Изопринозина, благодаря его двойному противовирусному и иммуномодулирующему действию, подавляющему репликацию ВПЧ, повышается эффективность терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Изопринозин (инозин пранобекс) – иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопролиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках. Изопринозин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммuno-глобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного гамма-интерферона и уменьшает продукцию интерлейкина-4 в организме, а также усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [HerseyP., EdwardsA., 1984; HerseyP., BindonC. et al., 1984; BekesiJ. et al., 1987; CillariE. et al., 1991; Diaz-MitomaF. et al., 2003; Абелевич М.М. и др., 2008].

Помимо иммунотропного, Изопринозин обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой

кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК.

В работе Забелева А. В. и соавт. [Забелев А.В. и др., 2005] показано исчезновение атипичного эпителия после проведения курсов Изопринозина женщинам с ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными ИН низкой степени. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней, 3 курса с интервалом 1 месяц.

Аналогичные результаты – улучшение морфологической картины эпителия вульвы – показаны в исследовании Sun Kuie Tay [TayS.K., 1996]. Инозин пранобекс назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 6 недель. Положительный эффект был достигнут у 63,5% больных, а в группе, принимавшей плацебо, – у 16,7%.

В другом исследовании при монотерапии Изопринозином по 3 г в сутки у 44 женщин с CIN I (длительность лечения 10 дней) и CIN II (длительность лечения 21 день) установлено, что выраженный клинический эффект наблюдался у 88,6% пациенток – полностью исчезало поражение эпителия экзоцервикса, что подтверждалось колпоскопически и гистологически [Потапов В.А. и др., 2006].

Для мониторинга и обработки результатов исследования с позиций доказательной медицины в 2008 г. была разработана и внедрена программа «Астра» – общероссийская многоцентровая программа мониторинга, обобщения и формирования статистической отчетности об особенностях и результатах применения изопринозина при лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в условиях обычной медицинской практики. В исследовании участвовал 6191 пациентов (5896 женщин и 295 мужчин) [Прилепская В.Н., Костава М.Н., 2009]. Пациенткам, принявшим участие в исследовании, проводилась терапия в соответствии с выявленными заболеваниями. В комплекс лечения был включен препарат Изопринозин. При наличии только остроконечных кондилом вульвы и влагалища проводилась монотерапия Изопринозином. Лечение CIN I-II, локализованных на ограниченном участке экгоцервикса, полностью доступном для колпоскопии, без поражения цервикального канала, у 58 пациенток также проводилось препаратом Изопринозин в виде монотерапии. При отсутствии положительного эффекта производили адекватное иссечение пораженной ткани. Рекомендуемые терапевтические дозы Изопринозина соответствовали тяжести поражения эпителия ВПЧ. При выявлении остроконечных кондилом в области вульвы и влагалища Изопринозин назначали по 50 мг/кг/сут в течение 5 дней тремя курсами с перерывом в месяц. При цитологических и гистологических данных, соответствующих CIN I-II, Изопринозин применяли по 50 мг/кг/сут, 10 дней в месяц 3 курсами

с перерывом в месяц. При субклинических формах ВПЧ-поражений эпителия препарат назначали по 50 мг/кг/сут, курс лечения – от 10 до 21 дня.

До лечения кольцитоз при нормальной кольпоскопической картине был выявлен у 1367 пациенток, а после лечения – только у 71. Лечение остроконечных кондилом оказалось эффективным у 91% пациенток, комбинированное лечение CIN I – у 90%, комбинированное лечение CIN II – у 82%, лечение субклинической формы ВПЧ-инфекции – у 91%.

В работе Клинышковой Т. В. и соавт. [Клинышкова Т.В. и др., 2009] показана высокая частота регресса CIN I (70%) и элиминации ВПЧ (83,3%) при использовании Изопринозина в режиме монотерапии и комбинированного лечения в сочетании с деструкцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки. Изопринозин назначали по 3 г в сутки двумя 10-дневными курсами – за 1 месяц до деструкции и с 1-го дня деструкции.

Недавно был проведен метанализ результатов применения изопринозина [Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., 2009]. Данные литературы, базирующиеся на 15 источниках, в которых описано 2369 случаев применения Изопринозина в качестве монотерапии, 3369 – в комбинации с другими методами, в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями за традиционным лечением свидетельствуют об эффективности вспомогательной иммунотерапии Изопринозином на фоне традиционных методов при терапии генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ.

Интересным является факт прекращения обнаружения ВПЧ из очагов поражения в ходе проводимой комбинированной терапии с применением Изопринозина. Несмотря на то, что во многих работах говорится о полной элиминации вируса, правильнее говорить именно о прекращении выделения ВПЧ из очагов поражения или урогенитального тракта, поскольку методология диагностики заключается в исследовании соскобного материала, взятого из этих зон. Говорить в этом случае о полной элиминации ВПЧ из организма или даже из урогенитального тракта будет слишком смело и бездоказательно.

Прилепская В.Н. сообщает о прекращении выделения ВПЧ у 65,6% больных после комбинированной терапии (Изопринозин + деструкция очагов) CIN низкой степени [Прилепская В. Н., Роговская С. И., 2007]. При использовании только деструкции очагов этот результат был достигнут у 46,9% больных. Изопринозин назначали по 1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней за 7–10 дней до проведения деструкции.

Похожие результаты – прекращение выделения ВПЧ у 77% больных – показаны в исследовании Шевниной И. В. (2009) при комбинированной терапии женщин с CIN и аногенитальными бородавками. Изопринозин назначали

по 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 0,5 грамма 3 раза в сутки в течение 20 дней.

В другом исследовании Изопринозин назначали женщинам с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ [Линаск Л.И., Григорьева Е.Е., 2008]. Препарат назначали после проведения обследования и противовоспалительной терапии по 3 г в сутки в течение 10 дней. Элиминация ВПЧ достигнута у 95,3% пациенток.

Есть и другие исследования, в которых показано прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения у 69,6–97,8% женщин, принимавших Изопринозин [Кедрова А.Г. и др., 2005; Долгушина В.Ф. и др., 2009; Макаров И.О. и др., 2010].

Основными клиническими эффектами адьювантной или самостоятельной терапии Изопринозином являются:

- 1) повышение эффективности деструктивных методов лечения;
- 2) снижение частоты рецидивов после проведенного лечения;
- 3) нормализация морфологической картины экто- и эндоцервикса;
- 4) прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения.

При использовании изопринозина частота побочных эффектов составляет около 10%. Сообщается о тошноте и недомогании у 5,4–8,8%, кожных аллергических реакциях – у 1,7–9,1%, болях в эпигастрии у 4%, головной боли у 2,7%, сухости кожных покровов у 2%, повышении трансаминаз у 1%, повышении уровня мочевой кислоты у 1–22,2% [Прилепская В.Н., Костава М.Н., 2009; TayS.K., 1996; Линаск Л.И., Григорьева Е.Е., 2008; Кедрова А.Г. и др., 2005; GeorgalaS. et al., 2006].

Представленные данные свидетельствуют о возможной эффективности монотерапии Изопринозином при бессимптомном вирусовыделении, когда применение деструктивных методик не показано.

Методы диагностики ВПЧ

При патологии шейки матки помимо стандартных общеклинической и лабораторной диагностики для выявления ВПЧ применяются различные методы: цитологический, гистологический, включая иммуногистохимический, серологический (используется только в научных целях), молекулярно-генетические, основанные на выявлении ДНК ВПЧ [Куевда Д.А. и др., 2007; MeijerL.M. et al., 2009].

До недавнего времени диагноз РШМ устанавливался на основании клинических данных, результатов цитологического и гистологического исследований и, как правило, уже в стадии инвазивного процесса. Диагностика

субклинических и латентных форм ВПЧ-инфекции стала возможна только с внедрением в практику молекулярно-биологических методов исследования, в частности, полимеразно-цепной реакции (ПЦР), что позволило не только эффективно выявлять ВПЧ, но и изучать стадии инфекционного процесса, а также осуществлять контроль качества лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [Киселев В.И., Киселев О.И., 2004; MobergM., GustafssonI., 2004].

В настоящее время методы, основанные на определении ДНК ВПЧ, можно разделить на две группы:

1) методы, основанные на технологии – гибридизации ДНК [BouletG. et al., 2008];

2) методы, основанные на принципах ПЦР, которые являются доступными и широко применяются [Падутов В.Е. и др., 2007]. ПЦР тест-системы представлены широким спектром модификаций метода (детекция путем электрофореза, ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR), Flash (Fluorescent Amplification – based Specific Hybridization) PCR, NASBA PCR (Nucleic Acid Sequence Based Amplification)), которые позволяют детектировать персистирующие варианты, определить клинически значимые концентрации вируса, жизнеспособность выявленного генома.

Наиболее часто из методов на основе ПЦР используются мультираймерные технологии. Так, например, тест-системы разработанные французской фирмой «Roche Diagnostics», позволяют определять 37 генотипов ВПЧ, однако данные тест-системы имеют высокую стоимость и не применимы для скрининга. Из доступных по цене тест-систем в ПЦР-лабораториях наиболее часто используются наборы Российских фирм «АмплиСенс», «Литех», «Вектор-Бест», «ДНК-технологии».

Большое количество способов диагностики и методов молекулярно-генетического анализа дает возможность как врачу-клиницисту, так и исследователю выбрать необходимые в каждом конкретном случае.

Роль эндогенных половых стероидов в генезе фоновых состояний, предраковых заболеваний и рака шейки матки, связанных с ВПЧ

Еще в 1947 г. один из крупнейших онкоморфологов М.Ф. Глазунов указал на дисгормональную природу эктопии шейки матки. В 50-х годах прошлого века Н. Burrows и Е. Horning предположили, что влияние эстрогенов (и в физиологических концентрациях) на опухолевый рост, связано с усиленным митогенезом. В начале 60-х годов XX века Н.И. Вольфсон и Р.М. Соколовский в эксперименте на грызунах отчетливо показали способность

эктоцервика дифференцироваться в многослойный плоский эпителий под влиянием эстрогенов и в цилиндрический – под влиянием андрогенов. Созданная ими модель позволяла «управлять» под воздействием гормонов «подвижным» эпителием влагалища грызунов. Выдвинутое положение подкреплялось данными о так называемых врожденных эрозиях шейки матки, зависимость которых от гормонального статуса видна чрезвычайно отчетливо. В 90-х годах XX века опубликованы исследования, подтверждающие роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе лейкоплакии шейки матки. Показано повышение гонадотропной функции, нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием содержания эстрадиола, изменения в соотношении дезоксигенированных и оксигенированных форм 17-кетостероидов в сторону увеличения содержания последних. Отмечено прогрессирование степени неоплазии шейки матки на фоне гиперэстрогении [Коханевич Е.В. и др., 1997]. Теми же авторами показано, что гиперэстрогения способствует развитию РШМ, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли. Наряду с многочисленными сторонниками концепции системной гиперэстрогении [Баузер Г., 2006; Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001; Берштейн Л.М., 2000; Бахман Я.В., 2002] имеются также сторонники локальной или органной гиперэстрогении. Группой ученых во главе с Г.А. Савицким в 2001-2003 гг. было обследовано 600 пациенток, оперированных по поводу миомы матки. Составлялось содержание половых стероидов в крови локтевой и маточных вен. Концентрация основных половых стероидов в общем кровотоке у обследованных женщин была близка к норме, при этом концентрация эстрадиола и прогестерона в маточных венах превышала норму в 2-3 раза. Кроме того, авторы несколько раз определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол. Содержание половых гормонов в этих порциях крови было всегда выше в 2-8 раз, чем их содержание в крови локтевой вены. С точки зрения R. Hunter и соавт., обнаружение различий в концентрации половых стероидов в разных сосудах является доказательством существования механизма противоточного «переноса» гормонов из яичниковых вен в артериальные сосуды яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов.

Таким образом, многолетние клинические исследования позволяют предположить, что в организме женщины существует относительно независимая субвариальная система регуляции трубно-маточного гомеостаза (в частности, гормонального гомеостаза), и приобретение гормонально-зависимыми тканями органов половой сферы человека новых биологических свойств прямо связано с длительными нарушениями локального гормонального гомео-

стаза, в первую очередь с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции. J. Liehr также считает, что источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального/ внутритканевого метаболизма. Нарушения гормоночувствительности могут выражаться сдвигами в числе рецепторных молекул, в их пространственной конфигурации, в особенностях сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов и т.д. Выяснилось также, что при длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы меняются качественно, становясь более чувствительными к эстрогенам, в то же время, обеспечивая селективную активацию определенных генов. Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста.

Эстрогены играют исключительно важную роль в развитии неопластических процессов в так называемых эстроген-чувствительных тканях. К числу последних относится и эпителий шейки матки. Эстрадиол – один из наиболее активных женских половых гормонов – обладает высоким средством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток эпителия шейки матки.

Ферментативная система цитохромов Р-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16 α -гидроксизстерон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксизстерон (2-ОНЕ1).

Первый из них (16 α -ОНЕ1) относится к категории «агрессивных гормонов», вызывающих длительный эффект (есть данные, что 16 α -ОНЕ1 способен образовывать ковалентные связи с рецептором, то есть необратимо взаимодействовать с ним), приводящий к нежелательным последствиям. Второй метаболит (2-ОНЕ1), обладая умеренными функциями, нормализует клеточный рост [Auborn K. et al., 1998; Schwarz E. et al., 1985; Sutjanen K., 1986].

Давно было отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстроген-чувствительных зонах. Более того, было установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза (16 α -ОНЕ1), сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. Следует подчеркнуть, что в норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16 α -гидроксизстерон. Таким образом, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках.

Инфицированные кератиноциты человека проявляют пролиферативную активность *in vitro*, но при этом не имеют опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление в культуральную среду экзогенного 16 α -ОНЕ1 превращает клетки в типично раковые. На основании этого становится понятным, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения. Для формирования необратимой неоплазии необходима:

- активная экспрессия генов E6 и E7 вируса,
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрadiола в 16 α -ОНЕ1,
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Ключевая роль 16 α -ОН-эстера в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, подтверждается прямыми исследованиями на клетках эпителия шейки и цервикальной карциномы.

Индинаол подавляет образование 16 α -гидроксиэстера (16 α -ОНЕ1) в клетках CaSki, содержащих копии гена E7 ВПЧ, и трансформированных клетках цервикального эпителия. В этих условиях должен снижаться уровень экспрессии гена E7, что и было подтверждено в различных исследованиях [Киселев В.И. и др., 2003, 2004].

Некоторые авторы выделяют два типа гормонального канцерогенеза: промоторный и генотоксический. Первый из них является в определенном смысле «естественным» и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко мутагенных) эффектов гормонов. При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма ведут себя как истинные канцерогены. По современным представлениям, превращение эстрогенов в катехолэстрогены и в последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является основой для реализации ДНК – повреждающих гормональных эффектов. Риск перехода промоторного варианта в генотоксический повышается при наложении усиленного гормонального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (например, табачного дыма) [Берштейн Л.М., 2000]. Превращение эстрогенов в катехолэстрогены и в последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является, по современным представлениям, основой для реализации ДНК – повреждающих гормональных эффектов.

Согласно мнению исследователей, изучающих гиперпластические процессы гормонозависимых органов женской репродуктивной системы, однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями доброкачественных заболеваний женских половых органов предполагает сходство

патогенетических механизмов их развития. Этим, вероятно, можно объяснить нередкое последовательное выявление указанных патологических состояний в течение жизни женщины. В исследованиях И.И. Фроловой, И.И. Бабиченко (2004) выявлено сочетание клинических проявлений гиперэстрогенизма с морфологическими изменениями эндоцервика при дискератозе и CIN.

Перспективным направлением для дальнейшего изучения механизмов возникновения диспластических процессов шейки матки является исследование роли эндокринных факторов в их развитии. К сожалению, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не встречаются исследования о патологии шейки матки у женщин с заболеваниями желез внутренней секреции.

Однако по данным П.С. Русакевич, гормональные нарушения (хроническая ановуляция, недостаточность лутеиновой фазы, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) встречаются у 72-73% больных с шеечной патологией.

Авторы пришли к выводу, что в группу риска по возникновению лейкоплакии шейки матки и CIN следует включить пациенток с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенизмом (миома матки, эндометриоз матки, рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия). Проведенные И.И. Фроловой, И.И. Бабиченко иммуногистохимические исследования показали, что в неизмененном эпителии шейки матки имеются рецепторы к эстрогенам, которые локализуются в ядрах базального и парабазального клеточных слоев. Известно, что клетки этих слоев эндоцервика обладают митотической активностью, которая увеличивается по мере повышения уровня эстрогенов в крови. В этих исследованиях при дискератозе отмечено резкое увеличение числа клеток с рецепторами к эстрогенам и выраженная экспрессия в ядрах клеток, что сочеталось с гиперплазией клеток парабазального слоя и явлениями акантоза с формированием стромальных сосочковых структур. Учитывая тот факт, что для внедрения ВПЧ нужны именно активно пролиферирующие клетки парабазального эпителиального слоя, число которых резко увеличивается на фоне гиперэстрогенизма, ее следует рассматривать как один из факторов, способствующих формированию неопластических поражений шейки матки.

Пероральные контрацептивы

Изучению связи между применением пероральных контрацептивов и РШМ посвящено большое количество эпидемиологических исследований, однако другие факторы риска, которые могут присутствовать у женщин, использующих пероральные контрацептивы в раннем возрасте, осложняют ин-

терпретацию этих результатов. Например, женщины, которые начинают принимать пероральные контрацептивы в раннем возрасте, до первых родов, скорее всего, раньше начинают активную половую жизнь, имеют больше партнеров и в связи с этим больше подвержены риску быть инфицированными ВПЧ, причинная связь которого с РШМ доказана. Поэтому результаты эпидемиологических исследований, в которых не учитывались эти факторы, не представляют интереса. В большинстве эпидемиологических исследований, опубликованных после 1985 г., эти факторы были учтены. При подсчете оральных контрацептивов делалась поправка на возраст первого полового контакта, количество сексуальных партнеров, применение барьерных методов контрацепции, наличие венерических заболеваний и т.д.

Оральные контрацептивы (ОК) впервые начали применяться в начале 60-х годов 20-го века. Удобство применения, эффективность и обратимость действия сделали этот вид контрацепции чрезвычайно популярным во всем мире. Тем не менее, сейчас, спустя более 50 лет после появления первых ОК, полемика о возможном влиянии этих препаратов на возникновение и развитие ряда злокачественных опухолей, особенно гормонозависимых, не только не закончилась, но и приобрела новое содержание.

В литературе опубликованы результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между применением пероральных контрацептивов и разными стадиями процесса канцерогенеза в шейке матки: дисплазией, интраэпителиальным (*in situ*) и инвазивным раком. Наиболее убедительные результаты получены для интраэпителиального рака. Во всех эпидемиологических исследованиях выявлено повышение риска такой формы рака у женщин, применявших пероральные контрацептивы, а в большинстве из них величина ОК зависела от длительности их применения. У женщин, применявших эти препараты более 10 лет, ОК был более 2,0, а в исследовании, проведенном в Англии, составлял 4,0. Результаты большинства работ, в которых изучалась связь между использованием пероральных контрацептивов и инвазивным раком, также указывают на ее наличие. У женщин, применяющих пероральные контрацептивы, кроме того, повышен риск аденокарциномы цервикального канала – опухоли, заболеваемость которой, в отличие от плоскоклеточного РШМ, имеет у молодых женщин тенденцию к росту.

Заместительная гормонотерапия (ЗГТ) назначается женщинам в периоды пре- и постменопаузы для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов и (или) с целью профилактики отдаленных последствий гипозстрогенизма.

Постулируется, что ЗГТ показана всем женщинам «до последнего дня их жизни», находящимся в постменопаузе, обусловленной как естественным

угасанием функции яичников, так и хирургическим вмешательством, однако лишь 20% женщин принимают препараты для ЗГТ [Херд В., 2002].

Основу ЗГТ составляют эстрогены, которые обычно назначают в комбинации с прогестинами. В большинстве случаев эстрогены принимаются перорально. Чаще всего применяются конъюгированные эстрогены, получаемые из мочи жеребых кобыл и представляющие собой смесь эстрона, эквилина, 17- α -дигидроэклина и других эстрогенов. Для ЗГТ применяются различные прогестины, наиболее часто – медроксипрогестерон в дозе 2,5-10 мг в сутки. Прогестины применяют для профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Наиболее широко распространены следующие схемы ЗГТ: эстрогены в постоянном и прогестины в циклическом режиме (классическая схема), эстрогены и прогестины в постоянном режиме, эстрогены в постоянном режиме. При циклическом режиме прогестины назначают в дозе 10 мг в сутки в течение 12-14 суток ежемесячно. При постоянном режиме применения эстрогенов и прогестинов, прогестины назначают в более низких дозах – 2,5-5 мг в сутки. Считается, что пациенткам после экстирпации матки прогестины можно не назначать, таким больным наиболее показано использование эстрогенов в постоянном режиме [Херд В., 2002].

Положительные эффекты ЗГТ (устранение приливов, снижение риска остеопороза) неоспоримы. В то же время в научной литературе последних лет широко дискутируется проблема возможного влияния ЗГТ на риск развития ряда злокачественных заболеваний, поскольку метаболические эффекты составляющих ЗГТ до сих пор не достаточно ясны.

Данные о влиянии ЗГТ на частоту предраковых заболеваний и РШМ немногочисленны и противоречивы. Исследования J.V. Laceyletal. [LaceyJ.V.etal., 2000] показали выраженную ассоциацию эстрогенного компонента ЗГТ с возникновением adenокарциномы шейки матки и слабую ассоциацию с развитием плоскоклеточного РШМ. В то же время E.M. Smith et al. [SmithE.M.etal., 1997] считают, что короткие курсы ЗГТ не повышают риска развития РШМ, поскольку не выявлено различий в частоте инфицирования вирусами папилломы человека среди женщин, применяющих ЗГТ в течение 2-х лет и женщин контрольной группы.

У пациенток, принимавших оральные контрацептивы, РШМ встречается в пять раз чаще, чем у женщин, не пользовавшихся оральными контрацептивами. Исследования Оксфордской Ассоциации по планированию семьи обнаружили, что частота возникновения цервикальной неоплазии возрастает с увеличением длительности приема оральных контрацептивов [Таусенд С., 1993; TomasD.B., RayR.M., 1996]. Иммуногистохимические исследования показали, что в 100% при микроинвазивной карциноме в эктоцервиксе отсут-

ствуют рецепторы к эстрогенам. Причиной этого считают количественное уменьшение рецепторов в ответ на длительные эстрогенные стимуляции.

Наиболее широкое распространение получили два вида ОК: комбинированные и мини-пили.

Комбинированные ОК (КОК) содержат два искусственно синтезированных аналога женских половых гормонов – эстроген и прогестерон в различных комбинациях. Эстрогены стимулируют рост и развитие матки в пубертатном периоде, вызывают пролиферативные изменения эндометрия в первую фазу менструального цикла, а также влияют на ткань молочной железы на протяжении всей жизни женщины, особенно в пубертатном и перименопаузальном периодах. Прогестерон – гормон второй фазы менструального цикла, вызывающий секреторную трансформацию эндометрия. Если происходит оплодотворение яйцеклетки, секреция прогестерона продолжается. Прогестерон называют гормоном, поддерживающим беременность («pregnancy-supporting»), с чем связывают его контрацептивный эффект. Синтетические аналоги прогестерона называются прогестагенами или прогестиными. Действие КОК направлено на подавление овуляции. КОК подавляют секрецию гонадотропных гормонов, вследствие чего не созревают фолликулы и не повышается секреция эстрadiола, отсутствует овуляторный пик лютеинизирующего гормона и не образуется желтое тело. Различаютmonoфазные КОК (все таблетки имеют одинаковый состав), двух- и трехфазные КОК (таблетки, принимаемые в течение менструального цикла, содержат разные дозы препаратов).

Второй тип ОК называется мини-пили, они содержат только прогестагены. Контрацептивный эффект мини-пили слабее, чем эффект КОК, и зависит от дозы прогестагенов. При применении высоких доз прогестагенов, контрацептивное действие мини-пили сходно с таковым у КОК. При использовании прогестагенов в средних дозах сохраняется колебание уровней гонадотропных гормонов и предовуляторное увеличение секреции эстрadiола и лютеинизирующего гормона, однако яичники не реагируют на повышение уровня лютеинизирующего гормона и овуляция не происходит. При приеме малых доз прогестагенов (например, 0,3 мг/сут норэтистерона) овуляторными оказываются 40% менструальных циклов, 24% протекают с недостаточностью желтого тела, 36% циклов ановуляторные, при этом в половине из них происходит созревание фолликула, а в половине – нет.

Роль эндогенных половых стероидов в этиопатогенезе злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы очевидна. В то же время возможное участие в гормональном канцерогенезе синтетических аналогов женских половых гормонов, входящих в состав ОК, активно дискутируется в научной литературе.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о полизиологичности патологических процессов экто- и эндоцервикаса, но ключевой концепцией этиопатогенеза РШМ, несомненно является вирусная гипотеза. Установлено, что критическим фактором этиопатогенеза цервикальных интразелиальных неоплазий (ЦИН) и РШМ является инфицирование ВПЧ. Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе РШМ, значимость кофакторов опухолевой трансформации не достаточно ясна. Исследованиями последних лет установлены гормонозависимость и гормоночувствительность эпителиальных клеток эктоцервикаса [Фролова И.И. и др., 2004].

Данные литературы о влиянии стероидной контрацепции на частоту возникновения ЦИН и РШМ разноречивы. В 1992 году эксперты ВОЗ пришли к выводу, что длительное (5 лет и более) применение ОК может приводить к некоторому увеличению риска РШМ [DeVilliersE.M., 2003]. В медицинских критериях к приемлемости методов контрацепции (WHO, 2000) отмечено, что длительное применение ОК увеличивает возможность перехода ЦИН в микроинвазивную карциному [WHO., 2000]. Результаты масштабного исследования V. Beraletal. [BeralV.etal., 1999] подтвердили эту концепцию. Достоверно установлено, что на фоне применения ОК ЦИН прогрессирует быстрее, чем при использовании внутриматочных контрацептивов [Стабблфилд Ф., 2002]. По данным материалов VI Всемирного конгресса по гинекологической эндокринологии [Сметник В.П. и др., 1999], у женщин в возрасте 45-54 лет, ранее применявших ОК, повышена частота премалигнационного поражения шейки матки, однако это может быть связано с более тщательным скринингом РШМ у таких женщин.

Показано, что риск развития аденокарциномы шейки матки у женщин, применяющих ОК, повышен почти в два раза [BrintonL.A.etal., 1993]; при использовании ОК более 12 лет – в 4,4 раза [UrsinG. etal., 1994]. С точки зрения DeGonzalezA.B. etal. [DeGonzalezA.B.etal., 2004], применение ОК приводит к повышению риска как аденокарциномы шейки матки, так и плоскоклеточного РШМ. Но поскольку аденокарцинома является редкой опухолью шейки матки, то абсолютный риск ее возникновения считается невысоким: к 55 годам кумулятивный риск аденокарциномы шейки матки у женщин, длительно принимавших ОК, составляет 0,1% [Стабблфилд Ф., 2002]. В работе Б.И. Железнова [Железнов Б.И., 1993] установлена связь развития гиперпластических процессов эндоцервикаса с использованием трехфазного ОК Триквилар. Я.В. Бохман [Бохман Я.В., 2002] наблюдал развитие аденоматозной гиперплазии эндоцервикаса при применении ОК. Однако в ряде клинических и эпидемиологических исследований не выявлено корреляции между применением ОК и возникновением ЦИН и РШМ [Фролова И.И. и др., 2004; KingM.M.etal., 1994; ParslovM.etal., 2000; ShapiroS.etal., 2003].

До настоящего времени остается неясным, связано ли повышение риска РШМ только с действием ОК или с влиянием комплекса факторов, таких как раннее начало половой жизни, большое количество и частая смена сексуальных партнеров, отсутствие барьерных методов контрацепции, курение. Л.М. Берштейн [Берштейн Л.М., 2000] не исключает, что сочетание эстрогенного компонента ОК с влиянием табачного дыма способно (в том числе, за счет генотоксического действия) повышать риск развития РШМ. Возможность влияния сочетания курения с гормональным воздействием ОК подтвердили М.М. King et al. [KingM.M. et al., 1994], показавшие, что в тканях шейки матки содержание продуктов ДНК у курильщиц, применяющих ОК, было достоверно более высоким, чем у курильщиц, не использующих эти препараты. V. Beraletal. [BeralV.etal., 1999] полагают, что смертность от РШМ возрастает как от прямого контакта составляющих ОК с клетками цервикального эпителия, так и от сочетания эффекта этих препаратов с влиянием других факторов риска, в частности ВПЧ и табачного дыма. V. Morenoetal. [MorenoV.etal., 2002] проанализировали результаты 10 исследований, изучавших риск РШМ у ВПЧ-инфицированных пациенток, принимающих ОК в течение 5-9 лет.

Установлено, что риск РШМ у таких больных в 4 раза выше, чем у инфицированных ВПЧ женщин, никогда не принимавших ОК. Причем риск РШМ повышен независимо от длительности использования ОК и от времени, прошедшего после окончания применения ОК. Ассоциация длительного применения ОК с повышением риска РШМ у ВПЧ-позитивных женщин отмечена и в более позднем исследовании [SmithJ.S.etal., 2003]. Установлено, что ОК действуют как промоторы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза [DeligeorgoglouE.etal., 2003]. Данная концепция подтверждается результатами исследований E.M. deVilliers [DeVilliersE.M., 2003], показавшими, что при длительном применении ОК пациентками, инфицированными ВПЧ высоконкогенных типов, повышается 16- α -гидроксилирование эстрогенов с образованием агрессивного метаболита 16- α -ОН, участвующего в цервикальном канцерогенезе. Кроме того, многочисленные исследования *in vitro* показали, что стероидные гормоны (эстрогены и прогестерон) повышают уровень экспрессии генов E6 и E7 ВПЧ, а изучение действия ОК *in vitro* выявило их связь с увеличением частоты обнаружения ВПЧ [Аполихина И.А., 2002]. Тем не менее, другие авторы утверждают, что при тщательном скрининге среди пациенток с ВПЧ, принимающих ОК (при наблюдении в течение 10 лет после диагностики ВПЧ-инфицирования), не отмечено повышение риска развития РШМ [CastleP.E.etal., 2002].

Результаты исследования, проведенного Оксфордской Ассоциацией планирования семьи [VesseyM.etal., 2006] и анализ серии публикаций, посвя-

щенных взаимосвязи рака шейки матки с приемом оральных контрацептивов (ОК) [SmithJ.S. et al., 2003], свидетельствуют о потенциальном увеличении риска развития данного заболевания у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) в сочетании с длительным использованием КОК, а также о прямой взаимосвязи между частотой рака шейки матки и продолжительностью применения КОК.

По данным J.S. Smith и соавт., обобщивших клинические наблюдения за 12 531 женщинами с гистологически подтвержденным раком шейки матки, суммарный ОР для ВПЧ-положительных женщин составил 0,9 (95% ДИ 0,7–1,2) в случае применения КОК не более 5 лет, 1,3 (95% ДИ 1,0–1,9) и 2,5 (95% ДИ 1,6–3,9) в случае применения КОК на протяжении 5–9 лет и выше 10 соответственно [SmithJ.S. et al., 2003].

К сожалению, дизайн обобщенных работ, методы анализа и оценки поведенческих переменных величин (например, число сексуальных партнеров, использование презервативов), данные об исходном состоянии шейки матки и инфицированности ВПЧ значительно варьировали в различных исследованиях, что обусловило не только статистическую разнородность, но и сложность однозначной интерпретации итоговых данных.

В ноябре 2007 года Международное общество эпидемиологических исследований рака шейки матки (ICESOC) опубликовало результаты анализа данных о взаимосвязи рака шейки матки и использования ОК [ICESOC, 2008]. Основываясь на 24 эпидемиологических исследованиях, были проанализированы данные 35 509 здоровых женщин и 16 573 больных раком шейки матки. Установлено, что ОР рака шейки матки повышается по мере увеличения продолжительности использования ОК (при использовании $OK > 5$ лет он составлял 1,90, 95% ДИ 1,69–2,13). Риск снижается после прекращения применения ОК и через 10 лет возвращается к показателям, характерным для женщин, никогда не использовавших эти препараты.

Кроме того, в 2006 году Syrjanen и соавт. опубликовали результаты проспективного перекрестного исследования факторов риска доброкачественных заболеваний и рака шейки матки. Между 1998–2002 годами были проанализированы данные, полученные с участием 3187 женщин, разделенных на три группы – не использующие контрацепцию; не использующие гормональную контрацепцию; использующие КОК. Распространенность ВПЧ высокого риска, частота выявления изменений в PAP-мазках или при гистологическом исследовании была одинаковой во всех трех группах. Но при этом они значительно отличались по ключевым характеристикам сексуального поведения (возраст, начала половой жизни, число сексуальных партнеров, число абортов, данные анамнеза в отношении заболеваний, передающихся половым путем) [SyrjanenK. et al., 2006].

Результаты многих исследований, касающихся риска развития рака шейки матки и использования КОК, не всегда однозначны. Причинная взаимосвязь остается неокончательно изученной, а опубликованные недавно результаты заверяют, что она становится менее выраженной сразу после прекращения применения КОК и очень слабой спустя 10 лет.

Рак шейки матки чаще всего является заболеванием, ассоциированным с определенными типами ВПЧ, передающимися половым путем. Поэтому все факторы, которые могли бы повлиять на риск развития рака шейки матки через влияние на риск инфицирования и персистенцию ВПЧ, должны приниматься во внимание при проведении оценки полученных результатов. Помимо этого, пользователи КОК, вероятно, чаще подвергаются скрининговому обследованию по сравнению с остальной популяцией, что также отражается на полученных результатах.

Вышеизложенные данные являются веским доводом в пользу необходимости наблюдения женщин, длительно применяющих ОК, в группе риска по развитию РШМ.

Другие факторы развития РШМ

Процессы формирования заболеваний шейки матки заключаются в нарушении дифференцировки резервных клеток. Этапность процессов имеет строгую последовательность (эндоцервикоз – дискератоз – дисплазия – неоплазия) и обусловлена продолжающимся воздействием причинных факторов на механизмы, поддерживающие ненормальную дифференцировку резервных клеток. Среди причинных факторов развития заболеваний шейки матки выделяют:

- 1) инфекционный агент;
- 2) метаболический алкалоз цервикальной слизи;
- 3) гипофункцию яичников;
- 4) дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, усиление местного иммунитета;
- 5) нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений, нарушение микроциркуляции, стромальный склероз.

В соответствии с современными представлениями выделяют три причины возникновения рака: увеличение пула пролиферирующих клеток, ослабление противоопухолевого иммунитета, снижение способности репарации ДНК. Сочетание факторов риска может способствовать возникновению этих условий, особенно при нарушениях репродуктивной функции. Эстрогены, стимулируя деление клеток, увеличивают пул пролиферирующих клеток. Гиперэ-

строгения при раннем менархе, ановуляции, эндокринных формах бесплодия, длительном репродуктивном периоде, не закончившемся беременностью, наличии ожирения и напряженного клеточного иммунитета также увеличивает пул пролиферации клеток и создает другие условия. Гипоэстрогения у многорожавших женщин, со сравнительно коротким репродуктивным периодом, длительным воспалительным процессом гениталий и иммунодефицитным состоянием может быть связана с повышением кумулятивной вероятности прогрессии дисплазий в рак шейки матки, особенно у ВИЧ-инфицированных.

Различные гинекологические заболевания матки (лейомиома матки, эндометриодная болезнь, дисфункциональные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия, хронические воспалительные процессы матки и придатков, нейроэндокринные гинекологические синдромы) почти всегда сопровождаются морфофункциональными изменениями в одном или нескольких органах-мишениях. У больных с гистоверифицированными изменениями эндометрия в большинстве случаев определяются пролиферативные изменения в шейке матки (эктопия в различных стадиях эпидермизации, полипы, прочие доброкачественные фоновые заболевания и атипический эпителий, соответствующий дисплазиям).

Указанные поражения шейки матки обычно сопровождают ановуляторные маточные кровотечения, недостаточность лuteиновой фазы в репродуктивном периоде, кровотечения в пременопаузе, аденоатоз у женщин в менопаузе, вторичные поликистозные яичники у молодых женщин, рецидивирующие гиперпластические процессы при лейомиоме матки и аденоатозе (незэффективность гормонотерапии), гормонально-активные опухоли яичников. Наиболее часто они сочетаются с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (хроническая эстрогения) либо аденоатозом. Необходимо учитывать, что частота поражения шейки матки при гиперпластических процессах эндометрия значительно превышает этот показатель при лейомиоме матки.

Предрасполагающими причинами к возникновению пролиферативных процессов и заболеваний шейки матки могут быть:

- нарушения эстрогенгестагенового равновесия;
- перименопаузальные симптомы;
- процесс эпидермизации эктопий, эктропионов, полипов;
- воспалительные заболевания;
- последствия родовой травмы (рубцы, деформации);
- сочетанные факторы.

Добропачественные фоновые заболевания шейки матки при этом обнаруживаются кольпоскопическим методом у 79,3 % женщин, а дисплазии – у 20,7 %.

При полипах эндометрия полиповидные изменения эндоцервика встречаются в 17,3 % случаев. При вторичной аменорее различного генеза заболевания шейки матки выявляют до 85 % случаев. При этом в структуре их доминируют эндоцервикозы, хронические неспецифические цервициты, лейкоплакия, эндометриоз). Полученные данные указывают, что такие больные относятся к группе риска доброкачественных заболеваний органа и подтверждают их дисгормональную природу.

При выпадении матки, опущении стенок влагалища в связи с нарушением ряда барьерных механизмов и гомеостаза цитоморфологическими и бактериологическими методами констатирована высокая частота воспалительных изменений шейки матки, стенок влагалища. Воспаление, нарушение трофики тканей создают благоприятные условия для развития фона и предрака органа.

Это согласуется с известным мнением, что воспалительные и гиперпластические процессы в гениталиях являются универсальными факторами риска любой опухоли репродуктивной системы женщины.

Не меньшее значение в причинах рака шейки матки, имеют различная fertильность и бесплодие. Общеизвестно, что девственницы не болеют раком шейки матки. Существует миф об увеличении риска рака шейки матки у многорожавших женщин. Тем не менее, проведенный многофакторный анализ показал, что этот риск в определенной мере определяется особенностями сексуального поведения, промискуитетом женщины и/или ее партнера. Это повышает вероятность инфицирования вирусом папилломы человека и вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2).

Большинство онкологов, морфологов и акушеров-гинекологов, опираясь на многочисленные исследования, со всей определенностью утверждают, что не существует риска увеличения гинекологического рака при высокой fertильности. Наоборот, полный цикл репродукции (наличие овуляции, развитие желтого тела, наступление беременности, роды, лактация, достаточный период восстановления после них) является протекторным в профилактике гинекологического рака.

В научной литературе большое внимание уделяется изучению роли инфекционных факторов в возникновении рака шейки матки [Дильман В.М., 1994; Бехман Я.В., 1990; Рудакова Е.Б., 1996; Козаченко В.П., 2004; Манухин И.Б. и др., 2004]. При вирусной и хламидийной инфекциях за счет проникновения агентов в базальные клетки, при трихомониазе и кандидозе за счет альтерации поверхностных слоев эпителия в строме ускоряются пролиферативные процессы и подавляется дифференцировка клеток [Рудакова Е.Б. и др., 1995; Магдеева Н.И., Маркова О.М., 1995; Баткаев Э.А., Липова Е.В., 2004; Липова, Е.В., 2004]. Среди инфекционных факторов ведущей причиной рака

шейки матки считается вирус папилломы человека. За рубежом начальный скрининг пациенток заключается в обследовании на носительство вируса папилломы человека. Исследования отечественных и зарубежных специалистов подтверждают значимость инфекционного фактора тем, что частота возникновения цервикальной неоплазии возрастает с увеличением количества сексуальных партнеров [Дильман В.М., 1994; Прозоров А.С. и др., 1996; Sasagawa T. et al., 2001].

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки наиболее важной представляется роль иммунной системы [Пинегин Б.В. и др., 1997]. Изучение состояния общего и местного иммунитета позволяет проводить дифференцированное лечение, прогнозировать течение и прогрессирование заболеваний шейки матки [Чарквиани Т.Л., 1982]. В настоящее время продолжается активное изучение роли поверхностных рецепторов клеток в регуляции апоптоза. Поверхностные белки, узнаваемые антителами, получили название Fas и APO-1 (CD 95). CD 95 принадлежит к семейству факторов роста нервов и некроза опухолей и индуцирует апоптоз в клетках, несущих рецептор и чувствительных к данным сигналам. Основная функция рецептора – индукция апоптоза, хотя он может также играть определенную роль в стимуляции клеточной пролиферации. Степень экспрессии СД95 может отражать уровень апоптоза в исследуемой ткани [Абелев Г.И., 1999]. Также накапливается все больше данных об участии ICE-подобных протеаз в апоптозе. Выявлены и другие группы протеаз, участие которых в апоптозе представляется вполне вероятным. Прежде всего это ферменты, ответственные за цитолитический эффект лимфоцитов. Один из них, граэнзим В/фрагментин, входит в состав плотных цитоплазматических гранул, секреируемых цитолитическими лимфоцитами или натуральными киллерами [Кадагидзе З.Г., 1999]. Однако изучение иммунологических показателей при патологии шейки матки проводились в основном при различных вирусно-микробных цервицитах, а всесторонних современных исследований иммунного статуса больных со злокачественными опухолями шейки матки, включающих оценку субпопуляций иммунокомпетентных клеток, в литературе практически не встречается [Гренков Г.И. и др., 1980; Гамаюнова В.В. и др., 1988; Яцковская Н.Я., Городилова В.В., 1982; Петров С.В. и др., 1996; Белокриницкая Т.Е. и др., 2000; Cantarero L.A. et al., 1980].

В настоящее время онкологический аспект гинекологических заболеваний рассматривается в неразрывной связи с эндокринной функцией репродуктивной системы. Появились данные о роли функциональных гормональных нарушений в патогенезе заболеваний шейки матки. Так, по данным В.Н. Прилепской, Т.А. Фокиной (1993), частота заболеваний шейки матки у больных

нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции. По данным О.Р. Григорян, патология шейки матки выявляется у 63% женщин с сахарным диабетом (СД) I типа, у 68,6% женщин с СД II типа и у 24% женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). По данным Е.А. Межевитиновой (2006), в структуре гинекологической патологии у пациенток с СД I преобладают (90,9%) генитальные инфекции, на фоне которых у 61,1% пациенток развивается патология шейки матки, причем у 39,7% из них диагностируется лейкоплакия, которая в 18,8% случаев сочетается с СИН. Данных о распространенности патологии шейки матки у пациенток с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы, надпочечников, репродуктивной системы в современной литературе нет. Однако ввиду того, что шейка матки является гормонозависимым органом, очевидно, что частота ее патологии у данной категории больных достаточно высока.

Твердо определена роль некоторых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих непосредственное влияние на развитие патологии шейки матки. Факторы риска можно условно разделить на две группы: экзогенные, или средовые и эндогенные.

К факторам риска относятся: раннее менархе, раннее начало половой жизни, чрезмерная сексуальная активность, частая смена половых партнеров, инфекции передаваемые половым путем (ИППП), последствия перенесенной травмы шейки матки (постабортной/послеродовой), воспалительные процессы органов малого таза, особенности репродуктивного анамнеза, нарушения гормонального гомеостаза, состояние иммунного статуса женщины, влияние табакокурения, производственные вредности и др.

Многие исследователи подчеркивают, что для индукции опухолевого роста одного только инфицирования ВПЧ недостаточно и указывают на роль кофакторов в ВПЧ – зависимом канцерогенезе. Присутствуя в организме, вирусы не всегда вызывают заболевание. Установлено транзиторное и постоянное носительство ВПЧ. Постоянное носительство со временем приводит к неоплазии сначала легкой степени, затем средней и тяжелой, которая заканчивается развитием инвазивного РШМ. Немаловажным является и тот факт, что носительство ВПЧ не является пожизненным.

По данным ВОЗ (1997), при отсутствии отягощающих факторов (гормональный фон, курение, влияние факторов окружающей среды) в течение 3 лет плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50-62% наблюдений. По данным ученых Калифорнийского университета (США), у 70% молодых ВПЧ – инфицированных женщин ДНК ВПЧ перестает определяться на протяжении первых 24 мес. наблюдения. При этом скорость элиминации значительно снижается при инфицировании несколькими типами ВПЧ.

В настоящее время одной из причин нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений следует считать электрохирургические методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Частота развития после ДЭК рубцовых изменений в тканях и дискератозов шейки матки составляет 52,4-70,4% [Василевская Л.Н., 1986; Новикова М.Ю., 1995]. В процессе электрохирургического лечения и длительное время после него у пациенток сохраняется ановуляция и пролангированная по времени относительная гипоэстрогения [Магдеева Н.И. и др., 1995; Магдеева Н.И., 1998].

Основой формирования стромального склероза и нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений в тканях шейки матки ранее считалась высокая частота родов. В.М. Дильман отмечает высокую частоту рака шейки матки у многорожавших [Дильман В.М., 1994].

Раннему началу половой жизни уделяется особое внимание, так как в возрасте 14-18 лет незрелый многослойный эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных и коканцерогенных агентов [Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2001; Берштейн Л.М., 2000; Бохман Я.В., 2002; Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Тью Дж., 1998; Киселев В.И. и др., 2003; Коханевич Е.В. и др., 1997]. В ряде эпидемиологических и клинико-статистических исследований показано, что РШМ сравнительно редко поражает мусульманок и иудеек, мужья которых подвергались циркумцизии, что связывают с возможным канцерогенным действием белков смегмы. По мнению других авторов, канцерогены (белки гистон и протамин) содержатся не в смегме, а в сперме: протамин спермы в культуре тканей вызывает атипию многослойного плоского эпителия шейки матки. В некоторых исследованиях отмечается увеличение заболеваемости инвазивным РШМ у женщин с низким социально-экономическим уровнем и образовательным цензом, что связано с отсутствием половой гигиены. В других же работах такая корреляционная зависимость отсутствует [Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Тью Дж., 1998]. Имеются убедительные данные о высоком риске РШМ у курящих женщин. Отмечается связь курения с ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, допускается коканцерогенная роль содержащегося в табачном дыме никотина и котинина, обладающих способностью превращаться в канцерогенные агенты нитрозамины в присутствии специфической бактериальной инфекции. Никотин и другие компоненты дыма (3-4-бензопирен, антрацен) были найдены в цервикальной слизи активных и пассивных курильщиц. Под действием этих веществ в шейке матки уменьшается число клеток Лангерганса, являющихся важнейшей частью Т – лимфоцитарного клеточно-опосредованного иммунитета.

Фактор наследственности при РШМ особой роли не играет [Бохман Я.В., 2002; Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Тью Дж., 1998]. До настоящего времени

дискутируется вопрос о роли травмы, связанной с родами и абортами, как момента, предрасполагающего к развитию опухолей шейки матки. В возникновении предраковых состояний шейки матки некоторые исследователи придают значение родовой травме либо травме после аборта в связи с нарушениями трофики и иннервации в травмированных тканях. Так, показано, что риск развития плоскоклеточного РШМ достоверно выше у женщин, имеющих более семи родов. В других работах такая корреляция отсутствует. Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе цервикального рака значимость других инфекционных агентов как кофакторов развития СИН и РШМ дискутабельна.

Показано, что у женщин с герпесвирусной инфекцией половых органов наблюдается 2-4-кратное повышение риска последующего развития РШМ. Ряд исследователей отмечают, что вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) наряду с ВПЧ способен индуцировать плоскоклеточную карциному. Показано, что инфицирование ВПГ-2 предшествует заражению ВПЧ. Причем присутствие в биоптатах геномного материала ВПЧ и ВПГ-2 предполагает, что оба эти вируса могут являться взаимозависимыми онкогенными факторами.

Отмечена способность цитомегаловируса (ЦМВ) человека усиливать неопластическую трансформацию клеток, инфицированных ВПЧ *in vitro*, и возможность его участия в развитии цервикальных неоплазий. Предполагается, что при ВИЧ-инфекции может развиваться цервикальная неоплазия, которая прогрессирует быстрее, чем обычно. Возможно это объясняется ВИЧ – индуцированной иммуносупрессией или прямым взаимодействием двух вирусов (ВИЧ и ВПЧ).

РШМ является наиболее часто (55%) встречающейся злокачественной опухолью у ВИЧ – инфицированных женщин, за ним по частоте следуют лимфома и саркома Капоши. РШМ среди болезней-признаков СПИД занимает 6-е место по частоте. В настоящее время считается, что все больные СИН III и РШМ должны тестироваться на ВИЧ – инфекцию.

У женщин с СИН по сравнению с контрольной группой наиболее часто встречаются *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis*. По данным литературы, у 28% пациенток с перечисленными инфекциями выявляются клеточные атипии. Ассоциацию между бактериальным вагинозом и СИН можно объяснить тем, что бактерии продуцируют нитрозамины, которые при взаимодействии с ВПЧ являются кофакторами неопластической трансформации. Большинство ученых считают, что сопутствующие ВПЧ инфекции половых путей оказывают влияние на ранних стадиях развития неоплазий и не влияют на уже возникший РШМ. В то же время путем какmono- и многофакторного анализа показано, что наличие

антител ко всем инфекционным агентам, кроме ВПЧ, не связано с риском CIN и РШМ.

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки немаловажную роль играет клеточно-опосредованный иммунитет. Установлено, что иммунодефицит является обязательным компонентом любой вирусной инфекции. У больных с генитальной папилломавирусной инфекцией отмечены снижение содержания в крови лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса, подавление способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный, иммунный интерфероны и изменять гуморальные факторы местной защиты. Снижение числа Т-клеток дает основание предположить местный дефект иммунитета. Резкое снижение местного иммунитета у больных папилломавирусной инфекцией выражается в снижении уровня Ig A и Ig G в цервикальной слизи при повышенной концентрации Ig M. Нарушения системы местного иммунитета объясняют высокую частоту рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после проведенного лечения.

Глава 3. ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Традиционно, диагностика и стадирование рака шейки матки осуществляется с помощью бимануального гинекологического обследования и морфологических исследований. Изменение размеров, структуры, визуальных характеристик влагалищной части шейки матки, инфильтрация параметральной клетчатки и гистологическая верификация позволяют установить диагноз и определить стадию патологического процесса. Доступность и относительная простота постановки клинического диагноза рака шейки матки привели к сравнительно редкому использованию методов лучевой диагностики в этом разделе онкогинекологической патологии.

Эхография (ЭГ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), являясь неинвазивными методами лучевой диагностики, могут значительно облегчить оценку распространенности злокачественного процесса данной локализации, позволяя повысить точность клинического стадирования и оценить эффективность выбранного метода лечения.

Для оптимизации обследования женщин с гистологически подтвержденным раком шейки матки, необходимо решить вопрос о роли, последовательности применения и взаимозаменяемости различных методов лучевой диагностики в комплексном обследовании данной категории больных. Проведенный анализ позволит повысить эффективность клинического обследования и качественно влиять на тактику ведения больных в зависимости от полученных результатов.

Обследование женщины включает визуальный осмотр наружных половых органов, влагалища, вагалищной части шейки матки, бимануальное ректо-вагинальное исследование и цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса. При выявлении фоновой патологии шейки матки дополнительно проводится кольпоскопия, а при необходимости - биопсия всех подозрительных участков шейки матки. Выскабливание цервикального канала дополняет ряд диагностических мероприятий, которые позволяют своевременно диагностировать дисплазию, преинвазивный и микроинвазивный РШМ. Наиболее полную морфологическую картину изменений дает гистологическое исследование серийно-ступенчатых срезов послеоперационных препаратов после расширенной ножевой биопсии, конусовидной экцизии или ампутации шейки матки. При инвазивном РШМ после гистологической

верификации диагноза последующие диагностические мероприятия направлены на установление степени распространенности опухоли и стадирование заболевания.

В настоящее время РШМ является единственным из злокачественных заболеваний органов репродукции у женщин, которое стадируется только клинически. Стадирование базируется на клинических критериях Международной Федерации Гинекологов и Акушеров (FIGO), которые включают данные физикального обследования, кольпоскопии, биопсии образования, лучевых методов (рентгенография, внутривенная урография) и эндоскопических исследований (гистероскопия, цистоскопия, ректороманоскопия). В настоящее время возможности комплексной диагностики расширились благодаря внедрению новых медицинских технологий (эхография, магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ)). Новым методом, применяемым в диагностике РШМ, является трехмерная сонография. При использовании цветового или энергетического допплеровского картирования может быть оценен кровоток в опухоли, при этом, в отличие от двухмерной допплеровской сонографии, оценивается васкуляризация всей опухоли. Трехмерная сонография с допплерографией может служить для оценки эффективности химиолучевого лечения РШМ, исключая необходимость использования МРТ [Yaman C, Fridrik V, 2005].

Анамнез

Обследование больной начинают с анамнеза. При этом, для выявления ранних форм рака необходим активный расспрос пациентки. Важное значение имеют факторы, предрасполагающие к развитию заболевания: отягощенная наследственность, раннее начало половой жизни (до 18 лет), ранние роды (до 20 лет), травмы в родах, частая смена половых партнеров, перенесенные в прошлом заболевания. При выяснении анамнеза необходимо обратить внимание на нарушения менструальной и репродуктивной функций, изменения в работе кишечника и мочевого пузыря, возраст больной, семейное положение, образ жизни.

Влагалищное исследование

Помимо тщательно собранного анамнеза с целью выявления симптомов рака, подразумевается обязательный осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах, влагалищное и влагалищно-прямокишечное исследование, позволяющее определить характер изменений слизистой оболочки шейки матки,

плотность и гипотрофию или гипертрофию влагалищной и надвлагалищной ее части. В дополнение к этим методам клинической диагностики для распознавания рака шейки матки в начальной стадии его развития применяются вспомогательные пробы.

Влагалищное исследование проводят с помощью зеркала Симса и подъемника. При этом представляется возможным оценить состояние шейки, сводов, стенок влагалища. Визуально определяемые изменения шейки матки при раке обнаруживают у 92-96% больных.

Для меньшей травматизации опухоли А.И. Серебров (1962) рекомендует влагалищное исследование производить одним указательным пальцем. В начальных стадиях рака удается прощупать инфильтрацию (затвердение) без четких границ, ригидность шейки матки. В поздних стадиях определяется форма опухоли (экзофитная, эндофитная, смешанная, язвенная), подвижность матки, состояние придатков, стенок влагалища, околосимметричной клетчатки и области близлежащих органов (прямой кишечник и мочевого пузыря). Одно бимануальное исследование, по наблюдениям А.И. Сереброва (1962), дает 58,3% неправильных диагнозов.

При клинически выраженным раке, экзофитным и смешанном росте опухоли, установить диагноз не вызывает трудности. Шейка представляется деформированной, бугристой, легко кровоточащей опухолью или кратерообразной язвой с некротическими налетами, нередко переходящими на своды. При эндофитном росте опухоли или ее локализации в цервикальном канале изменения слизистой влагалищной порции шейки матки могут быть незначительными.

Двуручное гинекологическое исследование дает возможность определить консистенцию шейки, состояние ее надвлагалищной части, размеры и положение матки, состояние придатков. Важным в установлении стадии заболевания является ректовагинальное исследование, позволяющее выявить наличие инфильтратов в параметральной клетчатке, уплотнений у стенки малого таза.

В тех случаях, когда шейка матки на ощупь представляется неизмененной, влагалищное бимануальное исследование должно дополняться осмотром зеркалами. Это позволяет определить вид опухоли. Экзофитная опухоль имеет вид цветной капусты, покрыта темными корками (участки распада) и даже при легком прикосновении кровоточит. Шейка матки при эндофитных формах опухоли плотная, набухшая, слизистая оболочка темно-багрового цвета с сетью мелких, легко кровоточащих сосудов. При распаде опухоли образуются язвы.

Исследование зеркалами особую ценность представляет в ранних стадиях заболевания; при этом можно видеть эрозии, узловатые и папиллярные разрастания (Рис.10).

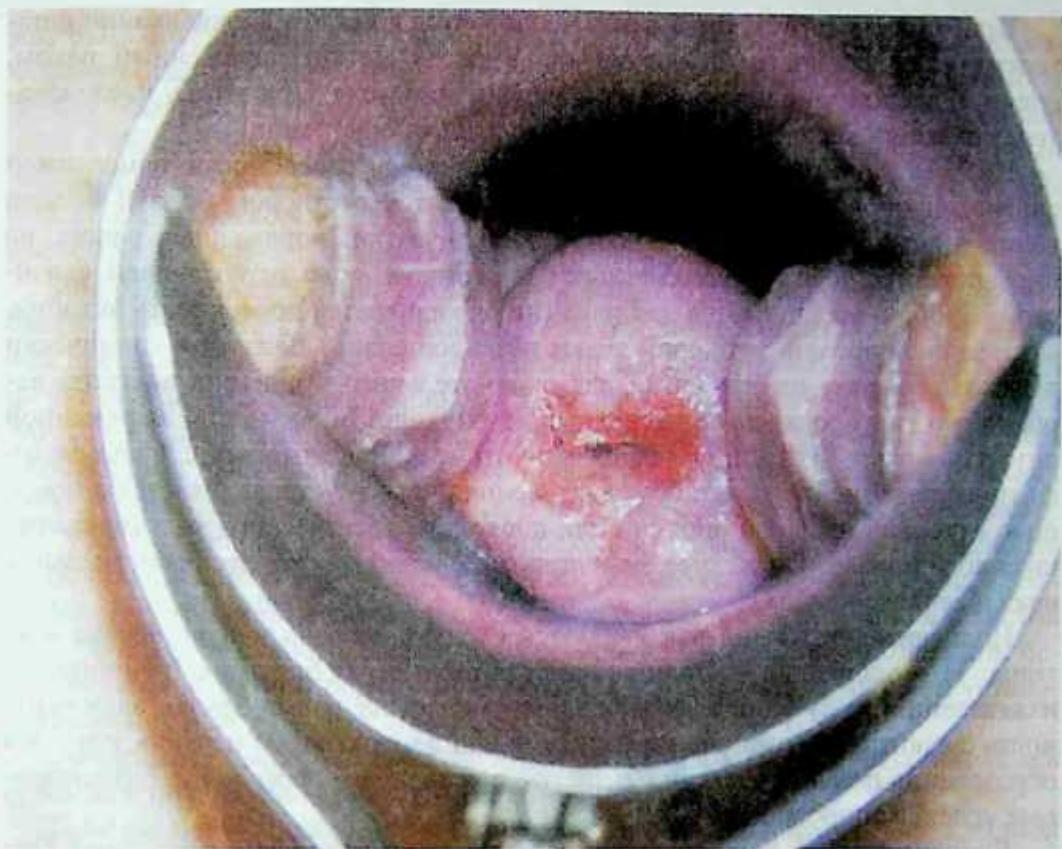


Рис. 10. Рак шейки матки при осмотре в зеркалах.

Ректальное исследование позволяет определить состояние крестцово-маточных связок, степень вовлечения в опухолевый процесс прямой кишки (инфилtrация стенок, фиксация кишки и опухоли).

Среди большого числа диагностических проб (проба Хробака, Шабадаша, прием Сиредея) наибольшее признание получила проба Шиллера (1928). Она заключается в прикладывании ватного тампона, смоченного в люголевом растворе, к шейке матки. При этом нормальный эпителий слизистой окрашивается в темно-бурый цвет, а эрозии, лейкоплакии, гиперкератоз, карциноматозный эпителий не воспринимают окраски и выглядят бледными пятнами с четкими границами на темно-коричневом фоне. Пробу Шиллера целесообразно производить перед биопсией, а биопсию брать из под негативных участков.

Проба на «эластичность ткани» заключается в легком надавливании шпателем на поверхность шейки матки. Участок матки, пораженный раком, очень медленно заполняет след от вдавления шпателя. При этом у исследователя создается впечатление об упругости и плотности ткани.

Цветная диагностическая проба основана на способности измененной слизистой оболочки шейки матки окрашиваться раствором йода и йодида калия в темно-бурый цвет. Участки шейки матки, пораженные раком, не окрашиваются и выглядят светлыми на темном фоне окружающей слизистой. Проба не специфична для рака (не окрашивается поверхность эктопии, заживающей эрозии, рубцовой ткани и лейкоплакии). Даже при клинически выраженным раке шейки матки для окончательного уточнения диагноза необходимо гистологическое исследование опухоли. Биопсия при выраженной опухоли может быть произведена конхотомом. В некоторых случаях эндофитного рака шейки матки без изъязвления диагноз устанавливается с помощью глубокой ножевой биопсии или после диагностического выскабливания шеечного канала. Последнее мероприятие служит также для распознавания рака шеечного канала.

Подозрительными на рак являются следующие кольпоскопические картины: 1) лейкоплакия – утолщенная белая или серая бляшка с трещинами и изъязвлениями; 2) основа лейкоплакии – мелкососочковая беловатая поверхность с извитыми атипичными сосудами в виде запятых; 3) мозайка, или зона образования полей – участки слизистой с усиленным ороговением, разделенные красными прожилками.

Биопсия во всех случаях является решающим методом диагностики. Она позволяет не только выявить гистологическое строение опухоли, но и определить степень злокачественности процесса, инфицированности опухоли, реакцию окружающих здоровых тканей. Повторные биопсии во время лучевой терапии позволяют определить эффективность метода. В случаях, подозрительных на рак, взятый при биопсии кусочек опухоли должен содержать и здоровую ткань (для определения инфильтрации). В клинически явных случаях исследование проводится с целью определения гистологической структуры опухоли, поэтому достаточно брать конхотомом кусочек опухоли без здоровых тканей.

Кольпоскопическое исследование

Макроскопическое изучение шейки матки в зеркалах не позволяет в достаточной мере оценить степень и тяжесть заболевания, характер и объем поражения, а иногда и вообще диагностировать его. Это обстоятельство мо-

жет быть обусловлено наличием дисплазии, сочетающейся с визуально неизмененной шейкой матки. В связи с тем, что микроскопические изменения в органе обычно опережают клинические проявления заболевания, решающая роль в диагностике отводится комплексному методу исследования, который включает в себя мазок на онкоцитологию с поверхности шейки матки (ПАП-мазок) и кольпоскопию. При необходимости обследование дополняется биопсией шейки матки с последующим гистологическим исследованием ткани.

Для ранней диагностики рака и предраковых состояний очень ценным исследованием является кольпоскопия. Кольпоскопическое исследование, впервые предложенное в 1924 г. Н. Hinselmann, заключается в осмотре слизистой шейки матки с помощью бинокулярной лупы, оснащенной осветительной системой и цветными фильтрами. Сконструированная Н. Hinselmann оптическая система позволяет рассмотреть пораженный участок женских половых органов при увеличении в 10-15 раз. В настоящее время имеются кольпоскопы, увеличивающие в 200 раз. Кольпоскопию целесообразнее производить до бимануального и других исследований, вызывающих кровотечение. Кольпоскопия позволяет различать нормальную слизистую и эктопию слизистой оболочки цервикального канала, зону превращения, основу лейкоплакии, истинную лейкоплакию, образование полей. Кольпоскопия позволяет установить правильный диагноз в 70-80% случаев [Schmitt, 1959].

Совершенствование и развитие аппаратов и кольпоскопической техники привели к появлению множества ее разновидностей:

Простая кольпоскопия – изучение с помощью кольпоскопа влагалищной части шейки матки;

Расширенная кольпоскопия, связанная с использованием 3-5%-ного раствора уксусной кислоты, а также раствора Люголя.

Аппликация на шейку матки 3-5% раствора уксусной кислоты позволяет оценить состояние терминальной сосудистой сети, питающей эпителий шейки матки. В норме сосудистая сеть представлена разнокалиберными, постепенно ветвящимися сосудами в виде щёточек, метёлок, кустиков. После обработки уксусной кислотой нормальные сосуды сокращены. Атипия сосудов проявляется хаотическим расположением неанастомозирующих сосудов причудливой формы. Они сильно извитые, имеют штапорообразную или шпилькообразную форму и т.д. (возникают в результате бурного роста эпителия, вследствие задержки развития сосудистой сети), при обработке уксусной кислотой сокращения атипических сосудов не происходит. Сосудистую атипию считают гораздо более подозрительным признаком малигнизации, чем участки ороговевшего эпителия. Злокачественные процессы часто сопровождаются пролиферацией кровеносных сосудов и изменениями их структуры.

Широко используют пробу Шиллера (обработка шейки матки 2–3% раствором Люголя с глицерином). Данная проба основана на способности зрелых клеток многослойного плоского эпителия, богатых гликогеном, окрашиваться в тёмно-коричневый цвет. Нередко только с помощью этой пробы можно выявить патологически изменённый эпителий в виде йод-негативных участков. Правильно оцененная кольпоскопическая картина позволяет выявить зону поражения и выполнить прицельную биопсию из подозрительного участка для последующего гистологического исследования.

Различают простую, или обзорную, и расширенную кольпоскопию. Расширенная кольпоскопия проводится с нанесением на шейку матки 3% раствора уксусной кислоты и последующим кольпоскопическим исследованием. К расширенной кольпоскопии относится изучение слизистой оболочки шейки матки через цветные (зеленые и желтые) фильтры, а также осмотр при воздействии ультразвука для выявления более четких контуров кровеносных сосудов. Прицельная, или конусовидная, биопсия с выскабливанием слизистой оболочки канала шейки матки. Производится с наиболее измененного участка шейки матки. Флюоресцентная кольпоцервикоскопия – гистохимический метод исследования тканей с применением УФ-освещения. Нормальная слизистая оболочка влагалищной части шейки матки характеризуется темносиреневым, синим и фиолетовым свечением. Очаги внутриэпителиального и начального инвазивного рака отличаются ярко-желтым свечением. При выраженным раке с некрозом и кровоизлияниями флюоресценция отсутствует.

Кольпоскопическое исследование является первым звеном в цепи уточняющей диагностики патологических изменений на шейки матки. С помощью этого метода устанавливается участок для последующей биопсии, а также площадь имеющихся изменений. В зависимости от характера патологического очага плоского эпителия большинство отечественных онкогинекологов различают простой атипический и высокоатипический эпителий. Первому типу эпителия соответствуют клинические картины немых йоднегативных участков, тонкой лейкоплакии, простой основы лейкоплакии и плоских полей. Второму типу – глыбчатая лейкоплакия, папиллярная основа лейкоплакии, атипическая зона превращения, выпуклые поля, папиллома.

Помимо характеристики степени атипии плоского эпителия кольпоскопия подразумевает определение атипии сосудов. Частота нахождения атипических сосудов варьирует в зависимости от характера процесса и глубины инвазии опухоли: *cr in situ* – 0,92%, микронизавивный рак – 1,62%, инвазивный рак – 10,87%, при глубине инвазии от 3 до 5 мм – в 73–100%.

Использование свечения окрашенных флюорохромом тканей при кольпомикроскопии позволяет фактически осуществить прижизненное гистохимическое исследование эпителия шейки матки.

При локализации опухоли в переходной зоне и распространением на цервикальный канал важное значение приобретает эндоскопическое изучение цервикального канала с морфологическим исследованием эндоцервикса. Информативность цервикоскопии повысилась с использованием оптической аппаратуры с высокой разрежающей способностью, в том числе – волоконной оптикой. Микрокольпогистероскопия позволяет в 86-89% случаях установить распространение опухоли в цервикальный канал.

Кольпоскопические картины влагалищной части шейки матки очень разнообразны. Для понимания сущности патологического процесса их делят на две большие группы: доброкачественные (чаще всего встречаются при фоновых процессах) и атипичные (характерны для предрака и рака).

1. Доброкачественные кольпоскопические картины:

- эктопия – расположение цилиндрического эпителия на влагалищной части шейки матки;
- зона трансформации – участок слизистой шейки матки, где цилиндрический эпителий замещается многослойным плоским. Здесь можно обнаружить выводные протоки желез или ретенционные кисты;
- истинная эрозия – участок слизистой, лишенный эпителиального покрова;
- воспалительный процесс – рыхлость, отечность, гиперемия слизистой, сосуды с нормальной архитектоникой и выраженной реакцией на уксусную пробу;
- атрофия слизистой – состояние, связанное с возрастными изменениями. Эпителий атрофичный, истончен, поверхность его сухая, блестящая, под ним много мелкоточечных кровоизлияний;
- субэпителиальный эндометриоз – под эпителием определяются темно-фиолетовые образования различной формы и величины с гладким рельефом, перед месячными продуцирующие темно-красные выделения.

2. Атипические кольпоскопические картины:

- лейкоплакия – белое пятно с перламутровым оттенком, несколько возвышающееся над окружающей слизистой, с гладким или мелкозернистым рельефом;
- пунктуация, мозаика – это патологические изменения слизистой влагалищной части шейки матки, обусловленные нарушением процесса эпидермизации. Эти изменения эпителиального покрова выявляются только при кольпоскопическом исследовании;
- атипичные сосуды – сосуды, расположенные хаотично, причудливой формы (в виде штрихов, точек, запятых), неанастомозирующие между собой в отличие от нормальных и не исчезающие после обработки уксусной кислотой.



А. С рождения до полового созревания. Исходная переходная зона имеется у девочек с рождения. Она расположена у наружного маточного зева или вблизи от него.

Б. С менархе до раннего детородного возраста. К наступлению полового созревания, когда яичники начинают секретировать эстрогены, шейка матки увеличивается, цилиндрический эпителий канала шейки матки и исходная переходная зона становятся видны на эктоцервиксе.

В. В 30-40 лет. Под влиянием эстрогенов происходит нормальный процесс созревания эпителия, называемый плоскоклеточной метаплазией. На эктоцервиксе видны исходная и новая переходные зоны.

Г. В пременопаузе. По мере старения и снижения секреции эстрогенов в пременопаузе шейка матки уменьшается. Цилиндрический эпителий и зона превращения смещаются с эктоцервика в канал шейки матки.

Д. В постменопаузе. В отсутствие эстрогенной стимуляции исходная переходная зона все еще видна на эктоцервиксе при осмотре на зеркалах, однако новая переходная зона и та или иная часть метапластического эпителия зоны трансформации смещены в канал шейки матки.

Рис. II. Процесс плоскоклеточной метаплазии [Sellors J.W., Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. Lyon, France, IARCPress, 2002].

Решающее значение в постановке окончательного диагноза принадлежит гистологическому методу исследования биопсийного материала, полученного под кольпоскопическим контролем. Это, как правило, заключительный этап в комплексной диагностике патологических состояний шейки матки. В данной связи необходимо отметить уверенную гистологическую диагностику рака и часто наблюдаемые трудности в распознавании эпителиальных дисплазий, особенно их начальных форм, а также невозможность многократного применения данного метода диагностики при обследовании одной и той же пациентки.

Биопсия

Особую роль играет гистологическое исследование, для которого используются точечная биопсия, диагностическое выскабливание канала и эксцизионная биопсия шейки матки. В гинекологии первые упоминания о биопсии шейки матки относят к 1815 г. (J. Lisfranc). В связи с развитием новых технологий и лучшего понимания роли ВПЧ в генезе рака, а также получения новых данных многочисленных крупных скрининговых исследований в последние годы происходит пересмотр приоритетности различных методов обследования, лечения и тактики ведения женщин с патологией шейки матки в целом.

Вторым после кольпоскопии методом уточняющей диагностики изменений на шейке матки является получение материала для гистологического исследования, т.е. установления морфологического диагноза. Особенности морфологической характеристики ранних форм рака шейки матки делают необходимым получение кусочка, в котором есть эпителий с подлежащей тканью. Осуществление этого возможно лишь с помощью прицельной биопсии, выполненной скальпелем на границе патологического и неизмененного участка. Такой способ сопровождается минимальной травматизацией тканей во время биопсии, что позволяет достоверно охарактеризовать патологический процесс.

Недопустимо так же установление диагноза начального рака шейки матки только по результатам биопсии без обследования цервикального канала. В случаях, когда при кольпоскопии зону патологического очага выявить не удается, а имеется цитологическое подтверждение (или подозрение) злокачественного процесса, следует прибегать к конизации шейки матки. Более того, ряд исследователей считают, что диагноз микроинвазивной карциномы может быть установлен только на основании широкой биопсии с удалением всего патологического очага с последующим ступенчатым исследованием конуса шейки матки.

Биопсия под контролем кольпоскопии во многих странах является стандартной процедурой обследования, однако показано, что ошибка в диагностике CIN 2–3-й степени при использовании точечной биопсии составляет 18–55%.

Показаниями к проведению биопсии шейки матки являются:

- выраженные аномальные кольпоскопические картины;
- аномальные картины при положительном ВПЧ-тесте на высокоонкогенные типы вируса;
- аномальная цитограмма;
- экзофитные кондиломы.

Используют техники прицельной, пункционной, круговой и эксцизионной биопсий.

При прицельной биопсии (punch biopsy) материал берут из наиболее подозрительного участка шейки матки после расширенной кольпоскопии с помощью разных инструментов. При пункционной биопсии материал для гистологического исследования берут с помощью толстой иглы. Круговая биопсия представляет собой циркуляторное удаление ткани шейки матки в области наружного зева с захватом цервикального канала в пределах 1–1,5 см. Эксцизионная биопсия является разновидностью круговой биопсии, при этом иссечение проводят в пределах непораженного эпителия эндоцервика (если не наблюдается перехода процесса на своды влагалища).

В практической работе наиболее широко применяется прицельная (точечная) биопсия шейки матки, которая является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний шейки матки. Выделяют различные методики биопсии шейки матки: щипцовую, ножевую, электропетлевую. Применение щипцовой биопсии с использованием отечественных конхотомов нежелательно, так как они значительно деформируют ткани и не всегда позволяют адекватно взять подлежащую строму. Электропетлевая биопсия коагулирует и повреждает ткани, что значительно осложняет последующее гистологическое исследование.

Использование ножевой биопсии в широкой практике ограничено, так как требует стационарных условий и может приводить к последующей деформации шейки матки, что впоследствии негативно отражается на течении беременности и родов. Кроме того, одним из осложнений ножевой биопсии является кровотечение.

Чувствительность точечной биопсии для точной диагностики CIN высокой степени не является 100-процентной и зависит от ряда факторов. Показано, что чувствительность прицельной биопсии при заборе биологического материала из 3–4 квадрантов при CIN 2 составляет 81,3%, а при взятии биоптата из 0–2 квадрантов (0 квадрант – свод влагалища) – 49%. А по данным

A. Jordan (2006), чувствительность прицельной биопсии при взятии одного биоптата составляет 70%, двух биоптатов – 80%, трех – 90–100%. При случайной биопсии из разных квадрантов шейки матки без кольпоскопических признаков патологии в 25,3–42,9% случаев была обнаружена CIN 2. Недооценка тяжести процесса при сравнении данных прицельной биопсии и последующей петлевой электроэксцизии (ПЭЭ) достигает 20–50%.

Петлевая электроэксцизия – это иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала. Данная процедура используется не только для диагностики, но и для лечения цервикальных поражений. В иностранной литературе ПЭЭ называется двумя терминами: LEEP (loop electrosurgical excision procedure) и LLETZ (large loop excision of transformation zone).

Использование петлевой электроэксцизии позволяет получить биологический материал без значительной деструкции тканей, что очень важно для дальнейшего гистологического исследования, сохранить архитектонику шейки матки и тем самым избежать последующей деформации, а также обеспечивает хороший гемостаз и высокий терапевтический эффект. Минимальная операционная и послеоперационная боль за счет коагуляции нервных окончаний в ране является еще одним плюсом ПЭЭ. По данным I.B. Addis (2007), эффективность ПЭЭ совпадает с эффективностью криотерапии и лазерного лечения, однако достоинства ПЭЭ – получение материала для гистологического исследования и постановка более точного диагноза.

Осложнениями ПЭЭ являются неэффективное удаление пораженной ткани и дальнейшее рецидивирование процесса (от 2 до 10%), невынашивание беременности, преждевременные роды, стеноз цервикального канала, приводящий впоследствии к бесплодию. Однако это подтверждается не всеми исследованиями и зависит, вероятно, от техники эксцизии, прибора, применяемых режимов и объема полученного материала.

Кюретаж цервикального канала проводится при пролонгировании аномального эпителия в канал и при получении аномальных результатов цитологического исследования материала из цервикального канала. Однако диагностическая эффективность кюретажа для диагностики предрака, особенно adenокарциномы, колеблется от 50 до 90%.

Гистологические типы рака шейки матки

По данным различных авторов, степень дифференцировки различных гистологических форм РШМ не оказывает важного влияния на прогноз заболевания, однако прослеживается определенная зависимость степени пролифе-

ративной активности от стадии опухолевого процесса [Лактионов К.П., Зотиков А.И., 2001]. Влияние возраста прослеживается при сравнительном анализе особенностей клинического течения РШМ: так, у больных РШМ старше 35 лет, как правило, имеется более распространенная форма заболевания, а у женщин моложе 35 лет, более часто наблюдается лимфогенное метастазирование [Бахидзе Е.В. и др., 1996; LookK.Y., 1998; WolfJ.K. et al., 1996].

В шейке матки развиваются различные по происхождению и морфологии опухоли. Разнообразие гистологических форм РШМ связано с различными источниками их происхождения: многослойным плоским (эктодервикс), призматическим эпителием и его резервными клетками (эндоцервикс), а также эпителием гартнерова хода [Косникова А.Г. и др., 1998; EricksonB., GillinM.T., 1997].

Диагноз РШМ основывается на гистопатологических данных. Гистологическая структура опухоли – один из наиболее важных критериев при выборе плана лечения и для прогноза заболевания. Среди злокачественных опухолей шейки матки преобладает плоскоклеточный рак (68-70%), по степени дифференцировки клеток приблизительно в 14% случаев выявляется высокодифференцированный плоскоклеточный рак, в 58,4% – умеренно дифференцированный и в 27,5% – низкодифференцированный. Среди плоскоклеточных метаплазий некоторые исследователи выделяют два гистогенетических типа: истинный и метапластический плоскоклеточный рак. Обнаружено, что истинный плоскоклеточный рак преобладает у женщин детородного возраста, а метапластический тип чаще встречается в пре- и постменопаузальном периодах. В эндоцервиксе относительно часто выявляют аденоактиному – 15–20%. Редкие формы РШМ (светлоклеточную, мукоэпидермоидную, мелкоклеточную и т.д.) выявляют у 1–1,5% пациенток [Лактионов К.П., Зотиков А.И., 2001; HiraiY. et al., 1998; KashimuraM., 1997].

Аденокарциноме шейки матки в отличие от плоскоклеточного рака в отечественной литературе уделяется незаслуженно малое внимание. Между тем, внимание зарубежных исследователей за последние годы сосредоточено главным образом на аденоидных формах цервикального рака. Связано это не только с резким увеличением числа аденоактином (с 5 до 20%) в группе злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки, но и с многообразием гистологических форм, клинико-морфологические особенности которых изучены явно недостаточно [Франк Г.А. и др., 1999; KochelK.G. et al., 1995; HelbergD. Etal., 1999; DirhT.A., 2001]. Кроме того, из-за преимущественной исходной локализации в цервикальном канале аденоидный рак выявляется зачастую на более поздних стадиях, чем плоскоклеточный. В ряде случаев возникают определенные трудности в морфологической дифференциальной

диагностике с аденокарциномой тела матки, распространяющейся на цервикальный канал, метастатическим поражением и прорастанием из других органов, что имеет решающее значение для выбора лечебной тактики [BaridP.J. et al., 1998; Matias-GuiuX, LermaE., PratJ., 1997; ZhengT. et al., 1996].

По данным большинства авторов, аденокарцинома шейки матки чаще встречается у старшей возрастной группы женщин и имеет худший прогноз по сравнению с плоскоклеточным раком [Бахидзе Е.В. и соавт., 1996]. В.П. Козаченко отметил четкую корреляцию между возрастом больных и топографией преинвазивного рака: эндоцервикальная локализация чаще отмечается у женщин старше 45 лет. В последние годы в США, по данным ракового регистра, отмечается увеличение числа случаев цервикальной аденокарциномы среди молодых женщин, что связывают с применением оральных контрацептивов и курением. Влияние возраста прослеживается и при сравнительном анализе особенностей клинического течения РШМ. Так, у больных РШМ старше 35 лет к моменту постановки диагноза имеется, как правило, более распространенная стадия заболевания. Вместе с тем у больных РШМ внутри одной стадии, установленной до операции, более частое лимфогенное метастазирование отмечается у женщин моложе 35 лет.

Недостаточно отработана также гистологическая классификация аденокарциномы шейки матки.

Большое разнообразие вариантов гистологического строения аденогенного РШМ обусловлено, по-видимому, способностью базальных мультипотентных клеток цервикальных желез к разнонаправленной дифференцировке. Это подтверждается результатами имmunогистохимического исследования с цитокератинами разной молекулярной массы, так как во многих наблюдениях аденокарциномы эпителиальные элементы железистых структур несут в себе характеристики как железистого, так и плоского эпителия [WendlerD. Etal., 2001]. По данным разных авторов, наблюдается высокая пролиферативная активность клеток разных типов аденокарциномы, что подтверждается высокими значениями PCNA в большей части наблюдений и косвенно свидетельствует о биологической агрессивности новообразования. Дополнительным подтверждением этого в группе малодифференцированных форм аденогенного РШМ является положительная реакция с антителами к циклину D1 [KochelK.G. et al., 1995].

Между тем, внимание зарубежных исследователей за последние годы сосредоточено главным образом на аденогенных формах цервикального рака. Связано это не только с резким увеличением числа аденокарцином (с 5 до 20%) в группе злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки, но и с многообразием гистологических форм, клинико-морфологические особен-

ности которых изучены явно недостаточно. При этом следует учитывать, что из-за трудностей в диагностике аденокарцинома выявляется, как правило, в более поздних стадиях. Железисто-плоскоклеточный РШМ обладает более высокой, чем плоскоклеточный рак и аденокарцинома, потенцией к лимфогенному метастазированию. Реже наблюдаются смешанные формы [Франк Г.А. и соавт., 1999]. По данным различных авторов, степень дифференцировки различных гистологических форм РШМ не оказывает важного влияния на прогноз заболевания, однако прослеживается определенная зависимость степени пролиферативной активности от стадии опухолевого процесса [Лактионов К.П., Зотиков А.И., 2001]. Влияние возраста прослеживается при сравнительном анализе особенностей клинического течения РШМ: так, у больных РШМ старше 35 лет, как правило, имеется более распространенная форма заболевания, а у женщин моложе 35 лет, более часто наблюдается лимфогенное метастазирование [Бахидзе Е.В. и соавт., 1996].

Чрезвычайно интересным нам представляется установленное различие экспрессии РЭА в отдельных вариантах аденокарциномы. Постоянная положительная реакция в случаях аденоплоскоклеточного рака и эндометриоидной аденокарциномы и низкий процент встречаемости при других вариантах помогают провести дифференциальную диагностику разных типов аденогенного РШМ, а вряде случаев подтвердить первичную множественность процесса при локализации опухоли в цервикальном канале и эндометрии [Helberg D. Etal., 1999; DirhT.A., 2001].

Железисто-плоскоклеточный РШМ содержит элементы плоскоклеточного и железногого строения и составляет 8-10% опухолей шейки матки. Считается, что эта форма опухоли обладает более высокой, чем плоскоклеточный рак и аденокарцинома, потенцией к лимфогенному метастазированию [Бахидзе Е.В. и др., 1996; ChaoC. et al., 1998].

Другие формы эпителиальных опухолей шейки матки встречаются крайне редко: эндометриоидная, светлоклеточная, мезонефройдная аденокарцинома и несколько типов мелкоклеточных опухолей (включая нейроэндокринные). Последние три типа опухолей обладают высокой склонностью к гематогенному метастазированию и ассоциируются с крайне неблагоприятным прогнозом [Франк Г.А. и др., 1999; Лактионов К.П., Зотиков А.И., 2001]. Основной для различных гистологических типов РШМ считается классификация R.H. Joing и R.E. Scully. Интересно, что в классификации ВОЗ (1981) мезонефральная и светлоклеточная аденокарциномы объединены и считаются одним гистологическим вариантом. Однако ряд исследователей полагают, что эти опухоли имеют различный гистогенез, так как в части случаев мезонефральной карциномы авторам удалось проследить фоновые изменения в

виде незаращенных остатков мезонефроса [Франк Г.А. и др., 1999]. Кроме того, такие варианты, как кишечная, стекловидноклеточная, аденоидная базальная, серозная аденокарциномы, злокачественная аденома, в классификации ВОЗ не выделяются. Между тем не только гистологическая структура, но и прогноз этих опухолей различен [FerraziniC. Etal., 2000]. Также определенные трудности представляет гистологическая дифференциальная диагностика резервно-клеточной дисплазии и ср. *insitu* цервикального канала [Прилепская В.Н. и др., 1998; Albores-SaavedraJ. et al., 1997; DemanesD.J. et al., 1999].

Аденокарцинома шейки матки

По данным разных авторов, аденокарцинома шейки матки (АКШМ) составляет 8-26% случаев РШМ. Считается, что АКШМ имеет более неблагоприятный прогноз, чем плоскоклеточный РШМ. Кроме того, АКШМ реже выявляют на ранних стадиях, поскольку опухоль часто локализуется в цервикальном канале и не визуализируется при гинекологическом осмотре [Бохман Я.В., 2002; LeminenA.etal., 1990; VesterinenE.etal., 1989].

РШМ в большинстве случаев возникает в зоне трансформации. Резервные клетки зоны трансформации могут дифференцироваться в многослойный плоский, цилиндрический или патологически измененный (дисплазия разной степени тяжести, интразипителиальный РШМ) эпителий.

Основной причиной РШМ является инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека. При АКШМ вирус папилломы человека типа 18 обнаруживают более чем у 50% больных.

АКШМ обычно развивается в цервикальном канале. Опухоль часто распространяется на тело матки без поражения энтоцервикса. Считают, что АКШМ развивается из резервных клеток, находящихся под цилиндрическим эпителием, выстилающим цервикальный канал и ложные железы шейки матки. В норме ложные железы разветвлены и могут проникать глубоко в мышечный слой шейки матки. Эта анатомическая особенность затрудняет дифференциальную диагностику между АКШМ *in situ* и инвазивной АКШМ.

Цитологическая диагностика АКШМ более сложна и менее точна, чем плоскоклеточного РШМ. Гинекологическое исследование, кольпоскопия и цитологическое исследование обычно недостаточны, поскольку опухоль чаще локализуется в цервикальном канале. Определенные трудности существуют при дифференциальной диагностике клеток аденокарциномы и цилиндрического эпителия при цитологическом исследовании.

При эндофитной форме анатомического роста АКШМ может достигать больших размеров, но клинически никак не проявляться. В связи с этим для

выявления и оценки распространенности опухоли необходимы ряд исследований. По мнению некоторых авторов, полноценное стадирование возможно только при лапаротомии.

Морфологически при АКШМ *insitu* эпителиальный пласт представлен опухолевыми клетками. Опухоль распространяется по поверхности слизистой эндоцервика без прорастания базальной мембранны, инфильтрации и десмопластической реакции подлежащей стромы, характерных для инвазивного рака. АКШМ *insitu* четко отграничена от соседних нормальных желез и непораженного эпителия самой железы. Морфологическая картина АКШМ *insitu* чрезвычайно разнообразна. В некоторых случаях отмечаются небольшое количество муцина, более выраженная клеточная стратификация, повышенная плотность клеточных элементов эпителиальной выстилки и нарушение полярности. Характерны также увеличение размеров ядер, плеоморфизм и гиперхромазия. Описаны эндоцервикальный, кишечный и эндометриоидный типы АКШМ *insitu*.

При начальных формах АКШМ клинические симптомы отсутствуют или слабо выражены. Клинические симптомы, а именно классическая триада (бели, кровотечение и боль), чаще всего наблюдаются при распространенных формах АКШМ. Одним из основных симптомов АКШМ являются кровянистые выделения из половых путей. В репродуктивном возрасте они носят характер межменструальных ациклических кровянистых выделений. В пре-менопаузе могут наблюдаться ациклические длительные кровянистые выделения. В постменопаузе кровянистые выделения из половых путей разной интенсивности наблюдаются у большинства больных. Однако АКШМ даже при большом распространении не всегда проявляется кровянистыми выделениями. Кровотечения могут появляться вследствие механической травмы (спринцевание, твердый стул, гинекологический осмотр, половой акт и т. д.).

АКШМ может проявляться также белями. Они могут быть водянистыми, слизисто-гнойными, сукровичными. При отторжении некротизированных участков опухоли вскрываются лимфатические сосуды, что приводит к появлению водянистых или окрашенных кровью выделений.

Следующим клиническим проявлением АКШМ является боль, которая указывает на вовлечение в опухолевый процесс нервных стволов и сплетений таза. Локализация и характер боли различны. Чаще всего больные жалуются на боль в пояснице, внизу живота, в области крестца и прямой кишки. При инфильтрации стенок таза и поражении регионарных лимфатических узлов возникает боль в пояснице или внизу живота с иррадиацией в нижние конечности. Гидронефроз и уремия указывают на обширную опухолевую инфильтрацию параметриев и обструкцию мочеточников. При прорастании стенки

мочевого пузыря или прямой кишки возникают дизурия, запоры, примесь крови в моче и кале, свищи. Отеки нижних конечностей указывают на нарушение оттока лимфы и венозной крови из нижних конечностей вследствие поражения опухолью тазовых лимфатических узлов и сдавления (или прорастания) подвздошных сосудов. Часто это встречается при рецидивах заболевания.

Различают следующие формы анатомического роста опухоли: экзофитная, эндофитная, смешанная. Для АКШМ характерна эндофитная форма анатомического роста опухоли. Шейка матки при этом гипертрофируется, приобретает бочкообразную форму.

По данным С.А. Саргсян и др. (2006), эндофитная форма роста была отмечена у 56 (46,7%) из 120 больных. Реже встречалась экзофитная форма анатомического роста опухоли (32 больные, 26,7%), при которой имеются разрастания опухоли на эктоцервиксе. Смешанная форма анатомического роста опухоли выявлена у 32 (26,7%) больных. При этом чаще всего встречалась муцинозная (67% наблюдений) и эндометриоидная (25%) АКШМ. Железисто-плоскоклеточный рак диагностирован у 3% больных, АКШМ *in situ* – у 2%, светлоклеточная аденокарцинома – у 1%, серозная аденокарцинома – у 1%, стекловидно-клеточная карцинома – у 1%. Преобладали высоко- и умереннодифференцированные опухоли (65 пациенток, 54,2%, и 42 пациентки, 35,0%, соответственно). Низко-дифференцированные опухоли выявлены у 6 (5,0%) больных. У 7 (5,8%) больных диагностированы опухоли разной степени дифференцировки [Саргсян С.А. и др., 2006].

Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики АКШМ, большинство больных поступают в стационары со II-III стадиями заболевания. Запущенность в ряде случаев обусловлена отсутствием онкологической настороженности и скрытым течением болезни (локализация опухоли преимущественно в цервикальном канале и эндофитная форма анатомического роста опухоли).

Обследование больных АКШМ складывается из нескольких этапов: сбор анамнеза, общий осмотр, гинекологический осмотр, дополнительные исследования. После визуального осмотра наружных половых органов и осмотра шейки матки в зеркалах выполняются бимануальное гинекологическое исследование, цитологическое исследование мазков с шейки матки, раздельное диагностическое выскабливание матки и биопсия шейки матки. Окончательный диагноз ставят после гистологического исследования. Распространенность опухоли определяют при УЗИ, гистероскопии, цистоскопии, ректороманоскопии, рентгенографии грудной клетки. При необходимости выполняют КТ, МРТ и лапароскопию.

При осмотре шейки матки в зеркалах могут определяться эрозия, узловые и папиллярные образования, увеличение шейки матки, что позволяет заподозрить опухоль. Экзофитная опухоль представляет собой разрастания измененной ткани с участками распада, легко кровоточащей при дотрагивании. При эндофитной опухоли шейка матки плотная, увеличенная, слизистая оболочка темно-багрового цвета с сетью мелких, легко кровоточащих сосудов. При распаде эндофитной опухоли образуются язвы. Возможен переход опухоли на влагалище. При ректовагинальном исследовании оценивают размер, консистенцию, подвижность тела матки, состояние крестцово-маточных связок, придатков матки, стенок и сводов влагалища, параметриев, нижних отделов прямой кишки.

При отсутствии поражения эндоцервика выполнить кольпоскопию и цитологическое исследование мазков с шейки матки для постановки диагноза АКШМ недостаточно. Цитологическое исследование неинформативно у 60,0% больных.

Лечение больных АКШМ в настоящее время развивается в четырех направлениях: хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное. Тактика лечения зависит от распространенности процесса, возраста, состояния репродуктивной функции и наличия сопутствующих заболеваний.

Хирургическое лечение больных АКШМ как самостоятельный метод применяется при 0-IA2 стадиях.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при микроинвазивной АКШМ является экстрафасциальная экстирпация матки без придатков у женщин до 45 лет и с придатками – у больных старше указанного возраста. Объем вмешательства может быть ограничен конизацией шейки матки только у женщин детородного возраста при необходимости сохранения репродуктивной функции. В таких случаях обязательно проводят интраоперационное гистологическое исследование удаленного конуса тканей, края которого не должны содержать опухолевых клеток.

Если при глубине инвазии в строму до 3 мм имеются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В этом случае показана модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков). Выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки показано при АКШМ IA2 стадии.

Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения используют при АКШМ всех стадий, однако чаще при IIБ-III стадиях. На ранних стадиях она так же эффективна, как и хирургическое лечение. Однако осложнения лучевой терапии более тяжелые. Одним из них является потеря функции яич-

ников. По этой причине при АКШМ ранних стадий у женщин репродуктивного возраста методом выбора является хирургическое лечение. Как правило, проводят сочетанную лучевую терапию. Брахитерапия позволяет устанавливать источники излучения непосредственно у первичной опухоли и подвести дозу, необходимую для ее полного разрушения. Дистанционное облучение применяют для воздействия на зоны регионарного метастазирования и инфильтраты в параметральной клетчатке.

Для улучшения отдаленных результатов лечения АКШМ применяют комбинированное лечение, которое включает операцию и лучевую терапию в разной последовательности.

Предоперационное облучение направлено на уменьшение диссеминации опухолевых клеток и размеров опухоли, что дает возможность выполнить затем радикальное хирургическое вмешательство.

В настоящее время наиболее распространенной во всем мире является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма. Эту операцию в сочетании с лучевой терапией в разной последовательности применяют для лечения РШМ IБ-IIА стадий. Отдельные авторы допускают комбинированное лечение при РШМ IIБ стадии.

Послеоперационное облучение проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки), при наличии неблагоприятных прогностических факторов (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I-III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах), а также больным с начальными формами рака, у которых при послеоперационном гистологическом исследовании выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось.

В исследовании С.А. Саргсян и др. (2006) был проведен анализ результатов лечения 120 больных аденокарциномой шейки матки 0-IV стадий. Особенностью клинического течения аденокарциномы шейки матки являются локализация опухоли в цервикальном канале (70,8% случаев), эндофитная и смешанная форма анатомического роста опухоли (73,3%), муцинозный и эндометриоидный варианты аденокарциномы (92,5%). Частота поражения лимфатических узлов таза составляет 34,0%. Основными неблагоприятными прогностическими факторами при аденокарциноме шейки матки являются стадия заболевания, тотальное поражение шейки матки, смешанная форма анатомического роста опухоли, глубина инвазии в строму шейки матки более 5 мм, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и некроза в опухоли. Адекватными методами лечения больных аденокарциномой шейки

матки 0-IA1 стадий является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с верхней третью влагалища, IA2 стадии-расширенная экстирпация матки, IB-IIA стадий – комбинированное лечение (расширенная экстирпация матки и лучевая терапия), IIIB-III (T3) стадий – сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных АКШМ I-III стадий составила $68,7 \pm 5,7$ и $67,3 \pm 5,8\%$ соответственно.

Нейроэндокринный рак шейки матки

Нейроэндокринные карциномы шейки матки относятся к крайне редким новообразованиям и в связи с этим могут быть незнакомы патоморфологам, явится причиной диагностических ошибок с серьезными последствиями для пациенток из-за неправильного лечения и прогноза. Современная классификация опухолей женской репродуктивной системы предусматривает выделение категорий нейроэндокринных опухолей шейки матки, сходных с таковыми в легких: карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома. Прогноз при мелкоклеточной нейроэндокринной карциноме неблагоприятный. Из всех названных выше категорий она может представлять наибольшие трудности вследствие морфологического сходства с недифференцированным плоскоклеточным раком, лимфомами мелкоклеточного строения. Имеющиеся в литературе публикации касаются единичных наблюдений, либо серий из нескольких десятков наблюдений за несколько десятилетий.

Мелкоклеточная карцинома шейки матки была описана в 1957 году и составляет от 0,5 до 3% всех карцином шейки матки [Данилова Н.В. и др., 2012; RaghavanD. et al., 2006]. В обзорной публикации 2001 года [EichhornJ.H., YoungR.H., 2001] приводится информация о 280 случаях мелкоклеточной карциномы шейки матки, описанных к тому времени в мировой литературе. В одной из публикаций 2009 года [Smallcellneuroendocrinecarcinoma, 2009] проведен метаанализ 641 случая, описанного в литературе за 22 года (с 1987 по 2008). По опубликованным данным в США частота мелкоклеточных карцином шейки матки составляет 0,5 на 100 000 населения [HartmanM.L., CooperK., 2009]. Возраст пациенток варьирует от 25 до 75 лет, но большинство авторов отмечают преобладание пациенток молодого возраста [HartmanM.L., CooperK., 2009; RaghavanD. et al., 2006]. По некоторым данным [Dallenbach-HellwegG., et al., 2006] почти во всех случаях имеется ассоциация с вирусами папилломы человека 18 типа, в отличие от крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, которая чаще ассоциирована с вирусами 16 типа

[GraysonW. et al., 2002]. Опухоль склонная к раннему лимфо- и гематогенному метастазированию, отличается плохим прогнозом. Почти 75% пациенток погибают в течение первого года после установления диагноза [HartmanM.L., CooperK., 2009] даже при ранних стадиях заболевания. Неоадьювантная химиотерапия может привести даже к ухудшению прогноза, не дает существенного эффекта и адьювантная терапия [LeeJ.-M. et al., 2008]. Типичным местом развития данной опухоли является зона трансформации, в связи с чем обсуждаются два возможных источника ее развития: имеющиеся нейроэндокринные клетки и резервные клетки с измененной дифференцировкой в сторону нейроэндокринных [Кондриков Н.И., 2008; Нейштадт Э.Л., Крулевский В.А., 2012; Dallenbach-HellwegG. et al., 2006]. Морфологически мелкоклеточные карциномы шейки матки сходны с аналогичными мелкоклеточными раками легких. Важным для патоморфологической диагностики является то, что в большинстве случаев (более 80%) нейроэндокринные карциномы шейки матки дают позитивные реакции на нейроэндокринные маркеры (синаптофизин, хромогранин A, CD56), более 60% опухолей позитивны на цитокератины широкого профиля, более 80% на эпителиальный мембранный антиген, в 40% они могут давать положительную реакцию на TTF-1 [Данилова Н.В и др.. 2012; LiJ.-D. et al., 2011]. Клинически нейроэндокринные карциномы шейки матки характеризуются частым наличием проявлений карциноидного синдрома, опухолевые клетки отличаются способностью к секреции широкого спектра гормонов: соматостатин, кальцитонин, серотонин, гистамин, вазоактивный интестинальный пептид и другие [Данилова Н.В и др.. 2012; KochC.A. et al., 1999].

В серии из 36 наблюдений с 1977 по 2010 год (за 34 года) в клинике университета штата Айова (США) средний возраст пациенток составил 49 лет. К моменту диагностики минимальная стадия заболевания по FIGO была I_{B1} (39% пациенток), в 34% была III и более высокие стадии. Стадия заболевания оказалась основным прогностическим фактором. Средний срок выживаемости пациенток был всего 20,7 месяцев, общая 5-летняя выживаемость только 23%. При всех способах нехирургического лечения удовлетворительных результатов не получено. Радикальное хирургическое вмешательство оказалось единственным методом, показавшим определенный позитивный эффект [NaraevB. et al., 2011]. Шотландские авторы [SivaM. et al., 2006] на материале 21 случая из двух специализированных центров за 11 лет (1995-2005 годы) получили примерно сходные результаты. Трехлетняя общая выживаемость была 45%. Отмечена большая эффективность агрессивного комбинированного лечения (радикальная операция, дополненная химио-лучевой терапией). Китайским исследователями [LiJ.-D. et al., 2011] мелкоклеточные нейроэндо-

кринные карциномы выявлены в 25 случаях из общего числа 4075 случаев рака шейки матки (0,6%). Средний возраст также составил 43,7 года. Среднее время выживания было 20,9 месяцев.

При дифференциальной диагностике мелкоклеточных карцином шейки матки с другими сходными опухолями кроме выявляемых гистологических признаков необходимо учитывать эпидемиологические характеристики заболеваний. Первичные лимфомы шейки матки являются еще более редким заболеванием, преимущественно в старших возрастных группах; большинство лимфом половых органов являются крупноклеточными. При недифференцированном плоскоклеточном раке в достаточном объеме материала чаще удается найти более дифференцированные участки с явными плоскоклеточными признаками. В целом же подход к дифференциальной диагностике мелкоклеточных карцином шейки матки должен быть таким же, как и при других опухолях из группы «мелко-круглоклеточных», с использованием иммуногистохимического исследования, на первом этапе с панелью антител гистогенетической направленности.

Цитологический метод исследования

Особое значение при диагностике патологических состояний шейки матки придается цитологическому методу исследования. Впервые предложенный Е. Pachet в 1847 г. и усовершенствованный до возможности клинического применения С. Стокардом и Г.Н. Папаниколау в 1917 г., этот метод в настоящее время представлен различными модификациями. Цитологическая диагностика – морфологический метод исследования, основанный на микроскопическом изучении характера клеточных изменений в норме и патологии.

Цитологическое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала, характеризующееся простотой и доступностью, дает возможность его использовать в лечебных учреждениях любого профиля. Этот метод позволяет осуществлять цитологический скрининг, диагностику, контроль за лечением, динамический контроль. Важное значение метод имеет при выявлении предраковой пролиферации эпителия – дисплазий и ранних форм рака шейки матки. Совпадение цитологических заключений с результатами гистологического исследования отмечено в 87,2-93,4% случаев. Следует отметить, что при этом важное значение имеет правильное получение материала, сообщение в сопроводительном листе важнейших клинических данных.

Забор материала для цитологического исследования с влагалищной порции шейки и цервикального канала осуществляется раздельно, специальными металлическими или пластмассовыми шпателями. Для получения мате-

риала из канала могут быть использованы желобоватые зонды, специальные щеточки. Важно, чтобы длина инструмента позволяла взять мазок из средней трети цервикального канала.

Онкоцитологическое исследование представляет собой изучение мазков скарификаторов с влагалищной порции шейки матки и цервикального канала. Диагностика основана на делении мазков на 5 классов (по Папаниколау):

Отсутствие атипических клеток.

Клетки с признаками атипии в незначительном количестве.

Клетки с выраженным признаком атипии.

Подозрение на злокачественный процесс.

Убедительные признаки злокачественности.

Основная цель цитологического исследования – выявление морфологических особенностей клеток, характеризующих конкретный процесс. Насчитывают до 80 признаков атипической клетки, при этом около 10 из них наиболее постоянные.

Эффективность цитологического скрининга во многом зависит от его чувствительности и колеблется от 66% до 83% [Hutchinson M.L. et al., 1994]. Причиной ложноотрицательных ответов остается не столько ошибочная интерпретация цитологических данных, сколько плохой забор материала для цитологического исследования. Не менее важным является проведение второго этапа обследования, а именно прицельной биопсии в случае обнаружения патологии при цитологическом исследовании [Сельков С.А. и др., 2002].

Сонографическая картина при раке шейки матки

Значительные трудности лечения больных местно-распространенными формами заболевания, удельный вес которых растет в последние годы, диктуют необходимость разработки новых подходов к терапии. Важным компонентом комбинированного химиолучевого лечения является применение современных методов мониторинга для своевременной коррекции планов лечения больных и оценки эффективности лечебных мероприятий. Первостепенное значение в диагностике рака шейки матки имеет клиническое обследование, дополненное специальными методами исследования с обязательным гистологическим подтверждением диагноза [Бохман Я.В., 1989].

В случаях развивающегося рака для точного определения стадии заболевания, помимо осмотра в зеркалах и бимануального обследования, используют ультразвуковой метод исследования (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы исследования. Однако, несмотря на высокую диагностическую значимость

современных лучевых методов, достаточно сложно получить полный объем необходимой информации о характере местных изменений тканей при раке шейки матки, степени васкуляризации опухоли, а также о функциональном состоянии окружающих органов [Зубарев А.В., 1999].

Наиболее распространенным и информативным методом исследования при заболеваниях органов малого таза у женщин является УЗИ. Трансабдоминальное УЗИ через наполненный мочевой пузырь позволяет уверенно диагностировать большинство заболеваний матки и придатков [Чекалова М.А., Зуев В.М., 2004].

В основном рак шейки матки развивается из влагалищной ее части, а именно в области наружного зева – на границе цилиндрического и плоского эпителия, иногда в цервикальном канале. Опухоль имеет, как правило, видимую локализацию, видна при осмотре в зеркалах и кольпоскопии, доступна для пальпаторного исследования. Поэтому эхография у больных, страдающих раком шейки матки, носит уточняющий характер, но, тем не менее, полученные данные могут существенно повлиять на тактику лечебных мероприятий.

Обследуя больных, страдающих раком шейки матки, врач ультразвуковой диагностики должен дать ответ на следующие клинические вопросы:

- установить тип роста опухоли: экзофитный или эндофитный;
- определить глубину инвазии опухоли в толщу стенки шейки матки и переход опухоли на тело матки;
- выявить наличие инфильтрации стенок влагалища и параметральных зон;
- оценить вовлечение в опухолевый процесс стенок мочевого пузыря и толстой кишки;
- выявить наличие метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов и яичников.

Визуализация рака шейки матки возможна при инвазии опухоли в толщу мышечной ткани не менее 3 мм (это в основном связано с разрешающими возможностями аппаратуры). На ранней стадии развития опухоль может иметь овальную форму, повышенную или пониженную эхогенность, достаточно четкие контуры. По мере роста опухоли увеличиваются размеры шейки матки, структура ее становится гетерогенной, наружный контур опухоли становится нечетким, неровным. В опухоли могут быть участки пониженной эхогенности и анэхогенных полости распада. Для рака шейки матки очень характерно значительное усиление кровотока в области опухоли, увеличение количества сосудов, их диаметра.

При экзофитной форме роста опухоль имеет нечеткие контуры в области наружного зева шейки матки, неправильную форму, часто пониженную эх-

генност и гетерогенную структуру. Для эндофитной формы характерно увеличение размеров шейки матки, особенно ее переднезаднего размера – шейка матки принимает так называемую «бочкообразную форму». Эхогенность опухоли чаще бывает пониженной, а структура неоднородной.

При распространении опухолевого процесса на тело матки контур матки в проекции внутреннего зева слажен, не прослеживается угол наклона между телом и шейкой матки, а структура тела матки в области поражения соответствует структуре опухоли. При переходе опухоли на влагалище визуализируются гипоэхогенной структуры, утолщенные, инфильтрированные стенки влагалища, не имеющие границы с опухолью, проекция сводов влагалища не определяется.

Для рака шейки матки типично распространение опухоли за пределы шейки матки в параметрии в виде так называемых параметральных инфильтратов, которые могут быть как с одной, так и с двух сторон. Располагаются они сбоку от шейки матки, не имея границы с последней, и имеют разнообразную форму: округлую, овальную, неправильную, иногда – форму «пирамиды», основанием обращенной к шейке матки. Контуры могут быть как ровные, нечеткие, так и крупнобугристые, нечеткие, иногда изрезанные, фестончатые. Эхогенность инфильтратов пониженная или повышенная. При двусторонних параметральных инфильтратах гипоэхогенной структуры шейка матки обычно четко не дифференцируется. При достижении инфильтратами больших размеров удается выявить переход злокачественного процесса на стенки мочевого пузыря, прямой кишки. Достаточно типичным при распространенном опухолевом процессе является вовлечение мочеточников, сопровождающееся уретеро- и пиелоектазией. Соответственно, при распространенном раке шейки матки всегда необходимо исследование состояния почек.

При раке шейки матки для исключения лимфогенных метастазов необходимо исследование подвздошных и паховых областей, парааортальной и паракавальной зоны (особенно на уровне почечных сосудов). При выявлении забрюшинных метастазов необходим также осмотр надключичных областей (особенно левой надключичной области). Для исключения гематогенных метастазов выполняется ультразвуковое исследование печени.

Ультразвуковое исследование является одним из ведущих методов, используемых для динамического наблюдения в процессе и после лечения рака шейки матки.

При консервативном лечении ультразвуковое исследование позволяет визуализировать уменьшение размеров пораженной шейки, исчезновение параметральных инфильтратов и вовлечения прилежащих органов. При положительном эффекте лечения структура и форма шейка матки постепенно нормализуются.

мализуются. Параллельно происходит уменьшение количества и диаметра сосудов на шейке матки.

При отрицательной динамике увеличиваются размеры опухоли, размеры шейки, распространенность опухоли. При рецидиве на фоне ремиссии шейка матки вновь приобретает типичную для опухоли структуру. Рецидивная опухоль может располагаться в виде узла в области шейки, параметральной или ретропузирной клетчатке, при этом в остальных отделах шейка нередко выглядит неизмененной.

После хирургического лечения рецидив в полости малого таза может иметь вид гипоэхогенного узла. Также рецидив может выглядеть как инфильтрат гипоэхогенной или гиперэхогенной структуры. Если структура инфильтрата гиперэхогенная, дифференцировать его от рубцовых изменений бывает затруднительно.

Рецидивная опухоль, как и первичный рак шейки матки, может вызвать блок мочеточника с вторичным гидронефрозом.

После лечения рака шейки матки принципы исследования и эхографическая картина метастазов такие же, как у больных с первичной опухолью. Необходимо отметить, что для рецидива достаточно типично поражение внутренних и/или наружных подвздошных лимфатических узлов в виде инфильтрата средней эхогенности. Такой инфильтрат нередко вовлекает мочеточник и/или подвздошные вены пораженной стороны, что сопровождается гидронефрозом и тромбозом вен дистальнее поражения с соответствующей клинической картиной.

В работе Смирнова Ю.А. и др. (2012) при комплексном ультразвуковом исследовании 75 пациенток с РШМ, обнаружены различия изображений в зависимости от стадии заболевания. При I стадии рака шейки матки чаще всего выявляли зону низкой эхогенности, диффузную неоднородность стромы и участок гиперваскуляризации, совпадающий с очагом поражения шейки матки. Для РШМ типично значительное усиление кровотока в опухоли за счёт гиперплазии сосудов опухоли и неоангиогенеза, количество сосудов увеличивается пропорционально размерам опухоли. Для II-III стадии рака шейки матки характерны гипертрофия шейки, неровность и нечеткость её контуров, отсутствие угла наклона между телом и шейкой матки. Структура тела матки в области поражения соответствует структуре опухоли. Возможна визуализация параметральных инфильтратов. При IV стадии опухоль распространяется на стенки мочевого пузыря, прямой кишки. При распространённом опухолевом процессе часто вовлекаются мочеточники, развивается уретеро- и пиелонефроз [Смирнов Ю.А. и др., 2012].

Большими диагностическими возможностями в оценке тканей исследуемых органов обладает трансвагинальное исследование. При этом доступе по-

является возможность отчетливо визуализировать даже мелкие фиброматозные узлы шейки и тела матки, аденомиоз, оценивать состояние эндометрия, цервикального канала и стенок влагалища, а также изменения яичников и в большинстве случаев маточных труб.

В целях безопасной диагностики распространенных опухолей шейки матки предпочтительней использовать трансректальный доступ (ТРУЗИ), который качественно практически не отличается от трансвагинального исследования. Применение интракорпоральных методик повышает точность эхографии при раке шейки матки в оценке размеров опухоли и глубины ее инвазии в центральные отделы, особенно при изоэхогенных и смешанной эхогенности формах опухоли [SzanthoA.etal., 1994].

Использование современных ультразвуковых аппаратов с получением изображений высокого качества позволяет проводить уточняющую диагностику доброкачественных полипов цервикального канала размерами, превышающими 0,5 см и карциномы шейки матки стадий Т1а и Т1б. Высокая информативность, простота проведения, возможность многократного повторения обеспечивают УЗИ приоритет среди других методов визуализации в определении стадии заболевания и при мониторинге в процессе проводимого лечения.

С помощью УЗИ у больных раком шейки матки проводят оценку изменения формы, эхоструктуры, определяют ее размеры и объем, уточняют взаимоотношение шейки матки с телом матки и влагалищем. Оценивают степень распространения опухоли в окружающую клетчатку, смежные органы или метастатические изменения в регионарных лимфатических узлах, печени, забрюшинном пространстве, что в целом обеспечивает достаточно точное определение стадии опухолевого процесса [GrecoP.etal., 1997].

Дополнительную диагностическую информацию о характере патологических изменений органов малого таза у женщин можно получить при оценке кровотока в маточных и яичниковых артериях при использовании импульсной допплерографии [Федорова Е.В., Липман А.Д., 2002].

С клинической точки зрения при местнораспространенном раке шейки матки большое значение имеет характер его внутриорганного кровоснабжения, степень которого возможно оценить с применением новых ультразвуковых методик, в частности, цветном и энергетическом допплеровском картировании (ЦДК и ЭК) в сочетании с трехмерной реконструкцией изображений.

Отчетливая визуализация мелких сосудов шейки матки возможна при использовании энергетического допплеровского картирования. Применение трехмерной реконструкции в режиме энергетического допплеровского картирования позволяет получать более насыщенную сосудами картину, визуали-

зировать всю сосудистую систему шейки матки и выявлять зоны патологического роста.

Известно, что рак шейки матки в зависимости от гистологического строения опухоли может характеризоваться как гипер- так и гиповаскуляризацией. Однако при любом виде опухолевого поражения происходит новообразование патологических сосудов с измененной интимой.

Макроскопически для опухолевых сосудов характерно патологическое ветвление, различный калибр, извитой ход, слепые карманы вместо концевых артериол. Комплексная ультразвуковая диагностика рака шейки матки с использованием современных методик позволяет точно оценить степень и характер васкуляризации опухоли, а это в значительной мере определяет врачебную тактику на всех этапах лечения.

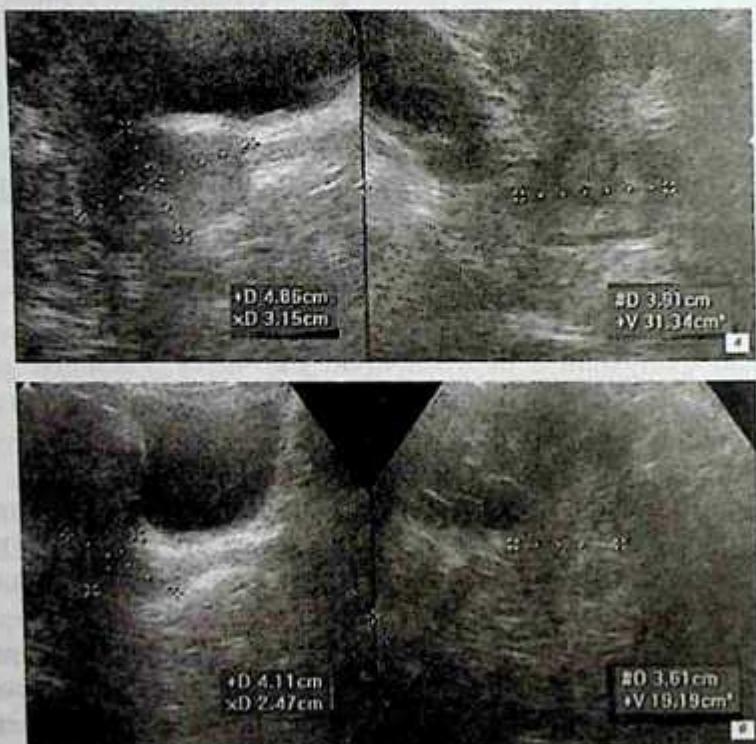
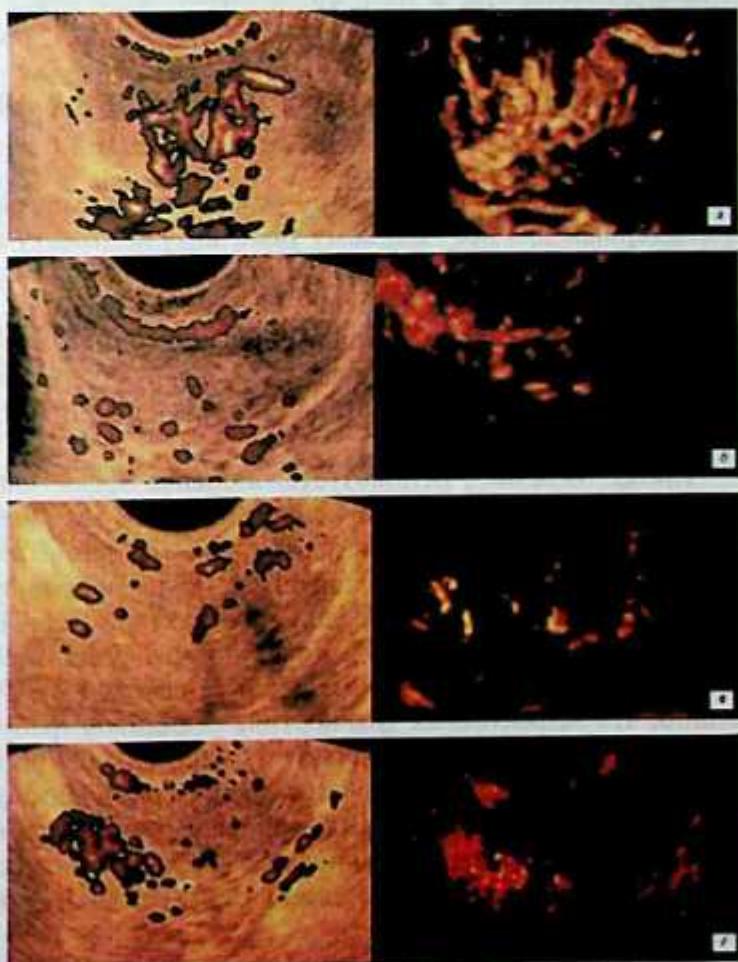


Рис. 12. Эхотомограмма шейки матки, трансабдоминальное сканирование до (а) и после (б) лечения. а – рак шейки матки II стадии, неоднородная, увеличенная в объеме шейка;

б – однородная изоэхогенная шейка матки нормальных размеров. Химиолучевое лечение на первом этапе включало химиоэмболизацию внутренних подвздошных или маточных артерий с обеих сторон, и на втором этапе – сочетанную лучевую терапию [Минько Б.А. и др., 2006].

По данным ряда авторов комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением энергетического допплеровского картирования (ЭДК) с последующей трехмерной реконструкцией изображения является высокоГИФМ информативным методом, позволяющим получить объективную информацию о динамике регресса опухоли и изменении характера кровоснабжения [Гусейнов К.Д., 2003; Минько Б.А. и др., 2005]. Эти сведения имеют несомненную фактическую и прогностическую ценность при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения при местнораспространенных опухолевых процессах гениталий, в том числе при РШМ [Greco P. et al., 1997].

Рис. 13. ТРУЗИ
в режиме
энергетического
допплера и трехмерная
реконструкция
сосудов шейки матки.
а – гиперваскуляный
характер опухолевого
поражения; б – 3-й день
после двусторонней
внутриартериальной
химиоэмболизации
подвздошных артерий;
в – в середине цикла
сочетанной лучевой
терапии. Значительное
обеднение сосудистого
рисунка; г – после
лечения: сосуды шейки
не визуализируются
[Минько Б.А. и др.,
2006].



В работе Минько Б.А. и др. (2006) было показано, что комплексное УЗИ с использованием энергетического допплеровского картирования и последующей трехмерной реконструкцией изображения является высокинформативным методом, который может быть использован для мониторинга в процессе комбинированного химиолучевого лечения больных раком шейки матки, позволяющего получать объективную информацию о динамике регресса объема и степени изменения кровоснабжения опухоли. Уточненная эхосемиотика и ультразвуковая ангиографическая картина рака шейки матки способствует повышению качества диагностики при индивидуальной оценке параметров опухолевого процесса на всех этапах проводимого лечения, в том числе эффективности рентгенэндоваскулярных вмешательств, и позволяет прогнозировать течение заболевания [Минько Б.А. и др., 2006].

Магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки

В последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря характерным для нее высокому тканевому контрасту и возможности мультипланарной визуализации, начала широко применяться в клинической практике с целью первичной оценки распространенности опухолевого процесса. Внедрение МРТ, учитывая последние тенденции к индивидуализации лечения больных РШМ, обосновывает особый интерес к оценке возможностей метода в предлучевой подготовке и определении факторов прогноза данной патологии.

Кроме того, МРТ используется в оценке эффективности проведенного лечения, в частности, для выявления рецидивов [Козаченко В.П., 2005]. Метод позволяет выявить рецидивную опухоль до развития клинических симптомов, а также определить ее локализацию, имеющую прогностическую значимость и являющуюся определяющим фактором при выборе метода лечения [Ijaz T., 1998; Berek J., 2007]. Доказано, что чувствительность МРТ в выявлении рецидивных опухолей РШМ составляет 90-91% [Kinkel K., 1997]. Очевидно, что эффективная диагностика рецидивов требует знания и систематизации возможных вариантов их МРТ изображения.

В последнее время был опубликован ряд работ, демонстрирующих возможность динамической МРТ в оценке распространенности РШМ, прогнозе течения заболевания и прогнозе эффективности химиолучевой терапии [SekiH. et. al., 1997; PostemaS.etal., 1999; HulseP., CarringtonB., 2004; MaytN. et.al., 2010].

Основным методом лечения инвазивного РШМ с параметральным распространением является сочетанная лучевая терапия. Данные МРТ после

неоадьювантной (предоперационной) терапии используются для повторной оценки показаний для оперативного лечения [ChanY.M., LuesleyD.M., 2004].

После окончания сочетанной лучевой терапии проводится клиническая оценка эффективности лечения. Стандартным критерием объективного эффекта противоопухолевого лечения является изменение объема опухоли. Согласно рекомендациям ВОЗ, выделяют четыре градации эффективности лучевой терапии: 1 – полная регрессия -исчезновение всех проявлений опухоли; 2 – частичная регрессия – уменьшение опухоли на 50% и более; 3 стабилизация – уменьшение объема менее чем на 50% или увеличение не более, чем на 25 %; 4 – прогрессирование – увеличение размеров опухоли на 25% и более или появление новых поражений [Березовская Т.П. и др., 2002; GulgunE., 2006; MandicA. et. al., 2008].

По мнению исследователей МРТ является основным радиологическим методом для последующего динамического наблюдения после проведения сочетанной лучевой терапии. При оценке результатов лучевой терапии важно правильно сделать выбор времени проведения МРТ. Клиническая оценка регрессии опухоли шейки матки (непосредственный результат лучевой терапии) проводится сразу после облучения. Однако резорбция опухоли может продолжаться еще в течение 3 месяцев после окончания лучевой терапии. В связи с этим, некоторые авторы рекомендуют проводить МРТ через 3 месяца после облучения, когда заканчивается реализация лечебного эффекта. Повторное исследование через 3 месяца должно проводиться не только в случаях визуализации остаточных опухолевых масс в шейке и параметральных областях, но и в случаях с сохраняющимися участками высокой интенсивности сигнала в шейке матки, форма которой полностью восстановлена. При этом повторное исследование через 3 месяца после облучения позволяет оценить динамику развития МР – картины, что способствует правильной интерпретации изображения [EbnerF. et.al., 1994; ScheidlerJ. et.al., 1998].

Метод может использоваться через 3, 6 и 12 месяцев после облучения, а также при подозрениях на рецидив опухоли по данным клинических исследований [TogashiK. et.al., 1989; UtaZ., BerndH., 2007].

МРТ обладает высокой контрастной разрешающей способностью, что делает ее одним из лучших методов для визуализации опухолей матки. При РШМ названный метод использовали для стадирования опухоли, оценки эффективности неоадьювантного лечения и диагностики рецидивов [Хоружик С.А. и др., 2010; PaniciP. et.al., 2003; ChoiS.H. et.al., 2004; TogashiK. et.al., 1989; Ашрафян Л.А. и др., 2007; Хоружик С.А. и др., 2009]. По данным разных авторов точность МРТ-стадирования РШМ достаточно высока и колеблется от 75 до 96% [SalaE. et.al., 2007; ZandK.R. et.al., 2007]. Вместе с тем, имеются

разнотечения в отношении МРТ-диагностики инвазии опухоли в параметрии (чувствительность от 38 до 76%) и выявления метастазов в лимфатических узлах таза [ChoiS.H. et al., 2004; TogashiK. et al., 1989; ChungH.H. et al., 2007]. В ряде публикаций для верификации данных МРТ после неоадьювантного воздействия использовали либо динамическое наблюдение, либо результаты биопсии в качестве патоморфологического стандарта. Многие исследования имеют ретроспективный дизайн.

В соответствии с установившейся практикой местная распространенность РШМ оценивается клинически, для чего используется гинекологический осмотр, цистоскопия, внутривенная урография. Результаты таких методов диагностики как КТ и МРТ не учитываются [ParkW. et al., 2005]. Вместе с тем, клиническая стадия оказывается ошибочной до 32% случаев при IB стадии и до 65% при III стадии. Точность клинического стадирования РШМ составляет в среднем 47% в сравнении с 86% при МРТ. Наибольшее количество ошибок клиническое стадирование допускает при оценке размеров опухоли, инвазии в параметрии и стенку таза, метастазов в лимфатических узлах – факторов, имеющих существенное значение для выработки оптимальной тактики специального лечения [FIGO, 2000].

По данным литературы точность МРТ в диагностике инвазии РШМ в параметрии составляет от 77 до 96%. Полный разрыв кольца гипointенсивной стромы является очень чувствительным симптомом инвазии параметриев, но недостаточно специфичным (чувствительность 91%, специфичность 54%, точность 65%). Разрыв стромы с узловатым или тяжистым наружным контуром более специфичен (77%) и точен (76%). Сохранение кольца стромы исключало инвазию параметриев в 93% случаев, что согласуется с данными других авторов. При большом размере опухоли сдавление гипointенсивной стромы и отек тканей могут привести к гипердиагностике инвазии опухоли в параметрии [FIGO, 2000 ReznikR.H., 2005].

Одним из используемых критериев метастатического поражения лимфатических узлов таза является их увеличение более 1 см по короткой оси [ChoiH.J. et al., 2006; ParkW. et al., 2005]. Ряд авторов вводят дополнительный критерий для круглых лимфоузлов – более 8 мм. Чувствительность и специфичность МРТ для выявления метастазов в лимфатических узлах таза при РШМ по данным литературы составляют 30-57% и 73-93% соответственно. Использование контрастных веществ на основе наночастиц оксида железа, избирательно накапливающихся в нормальных, но не метастатически измененных лимфоузлах, позволяет улучшить показатели до 100% и 94% соответственно [RockallA.G. et al., 2005].

В настоящее время МРТ является одним из ведущих методов объективной оценки регрессии РШМ после неоадьювантного воздействия. Так, в ра-

боте Vincens E. с соавт. чувствительность и специфичность МРТ в выявлении остаточной опухоли при РШМ после химиолучевой терапии составили 80% и 55%. При этом результаты МРТ-исследований 36% больных были расценены как неопределенные (невозможно дифференцировать остаточную опухоль и постлучевые изменения) и исключены из анализа [Vincens E. et al., 2008].

Лабораторные исследования при раке шейки матки

При оценке прогноза развития РШМ и выбора адекватного метода лечения больных РШМ все чаще поднимается вопрос о специфических критериях прогноза. Процесс малигнизации эндоцервикального эпителия связывают со злокачественной трансформацией гиперплазированных резервных клеток. Предпринимаются попытки объективизации признаков цитоморфологической диагностики различных дисплазий, ср. *insitu* и РШМ с помощью морфометрического анализа клеток. Развитие компьютерной техники открыло возможности для определения в одних и тех же клетках как морфометрических, так и количественных цитохимических показателей, что очень важно для выработки объективных цитологических критериев диагностики (Новик В.И., 1996; Кисилев Ф., 1997; Каунов Л.А. и др., 2000; Kinney W.K. et al., 1998; Benedet J. et al., 1998; Shiraiwa M., 1999).

Лечебный патоморфоз РШМ представляет большой теоретический и практический интерес как в плане раскрытия некоторых морфологических критериев химио- и радиочувствительности, так и для клинической оценки эффективности проводимого лечения. Во многих работах в качестве прогностических факторов отмечаются такие характеристики опухоли, как гистологический тип, глубина инвазии, размер, наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах. Более спорными и менее очевидными являются такие критерии, как наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах опухоли, выраженность инфильтрации стромы лимфоцитами и плазмоцитами, а также митотическая активность опухолевых клеток. При анализе прогностической ценности гистологического типа опухоли в большинстве случаев подчеркивается различие в прогнозе между плоскоклеточным, железистым и низкодифференцированным раком, однако по мнению ряда авторов, значимость деления плоскоклеточного рака на высоко- и умеренно-дифференцированный, весьма сомнительна [Косников А.Г. и др., 1998; Kobayashi Y. et al., 1998]. Существующие гистохимические и гистоэнзимологические методы исследования отличаются трудоемкостью выполнения, сложностью интерпретации получаемых результатов и их неоднозначностью, что не позволяет использовать их для массового скрининга [Дядык Е.А. и др., 1993;

Завалишина Л.Э. и др., 2000]. Остается несомненным, что дифференциальная диагностика, определение степени зрелости РШМ, исследование фоновых изменений, раскрывающих патогенетические механизмы развития этой опухоли, изучение гистогенеза рака данной локализации – являются важными вопросами, влияющими на последующую клиническую тактику и выбор путей рационального лечения и прогноза [Прилепская В.Н., 1998; Gasinska A. et al., 1999; Kristensen G.B. et al., 1999].

Одним из значимых достижений современной онкологии, несомненно, является бурный прогресс в изучении природы программирующей гибели клетки – апоптоза, и установление важной роли этого явления в патогенезе злокачественных новообразований [Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б., 2002; Акимов А.А. и др., 2003]. Следует отметить, что ранее в качестве основной мишени противоопухолевой терапии традиционно рассматривались процессы пролиферации. Однако в последние годы накапливается все больше данных о том, что ионизирующее излучение, а также химиотерапия, индуцируют апоптоз, и именно этому механизму гибели опухолевых клеток принадлежит ведущая роль терапии неоплазм [Хансон К.Х., Имянитов Е.Н., 1998]. В работе Shoji Y. et al. (1996) не было выявлено корреляции между инфицированием клеток HPV и апоптозом при различных дисплазиях и сг. *in situ*, за исключением инвазивного плоскоклеточного рака. Делается вывод, что HPV не имеет прямого отношения к регуляции апоптоза в дисплазии шейки матки. Также авторами были обнаружены статистически значимые различия в распространенности апоптоза в дисплазиях и инвазивном плоскоклеточном РШМ. Это может свидетельствовать о том, что повышение уровня апоптоза опухолевых клеток связано с прогрессированием процесса. Исследования Levine E.L. (1995) показали, что наряду со стадией заболевания, апоптозный индекс является важным критерием 5-летней выживаемости больных РШМ. Следует отметить, что, несмотря на достаточно большое число исследований морфологических характеристик РШМ, в литературе встречаются единичные исследования, посвященные роли апоптоза в развитии РШМ, а также нет работ, посвященных изучению уровня апоптоза при данной патологии в зависимости от гистологической формы опухоли и вида проводимого лечения.

Патологоанатомы всегда стремились связать с морфологией опухоли степень ее клинической агрессивности. Так, гистологические классификации опухолей разрабатывались с учетом уровня злокачественности составляющих их нозологических форм. Сегодня одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров, что может давать дополнительную информацию о биологической особенности опухоли. Большое внимание уделяется изучению

маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки – это белки p53, Bcl-2, Ki-67 и EGFR, ЭФР.

Значительным достижением в борьбе за снижение заболеваемости раком шейки матки явилась разработка и внедрение в практическое здравоохранение методов цитологического скрининга, в тоже время активно развиваются разработки молекулярно-биологических методов диагностики и скрининга РШМ.

Одним из основных направлений вторичной профилактики рака шейки матки является своевременная диагностика и лечение предопухолевых состояний. Согласно международной классификации основной патологией, предшествующей раку шейки матки, является дисплазия или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), которая подразделяется на 3 степени: легкая, средняя и тяжелая (или прединвазивная карцинома). Согласно эпидемиологическим данным, лишь 15% цервикальных интраэпителиальных неоплазий III степени (CIN III) прогрессирует в инвазивную карциному. При более легких вариантах цервикальных интраэпителиальных неоплазий этот процент еще ниже.

Учитывая эти данные, вполне закономерной становится проблема разработки методов прогноза развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. В соответствии с современными представлениями начальные этапы канцерогенеза РШМ представляют собой каскад определенных молекулярно-генетических изменений. При этом изменяется функциональность таких основных клеточных процессов, как пролиферация клетки, апоптоз, межклеточное взаимодействие. Углубленный анализ этих изменений позволяет расширить спектр методов уточняющей диагностики преодопухолевых и опухолевых процессов шейки матки [Семиглазов В.Ф. и др., 2008]. Возможность проспективного прогнозирования за последние годы показана при исследовании тканевых молекулярно-биологических маркеров для таких сложных событий, как рецидив опухоли в период до 10 лет.

Ключевыми регуляторами апоптоза являются семейства белков BCL2, BAX, BAG. Белок, кодируемый геном BCL-2, является белком-супрессором апоптоза. Выключение BCL-2 приводит к массивному p53 зависимому апоптозу. В настоящее время большое внимание уделяется оценке экспрессии мРНК BCL-2 в эпителии шейки матки как потенциального маркера значимых этапов в патогенезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий [Koskimaa H.M. и др. 2010]. Семейство генов BAG – группа мультифункциональных генов, взаимодействующих с шаперонами (Hsp70) и ингибирующих их. Одна из функций BAG – связывание с BCL2, что приводит к подавлению апоптоза.

Процесс пролиферации контролируется большим количеством генов. В тоже время найден ряд ключевых маркеров пролиферации, одним из таких

универсальных маркеров пролиферации считается белок, кодируемый геном Ki-67. Он экспрессируется в течении всех фаз клеточного цикла делящейся клетки. В литературе отмечается, что цервикальные интраэпителиальные неоплазии характеризуются его повышенной экспрессией [Saha B. и др. 2007]. Другой важный маркер пролиферации – ген CCNB1 (Циклин В), контролирующий прохождение клетками М-фазы клеточного цикла. Ряд исследователей обнаружили его гиперэкспрессию при раке шейки матки. Кроме того, ключевым фактором неограниченной пролиферации принято считать активацию в опухолевых клетках фермента теломеразы. Показано, что около 85% опухолей человека обладают теломеразной активностью, однако количественные закономерности экспрессии данного фермента при различных стадиях неоплазии изучены недостаточно [Егоров Е.Е. 2001г., Griffith J.D. 1999].

Необходимо также сказать, что в подавляющем большинстве случаев, канцерогенез в шейке матки происходит на фоне вирусной инфекции. Наиболее часто встречается вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время принято считать, что продукты экспрессии вирусного генома – белки E7, E6 непосредственно участвуют в канцерогенезе. Однако соотношение уровней экспрессии вирусных белков и белков – регуляторов пролиферации и апоптоза изучено недостаточно.

В современной литературе большое значение уделяется разработке объективных молекулярно-генетических критериев прогнозирования течения заболеваний шейки матки. Особый интерес вызывает анализ изменений генов пролиферации, апоптоза и дифференцировки в цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (СИН) и раке шейки матки.

Серологическими онкомаркерами (ОМ) называют белки, сложные белки и полипептиды, повышение концентрации которых в сыворотке крови ассоциировано с развитием опухолевого процесса. Основное предназначение серологических ОМ сегодня – мониторинг эффективности лечения и доклиническое выявление рецидивов заболевания.

В настоящее время описаны и внедрены в онкологическую практику ОМ для ряда опухолей основных локализаций. Это СА 125 – маркер серозного рака яичников, ПСА – маркер рака предстательной железы, РЭА, СА 19-9 и СА 72-4 – маркеры аденогенных раков и прежде всего adenокарцином желудочно-кишечного тракта. Применение большинства других ОМ в скрининговых исследованиях с диагностической целью ограничено их зависимостью от стадии заболевания: чем выше стадия опухолевого процесса, тем чаще и до более высоких значений повышается уровень ОМ в сыворотке крови. Тем не менее, определение многих из них в рутинной онкологической практике используется для уточняющей диагностики. Наиболее хорошо

изученные и часто используемые серологические ОМ описаны в зарубежных и отечественных руководствах [Сергеева Н.С., Марштутина Н.В., 2008, 2009; Fateh-Moghadam A., Stieber P., 1993].

Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, ответственный за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [Копнин Б.П., 2000; Абрамов И.В., Фильченков А.А., 2003].

Почти в половине случаев злокачественных опухолей обнаруживаются мутации в хромосоме 17 в области локализации гена-супрессора p53 [Soussi, T. et al., 2000]. На сегодня в литературе нет единого мнения относительно динамики экспрессии p53 при прогрессировании РШМ. Согласно данным ряда авторов, он может как повышаться, так и снижаться при РШМ [Петров, С.В. и др., 1994; Самойлова Э.В., 1997]. Антиген Ki-67 – это ядерный белок, экспрессия которого отмечается в активную фазу клеточного цикла, включая митоз. Согласно данным литературы, экспрессия Ki-67 повышается при поражении шейки матки [Кондриков Н.И. и др., 2010; Кузнецова М.Е., 2008].

Белку Bcl-2 принадлежит важная роль в регуляции апоптоза. Показано, что высокая степень экспрессии опухолевой клетки Bid (белка из семейства Bcl, играющего важную роль в регуляции апоптоза и интегрирующего сигналы для митохондрий) коррелирует с неблагоприятным прогнозом РШМ [Stoenescu T.M. et al., 2011].

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – низкомолекулярный полипептид, который связывается с рецепторами эпидермального фактора роста как в нормальной, так и патологической клетке. На сегодня идентифицированы по меньшей мере три сигнальные системы, которые активируются ЭФР, стимулируя опухолевую прогрессию. Нарушения функциональной активности ЭФР и его рецептора обусловливают более 70 % всех злокачественных опухолей. Активация рецепторов ЭФР во всех тканях вызывает изменения в физиологии клетки: повышение проводимости Na-каналов, увеличение притока Ca²⁺, экспрессия ряда онкогенов, синтез ДНК, что приводит к изменению дифференцировки, апоптоза, пролиферации, а также ангиогенезу. Наличие рецепторов к ЭФР, как правило, неблагоприятно коррелирует с клинико-морфологическими факторами и является признаком плохого прогноза заболевания [Leung B.S. et al., 1991].

В работе Сидоренко Е.Г. и др. (2011) в операционно-биопсийных препаратах 45 больных раком шейки матки на различных клинических стадиях заболевания при иммуногистохимическом исследовании определяли уровень экспрессии таких биомолекулярных маркеров, как p53, Bcl-2, и эпидермальный фактор. Выявлено, что экспрессия эпидермального фактора роста встречается редко, а также четко прослеживается усиление экспрессии p53 в эпи-

телии и его снижение в строме при прогрессировании рака шейки матки. Экспрессия Bcl-2 в строме и эпителии повышается на стадии Ib-IIa. Определение уровня экспрессии данных маркеров имеет несомненное практическое значение для оценки биологического портрета опухоли при раке шейки матки в динамике опухолевой прогрессии. Авторы делают вывод что, определение уровня экспрессии таких биомолекулярных маркеров, как p53, Bcl-2 и ЭФР, имеет несомненное практическое значение для оценки биологического портрета опухоли при РШМ в динамике опухолевой прогрессии. В то же время сверхэкспрессия ЭФР у больных РШМ встречается редко, что, возможно, свидетельствует о его незначительной роли в патогенезе РШМ [Сидоренко Е.Г. и др., 2012].

В качестве опухолевого маркёра плоскоклеточного РШМ в сыворотке крови пациентки определяют уровень специфического Ag – SCC. В норме он не превышает 1,5 нг/мл. При плоскоклеточном РШМ в 60% случаев выявляют повышение уровня опухольассоциированного Ag. Считают, что если SCC исходно повышен (более 1,5 нг/мл), особенно при стадиях IB и IIb, то вероятность развития рецидива рака возрастает в 3 раза. Концентрация данного маркёра выше 4,0 нг/мл у впервые выявленных больных свидетельствует о поражении регионарных лимфатических узлов.

В 1977 г. H. Kato и T. Torigoe выделили из метастазов РШМ в печени гликопротеид с молекулярной массой 48 кДа, с небольшим содержанием углеводов (0,6%), присвоив ему аббревиатуру TA-4. В 1985 г. компанией Dainabot-Со этому антигену было дано название – SCC (squamouscellcarcinomaantigen) [KochT. et al., 1999]. Иммуно-гистохимические исследования показали, что SCC является обычным белком дифференцированного плоского эпителия, и у взрослых людей основным его источником является кожа [Fateh-MoghadamA., StieberP., 1993; TakeshimaN. et al., 1993]. Помимо кожи SCC присутствует в тех органах, в состав которых входит многослойный плоский эпителий [Белецкая А.В. и др., 1982; Fateh-MoghadamA., StieberP., 1993; KatoH., 1996].

Далее было установлено, что при плоскоклеточных раках разных локализаций уровень SCC в сыворотке крови увеличивается. Концентрация SCC в сыворотке крови может возрастать при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций: головы и шеи, пищевода, легких, анального канала, уретры, полового члена, при переходно-клеточном раке мочевого пузыря и вульвы [IkedaK., 1991; MakrantonakisP. et al., 1999; RosatiG. et al., 2000; Van-der-SijdeR. et al., 1998]. Сегодня наиболее часто SCC используется в клинической практике для мониторинга больных плоскоклеточным РШМ. По данным разных авторов, чувствительность маркера доходит до

87% при специфичности 90% [Сергеева Н.С. и др., 2004; MicekO.etal., 2000]. Уровень "cutoff" данного ОМ составляет 1,5 нг/мл [Fateh-MoghadamA., StieberP., 1993; FontanaX.etal., 1991].

В МНИОИ им. П.А. Герцена было проведено исследование SCC у больных РШМ. Практическим результатом этой работы было введение SCC в рутинную онкогинекологическую практику [Сергеева Н.С. и др., 2004, 2005].

Только у части инфицированных женщин в результате персистенции вируса наблюдается развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). Пристального внимания заслуживает изучение факторов, способствующих развитию рака шейки матки у данной группы больных [Боженко В.К. и др., 2011].

Белок p16INK4a – ингибитор циклин D-зависимых клеточных киназ останавливает переход клеток из G1 в S-фазу, т.е. инициацию клеточного деления. Сверхэкспрессия ингибитора циклинзависимой киназы p16INK4a (p16) в диспластических клетках эпителия шейки матки указывает на наличие активной вирусной инфекции. Показано, что анализ уровня экспрессии p16 методом иммуноцитохимии может использоваться для диагностики рака шейки матки как дополнительный метод к цитологическому исследованию [Bergeron C. et al., 2010; Denton K.J. et al., 2010; Gupta R. et al., 2010].

Алгоритм обследования и лечения пациенток цервикальными интраэпителиальными неоплазиями должен включать выявление прогностических молекулярно-биологических маркеров предраковых поражений и рака шейки матки. В современной литературе большую роль играет разработка объективных молекулярно-генетических критериев прогнозирования течения заболеваний шейки матки [Боженко В.К. и др., 2011]. В клинической практике используется тест CINtecPlusCytology, Roche, основанный на иммуноhistохимическом анализе уровня экспрессии p16 как дополнительного маркера молекулярно-биологических процессов трансформации эпителия шейки матки при наличии вирусной инфекции HPV [Tsountropoul. et al., 2009].

Хорошо известно, что иммуноhistохимические методы – трудно стандартиземые и могут дать только полу количественную оценку анализируемого параметра. В работе Мельниковой Н.В. и др. (2012) исследовали возможность анализа уровня экспрессии p16 на основе количественного определения уровня его мРНК. Было показано, что обнаруженные зависимости уровня экспрессии p16, определяемые на основании оценки количества мРНК, повышаются по мере роста степени дифференцировки ткани. Установлено, что выраженная экспрессия мРНК гена p16 является ранним маркером неблагоприятного прогноза цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Доля случаев с экспрессией линейно возрастает при нарастании тяжести CIN. Вы-

раженная экспрессия не обнаружена в CINI, а выявлена в CINII, CINIII, инвазивном плоскоклеточном раке, что позволяет отнести ее к прогностическим факторам при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях. Значимые нарушения экспрессии мРНК гена p16 характеризуют трансформацию CINII и CINIII. Выраженная экспрессия мРНК гена p16 может быть отнесена к неблагоприятным прогностическим факторам цервикальных интраэпителиальных неоплазий, что должно учитываться в алгоритме обследования и лечения больных с местными изменениями шейки матки предопухолевого характера. Эти результаты согласуются с данными, полученными на основе анализа экспрессии белка иммуногистохимическим методом. Следовательно, тестирование мРНК гена p16 с использованием количественной ПЦР может быть использовано в качестве дополнительного маркера для повышения эффективности скрининга рака шейки матки, прогноза развития процессов малигнизации на фоне HPV инфекции и позволит прогнозировать развитие злокачественных поражений шейки матки. Разработанный метод прост и экономически выгоден в исполнении и может заменить ИГХ исследование [Мельникова Н.В. и др., 2012].

Вопросы дифференциальной диагностики диспластических и неопластических изменений эпителия шейки матки на цитологическом уровне продолжают оставаться сложными [Ермакова Л.А. и др., 2003; Лазарев И.М. и др., 2001; Подистов Ю.И. и др., 2003; Туганова Т.Н. и др., 2007, 2008, 2009]. Применение дополнительной методики изучения структурных особенностей ядрышкообразующих регионов (ЯОР) хромосом, вариабельности их проявлений в цилиндрическом эпителии (ЦЭ) и в эпителии с признаками злокачественной трансформации направлено на расширение возможностей цитологического метода в выявлении морфологических различий при диагностике дисплазий и железистого рака шейки матки.

Высокоспецифичная методика серебрения негистоновых белков ядрышка позволяет выявить и объективно оценить степень активности ЯОР хромосом, которая является опосредованным отражением функционального состояния интерфазных клеток. Благодаря отличительной способности окрашиваться серебром специфических белков, ассоциированных с зонами ЯОР (nucleolar organizer regions associated proteins – NORAPs) [Райхлин Н.Т. и др., 2006; Alarcon-Romero L.C. et al., 2009; Derenzini M., Trerè D., 2001; Marquardt K. et al., 2006; Misra J.S. et al., 2005; Singha M. et al., 2006], становится возможным установить уровень процессов, связанных с биогенезом рибосом. При этом изменение ядрышкового аппарата проявляется в определенной трансформации его структуры в виде различных морфофункциональных типов ядрышек (МФТЯ). Данные изменения непосредственно связаны с активацией рибосомальных генов.

Исследованиями ряда авторов показано, что характеристика ЯОР отражает степень пролиферативной активности, злокачественности и дифференцировки опухолевых клеток. При импрегнации азотнокислым серебром в ядрах эпителиальных клеток, помимо зон ядрышковых организаторов (ЯО), являющихся высокинформативным показателем биологического поведения различных новообразований, выявляются внеядрышковые аргентофильные гранулы (ВАГ), которые, по данным литературы, могут быть обусловлены дефектом ядрышковой ассоциации или образованием дополнительных мест рибосомального синтеза [Туганова Т.Н. и др., 2007; Туганова Т.Н. и др., 2008; Дубенская Л.И., Баженов С.М., 1992; Лазарев А.Ф. и др., 2002]. Вне зон ЯО ВАГ располагаются определенным образом по всей поверхности ядер в зависимости от структурно-функциональной организации клетки. Увеличение количества протеинов в виде аргентофильных гранул (АГ) ЯОР и появление ВАГ связано с амплификацией рибосомных генов хромосом и является отражением функционального состояния исследуемых клеток.

В исследованиях Болговой Л.С. и др. (2012) для определения морффункционального состояния начальной малигнизации и злокачественной трансформации клеток ЦЭ шейки матки применен цитогенетический метод выявления аргентофильных структур ЯОР хромосом, который позволяет уточнить уровень нуклеопротеидов, отражающий структурные особенности клеток [Болгова Л.С. и др., 2012]. Увеличение абсолютного количества активных ядрышек компактного и переходного типов, процента ядер с умеренным количеством и неравномерным распределением ВАГ соответствует выраженности дисплазии ЦЭ и наличию признаков малигнизации.

Основные диагностические мероприятия при раке шейки матки

Самым основным методом диагностики является гинекологический осмотр:

- расширенная кольпоскопия шейки матки с изучением состояния слизистой влагалищных сводов (при Tis-T1a2);
- диагностика ВПЧ-инфекции с оценкой уровня вирусной нагрузки (у молодых женщин при планировании органосохраняющего лечения);
- цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса;
- гистологическое исследование материала после ножевой биопсии шейки матки, конизации и ампутации шейки матки, а также слизистых цервикального канала и полости матки после диагностического кюретажа (при наличии клинических данных в пользу опухолевого поражения цервикального

канала, а также при сомнении в исходной локализации опухоли – шейка или тело матки).

После гистологической верификации инвазивного рака шейки матки проводят диагностические мероприятия для определения распространенности опухолевого процесса:

УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и подвздошных лимфатических узлов, цервикогистероскопия, УЗИ надключичных и паховых лимфоузлов (по показаниям); рентгенологическое исследование легких;

КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза (при размерах первичного опухолевого очага в пределах T1b, T2 и T3, при других стадиях – по показаниям, преимущественно при планировании консервативного лечения);

экскреторная внутривенная урография (по показаниям).

Дополнительные методы:

- цистоскопия (при наличии клинических подозрений на вовлечение мочевого пузыря);
- ректороманоскопия (при наличии клинических подозрений на вовлечение прямой кишки);
- сцинтиграфия костей скелета (при подозрении на метастазы в костях);
- сцинтиграфия почек (по показаниям).
- Лабораторные исследования: группа крови и резус-фактор; серореакция на сифилис;
- ВИЧ;
- общий анализ крови; общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, K+, АлТ, АсТ и др.);
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки;
- ЭКГ.

Фоновые заболевания шейки матки

В возникновении рака шейки матки большое значение придается так называемым фоновым заболеваниям. К ним относятся: псевдоэррозии (эктопия цилиндрического эпителия, эндоцервикоз), эктропион, полипы, лейко- и эритроплакия, папилломатоз.

Псевдоэррозия – участок влагалищной части шейки матки, покрытый цилиндрическим эпителием. Различают эктопию врожденную, посттравмати-

ческую и эктопию, возникшую вследствие гормональных изменений. При врожденной – цилиндрический эпителий располагается кнаружи от наружного зева шейки матки. В период полового созревания под влиянием повышения уровня половых гормонов яичников рост железистого эпителия канала шейки матки опережает развитие мышечно-соединительнотканых ее образований. В результате этого цилиндрический эпителий располагается на шейке матки и возникает эктопия, обусловленная гормональными изменениями. Разрывы шейки матки в родах, при абортах ведут к деформации, вывороту слизистой оболочки шеечного канала, вследствие чего возникает посттравматическая эктопия (эктропион) – выворот слизистой оболочки шейки матки. Характерно наличие косых борозд и валиков – остатков пальмовидных складок слизистой оболочки канала шейки матки. Замещение цилиндрического эпителия плоским многослойным происходит обычно из базальных либо резервных клеток, расположенных под слоем цилиндрического эпителия. Эпидермизация сопровождается образованием желез на поверхности влагалищной части шейки матки. Цитология исследовании соскоба, полученного с поверхности псевдоэрозии, показывает пролиферирующий цилиндрический и кубический эпителий, содержащий в цитоплазме клеток крупные и мелкие вакуоли. Кольпоскопическое исследование позволяет выявить гроздевидные скопления мелких шаровидных или продолговатых сосочков насыщенно-красного цвета (просвечивают сосуды). Отчетливо эти гроздевидные скопления наблюдаются при обработке 3% раствором уксусной кислоты, которая вызывает сокращение сосудов и кратковременный отек эпителия. При обработке шейки матки раствором Люголя псевдоэрозия не окрашивается в коричневый. Псевдоэрозии принято делить на железистые, папиллярные и эпидермизирующие характер которых устанавливают при морфологическом исследовании. Для железистой псевдоэрозии характерна образование желез на влагалищной части шейки матки, для папиллярной – одновременное разрастание стромы и эпителия в вид сосочков. При эпидермизирующейся псевдоэрозии среди железистого эпителия обнаруживаются островки многослойного плоского эпителия.

Полипы шейки матки представляют собой разрастание слизистой оболочки канала шейки матки. Возникновение полипов связано как с гормональными нарушениями, так и с воспалительными процессами. Полипы могут быть как одиночными так и множественными. Они имеют округлую форму, реже дольчатое строение и гладкую поверхность. Цвет полипов зависит от характера покрывающего эпителия. При расположении на поверхности цилиндрического эпителия полип имеет розовый цвет вследствие просвечивания подлежащей сосудистой сети. Если полип покрыт плоским многослойным эпителием, то приобретает беловатую окраску.

Лейкоплакия – ороговение плоского многослойного эпителия шейки матки (гиперкератоз). Лейкоплакия имеет белесый цвет, иногда с перламутровым оттенком. Жалоб не предъявляют. При осмотре шейки матки с помощью влагалищных зеркал лейкоплакия определяется в виде тонкой белой пленки, которая снимается с поверхности шейки матки. Локализация лейкоплакии может быть различной; кроме шейки матки, она иногда располагается на сводах влагалища. При кольпоскопическом исследовании лейкоплакии выявляется шероховатая, складчатая или чешуйчатая поверхность роговых наложений. При цитологическом исследовании в мазках обнаруживаются в большом количестве безядерные клетки плоского эпителия. При морфологическом исследовании обычно диагностируют две основные формы лейкоплакии: простую и с явлениями атипии клеточных элементов. Для лейкоплакии типичны нарушение процессов ороговения (дискератоз), утолщение базального и парабазального слоев эпителия; клеточный полиморфизм выражен слабо.

Эритроплакия – патологический процесс, при котором происходит значительное истончение поверхностного и большей части промежуточного слоев плоского многослойного эпителия влагалищной части шейки матки, нередко в сочетании с атипической гиперплазией базального и парабазального слоев. Эритроплакия макроскопически имеет вид ярко-красных, иногда с синеватым оттенком, легко кровоточащих пятен неправильной формы. Цвет эритроплакии обусловлен просвечивающими сосудами, которые располагаются в подслизистом слое. Течение заболевания хроническое. При кольпоскопическом исследовании определяются красные участки резко истонченного плоского эпителия, через который просвечивает подлежащая ткань.

Папиллома – сравнительно редкая форма поражения шейки матки. На влагалищной части ее определяются папилломатозные разрастания в виде розеток, внешне сходные с экзофитной формой рака. Папиллома имеет розовый или белый цвет, четко отграничена от окружающей ткани. При кольпоскопическом исследовании на ее поверхности определяется большое количество древовидноветвящихся сосудов; при нанесении на поверхность папилломы раствора Люголя вокруг нее определяется йодположительная кайма. Папилломы сравнительно часто подвергаются злокачественному превращению. Морфологическое исследование позволяет установить правильный диагноз.

Фоновые процессы не имеют патогномоничной цитологической картины. При истинных эрозиях в цитограммах наблюдаются элементы воспаления. При исследовании "поверхностных соскобов" или отпечатков с поверхности псевдоэрозии обнаруживаются фрагменты нормального и реактивно измененного железистого эпителия, метаплазированные клетки многослойного плоского эпителия разной степени зрелости. У больных простой лейкопла-

кией (без атипии) в цитологических препаратах находят ороговевшие клетки многослойного плоского эпителия, нередко безядерные.

Лечение. При псевдоэрозии после биопсии – диатермокоагуляция или диатермоэксцизия шейки матки, лазертерапия. Для прижигания псевдоэрозии можно использовать влагалищный тампон, смоченный ваготилом и прикладываемый к шейке матки на 1-3 мин 2-3 раза в неделю (всего 5-10 раз); остатки препарата удаляют из влагалища сухим тампоном.

Больным с выраженным анатомическими изменениями шейки матки (старые разрывы, эктропион и др.) в основном проводится хирургическое лечение (клиновидная или высокая ампутация шейки матки).

Предрак шейки матки. Дисплазия

К предраку шейки матки относятся диспластические процессы шейки матки всех степеней выраженности.

Дисплазия эпителия шейки матки – это предраковый процесс, при котором нарушается строение клеток и структура ткани. Изменения не выходят за пределы слизистой оболочки.

Современная терминология предраковых заболеваний и начального рака и обозначают эти процессы как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) или сквамозное интраэпителиальное поражение (SIL). В зависимости от выраженности процесса, различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазии (или, соответственно, CIN1, CIN2, CIN3).

Дисплазия, по определению экспертов ВОЗ, представляет собой атипию эпителия шейки матки с нарушением слоистости, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стromы. Термин «дисплазия» был впервые предложен в 1953 г. J.W. Reagan и соавт. Они предложили деление на легкую, умеренную и тяжелую дисплазию. Условно дисплазия определена чисто гистологическими терминами: учитывались две главные особенности: клеточная атипия и степень дифференцировки.

В 1968 г. R.M. Richart ввел термин “цервикальная интраэпителиальная неоплазия” (cervical intraepithelial neoplasia – CIN). Его целью было показать, что это – различные стадии одного и того же процесса, прогрессирующего во времени через Ca *in situ* (карцинома *in situ*) в инвазивный рак.

CIN I соответствует легкой дисплазии,

CIN II – умеренной.

Поскольку трудно цитологически и гистологически различить тяжелую дисплазию и CIS, они были объединены в CIN III.

Эта терминология принята Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Таблица 2

Предраковые заболевания шейки матки: разная терминология, используемая в цитологических и гистологических заключениях

Цитологическое исследование (применяется для скрининга)		Гистологическое исследование (применяется для подтверждения диагноза)	
Система Папаниколау	Мэрилендская система	CIN	Описательная классификация ВОЗ
Класс I	Норма	Норма	Норма
Класс II	Неклассифицируемые атипичные клетки плоского эпителия (ASC-US) Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности (ASC-H)	Атипия	Атипия
Класс III	Изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности	CIN 1, в том числе эндофитная кондилома	Койлоцитоз Легкая дисплазия
Класс III	Изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности	CIN 2	Умеренная дисплазия
Класс III	Изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности	CIN 3	Тяжелая дисплазия
Класс IV	Изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности	CIN 3	Rak <i>in situ</i>
Класс V	Инвазивный рак	Инвазивный рак	Инвазивный рак

Несмотря на это, в конце 80-х годов S.L. Woodhouse и соавт. была предпринята новая попытка классифицировать неопластические процессы шейки матки. В результате были представлены следующие категории:

SEA – squamous epithelial abnormal: доброкачественные изменения плоского эпителия.

ASCUS – atypical squamous cells of determined significance: атипичные клетки плоского эпителия неопределенного происхождения.

LSIL – low – grade Intraepithelial Lesion: поражения эпителия легкой степени, что соответствует CIN 1,

HSIL – high – grade Intraepithelial Lesion: поражения эпителия тяжелой степени, что соответствует CIN 2 – 3.

Тем не менее, предпринятые усилия показали, что ошибки в дифференциальной диагностике между HSIL и LSIL очень велики. Трудность усугубляется тем, что часто HSIL имеет компонент LSIL, клетки которого могут доминировать и маскировать HSIL. Поэтому ведение подобных больных, основанное лишь на цитологических данных, может иметь неудовлетворительные результаты.

Аналогичные результаты были получены А. Е. Smith и соавт., которыми было проведено изучение 100 “атипичных” мазков с целью их отнесения к отрицательным, ASCUS или плоскоклеточному внутриэпителиальному поражению (SIL). Исследование проводилось двумя независимыми группами цитологов. Процент совпадения ответов составил 40–60, что свидетельствует о недостаточной точности результатов на основе применения существующих классификаций.

К сожалению, ASCUS интерпретируется в разных лабораториях по-разному. В связи с этим высказывается мысль о необходимости ревизии классификационной системы цервико-вагинальной цитологии, использовании последней в качестве инструмента скрининга, а не как диагностического теста; а также разработке новых, более эффективных и объективных путей диагностики [Киселев В.И., Ляшенко А.А., 2005].

Основная причина развития предраковых заболеваний шейки матки – это инфекционно-воспалительный процесс. Легкие поражения могут быть вызваны разными микроорганизмами. Более выраженные процессы (в том числе и рак шейки матки) вызваны, как правило, определенными видами вируса папилломы человека (ВПЧ).

Если своевременно не провести соответствующее лечение, CIN1 может перейти сначала в CIN2, затем в CIN3 и рак шейки матки.

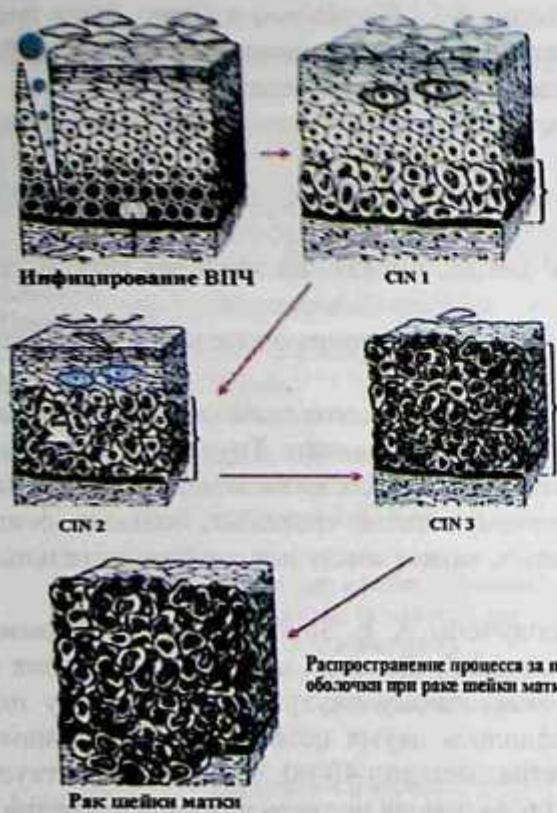


Рис. 14. Изменение строения клеток и структуры слизистой при CIN.

Дисплазия – это атипия эпителия шейки матки с нарушением ее “слоистости”, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы.

В анамнезе больных выявляется позднее наступление менархе и большое количество родов и абортов, сопровождавшихся травматизацией шейки матки. Для эпителиальных дисплазий характерно нарушение созревания и дифференцировки клеток плоского многослойного эпителия, покрывающего шейку матки. Выделяют три основные формы дисплазий простую, или легкую, средней тяжести и тяжелую.

При простых формах дисплазии отмечается умеренная пролиферация эпителиальных клеток базальных и парабазальных слоев; при этом клетки сохраняют нормальное строение и полярность расположение. Отмечается дискариоз в отдельных клетках базального и парабазального слоев. При умеренно дисплазии патологический процесс захватывает около половины эпителиального пластика. Явления дискариоза наблюдаются во многих клетках; пролиферирующие клетки имеются во всех слоях эпителиального пластика.

Для тяжелой дисплазии характерны выраженная пролиферация базальных и парабазальных клеток, гиперхроматоз ядер, ядра крупные, часто встречаются митозы. Нормальное созревание и дифференцировка клеток происходят лишь в самом поверхностном отделе эпителиального пласта.

Дисплазия не сопровождается характерными симптомами. Дисплазия, как правило, развивается на фоне длительно существующих рецидивирующих псевдоэрозий. Однако дисплазии могут возникнуть и на патологически неизмененной шейке матки. Характерно длительное, хроническое течение, относительное постоянство симптомов, недостаточная эффективность консервативной терапии, возникновение рецидивов после проведенного лечения. Кольпоскопическая картина дисплазии характеризуется эктопией, эпидермизацией и дискератозом.

К клиническим проявлениям водянистые бели; нарушение менструального цикла типа мено- и метроррагий, скучные кровянистые выделения до и после менструации; скучные кратковременные контактные кровянистые выделения после половых сношений, гинекологического осмотра. Проба Шиллера при нанесении раствора Люголя на поверхность шейки матки вся она равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет. В случае возникновения дефекта, при замещении его цилиндрическим эпителием, дисплазии эти участки не прокрашиваются.

Цитологические критерии: К частным критериям относятся вакуолизация цитоплазмы, накопление в ней кератогиалина, характерный тип секреции клеток (голокриновый, апокриновый, мерокриновый).

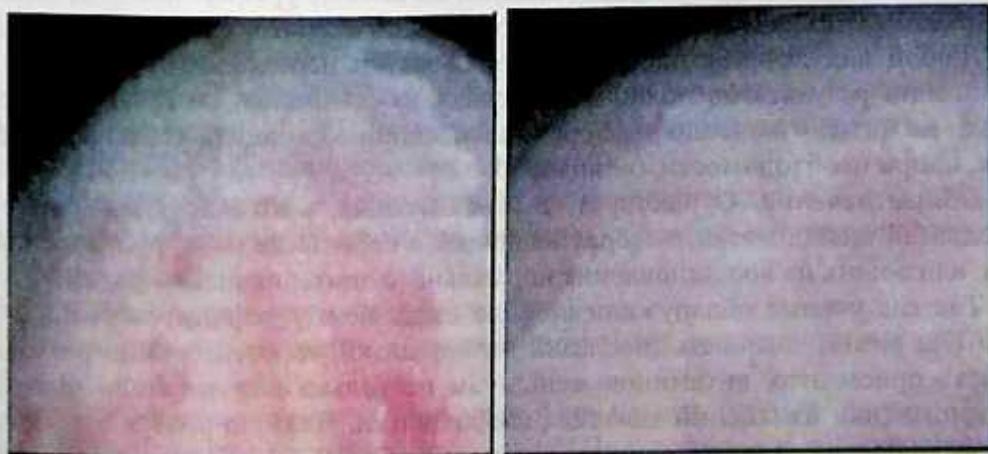


Рис. 15. Дисплазия эпителия шейки матки.

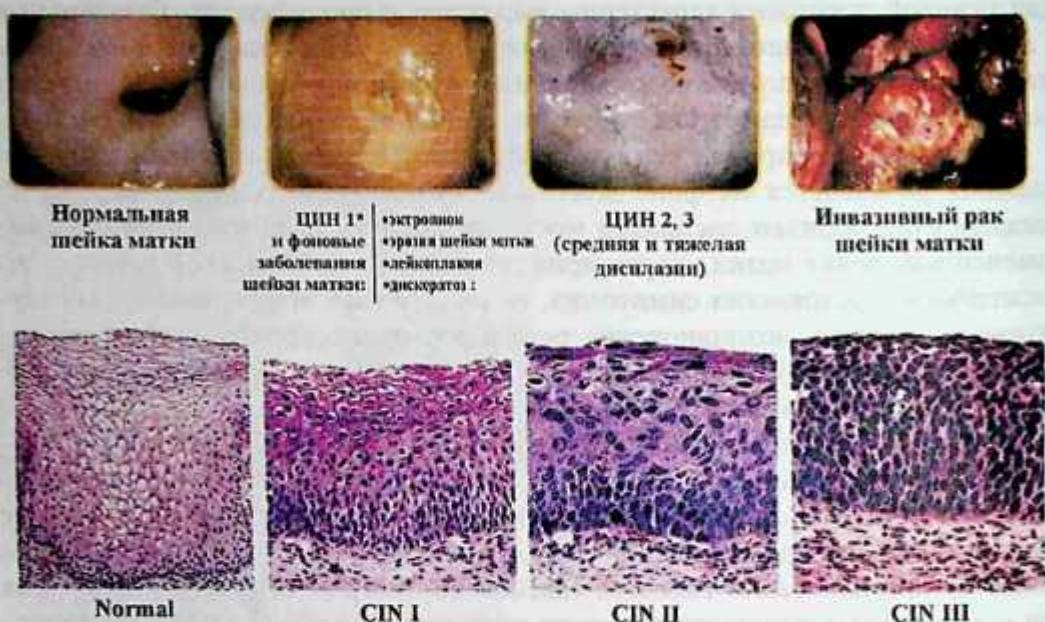


Рис. 16. Динамика слизистой оболочки от нормальной шейки матки до РШМ.

Лечение дисплазий шейки матки

Лечение дисплазий шейки матки условно можно разделить на общее и местное. Успех выздоровления во многом зависит от уровня знаний врачей, а не только их технических навыков в проведении оперативного лечения.

Любой вид лечения дисплазий шейки матки необходимо проводить на основании результатов полного обследования женщины, которое включает мазки на цитологию и микрофлору, кольпоскопию, эндоцервикальный куретаж, и, при необходимости, биопсию.

Общее лечение. Существует, так называемая, ортомолекурная терапия дисплазий шейки матки, которая включает в себя несколько групп препаратов, влияющих на восстановление нормального эпителия шейки матки.

Так как ученые обнаружили прямую связь между дефицитом витаминов А и Е и возникновением дисплазий шейки матки, то очень важно рекомендовать прием этих витаминов женщинам не только для лечения, но и для профилактики изменений эпителия шейки матки. Важную роль в восстановлении эпителия играют такие витамины, как С, В6, В12, бета-каротин, биофлавоноиды, особенно олигомерные проатоцианидины (OPC), и фолиевая кислота.

Не менее важными в лечении дисплазий являются селен, полиненасыщенная жирная кислота Омега-3, пробиотики и пребиотики, клетчатка и ряд ферментов (панкреатин, бромелайн). Дефицит этих биологических веществ наблюдается у 67% женщин с дисплазиями. Поэтому очень важно улучшить питание женщин, по возможности с помощью консультаций диетолога или нутрициолога.

Медикаментозное и консервативное лечение. Метод химической коагуляции (солкогин, ваготид и др.) является очень популярным методом лечения в ряде стран. Относительно удовлетворительные результаты могут быть получены только при лечении небольших по площади и глубине поражений, в основном легкой дисплазии. При умеренной и тяжелой дисплазиях этот вид лечения не эффективен. Этим методом можно лечить эктопии цилиндрического эпителия и эффект лечения будет лучше, чем при лечении дисплазий плоского эпителия.

Консервативное лечение включает в себя использование большого количества препаратов органического и неорганического происхождения. В эту группу препаратов входят минеральная вода, минеральные соли, морские соли, отвары или масло лекарственных растений (ромашка, эвкалипт, календула, чертополох, пустырник, зверобой, облепиха, шиповник), мази кератолина, хлорофиллита, мази на основе биологических тканей (плаценты), ряд антисептиков и др. Эффективность этих препаратов очень низкая, часто сомнительная, и требует длительных курсов лечения. В лечении умеренных и выраженных дисплазий консервативное лечение не эффективно.

Хирургическое лечение. Современное хирургическое (оперативное) лечение предраковых состояний шейки матки включает в себя пять основных методов лечения:

Электрическая эксцизия (диатермокоагуляция, процедура петлевой электрической эксцизии – LEEP, эксцизия зоны трансформации с помощью большой петли – LLETZ, электрическая конизация).

Холодовая деструкция (криодеструкции, криоконизация).

Лазерная терапия (лазерная вапоризация, лазерная конизация, лазерное прижигание).

Холодно-ножевая конизация (иссечение).

Ампутация шейки матки (ножевая ампутация, ультразвуковая ампутация).

Хирургическое лечение шейки матки лучше проводить в первую (фолликулярную) фазу менструального цикла. Под влиянием повышающегося уровня эстрогенов проходит пролиферация эпителия шейки матки, что способствует процессу регенерации. При наличии персистентной ВПЧ инфекции

лучшие результаты лечения наблюдаются при использовании лазерной вапоризации и диатермокоагуляции.

Хирургическое лечение может проводиться с использованием местного обезболивания (лидокаин с эpineфрином или без него) и в редких случаях с общей анестезией кратковременного действия. Седативные средства могут применяться по желанию женщины и/или врача.

Диатермокоагуляция. Этот метод хирургического лечения весьма популярный из-за дешевизны оборудования и технической простоты выполнения операции, и им пользуются, практически, во всех странах мира в течение последних 25-30 лет. В народе этот метод называют прижиганием шейки матки. Электрическую эксцизию проводят двумя видами петель-электродов – маленькой или большой, в зависимости от размеров и глубины поражения, с помощью электрического тока низкого напряжения, который приводит к водному дисбалансу клеток эпителия и, таким образом, разрушает их.

При диатермокоагуляции (ДЭК) трудно регулировать глубину коагуляции биотканей, и в этом проявляется главный недостаток данного вида лечения. После первого контакта электрода с поверхностью шейки матки на ней образуется коагуляционная пленка, которая не позволяет оперирующему врачу определить как и на какую глубину распространяется электрическая энергия. Если в непосредственной близости от места коагуляции располагается кровеносный или лимфатический сосуд, то есть высокая вероятность получения глубоких некрозов внутри тканей, расположенных по ходу сосудов, что приводит в дальнейшем к образованию рубцов шейки матки.

Такой вид осложнений называется синдромом коагулированной шейки матки и требует часто дополнительные хирургические методы лечения. После ДЭК чаще возникает эндометриоз шейки матки, чем после других видов лечения.

Криохирургия. Пионерами применения жидкого азота в холодовой хирургии пораженных дисплазией участков шейки матки были Крисп и Остергард в 1971 году. Как и при ДЭК, регулирование глубины промерзания тканей провести с высокой точностью невозможно.

Колликвационный струп по своей структуре довольно рыхлый в отличие от коагуляционного струпа, поэтому женщин дольше беспокоят выделения, которые на самом деле являются лимфореей из зияющих после отторжения струпа лимфатических сосудов.

Для проведения холодовой деструкции дисплазий очень важно учитывать такой показатель, как результат эндоцервикального кюретажа (ЭЦК). ЭЦК позволяет провести гистологическое исследование эпителия канала шейки матки, чтобы исключить или обнаружить наличие злокачественного процес-

са цилиндрического эпителия, а также уточнить распространение интразиптической неоплазии эпителия, особенно за пределы влагалищной порции шейки матки вовнутрь шеечного канала. Холодовая деструкция, как и диатермокоагуляция, не должна проводиться у женщин с положительным ЭЦК, а также при наличии железистой дисплазии цервикального канала, так как этот вид лечения не будет эффективным в данных случаях.

У некоторых женщин может возникнуть анафилактический шок как результат аллергической реакции на холод. Успех лечения составляет от 88% до 94% при соблюдении правил проведения холодовой деструкции шейки матки и правильного подбора больных. При лечении тяжелой дисплазии в 7,1-39% случаев наблюдается повторное возникновение этого патологического процесса.

Лазерное лечение. Лазерное хирургическое лечение шейки матки развивается в двух направлениях: с использованием лазерного излучения большой мощности и использованием низко интенсивного лазерного излучения, что позволяет проводить лазерную вапоризацию (выпаривание) или лазерную конизацию шейки матки.

Впервые CO₂ лазерная вапоризация была проведена Дорси в 1979 году и Джорданом и Коллинсом в 1985 году. В 1980-х годах лазерное лечение дисплазий было одним из самых популярных методов лечения в развитых странах. Со временем этим методом стали пользоваться реже из-за дороговизны технического оборудования, а также из-за того, что проведение лазерного лечения часто необходимо проводить в операционных условиях с применением общей анестезии. CO₂ лазер – это луч невидимого инфракрасного света, для которого мишенью действия становятся клетки, содержащие большое количество воды, так как они могут адсорбировать энергию лазера максимально, что приводит к выпариванию ткани. От величины мощности излучения зависит толщина лазерного луча и его действие.

Для вапоризации тканей можно применять низко интенсивные лучи, однако основной побочный эффект при таком виде лечения – это перегрев и ожог тканей. После вапоризации не остается тканевого материала для гистологического исследования. Положительная сторона коагулирующего эффекта лазера используется для остановки кровотечения во время процедуры.

Действие лучей высокой интенсивности похоже на действие острого ножа-скальпеля и используется для лазерной конизации шейки матки, к тому же сопровождается меньшим кровотечением, чем при проведении холодно-ножевой конизаций. Так как для этого вида лечения нужна хорошая иммобилизация женщины для предупреждения серьезных повреждений соседних тканей шейки матки, влагалища, а также промежности, процедуру реко-

мендуют проводить под общим кратковременным наркозом. При этом виде лазерного лечения сохраняются участки иссеченных тканей, которые могут быть гистологически исследованы. Женщины могут испытывать больше боли при лазерной вапоризации, чем при холодовой деструкции шейки матки. Легкое кровотечение может возникнуть на 4-10 день послеоперационного периода.

Ножевая конизация шейки матки. В начале 19-го столетия была проведена попытка удаления опухоли шейки матки с помощью скальпеля, которая стала началом хирургического лечения предраковых и раковых состояний шейки матки. До появления ДЭК и криодеструкции этот метод был самым распространенным в лечении некоторых заболеваний шейки матки, но чаще всего им пользовались с диагностической целью для проведения конусовидной биопсии шейки матки. В настоящее время ножевое конусовидное иссечение проводят у женщин с дисплазиями цилиндрического эпителия, аденокарциномами *insitu*, при больших старых разрывах шейки матки и патологическими эктропионами.

Недостатками холодно-ножевой конизации шейки матки являются обильное кровотечение, большая травматизация шейки матки, а следовательно, длительное заживление, а также стеноз цервикального канала из-за разрушения большого количества эндоцервикальных желез.

Ампутация шейки матки. Этот вид лечения представляет собой высокое конусовидное иссечение тканей шейки матки, и выполняется только в условиях операционной, нередко с использованием эпидуральной или общей внутривенной анестезии. Ножевая ампутация – это органосохраняющая операция, которая успешно применяется при начальных стадиях рака.

В 1992 году в гинекологической клинике МНИОИ им. П.А.Герцена разработана операция удаления пораженного участка шейки матки с использованием ультразвукового скальпеля по специальной методике. Частота стеноза шеечного канала при таком виде оперативного лечения намного ниже, чем при других видах хирургического лечения.

Показания для оперативного лечения дисплазий шейки матки: Удовлетворительный кольпоскопический осмотр с полной визуализацией патологии зоны трансформации.

Пораженные участки шеечного эпителия обнаружены и определены полностью.

Результаты гистологического исследования биоптизированного препарата совпадают с результатами цитологического исследования.

Биопсия была проведена в обязательном порядке для исключения злокачественного процесса.

Противопоказания для проведения хирургического лечения дисплазий:

- Аденокарцинома *insitu*.
- Беременность (относительное противопоказание).
- Инфекционный процесс шейки матки и влагалища.
- Неудовлетворительный результат кольпоскопии.
- Острые и подострые воспалительные процессы органов малого таза.
- Отсутствие профессиональных навыков врача.

Пораженные участки эпителия определяются плохо или же их размеры выходят за пределы технических возможностей лечения.

Результаты биопсии подозревают или подтверждают злокачественный процесс.

Результаты прицельной (с помощью кольпоскопии) биопсии не совпадают с цитологическим результатом.

Ведение послеоперационного периода. Женщину, которой проводилось оперативное лечение шейки матки, необходимо предупредить о некоторых неприятных симптомах, которые она может испытывать после лечения. Такими симптомами являются тянущая боль внизу живота в первые 1-2 дня после процедуры, влагалищные выделения с запахом или без в течение 2-4 недель. Для устранения болей женщина может употреблять ибупрофен, ацетоминофен или другие обезболивающие препараты. Женщина не должна поднимать тяжести в течение всего периода выздоровления (минимум 4 недели), а также пользоваться тампонами, спринцеваться и жить половой жизнью, так как всё это провоцирует травматизацию с последующим кровотечением и инфекционные процессы шейки матки.

Профилактическое назначение антибиотиков не обосновано, поэтому не должно проводиться. Некоторые врачи назначают гормональные контрацептивы для искусственной задержки менструации, что якобы является профилактикой эндометриоза шейки матки, однако исследования показали, что такой вид профилактики не эффективен, и гормональные препараты с этой целью назначаться не должны. Если после лечения у женщины повышается температура тела (выше 38°C), и/или возникает обильное или длительное влагалищное кровотечение, и/или боль усиливается и не устраняется обезболивающими препаратами, такая женщина должна обратиться к своему лечащему врачу как можно быстрее.

Нормальная гистологическая картина шеичного эпителия наблюдается в 60% женщин через 6 недель после лечения и в 90% случаев через 10 недель. Цитологический мазок необходимо повторить не раньше 3-4 месяцев после проведенного лечения, а потом каждые 3-4 месяца в течение одного года.

Процесс заживления шейки матки после оперативного лечения порой задерживается до 6 месяцев, поэтому раннее кольпоскопическое или цитологи-

ческое обследование может привести к ложноположительным результатам и необоснованному подозрению на наличие остаточных явлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Осложнения после хирургического лечения. Бесплодие из-за стеноза цервикального канала, уменьшения выработки цервикальной слизи, функциональной неполноты шейки матки и вторичной трубной дисфункции вследствие восходящей инфекции.

Формирование рубцов шейки матки и ее деформация.

Возникновение карциномы из-за неполного или неточного обследования.

Нарушение менструальной функции.

Обострение воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек (значительный риск этого осложнения наблюдается после ДЭК и криодеструкции, поэтому врач должен серьезно подходить к выбору лечения женщин репродуктивного возраста, особенно не рожавших женщин, у которых хирургическое лечение может быть отложено на определенный период времени).

Профилактика. Предупреждение половой передачи инфекций с помощью барьерных и/или химических методов контрацепции.

Отказ от курения.

Улучшение питания.

Цитологический скрининг.

Ранний рак шейки матки

Поскольку рак шейки матки имеет ортодоксальное течение, то прогрессия дисплазии в преинвазивный рак (*Ca in situ*) приводит к формированию микроинвазивного, а затем и инвазивного рака. Именно первые две формы и подразумевают понятие раннего рака.

Под преинвазивным раком понимают патологию покровного эпителия шейки матки, во всей толще которого имеются гистологические признаки рака, потеря слоистости и полярности, но отсутствует инвазия в подлежащую строму. Развитие инвазивного рака происходит в 40% случаев, в 35% процесс подвергается обратному развитию [Хмельницкий О.К., 2000]. Тем не менее, во всех случаях следует рассматривать *Ca in situ* как промежуточное звено в развитии инвазивного рака. Это разные стадии одного неопластического процесса, несмотря даже на то, что преинвазивный рак может исчезать или держаться сравнительно долгий срок. *Ca in situ* чаще всего наблюдается во влагалищной части шейки матки в зоне стыка эпителиальных слоев: много-

слойного плоского и призматического, реже в начальных отделах цервикального канала. Могут иметь место очаговые, изолированные и мультицентрические поражения. Чрезвычайно важно подчеркнуть, что с возникновением преинвазивного рака на поверхности слизистой оболочки шейки поражаются и железы. До 40 лет Ca *in situ* чаще локализуется в эктоцервиксе, в 40 – 45 лет с одинаковой долей вероятности в экто – и эндоцервиксе, а после 45 лет – в цервикальном канале. Подобная закономерность в различном возрасте связана с определенными сдвигами многослойного плоского и призматического эпителия и перемещением в связи с этим зоны их стыка, в области которого чаще всего и развивается Ca *in situ*.

Микроинвазивному раку (1-ая стадия) соответствует поражение эпителия шейки матки с глубиной инвазии до 3 мм и длиной поражения до 7 мм. При этом отсутствуют мультицентрические очаги роста и раковые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах стромы. Развитие инвазивного рака на фоне Ca *in situ* выражается в пролиферативном процессе, при котором наблюдается утолщение пласта атипичных клеток, погружение их в подлежащую ткань в виде массивных, чаще округлой формы тяжей, оттесняющих перед собой базальную мембрану, которая не прослеживается отчетливо на всем протяжении. Выделяют и другой процесс, который называют «спорной инвазией». При этом отмечается нечеткость границ анаплазированного эпителия, разобщенность эпителиальных клеток внутри комплексов, наклонность их к погружению в подлежащую ткань. Однако отшнуровки от основного пласта не наблюдается.

Классификация рака шейки матки

Гистологическая классификация РШМ

Рекомендуется следующая классификация карцином шейки матки и предраковых эпителиальных процессов шейки матки (ВОЗ, 2003):

Плоскоклеточные эпителиальные новообразования: плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия; слабовыраженная дисплазия (CINI); умеренно выраженная дисплазия (CINII); тяжелая дисплазия (CINIII); рак *insitu* (CINIII);

- микроинвазивный плоскоклеточный рак;
- плоскоклеточный рак, неспецифический;
- ороговевающий рак;
- неороговевающий рак;
- базалоидный рак;
- verrukозный (бородавчатый) рак;

- сосочковый рак;
- лимфоэпителиомоподобный рак;
- плоскоклеточно-переходный рак.

Железистые новообразования: аденокарцинома *insitu*; микроинвазивная аденокарцинома; аденокарцинома; мицинозная (эндоцервикальная, интестинальная, перстневидноклеточная, железисто-ворсинчатая) аденокарцинома; эндометриоидная аденокарцинома; светлоклеточная аденокарцинома; серозная аденокарцинома; мезонефральная аденокарцинома.

Другие эпителиальные новообразования: железисто-плоскоклеточная карцинома; аденоидно-кистозная карцинома; аденоидно-базальная карцинома;

Нейроэндокринные карциномы (карциноид типичный / атипичный, мелкоклеточный рак, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома); недифференцированная карцинома.

Анатомические области:

- внутренняя часть (эндоцервикс) (C53.0);
- наружная часть (эктоцервикс) (C53.1).

В настоящее время распространенность рака шейки матки определяется в рамках стадирования по FIGO и TNM. Классификация применима только для рака. Должно быть подтверждение диагноза путем морфологического изучения ткани, полученной при биопсии шейки матки (в том числе конической).

Поскольку многие пациентки лечатся лучевым методом, не подвергаясь операции, у больных раком шейки матки стадия определяется только на основании клинических данных и не меняется в зависимости от последующих находок в процессе обследования.

Данные, выявленные при выполнении лапароскопии, УЗИ, КТ или МРТ, влияют на план лечения и прогноз заболевания, однако не являются основанием для изменения клинической стадии.

Это связано с тем, что вышеуказанные методы обследования не всегда доступны и интерпретация их результатов вариабельна (рекомендации FIGO, 2009).

Стадия рака шейки матки определяется при первичном обследовании больной и в дальнейшем не меняется.

Только при строгом соблюдении правил определения стадии становится возможным сравнение результатов лечения из разных клиник и при использовании различных методов лечения.

Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметральные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные.

Поражение других лимфатических узлов, например парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

Учитывая, что доступность и, соответственно, частота использования неинвазивных радиографических методов визуализации в разных регионах мира существенно различается, стадирование по системе FIGO подразумевает применение лишь нескольких из них: рентгенографии грудной клетки, внутривенной пиелографии (ВПГ) и бариевой клизмы. В целом стадирование РШМ в значительной степени основано на клиническом обследовании.

Несмотря на то что хирургическое стадирование является более точным, чем клиническое, в странах с низким уровнем ресурсов здравоохранения его выполнение часто является невозможным. В данной версии руководства NCCN используются определения и система стадирования FIGO 2009 г. (Pecorelli, 2009), одобренная Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) в 2010 г. (Edge, 2010) (Таблица).

Таблица 3

TNM-классификация AJCC и система хирургического стадирования FIGO рака шейки матки (Edge, 2010)

Категория TNM	Стадия FIGO	Хирургически-патологические характеристики
Первичная опухоль (T)		
TX		Первичную опухоль оценить невозможно
T0		Признаки первичной опухоли отсутствуют
Tis*		Карцинома <i>in situ</i> (преинвазивный рак)
T1	I	Рак, ограниченный шейкой матки (распространение на тело матки должно быть исключено)
T1a**	IA	Инвазивный рак, диагностированный только по данным микроскопии. Инвазия стромы <5 мм начиная с основания эпителия; горизонтальное распространение <7 мм. Вовлечение сосудистого пространства (венозного или лимфатического) наклассификацию не влияет
T1a1	IA1	Глубина инвазии стромы <3 мм; горизонтальное распространение <7 мм
T1a2	IA2	Глубина инвазии стромы >3 мм и <5 мм; горизонтальное распространение <7 мм

T _{1b}	IV	Макроскопически видимая опухоль, ограниченная шейкой матки, или микроскопический очаг больше T1 a/1A2#
T _{1b1}	IB1	Макроскопически видимая опухоль <4 см в наибольшем измерении
T _{1b2}	IB2	Макроскопически видимая опухоль >4 см в наибольшем измерении
T ₂	II	РШМ с инвазией за пределами матки, но не в стенку таза и не в нижнюю треть влагалища
T _{2a}	IIA	Опухоль без инвазии параметрия
T _{2a1}	IIA1	Макроскопически видимая опухоль <4 см в наибольшем измерении
T _{2a2}	IIA2	Макроскопически видимая опухоль >4 см в наибольшем измерении
T _{2b}	IIB	Опухоль с инвазией параметрия
T ₃	III	Опухоль распространяется на стенку таза и/или нижнюю треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку##
T _{3a}	IIIA	Опухоль распространяется на нижнюю треть влагалища; стенка таза не вовлечена
T _{3b}	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку
T _{4***}	IVA	Опухоль инвазирует слизистую мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы малого таза (буллезного отека не достаточно, чтобы классифицировать РШМ как T4)
Регионарные лимфатические узлы (N)		
NX		Регионарные ЛУ оценить невозможно
N0		Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют
N1		Метастазы в регионарных ЛУ
Отдаленные метастазы (M)		
M0		Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	IVB	Отдаленные метастазы (включая распространение на брюшину; вовлечение надключичных, средостенных и парааортальных ЛУ, легких, печени и костей)

Примечания.

- * В систему FIGO больше не входит стадия 0 (Tis).
- ** Все макроскопически видимые очаги (даже при поверхностной инвазии) классифицируются как T1b/IB.

*** В соответствии с FIGO, инвазия слизистой мочевого пузыря или прямой кишки должна подтверждаться биопсией.

Все макроскопически видимые очаги (даже при поверхностной инвазии) являются карциномами стадии IB. Под инвазией понимают измеренную инвазию стромы максимальной глубины 5 мм с горизонтальным распространением не более 7 мм. Глубину инвазии измеряют начиная с основания эпителия первичной ткани – поверхностного или железистого – и всегда указывают мм, даже в случаях ранней (минимальной) инвазии стромы (~1 мм). Вовлечение сосудистых и/или лимфатических пространств на стадирование не влияет.

При ректальном исследовании между опухолью и тазовой стенкой отсутствует свободноепространство. Сюда же относятся все случаи гидронефроза или нефункционирующей почки, если неизвестны другие причины этих состояний.

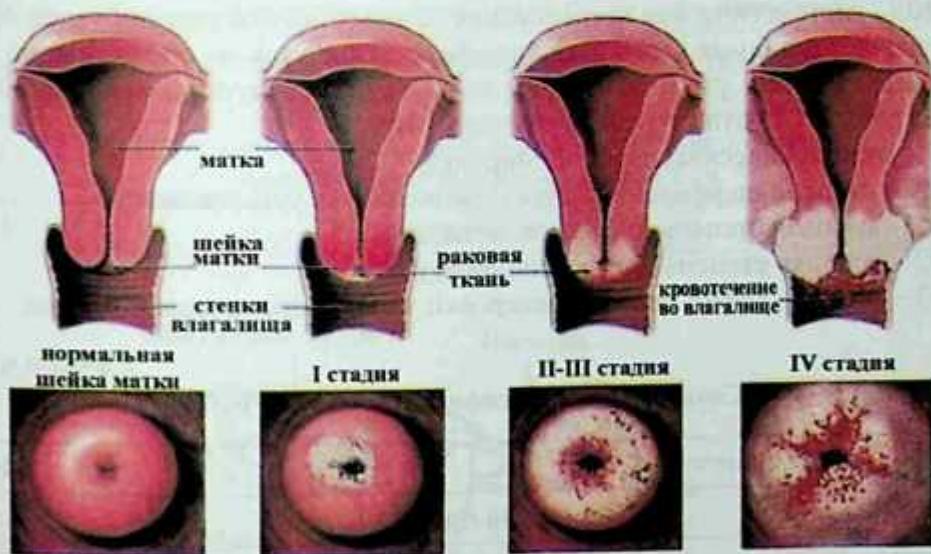


Рис. 17. Стадии развития рака шейки матки.

Стадия IIА теперь разделяется на стадию IIА1 (опухоль <4 см) и стадию IIА2 (опухоль >4 см), что является единственным изменением предыдущей системы FIGO 1994 г.

Следует подчеркнуть, что вовлечение лимфатического сосудистого пространства (ВЛСП) в классификации FIGO не учитывается, так как патологи

не всегда могут точно определить присутствие ВЛСП в образцах ткани. По мнению некоторых экспертов NCCN, при наличии в материале явного ВЛСП схемы терапии, предназначенные для стадии IA1, лучше не использовать: в таких рекомендуется терапия как для стадии IB1. МРТ, КТ и ПЭТ-КТ могут помочь выбрать лечение, однако для стадирования не используются.

Регионарные лимфатические узлы:

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены; N0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах; N1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

M – отдаленные метастазы: M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы (включая паховые лимфоузлы и внутрибрюшное распространение, кроме метастазов по брюшине таза). Не включаются метастазы во влагалище, по брюшине таза и в придатках.

pTNM патогистологическая классификация

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 – гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов менее чем необходимо, следует классифицировать их как pN0. FIGO относит такие случаи к pNX.

G – гистологическая дифференцировка:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки, недифференцированный рак

Таблица 4
Соотношение классификации TNM и FIGO

TNM		FIGO
Tis	In situ	-
T1	Ограничена шейкой матки	I
T1a1	Диагностируется только микроскопически	IA
T1a1	Стромальная инвазия глубиной < 3 мм, горизонтальное распространение < 7 мм	IA1
T1a2	Стромальная инвазия глубиной > 3-5 мм, горизонтальное распространение < 7 мм	IA2

T1b	Клинически определяемая опухоль или микроскопическое поражение больше T1a2	IB
T1b1	Клинически определяемая опухоль < 4 см	IB1
T1b2	Клинически определяемая опухоль > 4 см	IB2
T2	Распространение за пределы матки, но не на стенку таза или нижнюю треть влагалища	II
T2a	Без инвазии параметрия	IIA
T2a1	Клинически определяемая опухоль < 4 см	IIA1
T2a2	Клинически определяемая опухоль > 4 см	IIA2
T2b	С инвазией параметрия	IIB
T3	Опухоль, распространяющаяся на нижнюю треть влагалища / стенку таза / приводящая к гидронефрозу	III
T3a	Опухоль, распространяющаяся на нижнюю треть влагалища	IIIA
T3b	Опухоль, распространяющаяся на стенку таза / приводящая к гидронефрозу	IIIB
T4	Опухоль распространяется на слизистую мочевого пузыря / прямой кишке; за пределы малого таза	IVA
M1	Отдаленные метастазы	



Рис. 18. Рак шейки матки IB стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].



Рис. 19. Рак шейки матки IIА стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].



Рис. 20. Рак шейки матки IIБ стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].



Рис. 21. Рак шейки матки IIIА стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].



Рис. 22. Рак шейки матки IIIB стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].

Рис. 23. Рак шейки матки IVA стадии по FIGO в связи тактикой лечения.

и прогнозом
[WHO, 2010].

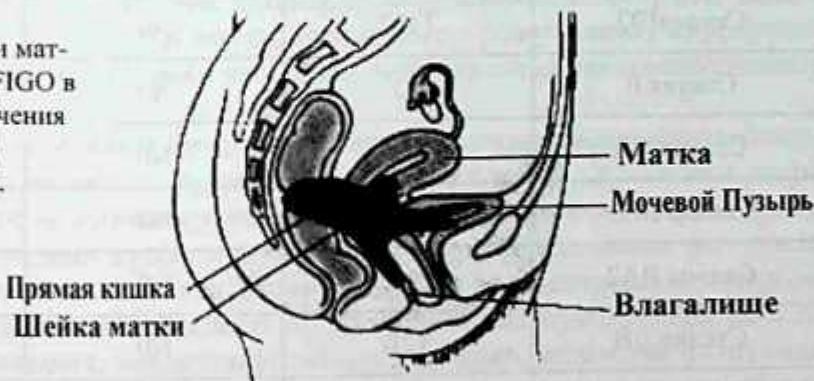


Рис. 24. Рак шейки матки IVB стадии по FIGO в связи тактикой лечения и прогнозом [WHO, 2010].

Группировка по стадиям:

Стадия 0 ¹	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IA1	T1a1	N0	M0
Стадия IA2	T1a2	N0	M0
Стадия IB	ль	N0	M0
Стадия IB1	T1b1	N0	M0
Стадия IB2	T1b2	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T2a	N0	M0
Стадия IIIA1	T2a1	N0	M0
Стадия IIIA2	T2a2	N0	M0
Стадия IIIB	T2b	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	Любая N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

При клинически выраженному раке шейки матки основным патогномоничным симптомом являются кровянистые выделения различной степени интенсивности (55-72%). В репродуктивном периоде они носят характер ациклических. В климактерическом периоде могут наблюдаться длительные беспорядочные кровянистые выделения, которые нередко ошибочно трактуются как нарушение менструального цикла, что приводит к диагностическим ошибкам.

В период менопаузы этот симптом появляется рано, что видимо связано с ломкостью сосудов и частым развитием анаплазированных форм. Весьма характерны для рака шейки матки контактные кровотечения, обусловленные травмой во время полового сношения, инструментального исследования, подъема тяжести.

Ранними проявлениями болезни являются обильные водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе – периодических или постоянных. При значительном местно-регионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боли, дизурию и затруднения при акте дефекации. При больших, некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом. В запущенных случаях образуются ректо-вагинальные и мочепузырно-вагинальные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

Бели при раке шейки матки обусловлены лимфореей и наблюдаются у 22-36% больных. Этот симптом нельзя назвать патогномоничным, т.к. бели могут наблюдаться при кольпитах, воспалении придатков матки и т.д. Тем не менее, постоянный их характер, увеличение их в количестве, вид – «грязноватые» (примесь крови), сукровичные, нередко с запахом, должны насторожить врача.

Начало развития раковой опухоли часто сопровождается появлением обильных жидкых, водянистых белей, бесцветных или слегка желтоватых, не имеющих запаха и не обладающих раздражающими свойствами. В дальнейшем характер белей изменяется: они становятся гнойно-серозными с непри-

ятным запахом и вызывают раздражение кожных покровов. Другой симптом, характерный для рака шейки матки – ациклически повторяющиеся кровянистые выделения из влагалища. Они могут быть скучными или приобретать характер кровотечения. Иногда это первый и единственный симптом заболевания. Наиболее часто кровотечение в начале заболевания носит характер контактного и проявляется после полового акта, при натуживании или пальцевом исследовании шейки матки. Рак шейки матки у некоторых женщин может проявляться и в виде нарушений менструального цикла, выражющихся в удлинении, усилении и учащении менструаций. Особенно подозрительно на рак появление крови из половых органов женщины в период менопаузы.

Кровотечения могут быть в виде мажущихся выделений, связанных или не связанных с менструальным циклом (чаще ациклические маточные кровотечения), обильные, однократные или многократные.

Характерны контактные кровотечения, появляющиеся при половом сношении, поднятии тяжести, влагалищном исследовании, тряской езде, запоре. Кровотечения появляются в результате разрыва мелких, поверхностно расположенных сосудов опухоли, стенки которых хрупкие, тонкие, воспалительно изменены и местами некротичны. Появление кровянистых выделений в менопаузе, как правило, свидетельствует о наличии злокачественной опухоли.

Боли при раке шейки матки в основном свидетельствуют о далеко зашедшем процессе. Однако и при ограниченном поражении раком шейки матки могут появляться боли внизу живота и в паховых областях вследствие проникновения инфекции, способствующей развитию или обострению воспалительных заболеваний в клетчатке малого таза или в придатках. Боли в области поясницы, крестца, прямой кишки, иррадиирующие в нижние конечности, характерны для распространенных форм заболевания и возникают при вовлечении в процесс параметральной клетчатки, сдавлении нервных стволов инфильтратами, поражении метастазами костей таза и позвоночника.

Помимо этого, схваткообразные боли внизу живота могут свидетельствовать о развивающемся раке шеевого канала, когда опухоль закрывает его просвет и выделения, скапливающиеся в полости матки, не имеют свободного оттока, что ведет к возникновению тупых схваткообразных болей внизу живота. При дальнейшем росте раковой опухоли, прорастании ее в соседние ткани и органы и метастазировании в лимфатические узлы появляются боли, обусловленные сдавлением нервных стволов и сплетений опухолевыми инфильтратами или увеличенными лимфатическими узлами у стенок таза. Больные в таких случаях жалуются на сильные боли в пояснице, внизу живота, в паховых областях и нижних конечностях. При распространении опухоли в предпузирную клетчатку появляются учащенное мочеиспускание с непол-

ным опорожнением мочевого пузыря, которое в свою очередь приводит к застальному циститу. Сдавление опухолью прямой кишки ведет к затруднению акта дефекации.

Клиническая триада признаков (боли, бели, кровотечения) являются, к сожалению признаками уже распространенного опухолевого процесса.

Вторичные симптомы рака шейки матки развиваются в результате прорастания или сдавления соседних органов (мочевой пузырь, мочеточники, прямая кишка).

Клинические формы рака шейки матки. Клинически различают рак влагалищной части и рак канала шейки матки. Как правило, рак влагалищной части шейки матки развивается из многослойного плоского эпителия, выстилающего ее, а рак канала – из цилиндрического эпителия. Однако бывает и наоборот (в редких случаях), когда рак развивается из эктопированного (зародышевого) цилиндрического эпителия в области влагалищной части шейки матки и из эктопированного плоского эпителия в области канала.

При раке шейки матки принято различать экзофитную, эндофитную и смешанную формы опухолевого роста. При эндофитной форме рака шейки матки становится плотной, бугристой, неподатливой и может достигать большой величины. Покров ее при этом часто изъязвляется. Иногда изъязвление приобретает характер кратерообразного втяжения с плотным дном и приподнятыми валикообразными краями.

Внешний вид опухоли разнообразный. В одних случаях на шейке видна типичная раковая опухоль, в других – в результате распада (изъязвления) опухоли видны язвы. Промежуточной формой является раковая инфильтрация шейки матки без изъязвлений и разрастаний на слизистой оболочке влагалищной части, которая в этих случаях имеет почти нормальный вид, а злокачественность новообразования определяется только характерной для рака плотностью и кровоточивостью шейки матки.

Диагностика эндофитной формы рака, развивающегося в канале шейки матки, на ранних стадиях развития порой затруднена. Поэтому рак канала шейки матки нередко диагностируется в поздних (иногда запущенных) стадиях развития. Эндофитная форма рака, как правило, начинает рост со стороны шейки матки, опухоль распространяется на параметрий в сторону прямокишечно-маточного углубления и мочевого пузыря. Инфильтраты, распадаясь и изъязвляясь, могут перфорировать в брюшную полость, прямокишечно-маточное углубление и мочевой пузырь.

Экзофитный рак шейки матки характеризуется избыtkом ткани и наличием легко кровоточащей и крошающейся мелкобугристой сосочковой опухоли, расположенной на широком основании. Такая форма опухолевого роста

называется как опухоль, напоминающая «цветную капусту». Опухоль иногда заполняет весь просвет влагалища, имеет тенденцию к периферическому росту, может распространяться на своды влагалища. Бугристая форма рака шейки матки клинически протекает более злокачественно, чем рак в виде «цветной капусты». Экзофитная форма рака, как правило, видна на ранних стадиях развития.

При язвенной форме рака шейка матки частично или полностью разрушена, имеет вид воронкообразного углубления, идущего в глубь канала и широким основанием обращенного в просвет влагалища. Нередко вместе с шейкой матки разрушается один из сводов влагалища. Края язвы в таких случаях плотны, подрыты, язва имеет мелкобугристую поверхность, часто покрыта серым налетом.

Рак шейки матки распространяется на окружающие ткани и влагалище, мочевой пузырь, мочеточники и прямую кишку, придатки матки, в отдаленные органы и ткани. Распространяется опухоль на окружающие ткани и влагалище. Наиболее часто раковая опухоль инфильтрирует своды и верхнюю треть влагалища. Это объясняется тесной связью влагалища и шейки матки. Пути распространения опухоли с шейки матки на стенки влагалища следующие: *per continuitatem* – прорастание стенки влагалища в месте соприкосновения ее с опухолью; по лимфатическим путям в различные отделы влагалища; путем контактной имплантации в местах соприкосновения опухоли со стенкой влагалища; ретроградные метастазы из раковых тромбов, образующихся в венах.

Внешний вид влагалища при раковой инфильтрации различный:

- на слизистой оболочке влагалища могут быть отдельные сосочковые разрастания, иногда они более компактны и крупнобугристы;
- при эндофитной форме плотные узлы расположены в подслизистой основе без прорастания слизистой оболочки.

Нередко опухоль распространяется на тело матки. При раке шейки матки всегда поражается околоматочная клетчатка и регионарные лимфатические узлы.

Распространение опухоли на мочевой пузырь, мочеточники и прямую кишку идет, как правило, контактным путем. Инфильтрация мочевого пузыря обычно наблюдается при локализации опухоли на передней губе шейки матки, прямой кишки – на задней.

При цистоскопии в области слизистой оболочки мочевого пузыря отмечается гиперемия (сдавления, иногда чередующиеся с глубокими бороздами, и тромбоз вен), в более запущенных случаях – подушкообразный отек. Буллезный отек слизистой оболочки наблюдается при тяжелом поражении пузыря.

При прорастании опухолью слизистой оболочки мочевого пузыря отмечается наличие узелков или сосочковых разрастаний. При этом характерны дизурические явления.

Мочеточник, будучи даже «замурованным» в раковый инфильтрат, как правило, не прорастает опухолью. Чаще наблюдается сдавление его раковым параметральным инфильтратом, препятствующее оттоку мочи. Вначале выше места сдавления мочеточник расширяется, затем развивается гидро- или пиелонефроз. В таких случаях больные погибают от уропсиса или уремии.

При массивной инфильтрации опухолью заднего параметрия процесс распространяется в прямую кишку. Слизистая оболочка прямой кишки длительное время не прорастает опухолью. Поражение слизистой оболочки прямой кишки ведет к образованию прямокишечно-влагалищного свища или к развитию относительной непроходимости.

Распространение опухоли на придатки матки наблюдается чрезвычайно редко. Как правило, придатки матки поражаются при раке тела матки.

Появление патологических явлений со стороны мочевого пузыря и прямой кишки также указывает на далеко зашедшую стадию рака. При этом отмечается учащенное мочеиспускание. Неполное опорожнение мочевого пузыря (остаточная моча) способствует развитию цистита, а прорастание инфильтратом стенки пузыря ведет к образованию шеечно-пузырного или влагалищно-пузырного свища. Сдавление мочеточников приводит к задержке мочи, развитию гидро-, пионефроза и уремии. В запущенных случаях наблюдаются также диспепсические явления.

Прорастание раковой опухоли в прямую кишку вызывает кишечные кровотечения и образование прямокишечно-влагалищных свищев. Раковая кахексия не характерна для таких случаев. Если кахексия наступает, то на позднем этапе развития опухоли, что обусловлено различными осложнениями (сепсис, уремия, пневмония, рвота, кровотечения и анемия).

Непосредственной причиной смерти в запущенных случаях, как правило, является:

- тяжелая местная инфекция, переходящая в сепсис и перитонит;
- инфекция мочевых путей (пиелонефрит, уремия);
- тромбоз сосудов (легких, брыжейки кишок);
- остшая анемия в результате обильных кровотечений; метастатическая пневмония.

Раковая кахексия является причиной смерти только 1/3 больных. Продолжительность жизни исцеленных больных, страдающих раком шейки матки (с момента выявления первых симптомов до смерти), по данным разных авторов, от 10 (моложе 50 лет) до 22 месяцев (после 50 лет).

Пути метастазирования

Рак шейки матки обычно длительное время не метастазирует в отдаленные органы. В запущенных случаях метастазы чаще всего отмечаются в печени и легких. В отдельных случаях (даже при незапущенном раке шейки матки – операбельном) можно выявить метастазы в левом надключичном лимфатическом узле (Вирховский метастаз), а также в позвоночном столбе.

РШМ метастазирует лимфогенно и гематогенно. Переход опухоли от местно-инфильтративного роста к лимфорегионарному распространению prognostически неблагоприятен. К сожалению, значительная часть больных РШМ при первичном обращении имеют лимфогенные метастазы. Лимфогенное метастазирование РШМ условно можно разделить на несколько этапов: I этап – наружные, внутренние подвздошные и запирательные лимфатические узлы, II – общие подвздошные, III – поясничные и IV – лимфатические узлы средостения и надключичных областей. При метастатическом поражении лимфатических узлов таза можно наблюдать ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах.

Ведущим фактором, запускающим механизм лимфогенного метастазирования, является глубина инвазии опухоли. При инвазии опухоли до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает. При инвазии опухоли до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживаются всего у 1% больных, в то время как при глубине инвазии 3-5 мм (IA2 стадия) частота лимфогенных метастазов составляет уже 5-8%. Дальнейший рост опухоли приводит к появлению раковых микроэмболов в лимфатических сосудах, что резко увеличивает частоту лимфогенных метастазов. По данным различных авторов частота лимфогенных метастазов при РШМ IV стадии составляет 15-18%, II стадии – 25-30%, а при III стадии достигает 50-60%. Следует отметить, что для РШМ в течение длительного времени характерно местное или местно-регионарное распространение.

Последнее ведет к гематогенному метастазированию. Наиболее часто при РШМ гематогенные метастазы возникают в легких, печени и костях. Гематогенные метастазы РШМ без лимфогенных встречаются крайне редко.

Первично-множественный рак шейки матки

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) органов женской репродуктивной системы составляют 20 % от всего многообразия первично-множественных неоплазий. Многие исследователи считают, что полигенные неоплазии чаще встречаются у женщин, причем на

долю опухолей репродуктивной системы и толстой кишки приходится 80% [Новикова Е.Г. и др., 1998; Максимов С.Я., 2009; Бахман Я.В. и др., 1993]. По сводным данным средняя вероятность ПМЗО органов репродуктивной системы составляет 3 – 4 % по отношению к больным, излеченным от рака в течение 5 лет и более [Бахман Я.В. и др., 1993; Pearl M. et al., 1993].

По данным [Новикова Е.Г. и др., 1998] в 86,5 % случаев ПМЗО были выявлены в двух органах, у 13,5 % – в трех и более. Среди множественных неоплазий в двух органах 83,1 % составляли сочетания злокачественных опухолей тела матки, яичников, молочной железы и шейки матки, причем было характерно некоторое преобладание синхронного роста опухолей (53%). При метахронном росте опухолей все последующие новообразования были выявлены в интервале до 15 лет (92,3 %): в течение первых 5 лет – у 43,6 % пациенток, от 6 до 10 лет – у 25,6 %, от 11 до 15 лет – у 23,1 % пациенток.

Больные раком яичника занимают особое место, так как опухоль часто является метастазом злокачественных новообразований других органов. Поэтому важна дифференциальная диагностика между первичной множественностью и метастатическим процессом, которая определяет выбор оптимальной лечебной тактики и последующий прогноз. По данным вышеприведенных авторов наиболее частыми локализациями второй опухоли у больных раком яичников явились тело матки (эндометрий) – 53,5 %, молочная железа – 30,2%, тело матки и маточные трубы – 11,7 %.

Среди больных раком эндометрия в 52,2 % случаев второй злокачественной опухолью был рак яичников, в 27,3 % случаев – опухоль молочной железы, в 18,2 % случаев – опухоль шейки матки.

У больных раком шейки матки чаще, в 37,1 % случаев, вторая опухоль локализовалась в молочной железе, что заставляет задуматься о гормональной зависимости некоторых случаев злокачественных опухолей шейки матки. Сочетания с опухолями эндометрия составили 29,6 % случаев, остальные локализации вторых новообразований встречались в 22,2 % случаев. Перспективным при обнаружении второй опухоли, на взгляд авторов [Новикова Е.Г. и др., 1998], является активный поиск опухоли в других органах. Мишенями являются эндометрий, яичники, шейка матки у каждой пациентки, особенно с эндокринными нарушениями и генетической предрасположенностью. Для этих целей углубленное обследование больных показано до и после лечения рака каждого органа репродуктивной системы.

Глава 5. СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Развитию РШМ предшествует многолетний предопухолевый период, различные фазы которого легко диагностируются. Из-за скротечности предопухолевого процесса и его бессимптомности при многих опухолях организовать скрининг трудно, например, при раке легкого, желудка, поджелудочной железы.

Поскольку заболевание широко распространено, имеет длительный период развития и преклиническую fazу (предрак – дисплазии), которая может быть выявлена с помощью скрининговых тестов, и существуют эффективные методы уточнения диагноза и лечения, возможно проведение популяционного скрининга.

Своевременное выявление и адекватное лечение как фоновых процессов, так и предраковых заболеваний шейки матки позволяют предотвратить возникновение рака шейки матки. При этом главную роль в клинической практике должны играть первичная и вторичная профилактика, ранняя диагностика и усовершенствование методов диагностики.

В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что необходимым этиологическим фактором развития РШМ является персистирующая инфекция онкогенных штаммов ВПЧ. Вероятно, без этого вируса в мире не существовало бы проблемы РШМ. Идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, из которых 30 могут поражать половые органы человека. Только 15 из них являются онкогенными. Наиболее опасными в этом плане признаны 16, 18, 45 и 31 типы вируса. С ВПЧ-инфекцией в течение жизни сталкиваются до 80% женщин, живущих половой жизнью [BrownD.etal., 2005; PetoJ.etal., 2004]. Годами персистируя в клетках эпителия шейки матки, вирус приводит к мутациям, которые в свою очередь являются основой для развития дисплазии эпителия и его ракового перерождения. Эта гипотеза сегодня подтверждена данными многоцентровых рандомизированных исследований, проведенных во многих странах по всему миру. Учитывая роль ВПЧ-инфекции в развитии РШМ, были разработаны специфические методы определения инфицированности женщин этим вирусом, однако они все еще достаточно дороги и не получили широкого распространения в скрининговых программах.

Часто ВПЧ-инфекция протекает бессимптомно, и обращение к врачу происходит на стадиях, когда можно лишь констатировать развитие рака. Об-

щепринятые системы скрининга выявляют уже существующие поражения, но не защищают от первопричины РШМ – персистирующей ВПЧ-инфекции онкогенных штаммов. Кроме того, необходимо учитывать, что хорошо наложенные программы скрининга практически недоступны развивающимся странам, в которых регистрируется более 80% от всех случаев РШМ, заканчивающихся смертью. В некоторых странах скринингом охвачено менее 5% женского населения. При отсутствии скрининга защита от РШМ частично осуществляется с помощью образовательных программ и пропаганды использования презервативов, хотя, очевидно, этих мероприятий недостаточно для полноценной защиты женщин от РШМ. В частности, презервативы не защищают от ВПЧ-инфекции, так как вирус может передаваться при контакте «кожа к коже» в области гениталий.

Таким образом, скрининг остается актуальным способом защиты женщин, осознающих важность собственного здоровья, и с успехом применяется в экономически развитых странах, однако он не позволяет выявить все случаи предраковых поражений эпителия шейки матки и предотвратить все случаи РШМ. В настоящее время в странах СНГ эффективность скрининга в его современном варианте также нельзя назвать достаточной.

Проблемы скрининга рака шейки матки

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ были сформулированы в 40-х годах прошлого столетия. После классических работ Папаниколау было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегающими» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект.

Проблема ранней диагностики и лечения патологических состояний шейки матки в настоящее время сохраняет свою актуальность в аспекте охраны здоровья женщины. Общеизвестно, что данные патологические процессы в органе-мишени репродуктивной системы занимают значительное место, отмечаясь у 15-20% женщин репродуктивного и у 5-9% женщин менопаузального возраста [Роговская С.И., 2003].

Среди всех случаев обращения за гинекологической помощью доброкачественные заболевания шейки матки составляют по разным данным 35-80% и не имеют тенденции к снижению. В последние годы наблюдается увеличение количества доброкачественных заболеваний шейки матки как у женщин репродуктивного, так и менопаузального возраста. Причиной тому является рост инфицирования населения вирусом папилломы человека, который высоко контагиозен, способен инициировать злокачественную патологию. Установлено, что в 99,7% случаев цервикального рака выявляют ВПЧ высокого канцерогенного риска [Европейские стандарты, 2004; American Cancer Society, 2002].

Современные подходы к тактике ведения больных с доброкачественными заболеваниями шейки матки обсуждались в 2001 году на Международной конференции по кольпоскопии и цервикальной патологии и были оформлены в соответствующее руководство. Но исследования и полемика относительно тактики ведения пациенток с цервикальной патологией до сих пор продолжаются [American Cancer Society, 2002].

С учетом вышесказанного, особенно важно своевременное выявление и адекватное лечение не только фоновых процессов, но и предраковых заболеваний, а также преинвазивного рака шейки матки [Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., 2004]. При этом главную роль в клинической практике должны играть первичная и вторичная профилактика, ранняя диагностика и усовершенствование методов лечения больных с указанной патологией.

В середине 40-х годов Папаниколау – американский ученый из штата Флориды – разработал метод цитологической оценки изменений в шейке матки. По данным Bodurka a Bevers (2002), 50 миллионов «пар»-тестов производятся ежегодно.

После классических работ Папаниколау и других авторов было доказано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным в диагностике дисплазий, карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака. Следует отметить, что рак шейки матки имеет длительный период своего развития. В большинстве случаев ему предшествуют внутриэпителиальные атипичные изменения, которые названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN и выделяют 3 степени: CIN I – слабая дисплазия многослойного плоского эпителия; CIN II – умеренная дисплазия; CIN III – выраженная дисплазия и рак *in situ*). Период от CIN I-II до CIN III может составлять 3-8 лет, от CIN III до микроинвазивного рака шейки матки – 10-15 лет. Это говорит о том, что имеется достаточный период времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию инвазивного рака шейки матки. С другой стороны, это пока-

зывает, что эффект цитологического скрининга на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки может проявиться только через 15-20 лет от начала проведения скрининга, а в первые годы его проведения может наблюдаться даже некоторое увеличение показателей заболеваемости за счет выявления скрытых форм рака шейки матки и рака *in situ* [Максон А.Н. и др., 2012].

ВОЗ, различные международные гинекологические организации занимались совершенствованием техники взятия материала, приготовления мазков, их чтения, интерпретации находок и заключений, анализом ошибок, подготовкой кадров цитологов. В результате большой инструктивной работы чувствительность рап-тестов повысилась до 90% [Mitchel, 2002].

Скрининговые мероприятия направлены на выявление предопухолевых заболеваний, ранних стадий рака, в первую очередь рака *in situ*, и их своевременное лечение; изменение структуры заболеваемости раком шейки матки за счет увеличения числа ранних стадий и уменьшения распространенных и запущенных форм; снижение смертности и одногодичной летальности; снижения инвалидизации женского населения; снижение заболеваемости раком шейки матки путем выявления и последующего лечения предопухолевых заболеваний шейки матки.

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах – в США и Китае, с начала 60-х годов – в Японии, Финляндии, Швеции и Исландии, с начала 70-х годов – в Германии, Бразилии и других странах [Новик В.И., 1990].

Хотя эффективность цитологического скрининга на РШМ никогда не оценивалась в рандомизированных исследованиях, существуют многочисленные доказательства, которые показывают, что заболеваемость и смертность от РШМ в обследуемых когортах населения снижаются. Уменьшаются только показатели заболеваемости плоскоклеточным раком, а не adenокарциномами шейки матки. Усиленные скрининговые программы выполнены в Канаде, США, Швеции, Италии, Дании, Исландии, Китае, и они привели к снижению смертности от РШМ на 50-70-80%.

Программы цитологического скрининга рака шейки матки, которые проводились с 50-х годов XX века в США, с 60-х годов – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии и др., с 70-х годов – в Германии, Бразилии и других странах дали ощутимые результаты по снижении заболеваемости РШМ [Новик В.И., 1990]. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости, смертности от рака шейки матки, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних

стадий рака, уменьшения запущенных форм. При правильно организованном цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока: В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин приближался к 100%, смертность от рака шейки матки снизилась за 20-летний период на 80%. В Финляндии и Швеции – на 50% и 34% соответственно. В Дании приблизительно 40% населения было охвачено скринингом и смертность снизилась на 25%. В Норвегии, где только 5% населения принимало участие в скрининге, смертность от рака шейки матки снизилась лишь на 10%. [Заридзе Д.Г., 2009]. Выделяют две системы цитологического скрининга рака шейки матки: организованный (систематический) скрининг и неорганизованный (спорадический) скрининг. При организованном скрининге определяются популяции женщин, подлежащих скринингу, его периодичность и женщины активно приглашаются принять участие в обследовании. При неорганизованном скрининге обследуются лишь женщины, которые обратились в лечебно-профилактические учреждения по поводу каких-нибудь причин. Эффективность организованного скрининга выше, чем неорганизованного [Adab P. et al., 2004; Eaker S. et al., 2004].

В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его, лиц с выявленной патологией, производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего обследованию, достигает 75-90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания печатных материалов, привлечения средств массовой информации и т.д.

В разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. В Нидерландах – с 6-летним интервалом, в Финляндии – с 5-летним, В Швеции – каждые 4 года, в Дании – каждые 3 года, в Англии – каждые 3 года для женщин в возрасте 25-49 лет и каждые 5 лет для женщин 50-64 лет, в Исландии и Китае – каждые 2-3 года. Скорее всего, наиболее оптимальными интервалами являются 3 и 5 лет. Следует отметить, что из-за длительного периода развития рака шейки матки частота проведения раундов цитологического скрининга имеет значительно меньшее влияние на его эффективность по сравнению с широтой охвата [Новик В.И., 2010].

В США хорошо налажена система скрининга, на проведение которого ежегодно тратится около 6 млрд долларов, но даже при этом все женское население им полностью не охвачено [Schiller J.T. et al., 2004; Goldie S.J. et al., 2004]. Так, ежегодно в этой стране к скринингу привлекается 34,5% женщин, но впоследствии их приверженность к регулярным осмотрам резко снижает-

ся: в течение двух лет обследуются 25,3% пациенток, трех лет – 10,5%, а в последующие 5 или 10 лет скрининг проводится лишь у 11% женщин. 7,5% женского населения никогда не проходили обследование [Austin R.M., 2003]. Ежегодно в рамках проведения скрининга берется около 50 млн мазков, и почти 3,5 млн женщин испытывают стресс из-за необходимости последующего наблюдения.

В США в 2004 году скринингом было охвачено 82,6% женского населения страны. Американским Раковым Обществом вместе с Национальным Раковым Институтом разработаны методические инструкции по скринингу на РШМ. Скрининг женщин должен начинаться через 3 года после первого полового контакта, не позже чем в возрасте 21 года, и проводиться ежегодно; в 30 лет после 3 негативных исследований скрининг можно проводить один раз в 2-3 года, у женщин в 70 лет и старше, у которых было 3 негативных исследования за последние 10 лет, дальнейший скрининг проводить не следует [Am.Canc.Sci., 2002].

В 2002 г. была разработана и утверждена Департаментом здравоохранения Москвы программа «Целевая диспансеризация женского населения по выявлению заболеваний шейки матки». Программой предусмотрен скрининг женщин в возрасте 35-69 лет, так как на эту возрастную группу приходится до 70% заболевших раком шейки матки. Цель программы: охват скринингом 80% женского населения в возрасте 35-69 лет, проводимого 1 раз в 3 года. Скринингу не подлежат женщины, у которых уже имеется диагноз заболеваний женской половой сферы и они состоят на учете у врачей-гинекологов или онкогинекологов. Основными действующими структурными элементами в скрининге рака шейки матки являются лечебные учреждения Департамента здравоохранения Москвы: женский смотровой кабинет амбулаторно-поликлинического учреждения; окружная централизованная цитологическая лаборатория; женская консультация; онкологические диспансеры, диспансерные онкологические отделения городских поликлиник; стационарные онкологические отделения.

Женская консультация проводит обследование женщин, направленных из женских смотровых кабинетов с визуальной патологией шейки матки. Если ставится предварительный диагноз дисплазия эпителия тяжелой степени, рак *in situ*, инвазивный рак, больные направляются к онкогинекологам. Онкологический диспансер или диспансерное онкологическое отделение городских поликлиник, на амбулаторное лечение направляются больных с дисплазией эпителия легкой и средней степеней, фоновыми и другими доброкачественными процессами. Стационарные онкологические отделения проводят лечение больных злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями.

Внедрение скрининга по выявлению заболеваний шейки матки позволило улучшить ряд показателей: повысился удельный вес I-II стадий рака шейки матки среди впервые выявленных больных с 57,3% в 2002 г. до 67,5% в 2010 г. среди женщин скринингового возраста, соотношение рака *in situ* и инвазивного рака в 2002 г. составило 1:2,3; в 2010 г. – 1:1,5. Увеличивается разрыв показателей заболеваемости и смертности на 100 тыс. женского населения с 8,1 в 2001 г. до 12,7 в 2010 г., так как темпы роста смертности ниже темпов роста заболеваемости. Для дальнейшего развития и улучшения качества скрининга рака шейки матки необходимо расширить возрастные рамки скрининга до возраста 30 лет, так как отмечается рост заболеваемости раком шейки матки в возрастной группе 30-35 лет с 5,1 на 100 тыс. женского населения в 2001 г. до 10,7 в 2009 г. [Махсон А.Н. и др., 2012].

В США разработана система для классификации позитивных PAP-тестов:

Неопухолевые изменения клеток: реактивные, связанные с воспалением, атрофическим вагинитом, обусловленные облучением, внутриматочными противозачаточными средствами.

Клеточные изменения, связанные с бактериальной, трихомонадной, грибковой или вирусными инфекциями.

Изменения плоского эпителия: неопределенная клеточная атипия, CINI, CIN2, CIN3, CIS, плоскоклеточный рак.

Изменения железистого эпителия: эндометриальные клетки, цитологически доброкачественные у женщин в менопаузе, слабо выраженная атипия железистых клеток, эндоцервикальнаяadenокарцинома, эндометриальнаяаденокарцинома [Mitchel et al, 2002].

При положительных тестах выполняются кольпоскопическая оценка, биопсия и эндоцервикальный кюретаж.

В России имеется опыт скрининга в отдельных областях и районах и специализированных медицинских службах, например, среди работающих женщин в системе МПС (Октябрьская железная дорога). Удалось снизить с 1965 г. по 1984 г. заболеваемость инвазивным РШМ на 74,3% [Деражне А.Б. и соавт., 1985].

В.И. Новик в обстоятельном обзоре «Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг» утверждает: «В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеевого канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и кон-

троля за ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга [Новик В.И., 2004].

Скрининговая программа на РШМ отсутствует в центральной Африке, Центральной Америке, в Центральной и Южной Азии. В «старой» Европе скрининг на РШМ наложен и узаконен. Lung еще в 1961 году написал статью «Эпитафия раку шейки матки». По его мнению, на могиле этой формы рака должно быть написано: «Рак шейки матки – жертва эксфоллиативной цитологии». РШМ еще не погиб, но его силы подорваны в развитых странах благодаря цитологическому скринингу [Гарин А.М., Базин И.С., 1993].

В настоящее время диагностической доктриной раннего выявления рака шейки матки является широкое внедрение цитологического скрининга как единственного морфологического способа, с помощью которого можно диагностировать начало малигнизации клеток, то есть распознать предраковую патологию и злокачественный процесс на самых ранних стадиях развития, когда еще нет клинических проявлений. Теоретические обоснования цитологического скрининга рака шейки матки были сформированы в 40-х годах прошлого столетия. К этому периоду стало ясно, что при распространенном раке шейки матки (III-IV) эффективное лечение возможно лишь у небольшого числа больных. Методы ранней диагностики и профилактики рака шейки матки могут способствовать существенному изменению ситуации.

В СССР цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, а также в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цитологического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) на основании приказа Минздрава СССР №1253 от 30.12.76 г.

С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и широко проводимом цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока. Это было выявлено уже при подведении итогов первых скрининговых программ. В

канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 случаев в 1980-1984 гг. (снижение на 78%). Смертность при этом снизилась на 72%. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80% и 75%) [Anderson G.H. et al., 1992].

Поразительные цифры приводят китайские авторы [Yang Dawan et al., 1985], которые анализируют материалы цитологических исследований, выполненных у 7 735 057 женщин. Они отмечают, что, по данным Шанхайского текстильного промышленного бюро, частота РШМ с 1958 по 1977 гг. уменьшилась более чем в 10 раз (с 195,3 до 14,83 на 100000 женщин). В результате проведения программы цитологического скрининга РШМ II-III стадии не был выявлен во многих областях в течение последних нескольких лет наблюдения, а в ряде регионов отмечено выраженное снижение его частоты. В 90-х годах частота РШМ в провинции Шанхай составила всего 3,3 на 100000 женщин [Parkin D.M. et al., 1997].

В СССР хорошие результаты были получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 гг.) заболеваемость инвазивным РШМ снизилась с 31,61 до 8,13 на 100000 женщин (на 74,3 %); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет [Деражне А.Б. и др., 1985].

С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ, о том, что он себя не оправдывает и не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е., 1992]. Так, за период с 1970 по 1980 гг. в целом по СССР заболеваемость РШМ уменьшилась всего на 17,8% (с 25,9 до 21,3 на 100000 женщин [Напалков Н.П., Мерабишвили В.М., 1986]. Следует отметить, что если в России в 70–80-х гг. прошлого века отмечалось постепенное снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, то в конце 90-х годов наметилась опасная тенденция увеличения этих показателей [Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., 2001]. В Санкт-Петербурге с 1980 по 1990 гг. отмечалось постепенное снижение стандартизованных показателей заболеваемости РШМ с 13,1 до 8,2 на 100000 женщин. Однако к 1999 г. зафиксирован их подъем до 9,9 [Урманчеева А.Ф. и др., 2001]. О неблагополучном состоянии проблемы РШМ в Санкт-Петербурге в конце 1990-х гг.

свидетельствует резко возросшее число больных с распространенным опухолевым процессом (III-IV стадии). При сопоставлении данных 1986 и 1999 гг. отмечено снижение доли больных I-II стадии с 75,6% до 50,1%, увеличение числа больных III стадии с 17,4% до 34,7%. По данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга в конце 1990-х гг. соотношение случаев преинвазивного и инвазивного РШМ составило 1/3. Все это говорит о низкой эффективности профилактических мер.

С чем же связано такое большое различие в эффективности цитологического скрининга РШМ в разных странах? Ответ на этот вопрос дает сравнение скрининговых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны (Финляндия, Швеция, Исландия, Дания), за исключением Норвегии, с начала 1960-х гг. ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизилась, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенno показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100%, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80%; в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок – на 50% и 34% соответственно. В Дании приблизительно 40% населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25%. В то же время в Норвегии, где только 5% населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10% [AymonP., 1987]. Программа организованного скрининга РШМ была введена в действие норвежским Министерством здравоохранения и социального обеспечения только в 1990 г. [ThoresenS.O.etal., 1997].

Выраженное различие в эффективности цитологического скрининга отмечено и в Великобритании. Лишь в одной области Шотландии (Grampian) имелось значительное уменьшение заболеваемости и смертности от РШМ (охват скринингом женского населения здесь составил 95%). Это резко контрастировало с результатами в остальной Англии, где скринингом было охвачено лишь 40% женщин [ColemanD.V., 1994].

При организованном (систематическом) скрининге определяется популяция женщин, подлежащих скринингу, его периодичность и женщины активно приглашаются принять участие в прохождении обследования. При неорганизованном (спорадическом) скрининге обследуются лишь женщины, которые обратились в лечебно-профилактические учреждения по поводу каких-нибудь причин.

Многие авторы сообщали о более высокой эффективности организованного скрининга по сравнению с неорганизованным [AdabP.etal., 2004; GibsonL.etal., 1997; RoncoG.etal., 1997]. Проблема увеличения охвата скринингом женского населения решается с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование или звонят по телефону. Такие меры способствуют увеличению охвата скринингом женщин почти вдвое и более чем в три раза увеличивается количество выявленных атипических изменений эпителия шейки матки при цитологическом исследовании [EakerS.etal.,2004].

Отсутствие программы скрининга с разработкой всех организационных вопросов и контроля над ее выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга в странах СНГ. Сокращение количества профилактических осмотров из-за недостаточного финансирования, закрытие ряда смотровых кабинетов в последнее время значительно усугубили ситуацию.

В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие – ни разу. Анализ отчетов централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный в конце 1990-х гг., показал, что ежегодно «пассивный» скрининг производится примерно у 500000 из 1,5 млн. женщин в возрасте 20-60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3 [Новик В.И. и др., 2001]. Процент охвата скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. Проведение организационных мероприятий, определение популяции женщин, подлежащих обследованию, замена ежегодных скринингов на скрининг 1 раз в 3 года позволило бы значительно увеличить охват скринингом женщин, более рационально использовать имеющиеся ограниченные ресурсы и значительно увеличить эффективность цитологического скрининга РШМ.

Следует отметить, что увеличение охвата скринингом женского населения имеет приоритетное значение по сравнению с частотой его проведения. Это связано с биологическими особенностями развития РШМ. Известно, что дисплазия эпителия шейки матки может перейти в преинвазивный рак в среднем через 5-8 лет, микроинвазивный рак может развиться еще через 7-10 лет, а клинический рак – через 10-15 лет [ПрогоркП.С., 1986]. Поэтому увеличение межскрининговых интервалов до определенных пределов не при-

водит к уменьшению эффективности цитологического скрининга. По расчетам специалистов эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 и 2 года. Если же заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастет в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2% [Monson-pegoyJ., 1994]. Вопрос о периодичности скрининга должен решаться в связи с рациональным размещением имеющихся ограниченных ресурсов и их наиболее эффективным использованием. Всемирная организация здравоохранения рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах – каждые 3 года [Geneva, WHO, 1988]. Учитывая эти данные, становится понятным, что интеграция цитологического скрининга РШМ в систему ежегодных профилактических осмотров населения СССР была наиболее простым решением, но привела к наиболее затратной и неэффективной модели скрининга.

Сторонники ежегодных скринингов обосновывают свою позицию низкой чувствительностью цитологических исследований в некоторых лабораториях, большим количеством ложноотрицательных ответов. Однако более рациональным представляется повышение квалификации и опыта врачей цитопатологов и лаборантов-цитотехников, чем необоснованная траты ресурсов и времени на повторные исследования. Чувствительность цитологического исследования, безусловно, является весьма важным фактором эффективности скрининга РШМ. По данным различных исследователей она составляет от 60% до 83 %. В 70-90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30% – ошибочная интерпретация цитологических данных [ChemberlainJ., 1986]. Использование специальных недорогих приспособлений (Cytobrush, Cervex-brush) позволяет значительно увеличить информативность цитологического материала [Новик В.И. и др., 2000]. Еще более качественные препараты с использованием всего взятого цитологического материала можно получить при применении жидкостной цитологии [FerencyA. et al., 1996].

Большое внимание в западных странах уделяют подготовке лаборантов-цитотехников и врачей-цитопатологов. Международная академия цитологии организует постоянно действующую систему подготовки специалистов с периодической сдачей экзаменов. Весьма важным и актуальным фактором эф-

фективности цитологического скрининга является адекватное обследование и лечение выявленных больных. Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались тщетными.

Следует отметить, что скрининг РШМ относится к вторичной профилактике рака, задачей которой является предупреждение развития инвазивного РШМ. В последнее время большое распространение получает первичная профилактика – система мер по выявлению факторов риска развития РШМ и их устраниению. Факторами риска РШМ считаются следующие: раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, несоблюдение половой гигиены, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение придают папилломавирусной инфекции, курение табака, иммунодефицит, дефицит в пище витаминов А и С и др. [Новик В.И., 2002].

В настоящее время доказана этиологическая роль ВПЧ «высокого риска» (16,18, 31, 33, 35, 45 и других серотипов) в развитии дисплазии и РШМ. С помощью высоко чувствительных молекулярно-биологических методов, таких как PCR, Hybrid Capture 2, эти вирусы выявляются в 90-98% всех случаев рака [BoschF.X., 2003]. Использование Hybrid Capture 2 и PCR в системе скрининга показало, что эти методы имеют большую чувствительность, но меньшую специфичность в выявлении дисплазии и РШМ по сравнению с цитологическим исследованием [FrancoE.L.etal., 2003]. Выявление ВПЧ «высокого риска» оказалось полезным при обследовании больных с неясной цитологической атипиею, а также после лечения больных с дисплазией и РШМ с целью ранней диагностики рака и его рецидивов [LorinczA.T., 2003]. Разрабатываются профилактические и терапевтические вакцины против ВПЧ, практическое применение которых будет возможно через 5-10 лет [Garcia-CattaneoA., 2003]. С их использованием связывают возможность предотвращения персистирующей папилломавирусной инфекции и, как следствие, уменьшения заболеваемости и смертности от РШМ в будущем.

Однако, несмотря на очевидную связь ВПЧ с развитием предрака и РШМ, в ряде исследований показана высокая распространенность ВПЧ «высокого риска» среди здоровых женщин (до 38%), причем более чем у половины из них отмечена латентная форма инфекции, т.е. ВПЧ 16/18 выявлялся только при молекулярно-биологических исследованиях без каких-нибудь клинических проявлений [Александрова Ю.Н.и соавт., 2000; Коломиец Л.А. и др., 2002]. В то же время, при цитологическом скрининге частота выявления вы-

раженной дисплазии и РШМ составляет всего 0,12%. Приведенные факты свидетельствуют о том, что ВПЧ инфекция является весьма важным компонентом, но не необходимым или достаточным причинным фактором для развития РШМ. Тем не менее, пропаганда здорового образа жизни, своевременное выявление и лечение фоновых (эрозии, эктропионы и др.) и инфекционных заболеваний, в том числе вирусных инфекций, являются действенными мерами первичной профилактики РШМ. Программа цитологического скрининга, имеющая общегосударственное значение и большую социальную значимость, является долгосрочным проектом. Из-за длительного периода развития злокачественного процесса реальное влияние цитологического скрининга, как и других профилактических мероприятий, на уменьшение частоты РШМ и смертности от него может проявиться через 15-20 лет. Эта сравнительно недорогая базовая система вторичной профилактики РШМ уже в настоящее время в ряде случаев включена в систему обязательного медицинского страхования. Доказано, что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга ниже, чем на лечение больных с инвазивным РШМ. Эффективность скрининга непосредственно связана с проведением организационных мероприятий, увеличением охвата скринингом женского населения и повышением квалификации специалистов. Базовую систему скрининга могут эффективно дополнить меры индивидуальной профилактики с использованием более частого обследования в группах повышенного риска, с привлечением более дорогих, но значительно более чувствительных молекулярно-биологических методов определения ВПЧ «высокого риска».

О необходимости мер, направленных на снижение заболеваемости раком шейки матки, свидетельствует тот факт, что рак этой локализации занимает восьмое место по частоте среди раковых заболеваний женщин в западных странах и второе место среди таких болезней в мире (в развивающихся странах это самый распространенный вид рака). Хотя смертность от него в целом снижается, среди женщин в возрасте от 30 до 40 лет наблюдается ее увеличение.

В США данное обследование принято проходить ежегодно. В Великобритании в соответствии с правительственные рекомендациями каждая женщина в возрасте от 20 до 64 лет, которая когда-либо вела половую жизнь, должна проходить обследование с взятием мазка каждые 5 лет, а большинство врачей рекомендуют интервал в 3 года.

Чувствительность цитологического исследования. По данным различных исследователей она составляет от 66% до 83%. В 70-90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30% – ошибочная ин-

терпретация цитологических данных [Cobb C.J., 1986]. Большое внимание в западных странах уделяют подготовке лаборантов-цитотехников и врачей-цитопатологов.

Учитывая отсутствие видимой патологии, материал берется со всей поверхности шейки матки и из шеечного канала. В связи с тем, что рак чаще всего развивается в месте соединения плоского эпителия шейки матки с цилиндрическим эпителием цервикального канала, соскоб обязательно должен включать эпителий переходной зоны по всему периметру маточного зева. Принципиальное значение при взятии соскаба имеет использование специального одноразового инструмента, гарантирующего взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающего информативность препарата. Использование неприспособленных инструментов и средств недопустимо, так как это приводит к снижению эффективности скрининга.

В задачу акушерки не входит установление точного диагноза заболевания. Она должна только заподозрить патологию и направить женщину к врачу-гинекологу или онкологу-гинекологу на углубленное обследование. В целях преемственности в работе структурных звеньев скрининга акушеркам женских смотровых кабинетов следует фиксировать в амбулаторной карте женщины дату прохождения скрининга заболеваний шейки матки, 1 раз в месяц направлять в женские консультации и онкологические диспансеры списки женщин с выявленной при скрининге патологией.

Окружная централизованная цитологическая лаборатория является вторым звеном, участвующим в скрининге. Основными задачами цитологических лабораторий являются цитологическая диагностика состояния эпителия шейки матки у обследованных женщин, оценка качества препаратов, поступивших из женских смотровых кабинетов, информация их о выявленных дефектах и о результатах исследования.

Мировой опыт показал, что ранняя диагностика начальных форм РШМ действительно способствует снижению заболеваемости и смертности от этой патологии. Организация скрининговых программ, например в Швеции или Финляндии, привела к значительному уменьшению частоты инвазивного РШМ в этих странах [Anttila et al., 2004]. Регулярно проводимый скрининг может уменьшить количество случаев РШМ на 80%, а у женщин, не проходящих осмотры регулярно, риск развития РШМ повышается примерно в 5 раз. Не менее 50% новых случаев заболевания фиксируются у женщин, которые либо вообще не проходили скрининг, либо проходили его нерегулярно [Schiller J.T. et al., 2004].

Однако сегодня уже очевидно, что существует множество причин, по которым даже при использовании лучших скрининговых программ около 20%

случаев РШМ остаются недиагностированными на ранних этапах. К ним относятся и наличие трудновыявляемой скринингом adenокарциномы (поражаются более глубокие слои, чем обследуемые при скрининге), и недоступность для обследования пациенток, чье понимание серьезности РШМ недостаточно, и другие организационные моменты системы здравоохранения. До 30% результатов цитологических исследований являются ложноотрицательными [Renshaw A.A. et al., 2004]. В то же время женщины испытывают дискомфорт и беспокойство из-за проведения процедуры скрининга, положительных результатов теста и необходимости последующего обследования и лечения.

Применение скрининговых программ обследования населения позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или на начальной форме рака. Решающую роль в постановке точного диагноза имеет правильное проведение диагностических манипуляций. Ведущим диагностическим скрининговым тестом при массовых обследованиях населения считают цитологическое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала, позволяющее заподозрить патологические диагностики по Папаниколау. В странах СНГ используют одну из модификаций данного метода (окраска мазков гемотоксилином и эозином). Материал для цитологического исследования получают из зоны переходного эпителия таким образом, чтобы в нём оказались клетки не только поверхностного, но и глубоких слоев. Перед взятием мазка шейку матки необходимо легко протереть ватой, предметные стекла должны быть обезжирены. Полученный материал переносят на стекло, тщательно контролируя распределение материала и следя за тем, чтобы толщина мазка была умеренной. Следует помнить о возможных ошибках, встречающихся на различных этапах цитологического исследования:

- патологические клетки не попадают в соскоб;
- шпатель не захватывает зону поражения;
- патологические клетки не попадают со шпателя на предметное стекло;
- ошибочная интерпретация цитологической картины.

Чувствительность метода при РШМ составляет 85–95%. Скрининг цервикального рака следует начинать спустя 3 года после первого полового контакта, но не позже чем в возрасте 21 года. Периодичность скрининга: ежегодно в течение первых двух лет, при отрицательных данных далее каждые 2–3 года. Прекращение скрининга возможно у женщин после 70 лет при интактной шейке матки и при условии трёх и более зарегистрированных, последовательных отрицательных цитологических исследований в пределах последних десяти лет.

Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и из канала шейки матки – скрининговый тест, позволяющий обнаруживать боль-

ных с предраковыми заболеваниями и начальными стадиями рака. Основной метод цитологического исследования – мазок по Папаниколау.

Среди женщин, у которых ранее проводили скрининг и результаты мазка по Папаниколау были нормальными, дисплазию высокой степени выявляют менее чем у 1 из 1000. Недостаток метода – большая продолжительность времени, необходимого для получения результата.

Современные модификации цитологического исследования (например, тонкослойная цитология) имеют высокую информативность, но они дороже. Их эффективность по сравнению с обычным цитологическим исследованием для профилактики инвазивного рака шейки матки не доказана.

Тест на вирус папилломы человека может быть дополнением к первичному скринингу с помощью мазков по Папаниколау. Информативность теста на вирус папилломы человека для выявления интраэпителиальных поражений высокой степени следующая: чувствительность – 82%, специфичность – 78%, прогностическая ценность положительного результата – 18%, прогностическая ценность отрицательного результата – 99%.

Эти показатели изменяются, если тест применять для обнаружения интраэпителиальных поражений низкой степени: чувствительность составляет 66%, специфичность – 91%, прогностическая ценность положительного результата 26%, прогностическая ценность отрицательного результата – 98%.

Продемонстрировано, что тесты на вирус папилломы человека, выполненные с помощью полимеразной цепной реакции, более чувствительны, чем жидкостная цитология (88-91% по сравнению с 61%), но менее специфичны (73-79% по сравнению с 82%).

Добавление исследования на вирус папилломы человека к обычному скринингу или применение этого теста для первичного скрининга считают оправданным в группах женщин, у которых необходим более интенсивный скрининг.

Вакцинация против ВПЧ

Создание профилактических вакцин против ВПЧ представляет собой одно из величайших достижений биомедицинской науки и здравоохранения и позволяет надеяться на то, что РШМ станет первым онкологическим заболеванием, развитие которого будет остановлено с помощью иммунотерапии. Методом математического моделирования показано, что вакцинация 75-100% населения в развитых странах приведет к существенному (на 53-70%) снижению заболеваемости РШМ в течение ближайших 15-ти лет. В развивающихся странах, где скрининг РШМ лимитирован или отсутствует, а возможности

лечения предраковых заболеваний шейки матки ограничены, прогнозируется более выраженный успех от вакцинации против ВПЧ и значительное снижение смертности от РШМ [Goldie S.J. et al., 2006].

В 1990-2000-х гг. в онкологии произошло событие чрезвычайной значимости. Оно связано с созданием эффективной вакцины против РШМ, второго по частоте заболевания в онкогинекологии.

Создание вакцины против рака шейки матки связано с инфекцией вирусами из группы папиллом. Следует подчеркнуть, что роль вирусов в возникновении опухолей человека была показана советским учёным Л.А. Зильбером в 1944 г. Зильбер Лев Александрович (1894-1966) – академик РАМН (1945), советский микробиолог и иммунолог. Сформулировал вирусо-генетическую теорию происхождения опухолей, заложил основы онкоиммунологии.

Значимость открытия этиологической роли ВПЧ в инициации неопластических процессов цервикального эпителия трудно переоценить, ведь знание непосредственной причины развития РШМ послужило толчком к поиску возможности вакцинации от ВПЧ и первичному предупреждению развития дисплазии цервикального эпителия. Такая вакцина уже создана в лабораториях фармацевтической компании «ГлаксоСмитКляйн» (Великобритания), а в ноябре 2004 года компания объявила о ее успешном испытании против папилломавирусной инфекции.

Вакцина изготовлена на основе белка, входящего в состав оболочки двух наиболее распространенных штаммов ВПЧ (16-го и 18-го типов), которые ответственны более чем за 70% всех случаев РШМ. Кроме того, в ходе клинических исследований были получены данные о дополнительном эффекте от перекрестного иммунитета к штаммам 45 и 31, которые вместе с 16 и 18 вызывают более 80% всех случаев РШМ. Как сообщается в журнале *Lancet*, вакцина, разработанная «ГлаксоСмитКляйн», обеспечивает защиту от РШМ в течение минимум пяти с половиной лет. Предположительно, вакцину можно будет применять не только для первичной профилактики ВПЧ-инфекции, но и у женщин, уже инфицированных вирусом.

Создание вакцины против РШМ – это свершившийся научный факт, который, несомненно, относится к числу наиболее значимых за последнее десятилетие достижений в области медицины. Сегодня уже подсчитывается, скольких женщин вакцина сможет уберечь от рака и какой экономический эффект получат системы здравоохранения разных стран от ее широкого применения. В странах, которые в состоянии возместить пациентам стоимость вакцины, решение о вакцинации принято на уровне правительственные программ. 16 января 2007 года Американское онкологическое общество (American Cancer Society) рекомендовало рутинную вакцинацию девочек в

в возрасте 11-12 лет. Решение об обязательной вакцинации девочек уже принято в некоторых странах Евросоюза, при этом рекомендуется осуществлять ее в возрасте от 9 до 12 лет.

Как было установлено в многочисленных исследованиях, несколько типов вирусов из группы папиллом обладают онкогенным эффектом. Эти вирусы достаточно распространены, вызывают доброкачественные поражения (наиболее известны вирусы низкого риска, вызывающие кожные бородавки). Вирусы высокого риска приводят к злокачественным онкологическим заболеваниям. Вирусы из группы папиллом, вызывающие рак шейки матки, передаются только при половых контактах. На частоту возникновения заболевания у женщин влияет наличие большого количества половых партнеров (другим важным способствующим фактором является курение). Злокачественные опухоли развиваются у 3-5% инфицированных женщин. У мужчин вирусная инфекция не вызывает изменений, однако именно они являются переносчиком заболевания.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инфекция может появиться, исчезнуть (прежде всего, за счет иммунологических механизмов) и возникнуть вновь. Поскольку РШМ является следствием ВПЧ, а иммунная система способна противодействовать вирусной инфекции, получила обоснование (Harald zur Hausen) возможность разработки вакцины и успешной вакцинации.

При создании вакцины от ВПЧ был изучен геном HPV, выделены гены, ответственные за синтез белков вирусной оболочки, сборки вирусной частицы, контроль размножения вируса и его онкогенный потенциал (так называемые «трансформирующие гены»). Именно последние выявляются в опухолевых клетках и осуществляют процесс онкогенеза. В результате проведенных исследований создана квадривалентная вакцина Гардасил (Gardasil) против HPV-16, HPV-18, HPV-11, HPV-6.

В настоящее время ведутся исследования по созданию терапевтических вакцин, мишенью которых являются онкобелки E6 и E7 ВПЧ. Терапевтическая вакцина призвана помочь иммунной системе в уничтожении вируса путем индукции клеточного иммунного ответа, направленного на элиминацию неопластических клеток. Вакцина должна быть эффективна для лечения предракового или даже ракового заболевания. Однако до настоящего времени существенных результатов не получено.

Особенностью ВПЧ является то, что в связи с высоким тропизмом к клеткам эпителия, сам вирус обнаружить в крови невозможно, а выработка антител (АТ) отмечается только у половины инфицированных. При этом уровень АТ низок, и следовательно, не обеспечивает надежной защиты от развития неопластической трансформации клеток эпителия шейки матки.

Методом первичной профилактики РШМ и других заболеваний, вызываемых персистенцией высоконкогенных типов ВПЧ (эзофитных кондилом, рака влагалища и вульвы, анального рака и рака пениса) признана профилактическая вакцинация. Эксперты Международного Агентства по Изучению Рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) пришли к выводу, что для профилактики РШМ необходимы мероприятия, направленные на предотвращение заражения и персистенции ВПЧ высоконкогенных типов – таким образом, вакцина против ВПЧ может считаться вакциной против РШМ [IARC. 2007].

Действие профилактических вакцин против ВПЧ направлено на помочь иммунной системе в распознавании, разрушении и элиминации ВПЧ на этапах первичного инфицирования. Профилактические вакцины призваны застопорить продукцию ВПЧ и предотвратить образование его критической концентрации на стадии контакта.

Разработку профилактической вакцины против ВПЧ в течение многих лет сдерживало отсутствие экспериментальной модели инфекции и проблемы культивирования вирусов *in vitro*.

Принципы вакцинации основаны на таких характеристиках адаптивного иммунитета, как специфичность и иммунологическая (клеточная) память. Иммунитет против ВПЧ является типоспецифическим или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом. Введением белков-антител вакцины достигается стимуляция выработки нейтрализующих АТ, участвующих в распознавании и нейтрализации вируса. Синтез АТ происходит в В-лимфоцитах, которые имеют ограниченную продолжительность жизни, поэтому стимуляция клеточной памяти является фундаментальным достижением и ключевым компонентом вакцинации. Клеточная память необходима для формирования долговременного иммунитета: при последующих контактах с антигеном (АГ) возбудителя вновь запускается процесс выработки нейтрализующих АТ. Цитотоксические клетки организма легко распознают и разрушают образовавшийся комплекс «АГ+АТ». Впоследствии происходит лизис и элиминация пораженных клеток.

Революционной вехой в истории создания вакцин против ВПЧ считается искусственный синтез рекомбинантной вирусоподобной частицы L1 ВПЧ, не содержащей вирусной ДНК. Вирусоподобная частица, выполняющая функцию АГ, создана путем экспрессии белка L1 в различных клеточных средах (бактерии, дрожжи, клетки насекомых) и представляет собой пустую белковую оболочку, морфологически не отличимую от вириона ВПЧ. Таким образом, вирусоподобная частица L1 ВПЧ не способна инфицировать, но успешно стимулирует продукцию нейтрализующих АТ.

Кроме активного вещества, в состав вакцин входят вещества-адьюванты, усиливающие иммунный ответ. Квадривалентная вакцина против ВПЧ 16, 18, 6, 11 типов в качестве адьюванта содержит алюминия гидроксифосфат-сульфат аморфный. Бивалентная вакцина против ВПЧ 16, 18 типов в качестве адьюванта содержит гидроксид алюминия с монофосфорилом липида А.

Работа над созданием вакцин против ВПЧ началась в 80-е годы XX века: в эксперименте на животных показана способность вакцин против ВПЧ стимулировать выработку АТ.

Успешные результаты преклинических исследований явились базой для дальнейшей работы и клинической оценки вакцин против ВПЧ 16, 18, 6, 11 типов.

Клинические испытания на добровольцах начались в 90-х годах прошлого столетия. В ходе первого этапа проводилось уточнение дозировок и сравнение моновалентной и комбинированных вакцин; предлагались различные варианты адьювантов; оценивалась иммуногенность вакцин разных видов, скорость образования АТ, титры АТ; получены первые доказательства эффективности и приемлемости вакцин в небольших популяциях. Результаты проведенных клинических исследований показали, что вакцина вызывает образование иммуноглобулинов к белку L1 ВПЧ.

Данные, полученные на первых этапах клинических испытаний, явились основой для последующих широкомасштабных плацебо-контролируемых исследований среди женщин различных возрастных групп, а так же среди мужчин и подростков мужского пола (квадривалентная вакцина). В настоящее время завершены II и III фазы клинических испытаний квадривалентной вакцины, проводятся исследования IV фазы. Бивалентная вакцина находится на III стадии клинических испытаний. Продолжаются испытания с участием пациентов, инфицированных ВПЧ и имеющих ВПЧ-ассоциированные заболевания.

В научной литературе имеются данные о результатах испытаний 3-х видов вакцин: моновалентной, бивалентной и квадривалентной.

Данные клинических исследований моновалентной вакцины против ВПЧ 16 типа, в качестве адьюванта содержащей алюминия гидроксифосфат-сульфат аморфный, проведенные на группе из 2392 женщин в возрасте 16-23 лет, опубликованы в 2002 году. В работе исследовался принцип действия монокомпонента – L1 белка ВПЧ 16 типа квадривалентной вакцины. Эффективность вакцины против персистирования ВПЧ 16 типа составила 100%.

В дальнейшем испытывали квадривалентную и бивалентную вакцины. Первая в мире квадривалентная вакцина против ВПЧ 16, 18, 6 и 11 типов Гардасил® (известная также как «Силгард») создана фирмой Merk (MSD:

Merk Sharp & Doum). При создании вакцины в качестве системы экспрессии использовались клетки дрожжей. Период наблюдений за результатами применения вакцины на крупных популяциях составляет более 5-ти лет.

Вакцина зарегистрирована в 20-ти странах, в том числе в Российской Федерации, Республике Узбекистан; включена в Национальные календари иммунизации многих стран; утверждена для тотальной профилактической вакцинации девочек в возрасте 10-11 лет в США, девочек и женщин возрастной группы от 9-ти до 26-ти лет в Австралии; подростков 12-15 лет (девочек и мальчиков) в большинстве стран Европейского Экономического Сообщества.

В октябре 2009 года Центром Контроля Заболеваний и Профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention's – CDC's), Комитетом Контроля Продуктов Питания и Лекарств (Food and Drug Administration – FDA) и Консультативным Комитетом Практики Иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) США вакцина Гардасил® рекомендована для вакцинации мальчиков и молодых мужчин в возрасте от 9-ти до 26-ти лет. Целью вакцинации мужчин является профилактика генитальных кондилом, в 90% случаев вызываемых ВПЧ 6 и 11 типов. Ожидается успех вакцинации в среде гомосексуалистов, где папилломавирусная инфекция широко распространена [PalefskyJ.M., 2007]. Вакцинация мальчиков и молодых мужчин проводится по рекомендации лечащего врача.

В РФ вакцина лицензирована и разрешена к применению у детей и подростков обоего пола в возрасте с 9-ти до 17 лет и у молодых женщин до 26-ти лет. В Республике Узбекистан 2010 году проведена вакцинация 8 000 девочек 12-14 лет вакциной гардосила.

Вакцина содержит L1 белки ВПЧ в следующих дозах: 20 мкг ВПЧ 6-го типа, 40 мкг ВПЧ 11-го типа, 40 мкг ВПЧ 16-го типа и 20 мкг ВПЧ 18-го типа; адьювант – 225 мкг алюминия гидроксифосфат-сульфат аморфного.

Квадривалентная вакцина приготовлена из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (ВВЧ) рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 продуцируются путем раздельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штамм 1895) и образуют ВВЧ путем самосборки. ВВЧ для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминий-содержащем адьюванте (аморфный гидроксифосфатсульфат алюминия) [MarkowitzL.E.etal., 2007].

Схема вакцинации. Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную область бедра. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3-х доз, которые вводятся по схеме 0-2-6 месяцев: первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 месяца после первой; третья доза – через 6 месяцев после пер-

вой. Допускается ускоренная схема вакцинации 0-1-3 месяца, при которой вторая доза вводится через 1 месяц после первой прививки, а третья – через 3 месяца после второй прививки. При нарушении интервала между прививками курс вакцинации считается завершенным, если 3 вакцинации проведены в течение 1 года.

Вакцина Гардасил® не рекомендуется беременным женщинам в связи с тем, что адекватных и строго контролируемых исследований отдаленных последствий вакцинации и ее влияния на плод не проводилось. Вакцина разрешена к применению у кормящих женщин.

Показана неэффективность вакцинации квадривалентной вакциной индивидуумов, серо-положительных и ПЦР-положительных по типам ВПЧ, входящими в состав Гардасила® [HildesheimA.etal., 2007].

Бивалентная вакцина Церварикс® против ВПЧ 16, 18 типов создана фирмой GlaxoSmithKline (GSK). При создании вакцины в качестве системы экспрессии использовались клетки насекомых. Период наблюдений за результатами применения вакцины на крупных популяциях составляет более 5-ти лет. В настоящее время продолжаются наблюдения за 18 000 женщин в возрасте от 15 до 25 лет и клинические испытания среди женщин старше 26 лет.

Вакцина зарегистрирована в 95 странах мира, в том числе в 27 странах-членах Европейского Союза, Австралии, Бразилии, Южной Корее, Мексике и Тайване. Заявки на получение регистрации поданы в более чем 20 других странах, в том числе в РФ, Японии, Канаде и США. Ученые Великобритании считают бивалентную вакцину более пригодной для национальной программы иммунизации школьниц, чем Гардасил® [StanleyM., 2008].

Вакцина содержит 20 мкг L1 белка ВПЧ 16 типа и 20 мкг L1 белка ВПЧ 18 типа, в качестве адьюванта – 500 мкг гидроксида алюминия + 50 мкг монофосфорил липида А.

L1 белки ВПЧ-16 и ВПЧ-18 получены с использованием рекомбинантных бакуловирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446). AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-O-дезаил-4'-монофосфориллипива А.

Схема вакцинации. Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3-х доз, которые вводятся по схеме 0-1-6 месяцев.

Контролируемых исследований по применению Церварикс® при беременности и в период кормления грудью не проводилось. В экспериментальных исследованиях не было получено данных о возможном негативном влиянии вакцины на формирование плода или постнатальное развитие. Тем не менее, вакцинацию Цервариксом® при беременности рекомендуется отло-

жить и проводить ее после родов. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что возможно выделение АТ к АГ вакцины с молоком.

Женщинам, инфицированным ВПЧ 16, 18 типов, вакцинация Цервариксом® не показана [HildesheimA.et.al., 2007].

В международных клинических испытаниях (рандомизированных, плацебо-контролируемых, «двойных слепых») эффективности обеих вакцин принимали участие около 50 000 молодых женщин.

Оценка эффективности вакцин против ВПЧ в сравнении с плацебо проводится по следующим параметрам: эффективность предотвращения заболеваний, связанных с ВПЧ; иммуногенность и безопасность.

Эффективность предотвращения персистенции ВПЧ,
развития ЦИН I-III степени и аденокарциномы *in situ*,
развития дисплазии вульвы I-III степени,
развития дисплазии влагалища I-III степени,
развития генитальных кондилом.

Иммуногенность вакцин оценивается исследованием уровня антителообразования с использованием разных адьювантов, производится подсчет титра АТ.

При исследовании безопасности вакцин учитываются:

- побочные эффекты,
- осложнения,
- влияние на течение беременности,
- влияние на лактацию,
- влияние на состояние здоровья.

Обе вакцины показали эффективность, равную 99% для профилактики ЦИН II-III и 100% для CIS, ассоциированных с ВПЧ 16, 18 типов, среди женщин, не инфицированных этими типами ВПЧ до вакцинации [BlockS.L.et.al., 2006; HarperD.M.et.al., 2006; JouraE.A.et.al., 2007]. На сегодняшний день доказана эффективность вакцинации относительно транзиторного инфицирования. Показан выраженный протективный эффект вакцины Гардасил® в отношении развития дисплазии вульвы и влагалища I-III степени и экзофитных генитальных кондилом [JouraE.A.et.al., 2007; Productapprovalinformation, 2008].

Иммуногенность обеих вакцин (способность индуцировать выработку нейтрализованных АТ) виртуально равна 100% [HarperD.M.et.al., 2006; VillaL.L.et.al., 2006]. Вакцины генерируют большие концентрации нейтрализованных АТ к L1, активируя как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Процент сероконверсии среди участников в клинических испытаниях женщин составил 97,5% и выше для обеих вакцин. Прогнозируется защитный

эффект в течение 5-ти лет для квадривалентной вакцины и в течение 6,4-х лет – для бивалентной. Методом математического моделирования показано, что АТ к ВПЧ 16 типа после иммунизации вакциной Гардасил® могут персистировать в сыворотке крови до 30-ти лет [Fraser C. et al., 2007].

Новый адьювант AS04 в составе бивалентной вакцины обеспечивает более высокую иммуногенность по сравнению с вакцинами, содержащими гидроксид алюминия: общий уровень титра АТ к ВПЧ 16,18 типов при вакцинации Цервариксом® в 3-9 раз выше, чем после вакцинации Гардасилом® [Hagre D.M., 2009] и в 16-20 раз выше, чем при естественном течении ПВИ [Descamps D. et al., 2009]. Однако клиническая значимость более высокого титра АТ неясна. Показатели специфической ВПЧ 16-18-В-клеточной памяти при вакцинации Цервариксом® так же достоверно более высоки по сравнению с квадривалентной вакциной [Hagre D.M., 2009].

Рядом исследований показано, что концентрация АТ после вакцинации Гардасил® была выше у мальчиков в возрасте 9-15 лет по сравнению с девочками той же возрастной группы; также как у девочек в возрасте 9-15 лет – выше, чем у 16-23-х-летних женщин [Block S.L. et al., 2006], в связи с чем оптимальным возрастом для иммунизации против ВПЧ считается возраст 9-13 лет.

Представлены данные о выработке АТ против персистенции ВПЧ 31 типа у 50% вакцинированных Гардасилом®. Церварикс® также вызывает перекрестный иммунитет: стимулирует выработку АТ к ВПЧ 31 и 45 типов (более чем в 75%) и против ВПЧ 33 типа (в 47%) [Hagre D.M., 2009]. Высказываются предположения о возможности предотвращения до 80% всех цервикальных карцином в результате вакцинации Цервариксом®. Но выраженность и продолжительность перекрестного иммунитета дискутируемы [Brown D.R. et al., 2009].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями, например при ВИЧ-инфекции, иммунный ответ может быть не адекватен.

Показана безопасность вакцины Церварикс® для девочек и молодых женщин. Все побочные эффекты, имевшие место при вакцинации бивалентной вакциной, свойственны любой вакцине. Местные и общие побочные реакции регистрировались не чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо. В контролируемых исследованиях вакцины Церварикс® из местных реакций наиболее часто отмечались: боль, покраснение, зуд, припухлость болезненность на месте инъекции. Из общих реакций – головная боль, чувство усталости, иногда головокружение; тошнота, рвота, диарея, боли в области живота, зуд, сыпь, крапивница, лихорадка, миалгия, артралгия, редко – мышечная слабость; иногда – инфекции верхних дыхательных путей. Серьезных неблагоприятных последствий вакцинации Цервариксом® не зарегистрировано.

Безопасность вакцины Гардасил® была подтверждена анализом 4-х randomized controlled trials (II-III фазы) с участием 20 887 женщин в возрасте от 16 до 26 лет, не подвергавшихся предварительному тесту на ВПЧ. Частота местных и общих побочных эффектов составила не менее 1% и была выше, чем в группе наблюдаемых, получавших плацебо.

Вакцинация препаратом Гардасил (Gardasil) действует против четырех типов вирусов папиллом: двух – высокого риска (онкогенных, обнаруживающихся в опухолях у большинства пациенток) и двух – низкого риска (часто связанными с доброкачественными поражениями шейки матки). Вакцинация вошла в систему обязательной иммунизации в США, Австралии и некоторых странах Европы. В России прививку против HPV можно сделать лишь в нескольких московских клиниках, исключительно за счет самого пациента. Полный курс вакцинации стоит около 12000 рублей. Однако эти затраты несопоставимы с теми средствами, которые могут потребоваться для лечения от рака шейки матки [Киселев Ф.Л., 2012].

В начале 2009 года Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) опубликовал результаты постлицензионного мониторинга безопасности вакцины Гардасил®, проведенного в США после введения более 23 миллионов доз вакцины [SladeB.A. et al., 2009]. Предоставлено 12 424 отчета о случаях побочных эффектов и осложнений, связанных с иммунизацией квадривалентной вакциной (53,9% случаев на 100 000 доз вакцины). Причем, авторы отчета считают, что располагают данными лишь об 1-10% осложнений и реакций. Установлено, что 40% осложнений произошло на следующий день после вакцинации.

В 93% случаев осложнения отнесены к разряду несерьезных. VAERS определяет «несерьезные неблагоприятные последствия» вакцинации как «события, не приведшие к смерти, госпитализации, инвалидности и угрожающим жизни заболеваниям». Они включают в себя местные реакции ($\geq 1\%$) – гиперемию, припухлость, болезненность и зуд в месте инъекции; и общие реакции ($\geq 1\%$) – обмороки, головокружения, тошнота, головная боль, миалгии, крапивница, кратковременное повышение температуры тела; в отдельных случаях – гастроэнтерит, воспаление органов малого таза. Продолжительность реакций не превышала 5-ти суток и не требовала назначения медикаментозной терапии.

Отмечено несколько случаев появления множественных остроконечных кондилом на 2-3-й день после введения вакцины (чаще – после второй дозы). Наиболее частая локализация кондилом: лицо, грудь, руки.

У 7% (772 случая) зарегистрированы серьезные осложнения, включающие 32 случая смерти. «Серьезные неблагоприятные последствия» вакцинации,

по определению VAERS – события, приведшие к смерти, госпитализации, инвалидности, угрожающим для жизни заболеваниям. Серьезные осложнения включают в себя: смерть, анафилактический шок, тромбоэмболию, миелит, панкреатит, аутоиммунные нарушения, нарушения моторики, синдром Жиль-Берра.

Кроме того, зарегистрировано 45 случаев спонтанных абортов [Reportsof healthconcernsfollowingHPVvaccination, 2009].

Среди причин летальных исходов, связанных с вакцинацией: тромбоэмболия легочной артерии, аритмии, миокардит, менингит, в одном случае – анафилактический шок; отмечено несколько смертей во сне и 1 суицид на 4-е сутки после вакцинации. В нескольких случаях смерти от коллапса после введения вакцины причина смерти не установлена. В большинстве случаев экспертными комиссиями не выявлено непосредственной связи смертельных исходов с вакцинацией, кроме совпадения во времени. Кроме того, ряд пациенток, умерших от тромбоэмболии легочной артерии, имели факторы повышенного риска тромбообразования: курение и применение комбинированных оральных контрацептивов.

Редкие, но серьезные неблагоприятные последствия, связанные с вакцинацией квадривалентной вакциной, разделили научный мир и немедицинскую общественность на два непримиемых лагеря (сторонников и противников широкомасштабной вакцинации против ВПЧ) и являются поводом для бурных дискуссий в научной прессе и общественно-политических изданиях.

Позиция сторонников программы широкомасштабной профилактической вакцинации против ВПЧ базируется на результатах клинических испытаний Гардасил®, проводимых фирмой Merk, доказывающих ничтожность потенциального риска осложнений по сравнению с пользой вакцинации. Кроме того, согласно заключению VAERS, процент неблагоприятных событий, связанных с вакцинацией Гардасил®, не выше, чем у других вакцин, а причинно-следственная связь (кроме ассоциации во времени) между вакцинацией и серьезными неблагоприятными последствиями не установлена [SladeB.A. et.al., 2009].

Аргументы противников программы широкомасштабной профилактической вакцинации Гардасил® приводятся ниже.

1. Согласно данным доклада American Cancer Society (еще до внедрения вакцин против ВПЧ), в мире отмечено выраженное снижение заболеваемости РШМ: на 74% за период с 1955 года по 1992 год. Причем, эта тенденция сохраняется: заболеваемость РШМ снижается на 4% ежегодно [WHO, 2009].

2. Согласно данным ВОЗ, 80% новых случаев РШМ регистрируется в развивающихся странах, где программы скрининга отсутствуют либо не-

декватны [WHO, 2007]. Следовательно, широкомасштабная профилактическая вакцинация является разумной и обоснованной именно в этих странах [KaneM.A.etal., 2006]. В сентябре 2009 года ВОЗ утвердила и рекомендовала вакцину Церварикс® как более доступную для проведения широкомасштабной профилактической вакцинации против ВПЧ в развивающихся странах [KaneM.A.etal., 2006]. Однако механизм финансирования программы вакцинации против ВПЧ в развивающихся странах пока не определён.

3. ПВИ – широко распространенная сексуально трансмиссивная инфекция: ее переносят около 79% населения в течение жизни [WoodmanC.B. et al., 2007] и у 50-60% женщин в сыворотке крови определяются АТ к ВПЧ после перенесенной натуральной инфекции [CarterJ.J.etal., 2000]. Все типы ВПЧ без труда выявляются методом полимеразной цепной реакции. Большинство известных типов ВПЧ при инфицировании не приводят к онкологическим заболеваниям, легко распознаются иммунной системой и спонтанно элиминируются. Лишь в небольшом количестве случаев ВПЧ персистируют и могут вызвать ЦИН или РШМ. Персистирование инфекции у женщин с ослабленным здоровьем, а не ВПЧ, определяет риск развития РШМ. И невозможно предвидеть, у какой части пациенток персистирование ВПЧ приведет к развитию предракового или ракового заболевания шейки матки. Также непредсказуемо влияние профилактической вакцинации девочек и молодых женщин на возможность развития у них РШМ через 20-40 лет после первичной вакцинации [HaungC., 2009]. Кроме того, у женщин с персистирующим течением ПВИ, следующих рекомендациям скрининга РШМ, развитие онкологической патологии предотвратимо в 100% случаев.

4. Согласно данным FDA, вакцинация Гардасилом® женщин, сероположительных и ПЦР-положительных к штаммам ВПЧ, содержащимся в вакцине, увеличивает риск развития ЦИН II-III на 44,6% [FDA, 2006]. Показано, что вакцинация бивалентной вакциной женщин, серопозитивных и ПЦР-позитивных по ВПЧ 16/18 типов, не только не способствует элиминации вируса, но часто вызывает увеличение количества вирусных частиц [HildesheimA.etal., 2007].

Таким образом, вакцинация от ВПЧ оптимальна для девственниц, т.к. все сексуально активные женщины являются носительницами каких-либо типов ВПЧ. Однако в США, например, 6,2% подростков имеют первый сексуальный опыт в возрасте до 13 лет [EatonD.K.etal., 2006]. В данном аспекте обсуждаются морально-этические моменты опроса юных девственниц: подавляющая часть сексуально активных подростков не признается в этом (особенно в присутствии родителей) и непредсказуемые последствия для здоровья: вакцина будет введена носительницам ВПЧ.

5. Осуждается агрессивная маркетинговая политика фирмы Merk с вовлечением в пропаганду ведущих профессиональных медицинских ассоциаций США. Приводятся доказательства щедрого спонсирования фирмой Merk проведения презентаций, слайд-сетов, информационных писем и т.п. Интересы фирмы Merk по продвижению вакцины Гардасил® на мировом фармацевтическом рынке неприкрыто лоббируют такие уважаемые ассоциации как Society of Gynecologic Oncology, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American College Health Association [RothmanS.M., RothmanD.J., 2009].

ВОЗ считает целесообразным включение «рутинной» вакцинации от ВПЧ в национальные программы профилактики РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ [WHO, 2009].

Однако, по прогнозам ученых, реальные результаты широкомасштабной вакцинации против ВПЧ можно будет оценивать не ранее чем через два десятилетия. Необходимы десятки крупных исследований с большим количеством участников [SawayaG.F., Smith-McCuneK., 2007].

Детальная оценка программы будет информативна после анализа отсроченных побочных эффектов вакцинации и получения данных о наступлении, течении и исходах беременностей у вакцинированных женщин.

Продолжающиеся клинические испытания и исследования должны ответить на ряд вопросов, касающихся вакцинации против ВПЧ. К таким вопросам относятся: вакцинация в старшем возрасте, вакцинация ВПЧ-позитивных индивидуумов (развитие предсуществующей ПВИ после вакцинации непредсказуемо), оправданность тотальной вакцинации мальчиков и мужчин (создание коллективного иммунитета?), эквивалентность иммунного ответа на введение вакцин у лиц мужского и женского пола. Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцин у взрослых старше 26 лет и у детей в возрасте до 9 лет. Не проводилась оценка канцерогенности, генотоксичности и тератогенности вакцин. До настоящего времени не установлена необходимость ревакцинации.

Неясны также многие экономические аспекты. Стоимость одной дозы квадривалентной вакцины в США составляет около 125\$, полный курс вакцинации – 375\$. В сумму не включена стоимость работы медицинского персонала, участвующего в вакцинации, а также затраты на поставки и хранение вакцины [KimJ.J, GoldieS.J., 2008].

Не установлена продолжительность действия самых дорогостоящих профилактических вакцин за всю историю вакцинации: если защитный эффект Гардасила® не превысит указанных в аннотации 3-х лет, стоимость вакцинации возрастет в 1,5-2 раза. Если защитное действие вакцины продлится предполагаемые 5 лет, а иммунизированная в 12 лет девочка доживет до 75-

ти лет, затраты на ревакцинацию составят около 1800\$. Единовременная первичная вакцинация всех 11-12-летних девочек в США на сегодняшний день будет стоить около 1 миллиона долларов. с учетом недавно рекомендованной ВОЗ вакцинации мальчиков и молодых мужчин, стоимость вакцинации возрастет кратно.

Скрининг РШМ, включающий Пап-тесты и тестирование на ДНК ВПЧ, обязателен для вакцинированных женщин, поскольку вакцины не защищают от всех известных типов ВПЧ и реципиенты вакцин могут быть инфицированы другими типами вируса, с которыми связано около 30% случаев РШМ. В соответствии с последними изменениями в рекомендациях ACOG по скринингу РШМ [ACOG, 2009], начинать скрининг необходимо с 21 года, независимо от возраста начала половой жизни. В возрастной группе 21-29 лет рекомендована частота скрининга 1 раз в 2 года (у ВПЧ-позитивных женщин – чаще), с 30-ти лет при наличии 3-х предшествующих негативных результатов цитологического исследования и тестов на ВПЧ – 1 раз в 3 года. Завешать скрининг РШМ целесообразно в возрасте 65-70 лет при наличии 3-х и более последовательных негативных результатов цитологического исследования. Скрининг РШМ нецелесообразен у женщин после гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний, не имеющих в анамнезе ЦИН. Пациентки, имеющие в анамнезе ЦИН II-III или РШМ, подлежат наблюдению в течение 20-ти лет после излечения. В документе ACOG особо отмечено, что вакцинация от ВПЧ не меняет рекомендаций по скринингу РШМ.

В то же время в научных кругах обсуждается возможность начала скрининга РШМ у вакцинированных от ВПЧ женщин с возраста 25-ти лет и увеличения его интервалов [Heideman D.A. et al., 2008]. Таким образом, предполагается сокращение расходов здравоохранения не только за счет снижения заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, но и за счет увеличения интервалов скрининга РШМ.

При проведении профилактической вакцинации от ВПЧ задачей клиницистов является адекватная оценка потенциальных преимуществ вакцинации и сопряженного с ней риска возможных осложнений, тщательный отбор пациентов (с учетом противопоказаний и прогнозирования потенциальных осложнений). Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, рекомендуется обеспечить медицинское наблюдение в течение 30-ти минут после введения вакцин. Вакцинацию следует проводить в медицинском учреждении, оснащенном средствами противошоковой терапии.

Вакцинируемых женщин необходимо предупреждать о необходимости контрацепции в течение курса вакцинации, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет скрининговых осмотров.

Внедрение вакцинации в практику требует развития образовательных программ как среди медицинского персонала, так и среди населения.

Медицинский персонал обязан предоставить всю необходимую информацию по вакцинации и вакцине пациентам, родителям и опекунам, включая информацию о преимуществах и возможном риске.

Следующая генерация вакцин против ВПЧ должна быть дешевле, иметь большую продолжительность защитного действия (десятилетия), обладать более выраженной иммуногенностью, вводиться неинъекционными методами. Обсуждается возможность и необходимость создания мультивалентной профилактической вакцины.

Вакцина предохраняет от появления дисплазий, предшествующих развитию рака, в 100% случаев. В течение 5 лет с момента вакцинации более 30000 волонтеров по всему миру не было ни одного случая заражения вирусом или поражений шейки матки. Однако терапевтической вакцины для женщин, ведущих половую жизнь (и зараженных HPV), пока не создано. Трудность заключается в том, что при интеграции в клетки организма вирус запускает механизм их злокачествления. Дальше происходит процесс размножения злокачественных клеток, а сам вирус становится вторичным. Поскольку вакцина действует только на вирус, она не оказывает терапевтического эффекта.

Таким образом, очевидны научные и экономические проблемы вакцинации против рака шейки матки. Только в России следует вакцинировать порядка 50 млн. женщин, что связано с огромными финансовыми затратами. В то же время сложно обосновать эти затраты, учитывая, что рак шейки матки возникает лишь у 3-5% инфицированных. Несмотря на многочисленные исследования, остается неизвестным, каким образом осуществляется иммунный ответ после вакцинации против рака шейки матки, возможны ли мутации вируса папилломы человека, а также их выявление при диагностических тестах [Борисов В.И., 2012].

Скрининг + вакцинация – новая стратегия борьбы с РШМ

Преимущества вакцинации неоспоримы, но очевидно – она не заменит скрининг. Именно сочетание вакцинации с цитологическим скринингом рассматривается сегодня как наиболее многообещающий способ защиты женщин от РШМ. Программа вакцинации даст возможность начинать цитологический скрининг в более старшем возрасте и реже проводить обследования. Комбинирование вакцинации с регулярно проводимым скринингом, по предварительным оценкам, может снизить заболеваемость РШМ почти на 94% и значительно уменьшить количество аномальных результатов скрининга, тре-

бующих дальнейшего обследования. Показано, что наиболее экономически целесообразной является модель с комбинированной стратегией профилактики РШМ: вакцинация в возрасте 12 лет и цитологический скрининг каждые 3 года, начиная с 25 лет. Однако роль, которую предстоит сыграть вакцинации в защите женщин от РШМ, будет во многом зависеть от страны и системы здравоохранения, в которых она будет применена. В странах с хорошо налаженной системой скрининга профилактические стратегии, основанные на комбинации скрининга и вакцинации, могут стать более эффективным решением, чем стратегии, основанные только на использовании цитологического исследования [Goldie S.J. et al., 2004].

В то же время предварительная оценка экономической эффективности позволяет предположить, что вакцинация будет еще более выгодной для стран с ограниченными ресурсами. Даже при весьма небольшом охвате населения вакцинация существенно уменьшит заболеваемость РШМ [Taira A.V. et al., 2004]. Таким образом, в тех странах, где не существует хорошо налаженных программ скрининга, наибольшие надежды на решение проблемы РШМ возлагаются на вакцинацию.

Глава 6. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Хирургическое лечение рака шейки матки

Показания к хирургическому лечению РШМ претерпели значительную эволюцию. Если в начале нашего столетия это был единственный шанс на излечение, а в 30-60 гг. этот метод в значительной мере уступил свое место лучевой терапии (даже при I стадии), то в последние 2 десятилетия показания к операции стали ставиться намного чаще.

Это объясняется улучшением раннего выявления РШМ, что создало реальные возможности применения органосохраняющих и щадящих операций. С другой стороны, у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны, в то время как применение различных вариантов комбинированного лечения улучшает прогноз этих трудных больных.

Преинвазивный РШМ

Основным методом лечения преинвазивного рака шейки матки является хирургический. У больных репродуктивного возраста, с цитологически и гистологически подтвержденным диагнозом преинвазивного рака шейки матки, при отсутствии перехода зоны поражения на своды влагалища – показана конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала. Наиболее распространенными методами конизации шейки матки являются:

- ножевой (операция Штурмдорфа);
- электрохирургический (эффект разреза электроножом биологических тканей достигается за счет сильного нагревания активного электрода под действием электрического тока ввиду высокого сопротивления металла, из которого он изготовлен; электроэксцизия осуществляется при помощи специальной насадки – конизатора (по С.С.Роговенко);
- лазерный (механизм действия лазерного луча на биологическую ткань состоит в резком повышении температуры на небольшом ее участке до 1000 °С; ввиду этого подвергаемый воздействию участок мгновенно испаряется и сгорает, причем термическое воздействие на окружающие ткани практически не распространяется в силу сфокусированности лазерного пучка, ширина

которого равна 0,01 см; используются основные типы лазеров: СО₂-лазер, аргоновый, YAG:Nd, полупроводниковый);

– Радиоволновой (разрез осуществляется при помощи тепла, выделяемого при сопротивлении, которое ткани оказывают проникновению высокочастотных радиоволн определенных диапазонов (AM/FM) с выходной частотой 3,8 МГц).

Необходимо отметить, что конизация должна быть «широкой и высокой» – не менее $\frac{2}{3}$ цервикального канала. Именно поэтому лечение необходимо осуществлять у специалиста – онкогинеколога. Подобная «небольшая» операция с одной стороны является лечебной и, в большинстве случаев, абсолютно достаточной для полного излечения, а с другой стороны – является диагностической процедурой, позволяющей получить материал для полноценного гистологического исследования.

Дальнейшая лечебная тактика зависит от результатов гистологического исследования удаленного конуса. При подтверждении диагноза преинвазивного рака шейки матки и отсутствии опухолевых клеток по границам среза проведенное лечение является достаточным. На фоне подобного лечения рака шейки матки показано также проведение противовирусной терапии.

В случае несоблюдения названных условий показано расширение объема хирургического вмешательства и выполнение экстирпации матки, а при переходе опухоли на своды влагалища – с удалением верхней трети влагалищной трубки (операция Фора). Одним из условий применения сберегательной операции при преинвазивном раке шейки матки является возможность дальнейшего наблюдения и цитологического контроля. Показаниями к экстирпации матки при преинвазивном раке являются:

1. Возраст старше 50 лет;
2. Преимущественная локализация опухоли в цервикальном канале;
3. Распространенный анапластический вариант с врастанием в железы;
4. Отсутствие в препарате, после произведенной ранее конизации, участков, свободных от преинвазивного рака (особенно по краям резекции);
5. Техническая невозможность проведения широкой конизации из-за конической (у нерожавших) или укороченной шейки матки при сглаженных влагалищных сводах;
6. Сочетание преинвазивного рака с миомой матки (или опухолями придатков);
7. Рецидивы после ранее проведенных вмешательств.

Лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста

При выборе метода лечения у молодых женщин важно не только обеспечить надежное излечение, предупредить пролонгацию болезни и развитие ее рецидивов, но и, по возможности, сохранить репродуктивную функцию.

У женщин репродуктивного возраста для лечения тяжелых дисплазий и преинвазивного РШМ наиболее часто применяется конусовидная электроэксцизия шейки матки с морфологическим исследованием удаленного материала. Преимущества электроконизации – радикальное удаление измененного участка шейки матки в пределах здоровых тканей и возможность последующего гистологического исследования. Однако для данного метода характерно развитие ряда осложнений – послеоперационные кровотечения, стриктуры, атрезии канала шейки матки, эндометриоз, нарушение менструального цикла, болевой и посткоагуляционный синдром, что ограничивает выбор его применения.

Практически не имеет вышеизложенных осложнений метод криодеструкции. Однако, как самостоятельный метод лечения преинвазивного РШМ криодеструкция используется в ограниченных случаях, так как после этого лечения невозможно провести морфологическую оценку очага деструкции. Криолечение в онкологии используется довольно широко. Криодеструкция позволяет безболезненно разрушать патологические очаги, находящиеся на поверхности и в глубине тканей, приводит к криоэмболизации мелких лимфатических и кровеносных сосудов, что препятствует путям метастазирования злокачественных опухолей. Криодеструкция позволяет сохранить физиологическую функцию органа, включая детородную. Метод имеет высокие показатели безрецидивности, не требует анестезии.

Лечение микроинвазивного РШМ

У женщин репродуктивного возраста широкая конизация шейки матки является достаточным методом лечения также и микроинвазивного рака матки, при соблюдении ряда условий:

1. Минимальная (до 3 мм) инвазия;
2. Отсутствие опухоли по краю резекции;
3. Плоскоклеточный (высоко- или умеренно дифференцированный) рак;
4. Расположение опухоли на влагалищной части шейки матки;
5. Возраст до 50 лет;
6. Возможность клинического, цитологического и кольпоскопического контроля в динамике;

При несоблюдении данных условий, методом выбора является экстирпация матки (с удалением верхней трети влагалища (операция Фора) при выявлении очагов дисплазии или преинвазивного рака в области сводов влагалища), которая может быть дополнена подвздошной лимфаденэктомией. При глубине инвазии более 3 мм резко увеличивается риск лимфогенного метастазирования рака шейки матки, особенно при неблагоприятных гистологических типах, таких, как низкодифференцированный рак или аденокарцинома. Поэтому при обнаружении инвазии опухоли в подлежащие ткани более 3 мм показана расширенная экстирпация матки с придатками, верхней третью влагалища и подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертгейма-Мейгса.

Ножевая конизация шейки матки

Показания: умеренная и тяжелая дисплазия, преинвазивный РШМ, макроинвазивный РШМ (особенно при инвазии до 1 мм) у женщин молодого возраста, желающих иметь детей. Существуют 3 способа адекватного выполнения конизации: ножевой, электрохирургический и с применением лазера CO₂. В большинстве стран Европы и США методом выбора считается ножевая конизация шейки матки. Операцию выполняют под общим обезболиванием. Больную помещают в положение для влагалищных операций.

С помощью предварительно выполненных расширенной кольпоскопии (или кольпомикроскопии) и пробы Шиллера намечают объем иссекаемых тканей. На шейку матки (переднюю и заднюю губу) накладывают пулевые щипцы, они подтягивают ее книзу. Затем на уровне прикрепления шейки матки к боковым влагалищным сводам накладывают с каждой стороны кетгутовый шов, с помощью которого лигируют нисходящие (цервикальные) веточки маточных артерий для предупреждения кровотечения.

Ткани шейки матки иссекают скальпелем в виде конуса таким образом, чтобы его вершина располагалась в непосредственной близости к внутреннему зеву. Этим достигается удаление не менее 3/4 слизистой оболочки цервикального канала. Высота «конуса» при такой технике составляет 1,5–2 см, что не превышает распространения преинвазивного рака, обычно возникающего в зоне трансформации, в проксимальном направлении. Кровоточащие сосуды лигируют или коагулируют. После этого маленькой кюреткой производят диагностическое выскабливание слизистой оболочки оставленной верхней части цервикального канала.

Операция заканчивается формированием шейки матки путем наложения кетгутовых швов. Вначале П-образным швом прошивается вся раневая поверхность передней губы, причем шов проходит через слизистую оболоч-

ку эндо- и эктоцервикса. Затем накладывается аналогичный шов на заднюю губу. Наконец, оставшиеся боковые раневые поверхности прошивается с каждое стороны 2-3 кетгутовыми швами, что завершает формирование наружного маточного зева.

Другим часто применяющимся методом остановки кровотечения и формирования шейки матки является диатермоэлектроагуляция операционного ложа сразу после ножевого удаления «конуса». С этой же целью может быть применена криотерапия.

Хотя на протяжении последних 30 лет отдается предпочтение электрохирургическому методу конизации, в ряде клинических ситуаций показана ножевая конизация. Это прежде всего больные, при гистологическом исследовании материала прицельной биопсии которых, произведенной под контролем кольпоскопии, возникает подозрение на инвазию. Кроме того, у некоторых больных с элонгацией шейки матки, при сглаженных влагалищных сводах, резко выраженной рубцовой деформации шейки матки ножевая конизация предпочтительнее, чем электрохирургическая.

Конусовидная электроэкскизия шейки матки

Эта операция имеет широкие показания. Она является методом выбора у больных с тяжелой дисплазией и преинвазивным РШМ моложе 50 лет в случаях ограниченного распространения опухоли. Противопоказания к операции: коническая шейка матки у нерожавших женщин или ее резкое укорочение и сглаженность влагалищных сводов у больных пожилого возраста, анапластический вариант Ca *in situ*, преинвазивный рак шеечного канала, переход опухоли на влагалищные своды. Общие противопоказания: острые и подострые воспалительные заболевания половых органов, повышение температуры тела, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Операцию проводят в специальной операционной с соблюдением всех правил асептики. Используют диатермоэлектрохирургический аппарат УДЛ-350-М и электроды-конизаторы Геймса-Роговенко треугольной формы с различной длиной короткого катета (5, 10 и 15 мм) в зависимости от анатомических особенностей шейки матки и намеченного объема удаляемых тканей. Для защиты тканей влагалища используется резиновая манжетка 40 и 45 мм в диаметре.

Оптимальное время проведения операции – за 5-7 дней до наступления очередной менструации, что предупреждает в дальнейшем возникновение эндометриоза шейки матки. Большой катет ионизатора вводится точно по оси шеечного канала до внутреннего маточного зева. Вся операция выполня-

ется одним плавным вращением ионизатора. Конусовидная электроэксцизия должна быть достаточно широкой и высокой. Ее следует считать радикальной, если удаленный препарат содержит всю патологически измененную ткань эндоцервикса, со здоровыми тканями в пределах 1 см и 3/4 эндоцервикса.

Необходимо избегать чрезмерного коагулирующего эффекта, так как обугливание тканей затрудняет заживление, а также последующее гистологическое исследование удаленного препарата. Здесь уместно заметить, что при деликатной технике препарат всегда удаляется единым блоком, а обугливание краев «конуса» минимальное.

Возможные осложнения: кровотечение после отторжения струпа, обострение хронических воспалительных заболеваний половых органов и стеноз шеечного канала. Общая частота этих осложнений не превышает 2-4%. Это позволяет успешно проводить конусовидную электроэксцизию шейки матки и в амбулаторных условиях.

Конизация шейки матки с применением лазера СО₂

Этот метод предложен Toaff (1976) и получил развитие в работах Wright, Riopelle (1982), Larsson (1982), Herrmann, Lau, Schildhaus (1987), Е.Г. Новиковой (1988). Эти авторы указывают на некоторые преимущества конизации с применением лазера перед лазерным «выпариванием», ножевой и электрохирургической техникой конизации. При лазерной конизации создаются условия для более быстрой и лучшей эпителилизации тканей, кровопотеря минимальна, осложнения редки.

Наиболее часто при раке шейки матки используют лучевую (химиолучевую) терапию и/или хирургическое лечение.

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Традиционными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и их комбинации. В настоя-

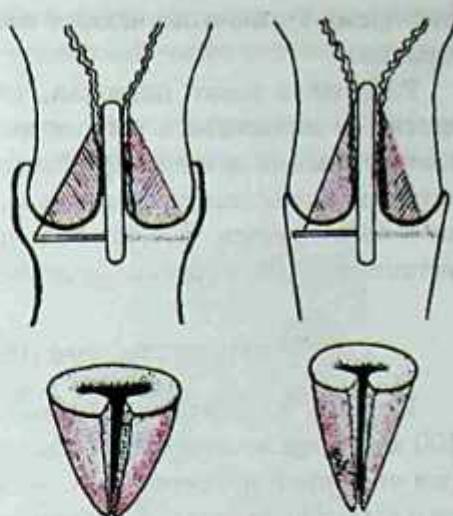


Рис. 25. Схема электроконизации шейки матки (слева – в репродуктивном периоде, справа – в про- и постменопаузе) [Бохман Я.В., 2002].

щее время активно изучаются возможности лекарственной и химиолучевой терапии.

P.Fioretti и соавт. показали, что при малом размере опухоли до 4 см, отдаленные метастазы в забрюшинные лимфоузлы отмечены у 6% больных, соответственно при размере больше 4 см – в 31,5% случаев. Несмотря на отсутствие клинических симптомов, тело матки вовлекается в процесс примерно в 48% случаев. У 4,4% больных распространенным РШМ определяются метастазы в кости, легкие, печень, реже головной мозг.

Хирургическое лечение инвазивного РШМ

История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. Первые операции по поводу РШМ были выполнены в Европе и России во второй половине XIX века. Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при РШМ, безусловно, принадлежит австрийскому врачу-гинекологу Вертгейму (Wertheim) и датируется 1902 г. В монографии Вертгейма 1911 г. «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» описаны результаты 500 расширенных гистерэктомий. Позднее ряд выдающихся отечественных и зарубежных гинекологов многие годы своих исследований посвятили усовершенствованию техники расширенных операций и повышению их радикальности. Усилиями А.Т. Губарева, И.Л. Брауде, Л.Л. Окинчица, Н.Н. Никольского, А.И. Сереброва, В.П. Тобилевича, Л.А. Новиковой, Я.В. Бохмана, В.П. Козаченко техника расширенной гистерэктомии при РШМ прочно укоренилась в отечественной онкогинекологии, а ее широкое внедрение позволило излечить десятки тысяч женщин, страдающих РШМ. Весомый вклад в разработку отдельных этапов операции Вертгейма внесли зарубежные исследователи Okabayashi (1921); Meigs (1944, 1951), Werner, Zederl (1960), Mitra (1961), Magara (1967) и др.

При тяжелой дисплазии, внутриэпителиальном (CIN III) и микроинвазивном РШМ выполняется конизация шейки матки. Техника выполнения конизации шейки матки хорошо известна и описана во многих хирургических руководствах. Конизация шейки матки может быть выполнена при помощи скальпеля, электроножа или луча лазера. Ножевая конизация позволяет получить наиболее полную и неизмененную морфологическую картину удаленного конуса шейки матки и должна применяться при всех спорных и неясных морфологических заключениях при дисплазии и микроинвазивном РШМ.

У женщин, находящихся в пре- или постменопаузе перед конизацией необходимо выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала, у пациенток репродуктив-

ного периода жизни – слизистой оставшейся части цервикального канала. Гистологическое исследование соскобов и удаленной части шейки матки позволяет установить окончательный диагноз.

Трахелэктомия – это удаление шейки матки. Расширенная трахелэктомия подразумевает помимо этого удаление параметриев и проксимальной части влагалища.

Рис. 26. Ткани, удаляемые при расширенной трахелэктомии [WHO, 2010].



Экстирпация матки – это удаление тела и шейки матки абдоминальным или влагалищным доступом (рис.). Яичники и маточные трубы обычно сохраняют. Однако они могут быть удалены в случае патологии.



Рис. 27. Ткани, удаляемые при экстирпации матки [WHO, 2010].

Расширенная экстирпация матки – это удаление тела и шейки матки, тканей, окружающих шейку матки (параметрии) и верхней и/или средней трети (2 см) влагалища (рис.). Удаление как можно большего объема неизмененных тканей, окружающих опухоль, значительно повышает вероятность излечения. Яичники обычно не удаляют, поскольку рак шейки матки ред-

ко метастазирует в них. При модифицированной расширенной экстирпации матки удаляют меньшую часть параметриев, чем при расширенной экстирпации матки. Период восстановления после расширенной экстирпации матки несколько дольше, чем после простой.



Рис. 28. Расширенная и модифицированная расширенная экстирпация матки [WHO, 2010].

В случаях, когда глубина инвазии опухоли в строму до 3 мм и обнаруживаются микроэмболы опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах больной следует выполнять модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков). Модифицированная расширенная экстирпация матки также выполняется при глубине инвазии опухоли в строму шейки матки от 3 до 5 мм (IA2 стадия РШМ). Эта операция разработана и предложена Я.В. Бахманом (1964) при раке тела матки. Тем не менее она является адекватным хирургическим вмешательством у части больных микроинвазивным РШМ с IA1 (при обнаружении опухолевых микроэмболов в лимфатических и кровеносных сосудах) и всех больных с IA2 стадией заболевания.

В настоящее время наиболее распространенной во всем мире является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма. Эта операция в сочетании с лучевой терапией (в различной последовательности) применяется для лечения инвазивного РШМ IB-IIA стадий. Однако отдельные авторы допускают применение комбинированного лечения при IIB стадии РШМ.

Хирургическая операция представляет собой обычный метод лечения рака шейки матки. Стандартной операцией является гистерэктомия (удаление матки) вместе с близлежащими лимфатическими узлами. При этом, как правило, не возникает необходимости в удалении яичников, а это означает, что у более молодых женщин, находящихся в предменопаузе, хирургическая

операция не вызовет менопаузы. Если у женщин, не достигших менопаузы, требуется удалить яичники, в целях предупреждения характерных для менопаузы симптомов им можно провести гормональную заместительную терапию. В отдельных случаях молодым женщинам, у которых поражение шейки матки очень незначительно и которые хотят иметь детей, в качестве метода терапии можно произвести конизация.

Гистерэктомия – это полное удаление матки. В течение нескольких месяцев после операции необходимо избегать тяжелых физических нагрузок или поднятия тяжестей. В целях заживления рубцов следует воздерживаться от половых контактов несколько недель.

По мнению многих женщин, им требуется больше времени для восстановления готовности к половой жизни после операции. Гистерэктомия может стать причиной сильных страданий, и многим бывает трудно примириться с утратой органа, который, в их представлении, и делает их женщинами.

Моральная поддержка и консультативная помощь до и после операции необходимы каждой пациентке, чтобы эмоциональному благополучию уделялось не меньше внимания, чем физическому выздоровлению.

Самой начальной формой инвазивного РШМ является микроинвазивный рак. Первыми морфологическими признаками микроинвазии опухоли в строму шейки матки служит микроскопическое обнаружение патологических выступов на границе эпителия и стромы. При прогрессировании болезни эти изменения определяются уже в строме. Чрезвычайно важными критериями, которые позволяют стадировать микроинвазивный РШМ, являются глубина и распространенность микроинвазии. Таким образом, диагноз микроинвазивного РШМ устанавливается только на основании гистологического исследования, и выполнения только биопсии, как правило, бывает недостаточно. Адекватным минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухоли в строму шейки матки, является конизация шейки матки.

Становление понятия «микроинвазивный» РШМ продолжалось несколько десятилетий. В 1995 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) утвердила определение микроинвазивного РШМ, которое формулируется следующим образом: «Микроинвазивным считается РШМ, проникающий в строму на глубину не более 3 мм от базальной мембранны, при отсутствии раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах». Эта категория больных не нуждается в радикальном хирургическом вмешательстве. Вместе с тем, следует отметить, что группа больных микроинвазивным РШМ является прогностически неоднородной. Фактором, который обуславливает прогностическую неоднородность, служит обнаружение микроэмболов опу-

холи в лимфатических и кровеносных сосудах, что увеличивает риск лимфогенного метастазирования.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при микроинвазивном РШМ является экстрафасциальная экстирпация матки без придатков у женщин до 40 лет и с придатками – у больных старше указанного возраста. Объем хирургического вмешательства при микроинвазивном РШМ может быть ограничен конизацией шейки матки только у женщин детородного возраста при настойчивом желании пациентки иметь детей. В таких случаях необходимо интраоперационное гистологическое исследование удаленного конуса тканей, края которого не должны содержать клеток опухоли.

Техника выполнения конизации шейки матки хорошо известна и описана во многих хирургических руководствах. Конизация шейки матки может быть выполнена при помощи скальпеля, электрохирургическим способом и посредством луча лазера. Ножевая конизация дает возможность получить наиболее полную и неизмененную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки и должна применяться при всех спорных морфологических заключениях, находящихся в диапазоне дисплазия – микроинвазивный РШМ.

У женщин, находящихся в пре- или постменопаузе, перед конизацией необходимо выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала, у пациенток репродуктивного периода жизни – слизистой оболочки оставшейся части цервикального канала. Гистологическое исследование соскобов и удаленной части шейки матки позволяет установить окончательный диагноз.

В случаях, когда при глубине инвазии опухоли в строму не более 3 мм не обнаруживаются микроэмболы опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах и отсутствует риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, больной следует выполнить простую экстирпацию матки с придатками (или без придатков). Прямые показания к выполнению простой экстирпации матки с/без придатков являются пре- и микроинвазивный рак шейки матки *Cainsitu* и *IA1* стадии.

При подготовке больной к простой экстирпации матки хирург должен максимально точно знать распространенность опухолевого процесса, состояние смежных органов и объективно представлять резервные возможности больной.

С этой целью после осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального ректо-вагинального исследования выполняются:

– кольпоскопия, цервикогистероскопия, ультразвуковая эхография внутренних гениталий и других органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей;

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- при необходимости – компьютерная томография, экскреторная урография, радиоизотопное исследование функции почек, ирригоскопия, лапароскопия, пункция лимфатических узлов.

Хирург должен владеть не только техническими приемами выполнения самой операции. Любые очаги острой или хронической инфекции перед операцией должны быть излечены. Предварительная подготовка желудочно-кишечного тракта обеспечивает необходимые условия для выполнения хирургического вмешательства и спокойного течения послеоперационного периода. Профилактика тромботических осложнений при необходимости может быть начата до операции.

Непосредственно перед операцией влагалище больной туго тампонируется марлевым тампоном, в мочевой пузырь устанавливается катетер Фолея, при необходимости производится катетеризация мочеточников. Операция может выполняться под общим наркозом, перидуральной анестезией или применяются их различные комбинации. На операционном столе больная находится в положении Тренделенбурга. Операционный разрез должен обеспечивать свободный доступ для выполнения хирургических манипуляций в глубине таза, брюшной полости и забрюшинных пространствах. Подавляющее большинство больных оперируется из срединного лапаротомного разреза. У больных, страдающих избыточной массой тела, при наличии кожно-жирового фартука, применяется широкий поперечный разрез по Черни, который дополняется иссечением кожно-жирового фартука передней брюшной стенки с последующей пластикой. Далее проводится тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинных пространств. Операция в запланированном объеме теряет смысл при интраоперационном выявлении экстрагенитальных органных метастазов, неудалимых конгломератов метастатически измененных поясничных лимфатических узлов и опухолевых инфильтратов в параметральных пространствах с прорастанием опухоли в крупные сосуды. Транстуморальное оперирование при РШМ недопустимо. Операция на этом этапе прекращается и по завершении послеоперационного периода больной проводится лучевая терапия или химиолучевое лечение.

При операбельной ситуации вдоль ребер матки с каждой стороны накладываются прямые зажимы Вертгейма или Кохера, которыми клеммируются медиальные части маточных труб, мезосальпингс, круглые связки и собственные связки яичников. На следующем этапе операции производится клеммирование, пересечение и лигирование круглых маточных (lig. teresuteri)

и воронко-тазовых (подвешивающих яичник, *lig. suspensorium ovarii*) связок непосредственно у стенок таза. Далее острый путем рассекается пузырно-маточная складка (*plicavesicouterina*) и выполняется отсепаровка мочевого пузыря, а сзади – передняя стенка прямой кишки. Маточные сосуды (*a. etv. uterinae*) клеммируют, пересекают и лигируют латеральнее мочеточника. На следующем этапе операции хирург должен выделить шеечные ветви маточных сосудов с обеих сторон клеммируя параллельно к маточной оси, пересекает и лигирует. После зажимы с двух сторон устанавливаются на стенки влагалища, пересекаются и лигируются. Влагалище может быть резецировано на уровне верхней трети в случае подозрения на переход опухоли в эту зону. После удаления препарата боковые отделы культи влагалища прошивают узловыми швами, а передняя и задняя стенки – Z-образными швами. Производится тщательный гемостаз всей раневой поверхности. Задний листок широкой маточной связки подшивается к задней стенке влагалища, брюшина мочевого пузыря – к передней.

В малый таз в области культи влагалище помещаются дренажные трубки, которые выводятся через культи влагалища. Вакуум-дренирование необязательно в связи с тем, что сплошную перитонизацию малого таза проводить не следует. После туалета брюшной полости переднюю брюшную стенку ушивают послойно наглухо.

В раннем послеоперационном периоде самые грозные осложнения – кровотечения, эмболия легочной артерии и спаечная кишечная непроходимость.

В структуре различных послеоперационных осложнений у больных РШМ после хирургических вмешательств преобладают раневые инфекции и инфекции мочевыводящих путей, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 46% до 77,5%. Внедрение рациональной антибиотикопрофилактики позволило снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений до 15,6%.

Отдаленные результаты хирургического лечения микроинвазивного РШМ составляют 97-98%. Выживаемость больных РШМ Iстадии без метастазов в регионарные лимфатические узлы при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85-90%, а по данным некоторых авторов, достигает 95%.

Включение неоадьювантной химиотерапии в схему комбинированного лечения местнораспространенных форм РШМ (pT1bN0-1M0) позволяет добиться резектабельности у 34,3% больных. Анализ отдаленных результатов лечения позволит уточнить показания к неоадьювантной химиотерапии, химиолучевому лечению и расширенным операциям у этой крайне сложной категории больных РШМ [Кузнецов В.В. и др., 2002; Бахман Я.В., 1989; Вернер П., Зедерль Ю., 1960; Kenneth D., Hatch Yao S., 1996].

Расширенная экстирпация матки.

В настоящее время наиболее распространенной и часто применяемой во всем мире операцией для лечения инвазивного РШМ IB-IIA стадий является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная повсеместно как операция Вертгейма.

В отечественной литературе прекрасное описание усовершенствованной операции Вертгейма представлено Я.В. Бохманом в 1989 г. в его фундаментальном клиническом труде «Руководство по онкогинекологии». Далее будут обозначены основные этапы этой в значительной степени авторской операции и отметить наиболее важные технические моменты и хирургические приемы ее выполнения.

При подготовке больной к усовершенствованной операции Вертгейма хирург должен максимально точно знать распространенность опухолевого процесса, состояние смежных органов и объективно представлять резервные возможности больной.

С этой целью после осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального ректовагинального исследования выполняются:

ультразвуковая эхография внутренних гениталий и других органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей;

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- при необходимости – компьютерная томография, экскреторная урография, радионизотопное исследование функции почек, ирригоскопия, лапароскопия, пункция лимфатических узлов.

Хирург должен владеть не только техническими приемами выполнения самой операции, но и уметь устраниить любые осложнения, возникшие по ходу операции Вертгейма, т.е. иметь навыки сосудистого хирурга, уролога, проктолога.

Любые очаги острой или хронической инфекции перед операцией должны быть излечены. Предварительная подготовка желудочно-кишечного тракта обеспечивает необходимые условия для выполнения обширного хирургического вмешательства и спокойного течения послеоперационного периода. Профилактика тромботических осложнений при необходимости может быть начата до операции.

Непосредственно перед операцией влагалище больной туго тампонируется марлевым тампоном, в мочевой пузырь устанавливается катетер Фо-

лея, при необходимости производится катетеризация мочеточников. Операция может выполняться под общим наркозом, перидуральной анестезией или применяются их различные комбинации. На операционном столе больная находится в положении Тренделенбурга. Операционный разрез должен обеспечивать свободный доступ для выполнения хирургических манипуляций в глубине таза, брюшной полости и забрюшинных пространствах. Подавляющее большинство больных оперируется из срединного лапаротомного разреза. У больных, страдающих избыточной массой тела, при наличии кожно-жирового фартука, применяется широкий поперечный разрез по Черни, который дополняется иссечением кожно-жирового фартука передней брюшной стенки с последующей пластикой. Далее проводится тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинных пространств. Операция в запланированном объеме теряет смысл при интраоперационном выявлении экстрагенитальных органных метастазов, неудалимых конгломератов метастатически измененных поясничных лимфатических узлов и опухолевых инфильтратов в параметральных пространствах с прорастанием опухоли в крупные сосуды. Транстуморальное оперирование при РШМ недопустимо. Операция на этом этапе прекращается и по завершении послеоперационного периода больной проводится лучевая терапия или химиолучевое лечение.

Локальное прорастание опухоли шейки матки в мочевой пузырь или прямую кишку является показанием к расширению объема операции. В подобных случаях выполняется тот или иной тип экзентерации органов малого таза. При операбельной ситуации вдоль ребер матки с каждой стороны накладываются прямые зажимы Вертгейма или Кохера, которыми клеммируются медиальные части маточных труб, мезосальпингс, круглые связки и собственные связки яичников. На следующем этапе операции производится клеммирование, пересечение и лигирование круглых маточных (*lig. teres uteri*) и воронко-тазовых (подвешивающих яичник, *lig. suspensorium ovarii*) связок непосредственно у стенок таза. Далее острым путем рассекается пузырно-маточная складка (*plicavesicouterina*) и выполняется отсепаровка мочевого пузыря. На следующем этапе операции широко раскрывают забрюшинные пространства. Рассечение париетальной брюшины вверх в проекции общей подвздошной артерии (*a. iliaca communis*) справа позволяет обнажить брюшной отдел аорты и нижней полой вены, вниз в проекции наружной подвздошной артерии открывает доступ к запирательной ямке и параметральному пространству.

При стандартном объеме лимфаденэктомии, которая производится только острым путем, выполняется одноблочное удаление общих, наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлов (*nodilymph-*

phaticiiliacicomunes, externi, internietobturatorii) с окружающей клетчаткой таза. При метастатическом поражении общих подвздошных лимфатических узлов обязательна лимфаденэктомия паракавальных и парааортальных лимфатических коллекторов. Проксимальной границей лимфаденэктомии является узел Клоке-Розенмюллера-Пирогова, который локализуется в бедренном канале. При необходимости удаляются латеральные крестцовые, верхние и нижние ягодичные лимфатические узлы. При формировании блока жировой клетчатки с включенными в нее лимфатическими узлами следует избегать пересечения верхней пузырной артерии (*a. vesicalis superior*), что в послеоперационном периоде ведет к длительной атонии мочевого пузыря. Маточные сосуды (*a. etv. uterinae*) клеммируют, пересекают и лигируют латеральное мочеточника. На следующем этапе операции хирург должен выделить устья мочеточников. С этой целью следует клеммировать, пересечь и лигировать латеральную часть пузырно-маточной связки (*lig. vesicouterinum*) и острым путем произвести отсепаровку нижней трети мочеточника до места впадения последнего в мочевой пузырь. Следует избегать полной отсепаровки мочеточника от кардинальной связки у его устья, так как это увеличивает риск возникновения мочеточниковых свищей. Далее матка отводится к лону, рассекается задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепаровывается передняя стенка прямой кишки. После выполнения этого технического приема хорошо визуализируется параректальное пространство, которое с латеральных сторон ограничено крестцово-маточными связками (*lig. uterosacrales*). Последние клеммируются, пересекаются и лигируются непосредственно у места прикрепления к крестцу. Хирургическую обработку кардинальных связок (*lig. cardinals*) Вертгейм называл основным пунктом (*punctum fixum*) всей операции. В кардинальных связках проходят основные лимфатические сосуды, которые обеспечивают отток лимфы от шейки матки. Отсюда клеммирование, пересечение и лигирование этих связок должно выполняться непосредственно у стенок таза.

После отсечения кардинальных связок препарат удерживается только на влагалищной трубке. Вдоль влагалища по направлению сверху вниз, несколько отступая латерально, чтобы на удаляемом препарате осталась паравагинальная клетчатка, поэтапно справа и слева накладываются зажимы Вертгейма. Таким образом, решается и вторая важная хирургическая задача — клеммирование, пересечение и лигирование вагинальных ветвей маточных сосудов. Влагалище может быть резецировано на любом уровне или удалено полностью, например, в случае перехода опухоли на нижнюю треть влагалища. Верхняя треть влагалища при выполнении усовершенствованной операции Вертгейма удаляется обязательно. После удаления препарата боковые

отделы культи влагалища прошивают узловыми швами, а передняя и задняя стенки – Z-образными швами. Производится тщательный гемостаз всей раневой поверхности. Задний листок широкой маточной связки подшивается к задней стенке влагалища, брюшина мочевого пузыря – к передней.

В забрюшинные пространства по ходу подвздошных сосудов или в запирательную ямку помещаются дренажные трубки, которые выводятся через культо влагалища. Вакуум-дренирование необязательно в связи с тем, что сплошную перитонизацию забрюшинных пространств и малого таза проводить не следует. Отказ от сплошной перитонизации забрюшинных пространств и малого таза резко снизил частоту образования ложных лимфатических кист, нагноение которых является грозным осложнением операции Вергейма. После туалета брюшной полости переднюю брюшную стенку ушивают послойно наглухо.

Наиболее частыми интраоперационными осложнениями при выполнении расширенной гистерэктомии являются ранение мочевого пузыря, мочеточников и крупных сосудов, которые устраняются во время операции.

В раннем послеоперационном периоде самые грозные осложнения – кровотечения, эмболия легочной артерии и спаечная кишечная непроходимость.

Характерными отсроченными осложнениями операции Вергейма являются образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1-2%), гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции (30-50%) и образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5-10%).

В структуре различных послеоперационных осложнений у больных РШМ после расширенных хирургических вмешательств преобладают раневые инфекции и инфекции мочевыводящих путей, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 46% до 77,5%. Внедрение рациональной антибиотикопрофилактики позволило снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений до 15,6%.

При операбельной ситуации вдоль ребер матки с каждой стороны накладываются прямые зажимы Вергейма или Кохера, которыми клеммируются медиальные части маточных труб, мезосальпингс, круглые связки матки и собственные связки яичников. На следующем этапе операции производится клеммирование, пересечение и лигирование круглых маточных (*lig. teres uteri*) и воронко-тазовых (*lig. suspensorium ovarii*) связок непосредственно у стенок таза. Далее острым путем рассекается пузырно-маточная складка (*plica vesicouterina*) и выполняется отсепаровка мочевого пузыря. На следующем этапе операции широко раскрывают забрюшинные пространства. Рассечение париетальной брюшины вверх в проекции общей подвздошной арте-

рии (*a. iliaca communis*) справа позволяет обнажить брюшной отдел аорты и нижней полой вены, вниз в проекции наружной подвздошной артерии открывает доступ к запирательной ямке и параметральному пространству.

Наиболее частыми интраоперационными осложнениями при выполнении расширенной гистерэктомии являются ранение мочевого пузыря (<1%), мочеточников (<2%), крупных сосудов (<2%) и повреждение тонкой и толстой кишки (<1%), которые устраняются во время операции.

В раннем послеоперационном периоде самые грозные осложнения – кровотечения (1%), эмболия легочной артерии (<2%) и спаечная кишечная непроходимость (1%).

Характерными отсроченными осложнениями операции Вертгейма являются образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1-2%), гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников (10%) с развитием восходящей инфекции (30-50%) и образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5-10%).

В структуре различных послеоперационных осложнений у больных РШМ после расширенных хирургических вмешательств преобладают раневые инфекции и инфекции мочевыводящих путей, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 46% до 77,5%. Внедрение рациональной антибиотикопрофилактики позволило нам снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений до 15,6%.

Выживаемость больных РШМ IB1 стадии без метастазов в регионарные лимфатические узлы при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85-90%, а по данным некоторых авторов, достигает 95%. Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ IB-IIA стадий является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. 5-летняя выживаемость снижается на 50% при поражении лимфатических узлов таза и не превышает 25% при метастазах в поясничные лимфатические узлы. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1-3 метастазами, локализованными в лимфатических узлах таза с одной стороны. При размерах первичной опухоли менее 2 см 5-летняя выживаемость составляет 90%, от 2 до 4 см – только 40%.

По данным Кузнецова В.В. и др. (2004), общая 5-летняя выживаемость больных РШМ IB стадии после комбинированного лечения составила $89,5 \pm 2,1\%$, безрецидивная 5-летняя выживаемость – $89,3 \pm 2,1\%$, показатели 10-летней выживаемости оказались соответственно равны $87,8 \pm 2,3\%$ и $86,8 \pm 2,4\%$. Выявлена статистически значимая зависимость отдаленных результатов комбинированного лечения РШМ IB стадии от наибольшего разме-

ра первичной опухоли. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РШМ IB1 стадии (опухоль до 4 см) составила соответственно $94,8 \pm 1,8\%$ и $93,6 \pm 1,9\%$, IB2 стадии (опухоль более 4 см) – $86,2 \pm 6,4$ и $85,7 \pm 6,6\%$. Лимфогенные метастазы в регионарных лимфатических узлах таза верифицированы у $12,7 \pm 2,3\%$ больных РШМ IB1 стадии и у $34,0 \pm 6,9\%$ больных IB2 стадии. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при pT1bN0M0 составила $93,5 \pm 1,8\%$, а при pT1bN1M0 – $70,0 \pm 7,6\%$ ($p < 0,05$). 5-летняя выживаемость больных РШМ, у которых глубина инвазии опухоли в строму не превышает 1 см, достигает 90%, при более глубокой инвазии – находится в диапазоне 60–80%. У больных с опухолевой инфильтрацией параметральной клетчатки и метастазами в лимфатические узлы таза возможность рецидива заболевания возрастает до 60% [Кузнецов В.В. и др., 2004].

Различные типы расширенной гистерэктомии

История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. В настоящее время наиболее распространенным и часто применяемым в мире хирургическим вмешательством при инвазивном РШМ IB–IIB стадии является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма. Безусловно, за столетие, прошедшее с момента ее выполнения Эрнстом Вертгеймом, она претерпела значительные технические изменения, но приоритет ее разработки, несомненно, принадлежит этому выдающемуся австрийскому гинекологу [Свинцицкий В.С. и др., 2013].

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, классифицированы по 5 типам [Вернер П., Зедерль Ю., 1960; Кузнецов В.В. и др., 2002; Piver M.S. et al., 1974]. Экстрафасциальная экстирпация матки обозначена как операция I типа. Модифицированная радикальная экстирпация матки (II тип) включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок, радикальная экстирпация матки (III тип), описанная J. Meigs (1944, 1951), предусматривает удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза [Вернер П., Зедерль Ю., 1960; Кузнецов В.В. и др., 2002]. В США при инвазивном РШМ чаще всего выполняют именно эту операцию [Кузнецов В.В. и др., 2002; Hatch K.D., Fu Y.S., 1996]. При расширенной радикальной экстирпации матки IV типа удаляют периуретральные ткани, резецируют верхнюю пузырную артерию и $\frac{3}{4}$ влагалища. Операция V типа, которая является частичной экзентерацией, предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря, ее проводят при прорастании опухоли в мочевой пузырь (рис. 1, 2).

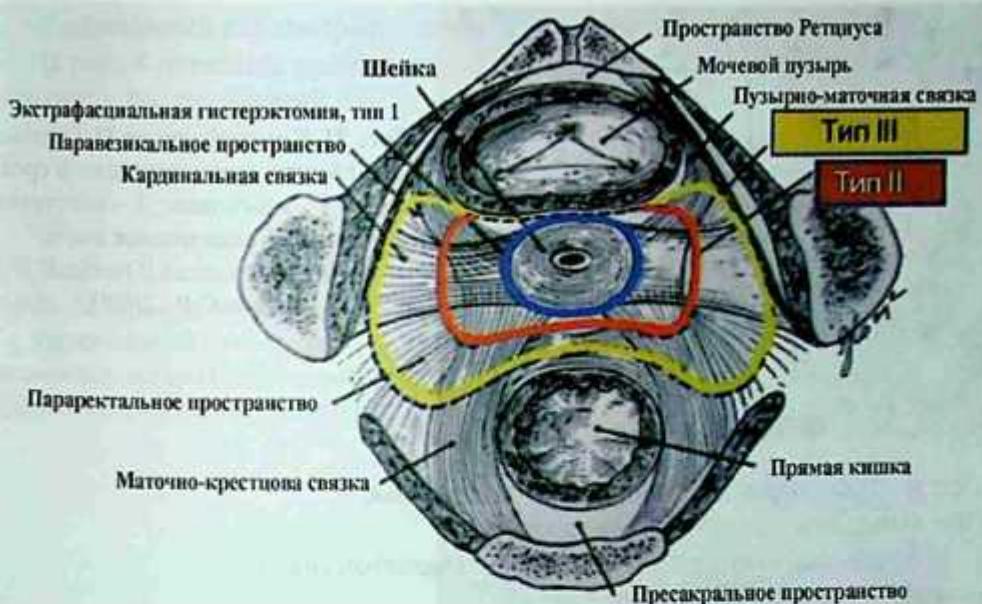


Рис. 29. Классификация M. Piver, F. Ratledge, J. Smith (горизонтальный срез таза) [PiverM.S.etal., 1974].

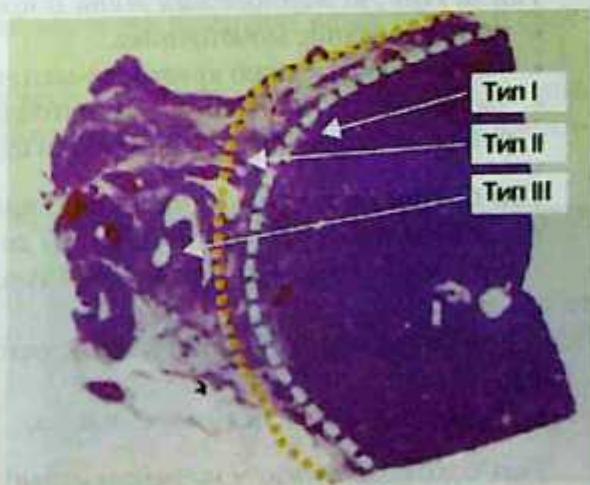


Рис. 30. Классификация M. Piver, F. Ratledge, J. Smith (гистопрепарат)

В 2007 г. на согласительной конференции в Киото D. Querleu, C.P. Morrow предложена новая классификация гистерэктомий, выполняемых у больных инвазивным РШМ [QuerleuD., MorrowC.P., 2008] (рис. 3).

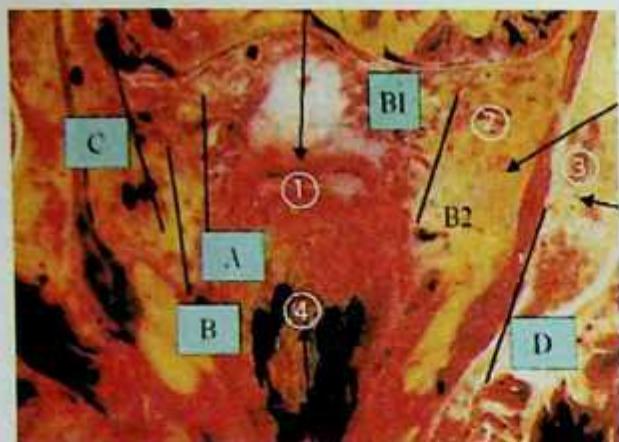


Рис. 31. Классификация D. Querleu, CP Morrow (горизонтальный срез таза). 1 – влагалище; 2 – клетчатка таза; 3 – седалищная кость; 4 – прямая кишка [QuerleuD., MorrowC.P., 2008].

Тип А. Экстрафасциальная гистерэктомия.

При выполнении гистерэктомии типа А:

- латеральный параметрий удаляют до мочеточников;
- мочеточник не туннелируется;
- передний и задний параметрий не удаляют;
- сосуды удаляют максимально близко к матке;
- практически не выполняют резекцию влагалища.

Тип В. При гистерэктомии типа В проводят:

- туннелирование мочеточника;
- частичную резекцию крестцово-маточной связки;
- частичную резекцию пузырно-маточной связки;
- резекцию парацервикальной связки на уровне мочеточникового туннеля.

Тип С. При гистерэктомии типа С проводят:

- удаление латерального параметрия до подвздошных сосудов;
- резекцию переднего параметрия (пузырно-маточной связки) до мочевого пузыря;
- резекцию заднего параметрия (крестцово-маточной связки) до прямой кишки;
- полную мобилизацию мочеточника.

Тип С₁ (с сохранением тазового нерва):

- латеральный параметрий – сохранение висцерального нерва (splanchnic nerves);
- вентральный параметрий – сохранение пузырной ветви тазового сплетения;

- дорсальный параметрий – сохранение гипогастрального нерва (рис. 4).

На рис. 4 показаны уровни пересечения кардинальной связки при различных типах гистерэктомий.

Рис. 32. Уровни пересечения кардинальной связки при различных типах гистерэктомий [QuerleuD., MorrowC.P., 2008].

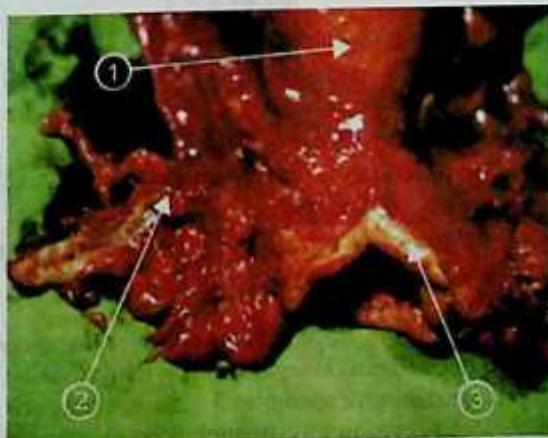


Тип C₁ (без сохранения тазового нерва):

- латеральный параметрий – пересечение висцерального нерва (splanchnic nerves);
- вентральный параметрий – пересечение пузырной ветви тазового сплетения;
- дорсальный параметрий – все ветви гипогастрального нерва пересечены.

На рис. 5 представлен макропрепаратор удаленной матки после расширенной гистерэктомии Тип C₂.

Рис. 33. Макропрепаратор удаленной матки. 1 – тело матки; 2 – параметральная клетчатка; 3 – вагинальная манжета [QuerleuD., MorrowC.P., 2008].



Тип D. Латеральная параметрэктомия.

При гистерэктомии типа D:

- линия резекции проходит между внутренней запирательной мышцей и пояснично-крестцовыми нервными сплетениями;
- выполняют резекцию внутренних подвздошных артерий и вен (рис. 6–9).

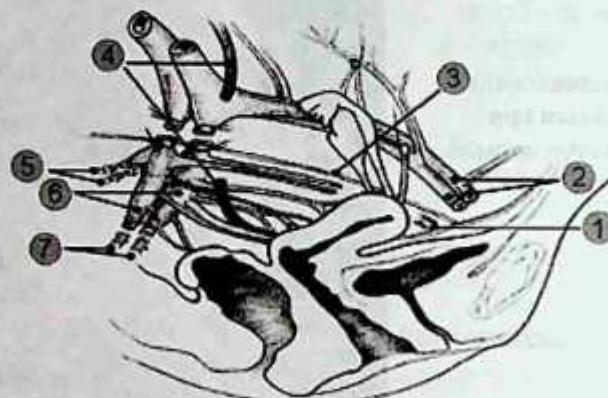


Рис. 34. Латеральная параметрэктомия: линии резекции тазовых сосудов (схематически). 1 – запирательный сосуд; 2 – наружные подвздошные сосуды; 3 – запирательный нерв; 4 – мочеточник; 5 – верхние ягодичные сосуды; 6 – подчревные сосуды; 7 – нижние ягодичные сосуды [QuerleuD., MorrowC.P., 2008].

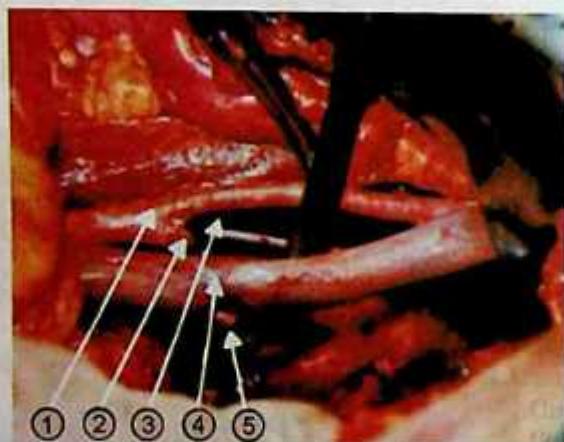


Рис. 35. Латеральная параметрэктомия: линии резекции тазовых сосудов (фото после этапа операции). 1 – наружная подвздошная артерия, 2 – культи внутренней подвздошной артерии; 3 – запирательный нерв; 4 – наружная подвздошная вена; 5 – культи внутренней подвздошной вены [QuerleuD., MorrowC.P., 2008].

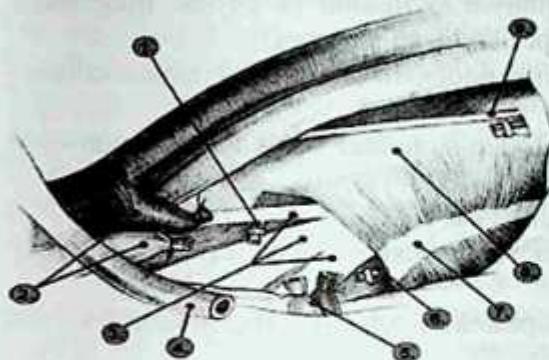
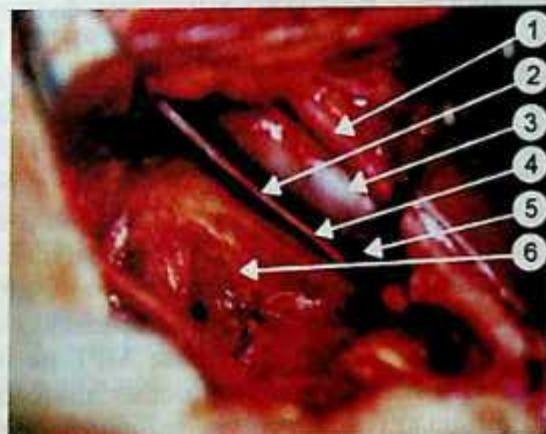


Рис. 36. Латеральная параметрэктомия: тазовые структуры (схематически).
 1 – верхняя ягодичная артерия;
 2 – лигированные подчревные сосуды;
 3 – ветви крестцового сплетения;
 4 – мочеточник; 5 – подчревные
 сосуды; 6 – срамная артерия;
 7 – сухожильная арка; 8 – безымянная
 линия; 9 – запирательный нерв
 [QuerleuD., MottowC.P., 2008].

Рис. 37. Латеральная параметрэктомия: тазовые структуры (схематически).
 1 – наружная подвздошная артерия;
 2 – запирательный нерв; 3 – наружная
 подвздошная вена; 4 – культи
 внутренней подвздошной вены;
 5 – культи внутренней подвздошной
 артерии; 6 – стенка таза [QuerleuD.,
 MottowC.P., 2008].



Радикальная абдоминальная трахелотомия.

Учитывая неуклонный рост заболеваемости РШМ среди женщин fertильного возраста, актуальной тенденцией современной онкологии является внедрение органосохраняющих и функционально-шадящих методов лечения [Новикова Е.Г. и др., 2000]. На сегодняшний день в мире одним из наиболее распространенных хирургических методов лечения РШМ является радикальная абдоминальная трахелектомия (PAT). Выбор органосохраненного лечения рака шейки матки, в частности PAT, осуществляется в соответствии со строгими критериями отбора [ShepherdJ.H. et al., 2006]. Показаниями к выполнению PAT служат:

1) репродуктивный возраст больных;

- 2) желание сохранить репродуктивную функцию (в случае отсутствия противопоказаний к вынашиванию беременности и родам);
- 3) морфологическая форма опухоли – плоскоклеточный, аденоплоскоклеточный рак и аденокарцинома;
- 4) стадия опухолевого процесса – IA1 с наличием опухолевых эмболов в лимфоваскулярных пространствах или IA2-IB1;
- 5) размер опухоли, не превышающий 3 см;
- 6) отсутствие признаков опухолевого поражения верхней трети цервикального канала;
- 7) отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

В отделении онкогинекологии ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России разработана методика РАТ с сохранением маточных артерий, что позволяет выполнять функционально-щадящее и одновременно радикальное лечение у больных РШМ. В отборе пациенток для РАТ основополагающая роль отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) – методу, позволяющему адекватно оценить распространение опухолевого процесса на дооперационном этапе. По данным литературных источников диагностическая ценность МРТ в стадировании РШМ составляет 81% и 91% для малоинвазивных форм и более поздних стадий, соответственно [BossE.A. et al., 2000; LienH.H., 1999; WagenaarH.C. et al., 2001]. МРТ обладает многими преимуществами по сравнению с другими диагностическими методами, такими как эхография и рентгеновская компьютерная томография [HulseP., CartingtonB., 2004]. В основе МРТ не используется ионизирующее излучение. Оптимальная визуализация анатомических деталей достигается только с помощью соответствующей настройки оборудования и правильного выбора плоскостей сканирования. Изменение протоколов МР-исследования, т.е. изменение импульсных последовательностей и временных параметров, позволяет достигать высокого разрешения и контрастности, тем самым оптимизируя «тканевую визуализацию» [KaufmanL. et al., 1981]. МРТ обеспечивает оптимальное обследование женского таза, так как артефакты, обусловленные перистальтикой кишечника и дыхательными движениями брюшной стенки, не имеют существенного значения [HerfkensR. et al., 1981].

В работе Рубцовой Н.А. и др. (2011) показано, что отсутствие МР-признаков инвазивного роста опухоли можно считать абсолютным показанием к выполнению РАТ у больных фертильного возраста, с гистологически подтвержденным малоинвазивным РШМ, желающих сохранить репродуктивную функцию. Данный метод медицинской визуализации является высокоинформативным для оценки результатов и динамического контроля у пациенток после РАТ. Результаты данного исследования позволяют рекомен-

довать МРТ для планирования радикальной абдоминальной трахелектомии у больных раком шейки матки [Рубцова Н.А. и др., 2011].

Рак шейки матки среди прочих злокачественных опухолей гениталий является достаточно частой патологией у пациенток репродуктивного возраста, не успевших реализовать генеративную функцию. С позиций качества жизни сохранение фертильности является одним из важнейших требований к лечению женщин молодого возраста при ранних стадиях цервикального рака [Plante M., 2002; Renaud M.C., Plante M., 2001].

Стандартные способы лечения рака шейки матки – экстирпация матки, операция Вергейма и/или лучевая терапия – приводят к утрате репродуктивной функции. Для обеспечения фертильности, реализуемой без использования технологий оплодотворения, необходимо сохранение яичников, маточных труб, матки, оставшейся части шейки с проходимым шеечным зевом и функционирующего влагалища.

В органосохраняющем лечении начальных форм рака шейки матки активно используется ампутация (конизация) шейки матки. В настоящее время разработано более 100 модификаций этой операции. Обоснованием возможности использования ампутации шейки матки в лечении микроинвазивной карциномы (стадия IA1) является ограниченный метастатический потенциал опухоли. Операция выполняется у пациенток раком шейки матки IA1 стадии без вовлечения лимфоваскулярного пространства. У таких больных риск наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет 0.8% против 5-8% у пациенток со стромальной инвазией более 3 мм либо с опухолью на фоне сосудистой эмболии [Benedet J.L., Anderson G.H., 1996]. С увеличением глубины инвазии происходит вовлечение в процесс лимфоваскулярного пространства, возрастает риск метастазирования в тазовые узлы и использование ампутации шейки матки в качестве лечебной операции становится невозможным.

Современным стандартом в хирургии инвазивного рака шейки матки является операция Вергейма. Эта операция позволяет удалить шейку и тело матки с околосшеечной клетчаткой, лимфатическими узлами таза при использовании лапаротомного доступа.

Высокие показатели выживаемости больных инвазивным раком шейки матки IA2-IB1 стадии (93-95%), перенесших только хирургическое лечение, создали предпосылки для разработки расширенных операций по удалению шейки матки, направленных на сохранение репродуктивной функции.

В 1987 г. профессор Daniel Dargenin (Лион, Франция) предложил новый радикальный органосохраняющий метод хирургического лечения: радикальную вагинальную трахелектомию (PBT), которая явилась модификацией операции Schauta – радикальной вагинальной гистерэктомии [Dargenin D. et al., 1994]. От-

личиями предложенной операции были сохранение тела матки и выполнение лапароскопической тазовой лимфаденэктомии. При РВТ удаляются шейка матки, часть или весь параметрий, верхняя треть влагалища, тазовые лимфатические узлы. Лимфаденэктомия включает удаление параацервикальных, обтураторных, внутренних и наружных подвздошных лимфатических узлов. Операция РВТ начинается с лапароскопической лимфаденэктомии, вторым этапом осуществляется ее вагинальный компонент.

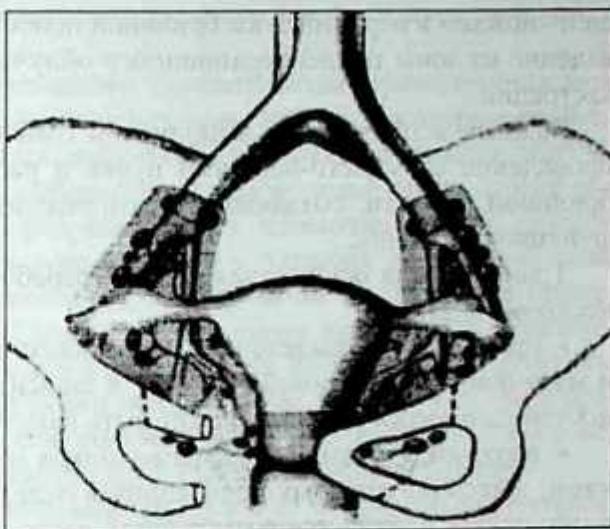
В 2002 г. Ungar [Ungar L. et al., 2002] описал 20 радикальных абдоминальных трахелектомий (PAT). Объем данной операции приближается к расширенной экстирпации матки и включает удаление шейки матки с параметриями и манжетой влагалища, а также тазовую лимфаденэктомию. При этом сохраняются воронко-тазовые и собственные связки яичников, формируется анастомоз между телом матки и стенкой влагалища.

Частота рецидивирования опухоли после органосохраняющих операций колеблется в пределах 3-5%. Данные показатели сравнимы с результатами после расширенной экстирпации матки.

Накопленный материал зарубежных клиник свидетельствует о том, что PAT является онкологически безопасной в тщательно отобранных случаях: у женщин молодого возраста, при небольшом размере опухоли, ограниченном вовлечении эндоцервикса и/или инвазии васкулярного пространства. Данные литературы показывают, что 2/3 пациенток могут нормально забеременеть и родить близко к сроку. Тем не менее риск преждевременных родов или потери плода во II триместре выше, чем в популяции в целом. Эти беременности должны вестись под строгим наблюдением и при участии акушеров-гинекологов, занимающихся проблемами невынашивания беременности [Covens A. et al., 1999; Shepherd J.H. et al., 2001; Burnett A.F. et al., 2003; Schlaerth J.B. et al., 2003; Mathevet P. et al., 2003; Plante M. et al., 2004; Bemardini M. et al., 2003].

В отделении онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена разработана и научно обоснована оригинальная методика органосохраняющего лечения больных инвазивным раком шейки матки включает радикальную трахелектомию (PAT) абдоминальным доступом с сохранением матки и ее восходящих артериальных и венозных кровеносных сосудов с обеих сторон. Она позволяет сохранить репродуктивную функцию и улучшить качество жизни пациенток. Технология может быть адекватной альтернативой расширенной экстирпации матки у пациенток репродуктивного возраста. При наличии выявленных признаков «выхода» опухоли за пределы шейки матки, выявленных на этапе предоперационного обследования, исключается возможность выполнения PAT, в этих случаях необходимо применить стандартный способ лечения (рис.).

Рис. 38. Трахелэктомия, объем удаляемых тканей [Новикова Е.Г. и др., 2009].



При этом сокращение объема хирургического вмешательства в виде сохранения матки и яичников при выполнении РАТ не приводит к ухудшению онкологических результатов лечения, позволяет сохранить репродуктивную функцию, существенно улучшить качество жизни больных и вернуть многих женщин к полноценной трудовой и семейной жизни [Новикова Е.Г. и др., 2009].

Транспозиция яичников

Принимая во внимание тяжелые последствия посткастрационного синдрома, проявляющегося после классического лечения инвазивного рака шейки матки, пристальное внимание уделяется разработке функционально-щадящих методов лечения у пациенток молодого возраста.

В 1998 г. в гинекологической клинике МНИОИ им. П. А. Герцена была разработана и предложена транспозиция яичников как составная часть расширенной экстирпации матки.

В основу научных исследований положены наблюдения за 150 женщинами в возрасте до 40 лет, которым было проведено хирургическое, комбинированное или комплексное лечение инвазивных форм рака шейки матки.

Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки (яичника и маточной трубы) и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке. В результате транспозиции яичники перемещаются на питаю-

щей «ножке» в верхний этаж брюшной полости. При этом достигается их выведение из зоны послеоперационного облучения и предупреждение лучевой кастрации.

Важным аспектом при выполнении транспозиции является забрюшинное проведение сосудисто-нервного пучка и расположение самих придатков в брюшной полости, создающее благоприятные условия для их нормального функционирования.

Транспозиция осуществляется по разработанной методике, состоящей из нескольких этапов:

- производится выделение по протяжению сосудистой «ножки» яичника и маточной трубы длиной 10-12 см; в зависимости от анатомических особенностей пациентки ее длина может быть изменена;
- верхний и нижний полюсы яичников маркируются tantalовыми скрепками, фиксация которых производится отдельными шелковыми лигатурами; в результате появляется возможность легко визуализировать их на обзорной рентгенограмме брюшной полости;
- тупым и острым путем осуществляется формирование правого и левого латеральных каналов с верхней и нижней апертурами;
- с помощью специального зажима придатки проводятся через забрюшинные латеральные каналы и выводятся в брюшную полость через верхнюю апертуру. Необходим тщательный контроль за сосудистой «ножкой» для исключения ее ротации и (или) натяжения, что является недопустимым и может привести к ишемии и некрозу яичника в результате нарушения кровоснабжения;
- производится фиксация придатков отдельными шелковыми лигатурами к латеральным отделам брюшной стенки в области подреберья; этим достигается выведения яичников из зоны возможного облучения в послеоперационном периоде; при проведении топометрии их местоположение определяется на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

После восстановления целостности брюшины и анатомического положения петель кишечника осуществляется дополнительный визуальный контроль расположения придатков.

Осложнения, возникающие в послеоперационном периоде, быстро устранимы и не представляют опасности для жизни пациенток.

Отсутствие необходимости в специальной аппаратуре расширяет возможности выполнения операции в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

Лечение инвазивных форм рака шейки матки редко ограничивается только хирургическим этапом, а является, как правило, комбинированным или

комплексным. Поэтому после оперативного этапа чаще следует лучевой, а затем лекарственный компонент.

С учетом модификации оперативного вмешательства (транспозиция яичников) послеоперационная лучевая терапия приобретает некоторые особенности, т.е. перемещенные яичники должны быть выведены из поля облучения. При этом эффективность лечебного процесса не может быть снижена в связи с уменьшением полей или редукцией дозы. Известно, что для лучевой кастрации достаточной является доза в 15-18 Гр. Однако, даже проведение «высокой» транспозиции яичников и их экранирование не позволяет полностью избавить гонады от лучевой нагрузки. Последняя варьирует в зависимости от уровня фиксации придатков и в ряде случаев превышает толерантную дозу, приводя к выключению функции яичника. Так, если яичник фиксирован ниже крыла подвздошной кости, получаемая им доза дистанционного облучения составляет от 25-35 Гр вместо 1,5-5 Гр при высокой фиксации.

Возможным вариантом предотвращения лучевой кастрации перемещенных придатков, снижения лучевой нагрузки на внутренние органы без уменьшения подводимой дозы, а также сокращения срока пребывания пациентки в стационаре является способ интраоперационного лучевого воздействия. Методика облучения позволяет полностью исключить лучевое воздействие на область перемещенных яичников и вывести из полей облучения кишечник и мочевой пузырь. При этом однократно подводится доза, эквивалентная общепринятой.

Для наиболее полного отражения функционального состояния яичников определялись уровни основных гонадотропинов и стероидных половых гормонов в крови пациенток: эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, тестостерон.

В целом реализация органосохраняющих и функционально-щадящих подходов в лечении онкогинекологических больных является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим не только излечить пациентку, но и сохранить основные функции женского организма, значительно улучшить качество жизни, сократить сроки социальной и психологической реабилитации.

Лапароскопические операции при РШМ

За последние два десятилетия в практику оперативной гинекологии широко внедрилась эндоскопическая хирургия. Развитие этой методики позволяет в настоящее время выполнять практически любую гинекологическую операцию по поводу доброкачественной патологии внутренних гениталий путем лапароскопического вмешательства.

Несмотря на то, что впервые эндоскопическую операцию по стадированию рака путем изучения состояния тазовых лимфатических узлов выполнил во Франции в 1986 г. D. Dargent, до сегодняшнего дня лапароскопическая хирургия не нашла широкого применения в онкологии. Использование лапароскопической хирургии в онкогинекологии ограничено в связи с вероятным увеличением риска диссеминации опухолевого процесса. Действительно, при несоблюдении правил аблостики в ходе выполнения лапароскопической операции возникают метастазы в передней брюшной стенке в местах введения троакаров при раке яичника и adenокарциноме шейки матки [G. Lane]. Кроме того, применение при наложении пневмoperitoneума углекислого газа также может способствовать рассеиванию раковых клеток.

Внедрение в клиническую практику малоинвазивной эндоскопической техники способствует более раннему выявлению злокачественного заболевания, точному установлению стадии его развития (и, соответственно, проведению адекватного лечения), дает возможность выполнять радикальное или паллиативное (в том числе и циторедуктивное) хирургическое вмешательство с более быстрым послеоперационным восстановлением, что способствует раннему началу химиолучевого воздействия, а также позволяет проводить мониторинг за эффективностью проводимого лечения.

Лапароскопический доступ имеет целый ряд существенных преимуществ перед традиционным: он обеспечивает лучшую визуализацию операционного поля за счет достаточного освещения и оптического увеличения, что в свою очередь позволяет лучше дифференцировать границы тканей, проводить прицельную биопсию, более тщательно осуществлять остановку кровотечения, меньше травмировать окружающую ткань. В то же время лапароскопия является в определенной степени «виртуальной» хирургией, которая практически полностью зависит от правильной работы аппаратуры.

В онкогинекологии в настоящее время лапароскопия может использоваться при раке шейки матки, раке эндометрия, раке яичника и раке вульвы. Однако при каждой из этих локализаций злокачественного процесса лапароскопия имеет строго отведенное ей место.

Так, при всех вышеперечисленных формах рака лапароскопический доступ может применяться для точного хирургического установления стадии заболевания путем ревизии брюшной полости, забрюшинного пространства, широкой лимфодиссекции, биопсии подозрительных участков.

Ранее в некоторых клиниках Европы при лечении рака шейки матки в протоколы лечения входила лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия с одновременной расширенной влагалищной гистерэктомией по Шаута-Амрейху. Проведение лучевой терапии зависело от состояния удаленных лимфатических узлов.

По мнению многих ведущих авторов [D. Querleu, E. Surwit, J. Childers], надежность лапароскопического доступа при выполнении лимфаденэктомии у онкогинекологических больных не уступает таковой при чревосечении при условии выполнения операции опытным хирургом-эндоскопистом, владеющим традиционными хирургическими доступами, при соблюдении основных принципов онкохирургии.

Недавние разработки в технике и методике лапароскопических вмешательств позволили расширить зону выполнения лимфаденэктомии на область общих подвздошных сосудов и, таким образом, в настоящее время имеется возможность проводить полную тазовую лимфаденэктомию. Кроме того, при раке яичника верхней границей лапароскопической параортальной лимфодиссекции является правая почечная вена. Однако не всем онкогинекологическим больным показана радикальная тазовая лимфаденэктомия, а при начальных стадиях рака шейки матки (IA2 и IB1 стадиях) рекомендуется только подвздошная лимфаденэктомия [D. Dargent].

Следует отметить, что при лимфаденэктомии, выполняемой при раке шейки матки, необходимо удалять запирательные, наружные, внутренние, общие подвздошные группы лимфатических узлов.

Однако при начальном раке шейки матки тазовая лимфодиссекция может ограничиваться интерилиакальной областью – зоной, расположенной между наружными и внутренними подвздошными сосудами. Это объясняется тем, что необходимые для удаления лимфоузлы располагаются в этой области, а вовлечение в процесс общих подвздошных и параортальных лимфатических узлов без поражения интерилиакальных встречается довольно редко (менее 2%). Нижней границей лапароскопической лимфодиссекции при раке шейки матки является запирательная ямка.

Молодым женщинам, страдающим раком шейки матки, при выполнении радикальной операции лапароскопическим доступом целесообразно проводить транспозицию обоих яичников наверх в латеральные каналы брюшной полости – удалять их из области последующего лучевого воздействия с целью сохранения их гормонопродуцирующей функции. Причем, на яичники после их транспозиции следует накладывать рентгеноконтрастные скобки для их дальнейшей рентгенологической визуализации.

У молодых нерожавших женщин при микроинвазивном раке шейки матки и даже при наличии выраженной инвазии (стадии IV и IIА) лапароскопический доступ для выполнения тазовой лимфаденэктомии в сочетании с влагалищной радикальной трахелэктомией позволяют сохранять репродуктивную функцию. В литературе описаны более 250 подобных операций, причем в 40% случаев после операции наступила беременность. Следует отметить, что в 3,1% случаев отмечен рецидив заболевания.

К особенностям выполнения лапароскопических операций в онкогинекологии следует отнести неукоснительное соблюдение правил аблстики. Так, в ходе выполнения лапароскопической лимфаденэктомии все удаленные лимфатические узлы вне зависимости от наличия или отсутствия признаков их опухолевого поражения должны быть аблстично извлечены из брюшной полости без контакта с передней брюшной стенкой. С этой целью используются эндоскопические пластиковые контейнеры, которые изолируют удаленные лимфоузлы, 10 мм или 12 мм троакары, а также специальный эндоскопический инструмент – целиоэкстрактор [D. Dargent].

В июле 2002 г. D. Querleu представил на Международном противораковом конгрессе результаты лапароскопического лечения больных раком, где отметил, что при лапароскопии удаляется столько же лимфатических узлов, сколько и при открытой операции, а 5-летняя выживаемость больных после лапароскопических операций не отличается от таковой у пациенток, прооперированных путем чревосечения.

До настоящего времени роль эндоскопической хирургии при лечении онкогинекологических больных четко не определена, и, по видимому, сейчас среди онкогинекологов имеется больше противников, чем сторонников использования этого доступа. Хотя, без сомнения, интерес к использованию лапароскопии для выполнения лимфодиссекции у онкогинекологических больных значительно возрос, и не только за рубежом, но и у нас в стране появляются публикации о выполнении подобного вмешательства эндоскопическим доступом.

Существует множество вопросов в области применения эндоскопической хирургии в онкологии, на которые еще не даны убедительные ответы. Эта неопределенность подталкивает исследователей различных стран к разработке алгоритмов как предоперационного выбора больных для лапароскопических вмешательств, так и самой методики операции, включая использование новых инструментов и хирургических энергий.

Таким образом, с накоплением хирургического опыта, получением данных о длительности безрецидивного выживания оперированных по представленным методикам больных, разработкой тактики их послеоперационной реабилитации будут даны ответы на дискуссионные вопросы, и это, возможно, позволит изменить всю философию подхода к лечению онкогинекологической патологии и значительно улучшить результаты лечения этой достаточно сложной категории пациенток, снизить затраты на сам процесс лечения и повысить качество жизни страдающих раком женщин.

Лапароскопические операции в онкогинекологии стали широко применяться с 1992 г. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе-

ре публикуется большое количество материалов, посвященных лапароскопическим операциям при РШМ.

В исследовании Hertel H. et al. (2003) 200 больным РШМ IA1-IV стадий выполнена лапароскопически-ассистированная расширенная влагалищная экстирпация матки (II тип – 102 больные, III тип – 98 больных). Лапароскопическая парааортальная лимфаденэктомия выполнена 170 больным, тазовая – 200 больным. Интраоперационные осложнения отмечены у 6% больных, послеоперационные – у 8%. Медиана наблюдения за больными составила 40 мес., прогнозируемая общая 5-летняя выживаемость – 83%. Прогрессирование заболевания выявлено у 18,3% больных, при этом в 35% наблюдений – вне малого таза; 11% больных умерли от прогрессирования заболевания. Авторы заключают, что лапароскопически-ассистированная расширенная влагалищная экстирпация матки показана больным с опухолью менее 4 см при отсутствии метастазов в лимфатических узлах и опухолевых эмболах в лимфатических и кровеносных сосудах.

По данным Pomet C. et al. (2003), общая 5-летняя выживаемость 50 больных РШМ IA2-IB1 стадий после лапароскопической расширенной экстирпации матки составила 96%. У 1 (2%) больной в послеоперационном периоде возник пузырно-влагалищный свищ, у 1 (2%) – структура мочеточника.

Nam J. et al. (2004) сравнили результаты лечения 47 больных РШМ IA1-IB1 стадий (размер опухоли менее 2 см), которым выполнена лапароскопически-ассистированная расширенная влагалищная экстирпация матки и 96 больных РШМ аналогичных стадий после абдоминальной радикальной экстирпации матки (тип III). Частота возникновения рецидивов РШМ в первые 3 года после лечения составила 8,5% и 2,1% соответственно ($p<0,05$). После лапароскопической операции при объеме опухоли более 4,2 см³ рецидив возник у 42,9% больных, <4,2 см³ – у 2,5% больных ($p<0,05$). Безрецидивная 3-летняя выживаемость после абдоминальной операции составила 98,9%, после лапароскопической (при объеме опухоли менее 4,2 см³) – 97,1%. Авторы считают, что лапароскопические расширенные операции при РШМ возможны только при небольших опухолях (менее 2 см в диаметре или объемом менее 4,2 см³).

Steed H. et al. (2004) сравнили результаты лечения 71 больной РШМ IA-IB стадий, которым выполнена лапароскопически-ассистированная расширенная влагалищная экстирпация матки и 205 больных РШМ аналогичных стадий после абдоминальной радикальной экстирпации матки (тип III). Интраоперационные осложнения достоверно чаще отмечались во время лапароскопических операций (13% и 4% соответственно). Частота полеоперационных инфекционных и неинфекционных осложнений достоверно не отличалась

(9% и 5%; 5% и 2% соответственно). Послеоперационная лучевая терапия проведена 22% больных в обеих группах. Частота рецидивов после 2 лет наблюдения составила 5,6% после лапароскопической операции и 6,3% – после абдоминальной. 2-летняя безрецидивная выживаемость больных составила 94% в обеих группах.

Экзентерация органов малого таза

Экзентерация малого таза выполняется достаточно редко и имеет ограниченные показания. Она показана при центральном рецидиве РШМ и незначительному количеству больных IVА стадии РШМ.

Различают переднюю (удаление мочевого пузыря, матки и влагалища), заднюю (удаление прямой кишки, матки и влагалища) и тотальную экзентерацию (удаление всех перечисленных органов) малого таза.

При тотальной экзентерации накладывают постоянную колостому или сохраняют заднепроходный канал и накладывают наданальный сигмодектальный анастомоз. Мочеточники пересаживаются в мочевой резервуар, который создают обычно из тонкой кишки.

При отборе больных для экзентерации малого таза в первую очередь исключают метастазы. Тщательно пальпируют и выполняют пункцию всех увеличенных лимфатических узлов.

Некоторые авторы рекомендуют производить биопсию надключичных лимфатических узлов. Проводят КТ грудной клетки для исключения мелких метастазов в легкие, не выявленных при рентгенографии. КТ брюшной полости позволяет исключить метастазы в печень и поясничные лимфоузлы. При выявлении подозрительных объемных образований выполняют их пункцию. Если обнаруживают метастазы, операцию не проводят.

При прорастании опухолью стенки таза экзентерация противопоказана. Однако следует помнить, что отличить опухолевую инфильтрацию от лучевого фиброза не под силу даже опытному врачу. Если на основании физикального исследования уточнить распространенность опухоли не удается, выполняют диагностическую лапаротомию и биопсию параметрия [Averette H.E. et al., 1984]. Триада симптомов – односторонние отек ноги, боль в зоне иннервации седалищного нерва и обструкция мочеточника – почти всегда свидетельствуют о прорастании опухолью стенки таза и невозможности экзентерации.

Экзентерация малого таза требует тщательной подготовки. Проводят антибиотическую профилактику, подготовку ЖКТ; для предупреждения тромбоза глубоких вен назначают антикоагулянты и пневматическую компрессию

ног. При необходимости за несколько суток до операции больную переводят на полное парентеральное питание.

Послеоперационная летальность тем выше, чем старше больные. Больным старше 70 лет экзентерацию выполняют редко. При тяжелых сопутствующих заболеваниях, ограничивающих продолжительность предстоящей жизни, она противопоказана.

Передняя экзентерация малого таза возможна, если опухоль локализуется в шейке, распространяется по передней стенке влагалища и прорастает в мочевой пузырь. При обследовании обязательно выполняют ректороманоскопию.

Однако отсутствие опухоли при ректороманоскопии не исключает ее прорастание в мышечную оболочку прямой кишки, поэтому объем операции окончательно определяется только во время лапаротомии. При распространении опухоли по задней стенке влагалища обычно приходится удалять прямую кишку.

При рецидивах рака шейки матки задняя экзентерация малого таза выполняется редко, потому что в большинстве случаев опухоль вовлекает устья мочеточников и мочевой пузырь.

Тотальная экзентерация малого таза, включающая обширный промежностный этап, показана при распространении опухоли на прямую кишку и мочевой пузырь и при значительном вовлечении дистальной части влагалища. Поскольку лимфа от дистальной части влагалища оттекает в паховые лимфоузлы, перед операцией тщательно оценивают их состояние.

Тотальная экзентерация, подразумевающая наложение наданального сигмодректального анастомоза, возможна при изолированном поражении шейки матки и проксимальной части влагалища [BerekJ.S.*et al.*, 1984]. Чтобы убедиться в отсутствии микрометастазов в мышечной оболочке прямой кишки, во время операции проводят срочное гистологическое исследование краев резекции кишки.

Разработка методик постоянного отведения мочи значительно уменьшила физические и психологические неудобства, испытываемые больными, перенесшими экзентерацию малого таза. Качество жизни значительно улучшается в тех случаях, когда удается не только создать мочевой резервуар, но и избежать наложения колостомы.

Во время экзентерации малого таза следует всегда стремиться к созданию искусственного влагалища [BerekJ.S.*et al.*, 1984].

Это способствует восстановлению тазового дна. Независимо от того, будет создаваться искусственное влагалище или нет, желательно мобилизовать лоскут большого сальника на левой желудочно-сальниковой артерии и использовать его для восстановления тазового дна.

В настоящее время летальность после экзентерации малого таза устойчиво держится на приемлемом уровне, не превышая 10%. Основные причины смерти больных – сепсис, ТЭЛА и кровотечение. Серьезным осложнением являются кишечные и мочевые свищи. Летальность при возникновении свищ, несмотря на хирургическое лечение, достигает 30-40%. Риск образования мочевых свищ меньше, если для отведения мочи используют необлученные участки кишки.

5-летняя выживаемость после передней экзентерации малого таза составляет 33-60%, после тотальной – 20-46% [AveretteH.E.*et al.*, 1984; BerekJ.S.*et al.*, 1984; HatchK., FuY., 1996].

Прогноз хуже при рецидивах более 3 см, прорастании в мочевой пузырь, метастазах в тазовые лимфоузлы и при возникновении рецидива в течение 1 года после лучевой терапии. 5-летняя выживаемость больных с метастазами в тазовые лимфоузлы не превышает 5%. В связи с этим продолжение операции при обнаружении метастазов в лимфоузлы нецелесообразно. Тазовую лимфаденэктомию больным, получавшим ранее лучевую терапию, не проводят. При диссеминации по брюшной полости 5-летняя выживаемость равна 0%.

Рак шейки матки и беременность

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты онкологических заболеваний у молодых женщин. В этих условиях исключительное значение приобретает, ранняя диагностика и соответствующая терапия с сохранением генеративной функции. Своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки является наиболее эффективным методом профилактики рака.

Возможность диагностики рака шейки матки на ранней стадии позволяет проводить полноценную медико-социальную реабилитацию женщин. Основным направлением в решении этой проблемы является обоснование, разработка и использование различных методов функционально щадящего и органосохраняющего лечения, сочетающего онкологическую радикальность и функциональную сохранность (обеспечение сохранения специфических функций женского организма, возможность полного восстановления семейного и социального статуса женщины при минимальных реабилитационных мероприятиях) [Антошечкина М.А., 1994, Новикова Е.Г., Чиссов В.И., 2000].

В настоящее время существуют различные точки зрения о фертильности, исходах беременности и родов у пациенток, перенесших функционально-щадящее лечение патологии шейки матки. Частота наступления беременностей после органосохраняющих операций на шейке матки находится в широ-

ких пределах от 20% [BullerR.E. et al., 1982, KuoppalaTetal., 1986] до 80 – 85% [KullanderS. et al 1971]. Эффективность конизации шейки матки как диагностической и лечебной операции при ранней онкологической патологии шейки матки не вызывает сомнений, разработаны показания для ее применения, даны методические рекомендации. Увеличение объема резекции шейки матки, повышая радикальность лечения, приводит к возрастанию частоты операционных и послеоперационных осложнений и неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, увеличивая частоту преждевременных родов. Учитывая тенденции развития современной онкогинекологии, разработка комплекса диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий, программы планирования семьи, ведения беременности, родов и активного мониторинга в послеродовом периоде у женщин, перенесших органосохраняющие операции, по поводу предрака и начальных форм рака шейки матки являются чрезвычайно актуальными задачами [Булгакова С.В. и др., 2007; Цурцумия М.З. и др., 2007].

В исследованиях Цурцумия М.З. (2007) было изучено протекание беременности у 171 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет, находившихся под наблюдением в Онкологическом клиническом диспансере №1 Департамента здравоохранения города Москвы за период 2000-2005 гг. Каждой пациентке ранее было проведено органосохраняющее хирургическое лечение по поводу дисплазии I-III степени и начальных форм рака шейки матки (сг. *insitu*, Ia стадии рака шейки матки). Было показано, что современные методы органосохраняющего хирургического лечения предрака и начальных форм рака шейки матки позволяют излечить основное заболевание и сохранить как менструальную, так и генеративную функции. В группе пациенток, перенесших функционально-щадящее лечение патологии шейки матки, по сравнению с группой женщин без онкопатологии увеличивается частота невынашивания беременности и преждевременных родов (20,3% и 7,4% соответственно). Основной причиной невынашивания беременности у пациенток перенесших органосохраняющее хирургическое лечение предрака и начальных форм рака шейки матки является истмико-цервикальная недостаточность. Наличие у женщины в анамнезе органосохраняющей операции (криодеструкция, лазерная вапоризация, радиохирургическая эксцизия) по поводу предрака шейки матки не является противопоказанием для родоразрешения через естественные родовые пути. Оптимальным путем родоразрешения после ножевой ампутации шейки матки и электроконизаций является родоразрешение путем операции кесарево сечение, учитывая высокую вероятность травматизации культуры шейки матки в родах. Беременность и роды у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу предрака и начальных форм рака

шейки матки, не оказывают отрицательного воздействия на прогноз основного заболевания [Щурцумия М.З., 2007].

В последние десятилетия выживаемость пациентов с большинством онкологических заболеваний увеличилась. Учитывая то, что значительная часть пациентов со злокачественными новообразованиями находится в репродуктивном возрасте, сохранение способности иметь детей является одной из актуальных задач по улучшению качества жизни переживших онкологическое заболевание.

К сожалению, несмотря на проводимые мероприятия по раннему выявлению этого заболевания, рак шейки матки часто диагностируется в неоперабельных стадиях, которые требуют проведения лучевой терапии. Достаточно много пациенток с раком шейки матки выявляют в репродуктивном возрасте и, учитывая откладывание у современных женщин первых родов на более позднее время, сохранение репродуктивной функции у женщин с раком шейки матки является серьезной и актуальной задачей.

Применяемая для лечения большинства злокачественных опухолей лучевая и химиотерапии могут значительно повреждать фолликулы в яичниках женщины и клетки сперматогенеза в яичках мужчины, что часто приводит к их необратимому повреждению.

В статье Боярского К.Ю., Гайдукова С.Н. описывается 2 случая овариальной стимуляции у пациенток с неоперабельным раком шейки матки. Использование программы суррогатного материнства может помочь таким пациенткам иметь собственных детей. Описан случай успешной беременности у суррогатной матери при использование ооцитов полученных после химиотерапии у пациентки пережившей рак шейки матки стадии IIb [Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., 2007].

В описываемых случаях речь идет о двух пациентках с раком шейки матки, диагностированном на стадии IIb и стадии III. Сохранение репродуктивной функции у пациенток с этой онкологической патологией является актуальным аспектом современной гинекологии. Пациентки с нулевой стадией рака шейки матки проходят процедуру конизации шейки, и после необходимого времени наблюдения, такие пациентки могут беременеть и рожать как самостоятельно, так и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. За последние два десятилетия была разработана техника операции трахелэктомии, которая заключается в удалении шейки матки у пациенток с первой стадией рака шейки матки и иногда со стадией Ia. Эта операция проводится как при помощи вагинального доступа с использованием лапароскопии для исследования и удаления региональных лимфоузлов, так и при абдоминальном доступе. У части пациенток данная операция помогает сохранить

репродуктивную функцию и согласно недавнему систематическому обзору около трети пациенток смогли родить как самостоятельно, так и при помощи вспомогательных репродуктивных технологий [RibeiroCubalA.F. *et al.*, 2012].

Однако пациентки со стадией IIb и более выраженным заболеванием обычно подвергаются лечению при помощи лучевой терапии с облучением области шейки матки и региональных лимфоузлов, что приводит к необратимой потери функции яичников и сохранение возможности иметь детей у таких пациенток является тяжелой задачей.

Крайне интересным представляет собой подход к лечению рака шейки матки стадии IIb с помощью полихимиотерапии без применения лучевой терапии. Данный метод описан в научной литературе, и хотя данных не очень много, возможно он может применяться в будущем более широко [ShenY. *et al.*, 2012].

Также представляет собой интерес выбор препаратов для химиотерапии. В данной схеме не применялись препараты с выраженной гонадотоксичностью, такие как алкилирующие препараты типа циклофосфамида. Таксол является слабым гонадотоксичным агентом, карбоплатина обладает средней гонадотоксичностью [SonmezlerM., OktayK., 2004]. Данный подход помог сохранить функцию яичников после полихимиотерапии. В данном случае была необходимость начать овариальную стимуляцию немедленно, так как планировалось начать лучевую терапию в самом ближайшем будущем.

Современные разработки овариальной стимуляции у пациенток с онкологическими заболеваниями позволяют начать стимуляцию фактически с любого дня менструального цикла [FriedlerS. *et al.*, 2012].

Беременность не всегда ускоряет развитие ракового процесса шейки матки, но затрудняет его лечение. Рак шейки матки в сочетании с беременностью встречается сравнительно редко (0,01-0,1%).

Беременность может наступить на фоне рака и наоборот. Чаще рак встречается у беременных после 35 лет (не исключена возможность его развития и в более молодом возрасте). Благодаря взятию на учет всех беременных в ранние сроки беременности (в женской консультации у всех женщин шейку матки осматривают с помощью зеркал), рак шейки матки у беременных выявляется в ранних стадиях его развития.

При операбельном раке шейки матки в ранние сроки беременности (до 12 недель), как правило, проводят расширенную экстирпацию матки по Вертгейму (без предварительного искусственного удаления плодного яйца) с последующей лучевой терапией. В поздних сроках беременности показано кесарево сечение (если плод жизнеспособный) с последующей расширенной экстирпацией матки по методу Вертгейма и гамма-терапией. При II стадии

заболевания и в поздних сроках беременности делают кесарево сечение и расширенную экстирпацию матки, затем назначают сочетанную лучевую терапию.

Сохранение функционирования мочевыделительной и половой систем при хирургическом лечении рака шейки матки

Хирургические операции по поводу РШМ часто сопровождаются нарушением нормального функционирования мочевыделительной и половой систем. Частота расстройств мочеиспускания после операции на шейке матки составляет 78%, частота половых расстройств – до 90%. Основной вероятной причиной этих нарушений является операционная травма элементов тазовой вегетативной нервной системы, иннервирующих органы мочевой и половой систем и располагающихся в непосредственной близости от области вмешательства [Беляев А.М. и др., 2010; Levickis J. et al., 1995; Hanna N.N. et al., 2002]. Выделяют 5 основных элементов тазовой вегетативной нервной системы: непарное верхнее гипогастральное сплетение, парные гипогастральные нервы и нижние гипогастральные сплетения.

Несмотря на огромный прогресс современных медицинских технологий, на сегодняшний день проблема обструкции мочевыводящих путей (ОМП) остается далека от решения. Тенденции роста внимания к качеству жизни пациентов требуют достижения не только оптимального анатомофункционального, но и приемлемого эстетического результата хирургической коррекции обструкции [Filsakova E., 1959; Деревянко И.М., 2000; Мокалев И.Н., 2001; Кочетков Д.В., 2003; Лопаткина Ю.Н., 2005; Дуган И.В. и др., 2005; Хворостов И.Н. и др., 2005; Акрамов Э.Х., 2006].

Вопросам этиологии и патогенеза заболеваний, приводящих к развитию хронической обструкции мочевых путей, посвящено большое количество исследований [Акрамов Э.Х., 2006; Врублевский С.Г., 2008; Chassagne D., 1993; Togo Arango O. et al, 1997]. Тем не менее, считать эту проблему до конца изученной нельзя.

Полученные диагностические возможности позволили более полно изучить изменения в мочеточниках и почках в ответ на возникшую обструкцию. Достоверные данные о состоянии моторики мочевых путей, функциональных и резервных возможностях блокированной почки позволяют изменить тактику лечения больных с нефроптозом, стенозом лоханочно-мочеточникового сегмента и опухолями тазовых органов, в результате которых развивается гидroneфрозическая трансформация [Амосов А.В. и др., 1999; Аляев Ю.Г.

и др., 2001; Аляев Ю.Г. и др., 2002; Абдуллаев М.И., 2003; Газимиев М.А., 2004; Гуревич А.И., 2007; Гурбанов Ш.Ш., 2009].

Изучением экспериментального гидронефроза применительно к запросам клиники в разное время занималось большое количество исследователей. В то же время, морфологические изменения в самой почке при гидронефрозе изучены недостаточно, но именно они в большей степени влияют на исход заболевания [Шелудко В.И., 2002; Алексин Ю.И. и др., 2006; Аляев Ю.Г. и соавт., 2006; Гераськин А.В., 2006; Кернесюк М.Н., 2006; Zhang P.L. et al, 2000].

Результаты хирургического лечения сужений мочеточников различной этиологии остаются одной из наиболее сложных проблем современной хирургии. С начала 90-х годов XIX века, когда были произведены первые успешные реконструктивные операции по поводу сужения лоханочно-мочеточникового сегмента, было предложено множество различных методов лечения [Кадыров З.А., 2001; Комяков Б.К., и др., 2008; El-Shazly M.A. et al, 2007].

Многие хирурги считают, что единственным обоснованным методом лечения обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента является резекция суженного участка с созданием анастомоза, а нефроптоза – нефропексия. Поэтому на протяжении десятилетий открытые реконструктивно-пластические операции и нефропексия остаются основными, наиболее эффективными способами хирургического лечения сужений и облитераций ЛМС, мочеточника и патологически подвижной почки [Кучера Я., 1963; Ширянов А.А, 2000; Еникеев М.Э., 2008; Munver R. et al, 2004].

Эффективность открытых операций по данным различных авторов составляет 80,0-98,0 % [Танаго Э. и соавт., 2005; Антонов А.В., 2006; Bestard V. et al, 2009]. В то же время, эти операции требуют длительного интубационного наркоза, сопровождаются широким вскрытием забрюшинного пространства с тщательным выделением зоны ЛМС, мочеточника и мочевого пузыря. По этой причине, несмотря на хорошо разработанные показания к операции, а также успешное лечение возможных осложнений, результаты оперативного восстановления проходимости мочеточника весьма скромные и могут быть оценены лишь как удовлетворительные [Минцер О.П. и соавт., 1991; Лопаткина Ю.Н., 2005; Бабанин И.Л., 2010].

За последние десятилетия появилось большое количество малоинвазивных методов лечения, которые с успехом могут заменить операцию, однако в литературе не решен вопрос целесообразности применения различных методов лечения для конкретного пациента с его индивидуальными особенностями течения болезни [Журавлев В.Н. и соавт., 2006; Аляев Ю.Г. и соавт., 2008; Munver R. et al, 2004; Basin A. et al, 2007].

В настоящее время накоплен огромный опыт использования различного пластического материала в хирургическом лечении стриктур и облитераций мочеточника, что позволило с успехом оперировать тех пациентов, которых до недавнего времени признавали неоперабельными [Кадыров ЗА. и др., 2010; Puchov K. V. et al, 2007; Puchov K.V. et al, 2008].

Значительное количество исследований позволило выявить закономерности и ряд моментов, играющих определенную роль в развитии послеоперационных осложнений, что, безусловно, привело к улучшению результатов хирургического лечения. В то же время, несмотря на определенные успехи, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с проблемой рецидива заболевания после хирургического вмешательства. Последние работы указывают на ведущую роль фиброзирования как основного процесса ответственного за возникновение рецидивов структурной болезни после хирургического вмешательства вследствие неправильной оценки зоны резекции пораженного участка мочеточника [Галун Н.М., 1976; Деревянко И.М., 1979; Городецкий Е.А. с соавт., 2003; Каприн А.Д. и др., 2007; Смирнова С.В., 2009].

До настоящего времени остаются недостаточно исследованными многие моменты, в частности, освещающие закономерности восстановления функционального состояния почек у оперированных больных в зависимости от сроков, а также видов хирургической коррекции [Харченко Н.М., 1970; Мудрая И.С., 2002; Пугачев А.Г. 2009; Федичева Е.В. и др., 2009; Lutaif N.F. et al, 2003].

Указанные обстоятельства и практическая важность изучаемой проблемы побудили авторов к поиску новых способов реконструктивно-пластических операций при обструкции верхних и нижних мочевых путей, более надежных по техническим результатам, адекватных по функциональным исходам и показателю качества жизни больных.

Кроме того, комплексная оценка структурно-функциональных изменений почек позволит выявить клинико-морфологические параллели в зависимости от степени гидронефроза и получить критерии прогнозирования срока восстановления функции почек у этой категории пациентов в зависимости от способа пластической операции.

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациенты с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения, включающего в себя хирургическое вмешательство и химиолучевую или лучевую терапию.

Основным видом лечения больных рецидивирующими и метастатического РШМ является системная химиотерапия, которая носит в основном, паллиативный характер. Причем эффективность химиотерапевтического лечения не

превышает 10-35%. Трудности лекарственного лечения рецидивирующего/метастатического РШМ связаны как со значительной резистентностью опухолевых клеток к современным цитостатикам, так и отсутствием высокоэффективных режимов полихимиотерапии (ПХТ). Кроме того, при местных рецидивах РШМ после проведенной ЛТ возникают выраженные фиброзные изменения тканей с облитерацией сосудов малого таза, нарушающие транспорт цитостатиков к опухоли, что приводит к снижению эффективность лечения. Одновременно предшествующее облучение малого таза способствует уменьшению резервов костномозгового кроветворения, повышая вероятность токсичности химиотерапии и, в ряде случаев, вызывает необходимость редукции доз цитостатиков. Обычно используют комбинации на основе препаратов платины. При распространенном/рецидивирующем РШМ возможно использование комбинаций цисплатина с иринотеканом, винорельбином, гемцитабином, топотеканом, паклитакселом, обеспечивающих в среднем 11% полных и 27% частичных регрессий с медианой времени до прогрессирования 12 мес., медианой общей выживаемости – 9 мес. Развитие тяжелых почечных нарушений часто препятствует применению цисплатина, поэтому актуальным представляется разработка новых режимов химиотерапии с использованием менее нефротоксичных препаратов.

Комбинированная химиотерапия является основой лечения больных диссеминированным РШМ. В последнее время в практику вошло большое количество новых эффективных цитостатиков (ингибиторы топоизомеразы I – иринотекан, топотекан, таксаны – паклитаксел, антиметаболиты – гемцитабин, капецитабин), которые могут быть изучены при относительно резистентном к химиотерапии РШМ.

Ретенционные осложнения верхних мочевых путей (ВМП) у больных РШМ IIБ-III стадии связаны с опухолевой инфильтрацией и послелучевым фибросклерозом параметральной клетчатки, в толще которой проходит дистальная треть мочеточника. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) используется при всех стадиях рака шейки матки, но наибольшее применение она имеет при опухолях IIБ – III стадий [Гранов А.М., 2002].

Частота возникновения ретенционных осложнений верхних мочевых путей при РШМ IIБ-III стадии, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет от 26,2% до 52,3% в структуре урологических осложнений [Чакалова Г.Б., 1993; Angioli R., 1998]. В структуре постлучевых осложнений доля нарушений верхних мочевых путей у больных РШМ составляет около 63% [Максимов С.Я., 2002; Gellrich J., 2003].

В связи с частым бессимптомным течением развивающейся хронической обструкции ВМП у больных РШМ, диагностика ретенционных осложнений

выполняется в период формирования выраженных фиброзклеротических изменений параметральной клетчатки и, соответственно, дистального отдела мочеточника. Поздняя диагностика ретенционных нарушений ограничивает возможности коррекции нарушений пассажа мочи способом внутреннего дренирования ВМП, вынуждая прибегать к выполнению наружного дренированию почки (нефростомии), существенно ухудшающего качество жизни онкологической больной.

Одним из способов улучшить качество жизни больных РШМ II-III стадии является разработка и внедрение дополнительных методов исследования ВМП в комплекс диагностики, позволяющих выявлять ранние ретенционные нарушения и осуществлять их мониторинг.

В настоящее время комплекс диагностики состояния ВМП состоит из клинико-лабораторного, ультразвукового, рентгеновского, радиоизотопного методов исследования. Также активно используются исследования ВМП методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Ультразвуковая диагностика является основным методом исследования ВМП. Однако для изучения транспортной функции верхних мочевых путей у больных РШМ II-III стадии методом ультразвуковой диагностики используется недостаточно.

Внедрение допплеровских технологий позволяет получить изображение мочеточниковых выбросов (МВ) и оценить их количественные и качественные характеристики. Исследование МВ изучено и нашло широкое применение при диагностике конкрементов дистальных отделов мочеточника у больных с мочекаменной болезнью, диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса, структур мочеточника [Аляев Ю.Г., Амосов А.В., 2001, Хитрова А.Н., 2002, Митьков В.В., 1997]. В педиатрической практике исследование МВ нашло свое применение в диагностике гидронефроза, уретерогидронефроза, мегауретера, пузырно-мочеточникового рефлюкса [Дворяковский И.В., 2000, Шмиткова Е.В., 2005].

Основными симптомами нарушения функции мочевой системы являются задержка мочеиспускания или недержание мочи разной степени выраженности [Беляев А.М. и др., 2010; Havenga K. et al., 2000]. Нарушения функций половой системы у женщин проявляются в виде расстройств вагинальной секреции и ритмичных сокращений влагалища [Беляев А.М. и др., 2010; Maurer C.A. et al., 2001; Daniels I.R. et al., 2006]. В соответствии с «травматической» теорией причин возникновения послеоперационных мочеполовых расстройств, начиная со середины прошлого столетия, ведется разработка и внедрение в клиническую практику концепции нервосохраняющих операций, то есть комплекса хирургических приемов, направленных на сохранение нерв-

ных структур таза [Воробьев Г.И. и др., 2005; Беляев А.М. и др., 2011; MoriyaY.*et al.*, 1995; MaasC.P.*et al.*, 2000]. К настоящему моменту многочисленными исследованиями подтверждено, что сохранение тазовых вегетативных нервов позволяет существенно уменьшить количество послеоперационных мочеполовых расстройств.

Высокая частота мочевых функциональных нарушений и урологических осложнений при расширенной гистерэктомии дала толчок для развития этого типа вмешательства со снижением радикальности операций. Щадящая техника диссекции дистальной части парацервикса (nerve-sparing dissection) позволяет избегать подобного риска, повышая частоту урологических осложнений. Функциональное сохранение тазовой иннервации возможно у больных онкогинекологического профиля при трансвагинальном удалении матки с выполнением микрохирургической диссекции, при внедрении лапароскопической техники, а также лапаротомном доступе, что является идеальным подходом.

Следует отметить, что большая часть исследований, касающихся нерво-сохраняющих операций в хирургии шейки матки, выполнена зарубежными авторами [LiB.*et al.*, 2008; RaspagliesiF.*et al.*, 2004; SakuragiN.*et al.*, 2005]. Не продемонстрирована возможность проведения нерво-сохраняющих операций в зависимости от стадии процесса, локализации опухоли, вида операции, вариантов анатомии тазовых вегетативных нервов и ряда других критериев. Как следствие, не сформулированы четкие показания к выполнению нерво-сохраняющих операций.

Концепция нерво-сохраняющей расширенной гистерэктомии заключается в выделении нижнего гипогастрального сплетения, его маточной ветви, отсечении только маточной ветви, что и позволяет сохранить гипогастральный (подчревный) нерв, тазовый чревный нерв и пузырную ветвь нижнего гипогастрального сплетения [AyhanA.*et al.*, 2012; FujiiS.*et al.*, 2007].

Однако до недавнего времени топографическая анатомия нижнего гипогастрального сплетения, состоящего из подчревного нерва, тазового чревного нерва, маточной ветви и пузырной ветви изучена недостаточно для выполнения нерво-сохраняющих хирургических вмешательств [AyhanA.*et al.*, 2012; DursunP.*et al.*, 2009].

Чаще всего во время проведения расширенной гистерэктомии повреждается гипогастральный нерв при выделении маточно-крестцовых и ректовагинальных связок; тазовый чревный нерв – при выделении глубокой маточной вены кардинальной связки и пузырная ветвь верхнего гипогастрального сплетения – при перевязке и выделении паравагинальной клетчатки [AyhanA.*et al.*, 2012; FujiiS.*et al.*, 2007].

Поэтому некоторые исследователи предлагают проводить менее радикальные операции, при которых уровень травматизма данных нервов ниже,

чем при классической расширенной гистерэктомии. Однако, чтобы свести к минимуму эти нарушения, японские онкогинекологи начали сохранять тазовые нервы, иннервирующие мочевой пузырь и прямую кишку во время расширенной гистерэктомии приблизительно с 1950 г. [AyhanA.*et al.*, 2012; DursunP.*et al.*, 2009]. Н. Окабаяши предложил методику расширенной гистерэктомии, включающую разделение заднего листка пузырно-маточной связки, что дает возможность отделить только маточную ветвь нижнего гипогастрального сплетения и сохранить иннервацию мочевого пузыря, а также избежать грубых нарушений его сократительной функции в послеоперационный период [AyhanA.*et al.*, 2012; FujiiS.*et al.*, 2007]. Без расслоения заднего листка пузырно-маточной связки трудно визуализировать нижнее гипогастральное сплетение, особенно во время стандартной операции Вертгейма, при которой это не проводится.

Есть много опубликованных результатов изучения нервосохраняющей хирургии с применением различных хирургических методик. Однако рандомизированных исследований по сравнению типа С₁ и С₂ расширенной гистерэктомии не проводили, что затрудняет анализ опубликованных данных по нарушению функций мочевыделительной и половой систем в результате хирургического лечения [AyhanA.*et al.*, 2012; FujiiS.*et al.*, 2007].

Матка иннервируется частью plexushypogastricusinferior, которая образует так называемое сплетение Рейна (передняя часть нижнего края plexushypogastricusinferior). Сплетение Рейна некоторые авторы именуют plexusuterovaginalis, s. uterinusmagnus.

Сплетение Рейна образует ветви: 1) от передних корешков II, III и IV сакральных нервов за счет отходящих от последних 4–6 волоконец nn. erigentes (nn. erigentes называют также nn. pelvici). Последние соединяются по пути с ветками от сакральных ганглий симпатического пограничного ствола; 2) от сакрального и копчикового отдела пограничного симпатического ствола; 3) через plexus hypogastricus inferior, от поясничных симпатических стволов, а также от X, XI, XII грудных нервов; 4) от plexus haemorrhoidales inferior, отходящего от plexus mesogasrica inferior, чем устанавливается функциональная зависимость между генитальным аппаратом и прямой кишкой (рис.).

Тазовое сплетение содержит в себе в основном симпатические волокна, а также волокна nn. pelvici и поэтому является смешанным сплетением. Таким образом, матка, влагалище, мочевой пузырь и прямая кишка иннервируются двигательными и чувствительными нервами как симпатической, так и парасимпатической автономной нервной системы. Симпатические волокна, отходящие от Th11–L2, образуют верхнее гипогастральное сплетение. Парасимпатические волокна, отходящие от S2–S4 к стенкам таза, образуют тазо-

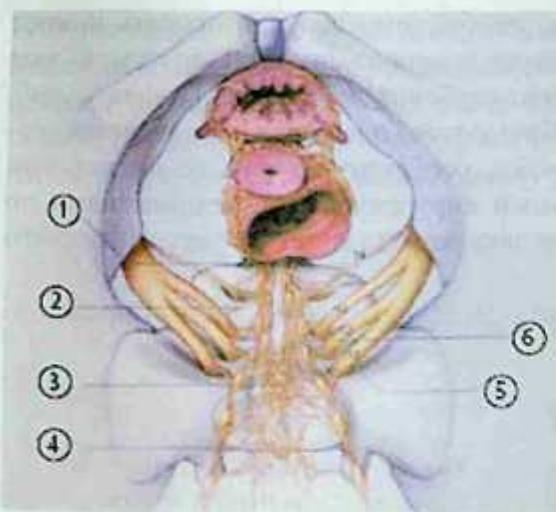


Рис. 39. Схематическое изображение анатомии нижнего гипогастрального сплетения (вид спереди). 1 – левое нижнее гипогастральное сплетение; 2 – тазовый чревный нерв; 3 – верхнее гипогастральное сплетение; 4 – симпатические волокна; 5 – крестцовый чревный нерв; 6 – крестцовые нервы [AyhanA.*et al.*, 2012].

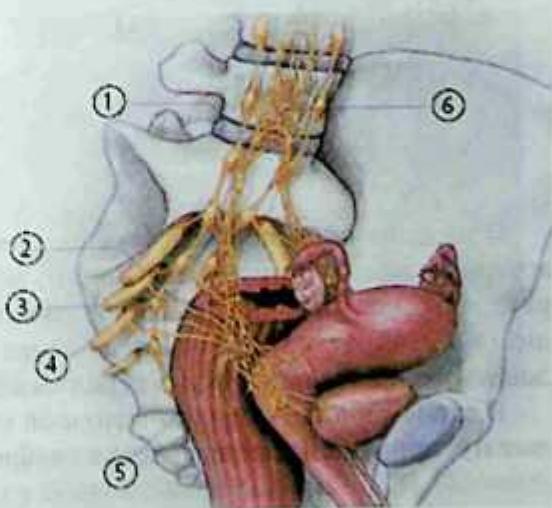


Рис. 40. Схематическое изображение анатомии нижнего гипогастрального сплетения (вид сбоку).

1 – симпатические волокна;
2 – тазовые чревные нервы;
3 – крестцовые чревные нервы;
4 – корешок крестцового нерва;
5 – нижнее гипогастральное сплетение;
6 – верхнее гипогастральное сплетение
[AyhanA.*et al.*, 2012].

вый чревный нерв. Эти волокна сливаются и образуют нижнее подчревное (гипогастральное) сплетение, ветви которого иннервируют матку и мочевой пузырь.

Топографическая анатомия нижнего гипогастрального (тазового) сплетения, включающего подчревный нерв, тазовый внутренностный нерв, пузырную ветвь, маточную ветвь этого сплетения, достаточно сложна, и ее не так легко визуализировать во время расширенной гистерэктомии, особенно недостаточно квалифицированному хирургу. Для того чтобы сохранить тазо-

вый чревный (внутренносточный) нерв, необходимо визуализировать нижнее подчревное сплетение, для этого следует досконально знать анатомию таза и параметральной области (топографию глубоких вен матки) [AyhanA. et al., 2012; FujiiS. et al., 2007; FujiiS., 2008]. Кроме того, очень важным является знание анатомии пузырно-маточной связки, особенно заднего ее листка. Необходимо также владеть определенными хирургическими технологиями по бережной препаратации этих тканей с целью визуализации структуры нижнего гипогастрального сплетения.

Анатомия пузырно-маточной связки (передний/задний листок) представлена на рис.

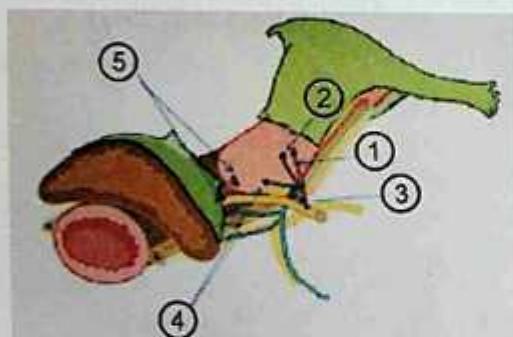
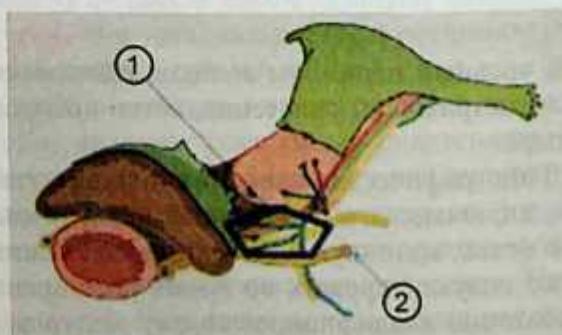


Рис. 41. Листок пузырно-маточной связки. 1 – маточная артерия; 2 – поверхностная вена матки; 3 – мочеточниковая ветвь маточной артерии; 4 – культура поверхностной пузырной вены; 5 – шееочно-пузырные сосуды [AyhanA. et al., 2012].

В переднем листке пузырно-маточной связки визуализируются: маточная артерия; поверхностные вены матки; мочеточниковая ветвь маточной артерии; верхние пузырные вены, впадающие в поверхностные маточные вены; шееочно-пузырные сосуды. Представлен этап выделения кровеносных сосудов из соединительной ткани переднего листка пузырно-маточной связки.

В заднем листке пузырно-маточной связки обычно локализуются 2 основные пузырные вены, впадающие в глубокие вены матки (рис.).

Рис. 42. Задний листок пузырно-маточной связки. Выделение пузырных вен, впадающих в глубокие вены матки. 1 – задний листок пузырно-маточной связки; 2 – мочеточник отведен латерально [AyhanA. et al., 2012].



Рассечение этих вен дает доступ к нижнему гипогастральному сплетению, позволяющий отделить только маточную ветвь от этого сплетения. После выделения паравагинальной клетчатки визуализируется Т-образная плоскость гипогастрального нерва, пересекают только его маточную ветвь, выделяют вагинальную манжетку, удаляют матку (рис.).

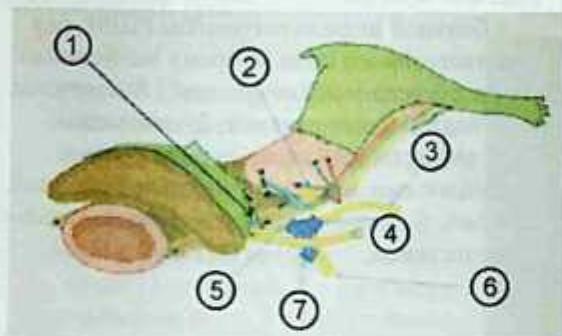
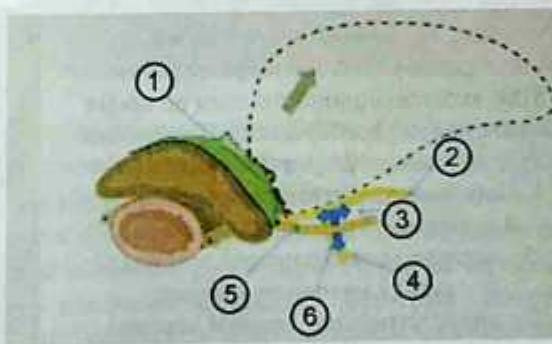


Рис. 43. Т-образная плоскость нерва. 1 – выделение паракольпиона (паравагинальной клетчатки);
2 – маточная ветвь;
3 – гипогастральный нерв;
4 – верхнее гипогастральное сплетение; 5 – пузырная ветвь;
6 – тазовый чревный нерв;
7 – Т-образная плоскость нерва [AyhanA. et al., 2012].

Рис. 44. Т-образная плоскость нерва и вид после экстирпации матки. 1 – после экстирпации матки; 2 – гипогастральный нерв;
3 – нижнее гипогастральное сплетение; 4 – тазовый чревный нерв;
5 – пузырная ветвь;
6 – Т-образная плоскость нерва [AyhanA. et al., 2012].



На схематических изображениях (рис) представлена расширенная гистерэктомия (C, nerve-sparing dissection) у больных инвазивным РШМ [AyhanA. et al., 2012].

Ниже представлены этапы нервосохраняющей гистерэктомии, которую проводили в онкогинекологическом отделении Национального института рака:

Отделение маточной ветви от нижнего гипогастрального сплетения. Ниже подчревного нерва пузырную ветвь нижнего гипогастрального сплетения отделяют от кровеносных сосудов паравагинальной клетчатки (рис). Выделение происходит между пузырной ветвью и кровеносными сосудами паравагинальной клетчатки в соединительной ткани между плоскостью тазового нерва и шейкой/верхней частью влагалища на уровне гипогастрального

нерва с вентральной стороны и глубоких маточных вен с дорсальной. Со стороны матки маточную ветвь нижнего гипогастрального сплетения зажимают, отсекают после появления ощущения, напоминающего разрыв натянутой струны.

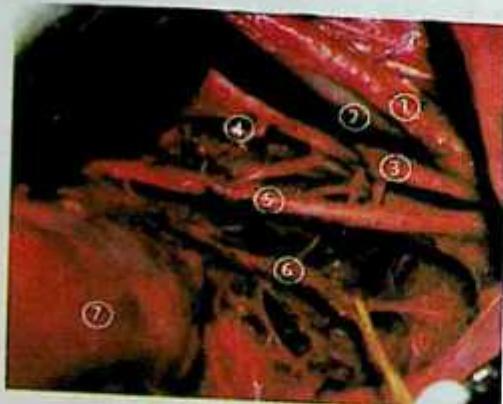


Рис. 45. Этап хирургического вмешательства у больной инфильтративным РШМ, вид операционного поля во время выполнения нервосберегающей операции: 1 – наружная подвздошная артерия; 2 – наружная подвздошная вена; 3 – внутренняя подвздошная артерия; 4 – культи маточной артерии; 5 – мочеточник; 6 – тазовое нервное сплетение; 7 – матка [LiB. et al., 2008].

Рис. 46. Этап хирургического вмешательства у больной инфильтративным РШМ, вид операционного поля во время выполнения нервосберегающей операции:
1 – матка; 2 – мочеточник;
3 – внутренняя подвздошная артерия;
4 – наружная подвздошная вена;
5 – наружная подвздошная артерия;
6 – культи маточной артерии;
7 – гипогастральное тазовое нервное сплетение [LiB. et al., 2008].



Рис. 47. Этап хирургического вмешательства у больной инфильтративным РШМ, вид операционного поля во время выполнения нервосберегающей операции, макропрепаратор удален: 1 – наружная подвздошная артерия; 2 – наружная подвздошная вена; 3 – запирательный нерв; 4 – пузырная артерия; 5 – мочеточник; 6 – тазовое нервное сплетение; 7 – культи влагалища [LiB. et al., 2008].

Диссекция ректовагинальной связки позволяет отделить кровеносные сосуды паравагинальной ткани от Т-образной плоскости нерва. После отделения ректовагинальной связки от верхней части влагалища, пузырной ветви нижнего гипогастрального сплетения, формирующего Т-образную плоскость нерва, поэтапно производят пересечение и лигирование кровеносных сосудов паравагинальной ткани дистально вдоль влагалища ниже уровня поражения шейки матки (рис.).

Рис. 48. Этап хирургического вмешательства у больной инфильтративным РШМ, вид операционного поля во время выполнения нервосберегающей операции, макропрепаратор удален:
 1 – культа влагалища; 2 – наружная подвздошная вена; 3 – мочеточник;
 4 – пузырная артерия; 5 – тазовое нервное сплетение; 6 – прямая кишка
 [LiB. et al., 2008].



При отсепаровке мочевого пузыря от стенки влагалища и параколпальной клетчатки до уровня пересечения влагалища нужна предельная осторожность, чтобы не пересечь остающиеся висцеральные нервные волокна.

Формирование защитной стенки для юкстравезикальной порции мочеточника стенками прямой кишки и мочевого пузыря. Перегиб мочеточника – одна из наиболее серьезных послеоперационных проблем, которая может приводить к гидроуретеру и гидронефрозу с возможным нарушением функции почки. Для предупреждения погружения юкстравезикального отдела мочеточника в таз и перегиба его накладывают два шва латерально от мочеточника между наружной стенкой прямой кишки и мочевым пузырем.

В ранний послеоперационный период у больных проводят оценку сократительной функции мочевого пузыря.

Цистометрия (цистоманометрия) – это регистрация изменений внутривезикального давления в процессе его заполнения и при мочеиспускании. Цистометрия отражает: 1) сенсорные характеристики мочевого пузыря; 2) адаптационные свойства детрузора (то есть его способность к сохранению низкого внутривезикального давления при заполнении и отсутствие незаторможенных сокращений); 3) динамику внутривезикального давления при мочеиспускании [Атдуев В.А. и др., 2009; Lowery A.E., Holland J.C., 2011; Chin-Peuckert L., Pippi Salle J.L., 2001].

В работе Свиницкого В.С. и др. (2013) было показано, что выполнение радикальной нервосохраняющей гистерэктомии у больных инфильтративным РШМ позволяет в послеоперационный период сохранить функцию нижних мочевыводящих путей: показатели цистоманометрии у них на 60% выше, чем у пациенток контрольной группы, при этом нервосохраняющую РГЭ не следует проводить у пациенток с РШМ стадии II B по FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), так как нижнее гипогастральное сплетение расположено очень близко к очагу поражения [Свиницкий В.С. и др., 2013].

Хирургическое лечение местнораспространенного рака шейки матки

Предпочтительность хирургического и комбинированного лечения у больных молодого и среднего возраста при отсутствии общих противопоказаний к операции и возможности ее радикального выполнения при инвазивном раке шейки матки (стадии II B и III A - влагалищный вариант) обусловлена, прежде всего, стремлением к максимальной радикальности лечения и достижению лучших функциональных результатов.

Во-первых, вероятность обнаружения лимфогенных метастазов при инвазии опухоли в строму более 0,5 см достигает 15%, а при инвазии более 1 см – превышает 26%, что свидетельствует о необходимости удаления регионарных лимфатических узлов. При этом при неблагоприятных гистологических типах опухоли, таких как аденокарцинома, аденосквамозный и, особенно, низкодифференцированный рак, частота лимфогенного метастазирования выше, чем при плоскоклеточном раке.

Во-вторых, при этих методах лечения рака шейки матки не возникает постлучевых стенозов влагалища, структур мочеточников и других серьезных лучевых осложнений.

В-третьих, необходимо помнить, что у женщин с большой ожидаемой продолжительностью жизни имеется доказанный высокий риск возникновения первично множественных радиоиндуцированных (т.е. вызванных предшествовавшей лучевой терапией) опухолей матки, влагалища и прямой кишки.

Учитывая изложенное, показания к операции Вергейма при инвазивном раке шейки матки можно сформулировать следующим образом:

1. Инвазия в подлежащие ткани более 3 мм;
2. Прогностически неблагоприятный гистологический тип опухоли (низкодифференцированный, железистый рак);
3. Сочетание с беременностью;

4. Сочетание с миомой матки, воспалительными процессами или опухолями в придатках;
5. Резистентность опухоли к облучению;
6. Признаки поражения регионарных лимфатических узлов, выявляемые при ультразвуковом или лимфографическом исследовании.

При большей распространенности опухоли основным методом лечения рака шейки матки является сочетанное лучевое, которое может быть дополнено, при наличии технической возможности и отсутствии отдаленных метастазов, экстраперитонеальной лимфаденэктомией.

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местнораспространенного РШМ. В настоящее время радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методике Вертгейма-Мейгса в основном применяется только в ранних стадиях РШМ. В 1921 г. японский онколог Н. Okabayashi предложил модификацию операции Вертгейма. В Японии метод Okabayashi является стандартной процедурой при инвазивном РШМ, в том числе и при стадии II_B, и считается более радикальным по сравнению с классической операцией, однако за пределами Японии эта техника не так известна, как операция Вертгейма-Мейгса, и выполняется лишь в нескольких европейских центрах. Было показано, что при ранних стадиях РШМ операция Okabayashi приводит к лучшим результатам по сравнению с операцией Вертгейма-Мейгса, поскольку обладает большей радикальностью, особенно в отношении радикального удаления нижних параметриев и паракольпий [van der Velden J. et al., 1999].

Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения по данной методике РШМ II_B стадии (в комбинации с адьюvantной лучевой терапией при наличии факторов высокого риска) составляет от 55,2% до 76,9% [Aoki Y. et al., 2000; Burghardt E. et al., 1987; Trattner M. et al., 2001].

Однако техника Okabayashi также обладает некоторыми ограничениями. По данным T. Kamura et al. (1993), радикальная гистерэктомия была выполнена у 77% больных раком шейки матки II_B стадии, подвергшихся лапаротомии. У 13 из 107 больных радикальная гистерэктомия не была выполнена из-за невозможности отделить шейку матки и влагалище от мочевого пузыря (другими причинами отказа от радикальной гистерэктомии были наличие метастазов в парааортальные лимфоузлы – 5 больных и фиксация тазовых лимфоузлов на подвздошных сосудах – 7 больных).

M. Morris et al. (1999) провели сравнение эффективности ЛТ и ХЛЛ у 403 больных местнораспространенным РШМ (стадии II_B-IVA, а также стадии I_B и I_A с размерами опухоли 5 см и более или морфологически доказанными метастазами в регионарные лимфоузлы). Больные 1 группы получали сочетанную ЛТ. Больные 2 группы получали СЛТ и одновременно 3 курса хи-

миотерапии ци-сплатином и 5-фторурацилом. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии соответственно, 5-летняя общая выживаемость – 58% и 73% соответственно. Проведение ХТ значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе ЛТ).

По данным разных авторов, наиболее эффективными при химиолечевом лечении РШМ являются схемы на основе препаратов платины [Rose P. G. et al., 1999; Whitney C. W. et al., 1999], при этом использование цисплатина в монорежиме не уступает по эффективности его комбинации с 5-фторурацилом и гидроксимочевиной при меньшей токсичности монохимиотерапии [Rose P. G. et al., 1999].

В исследовании R. Pearcey et al. (2002) не было получено убедительных свидетельств о преимуществе химиолечевой терапии с применением цисплатина перед стандартной ЛТ при РШМ IБ-IVA стадий; показатели 3-й 5-летней общей выживаемости в двух группах существенно не отличались (69% и 62% для ХЛЛ и 66% и 58% для ЛТ).

Мета-анализ 19 рандомизированных исследований, посвященных ХЛЛ РШМ за период 1981 -2000 гг., показал, что абсолютное повышение безрецидивной выживаемости при применении химиолечевого лечения по сравнению с лучевой терапией составляет 16%, общей выживаемости – 12%. Лучшие результаты были получены в исследованиях, включавших большой процент больных с I-II стадиями [Green J. A. et al., 2001].

G. Houvenaeghel et al. (2006) у 113 пациенток местнораспространенным РШМ после окончания химиолечевого лечения выполнили тазовую лимфаденэктомию; метастазы в тазовые лимфоузлы были выявлены у 15,9% больных.

Не существует единого мнения в отношении адьювантной терапии после радикальной гистерэктомии при РШМ IIБ стадии. Как правило, адьювантная лучевая терапия либо химиолечевое лечение назначается при наличии факторов высокого риска: метастазы в лимфоузлы, инвазия в параметрий, опухолевый рост в резекционной линии [Suprasert P. et al., 2005].

По данным J. Kodama et al. (2006), характер адьювантной терапии у оперированных больных РШМ IБ-IIБ стадий с метастазами в лимфоузлы не влиял на результаты выживаемости: авторы не выявили преимущества адьювантной химиолечевой терапии перед адьювантной лучевой терапией или химиотерапией.

Австрийская Гинекологическая онкологическая группа провела проспективное, рандомизированное, мультицентровое исследование по сравнению адьювантной лучевой терапии, адьювантной химиотерапии и отсутствию какого-либо адьювантного лечения для больных РШМ IБ, IIА, и IIБ стадий,

имевших факторы высокого риска, выявленных при радикальной гистерэктомии. Было установлено, что адьювантная химиотерапия или лучевая терапия не приводят к улучшению показателей выживаемости или снижению частоты рецидивов после операции [Lahousen M. et al., 1999].

Новым подходом в терапии РШМ является применение неоадьювантной химиотерапии. P. Benedetti-Panici et al. (2002) в мультицентровом рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности комбинированного метода лечения местнораспространенного плоскоклеточного РШМ и общепринятой лучевой терапии при плоскоклеточном РШМ IБ-III стадий. 5-летняя общая выживаемость составила 58,9% в группе неоадьювантной ХТ с включением цисплатина с последующей радикальной операцией и 44,5% в группе лучевой терапии. В подгруппе больных со стадией IБ пятилетняя выживаемость составила 58,6% в первой группе и 42% – во второй группе. При III стадии пятилетняя выживаемость составила соответственно 41,6% и 36,7%.

T. Sugiyama et al. (1999) оценивали эффект неоадьювантной интраартериальной химиотерапии с последующей радикальной операцией и/или лучевой терапией у больных РШМ IIB-IVA стадий. Лечение заключалось в билатеральной инфузии во внутренние подвздошные артерии цисплатина и пепломицина двумя курсами. Радикальной гистерэктомии с тазовой ЛАЭ подверглись все пациентки со стадиями IIB и пациентки с III стадией, ответившие на ХТ (16 из 25 пациенток). 4-летняя безрецидивная выживаемость у пациенток со стадией IIB составила 86,0%, со стадией III – 62,3%.

A. Duellas-Gonzales et al. (2003) приводят результаты комплексного лечения местнораспространенного РШМ. В исследование включены 43 больные РШМ стадий IБ-IIIБ, которым проводилась 3 курса неоадьювантной ХТ карбоплатином и паклитакселом. Затем следовала радикальная гистерэктомия и адьювантная ЛТ одновременно с цисплатином. Клинический ответ на ХТ был отмечен у 41 больной (95%): полный ответ у 4 (9%) и частичный ответ у 37 (86%); эти больные были прооперированы. Прогнозируемая общая выживаемость составила 79%.

Авторы отмечают, что ответ на ХТ не является единственным фактором, определяющим операбельность опухоли; важную роль играет также «агрессивность» хирурга. Высокий процент операбельности (95%) в данном исследовании авторы объясняют тем, что операбельность устанавливалась интраоперационно: некоторые случаи с частичным ответом на ХТ, которые до хирургического вмешательства при ректовагинальном исследовании производили впечатление неоперабельных, на деле оказались резектабельными.

Y. Kornovski, G. Gorchev (2006) сравнивали результаты лечения в двух группах больных РШМ IIB-IVA стадий: больные первой группы получили

только лучевую терапию; больные второй группы – 3 курса неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и послеоперационной лучевой терапией. 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,3% в первой группе и 76,7% – во второй.

К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. И. Лебедев с соавт. (2005) представили опыт комплексного лечения 42 первичных больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На 1-м этапе всем больным было проведено 2 курса химиотерапии (схема включала цисплатин, блеомицин и циклофосфан).

На 2-м этапе проводили дистанционную ЛТ. На 3 этапе выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками. После операции при наличии факторов риска проводили ЛТ. Для сравнения были изучены результаты комбинированного лечения 50 больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На 1-м этапе все больные этой группы получили предоперационную дистанционную ЛТ, на 2-м этапе выполнялась расширенная экстирпация матки с придатками, на 3-м этапе проводилась дистанционная или сочетанная ЛТ. В анализ включены только больные, которым после предоперационной ЛТ удалось выполнить хирургическое вмешательство.

Пятилетняя общая выживаемость больных после комплексного лечения составила 88,3%, после комбинированного лечения – 66,1%. В первые пять лет после лечения признаки местного прогрессирования РШМ были выявлены у 24% больных после комбинированного лечения и у 9,5% пациенток после комплексного лечения, отдаленные метастазы – у 14 и 2,4% пациенток соответственно.

Таким образом, в настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения местнораспространенного рака шейки матки. Результаты лечения, несмотря на определенные успехи, в целом остаются неудовлетворительными.

Применение хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приводит к улучшению показателей выживаемости. Однако существующие методы клинической диагностики при местнораспространенном раке шейки матки не всегда отражают истинное распространение опухоли, что во многих случаях ведет к неоправданному отказу от хирургического лечения. Местнораспространенный рак шейки матки остается проблемой, требующей разработки новых подходов в диагностике и лечении.

Многие авторы отмечают неблагоприятное клиническое течение рака шейки матки у пациенток в возрасте до 30 лет [Тобилевич В.П. 1953; Чиссов В.И., 1999; Воронцова А.Э., 2000; Rutledge F. N. 1992].

В возрасте 30-35 лет рак шейки матки протекает более агрессивно, плохо поддается лучевой терапии, характеризуется более ранним прогрессировани-

ем и метастазированием, по сравнению с больными более старшего возраста. В возрасте до 20 лет отмечено «стремительное» течение и распространение рака.

Показатели 5-летней выживаемости при I стадии рака шейки матки остались – 78,1%, II-57,0%, III- 31,0%, IV-7,8% (по данным FIGO).

Лучевая терапия является основным методом в самостоятельных радиальных программах [Костромина К.Н. 2002; Кравец О.А. 2002; Крикунова Л.И. 2002; Винокуров В.Л. 2003; Чиссов В.И. 2006] и важным звеном в комбинированном и комплексном лечении более 80% больных раком шейки матки [Костромина К.Н. 2002].

При проведении лучевой терапии 5 летняя выживаемость составляет при II стадии 48-75%), III от 17-27% до 42-62% [Вишневская Е.Е. 1987; Жаринов Г.М. 1993]. В зависимости от объема первичной опухоли по данным Бахмана Я.В. (1989) при IIБ -63,1%, при IIIА – 44,5%, при IIIБ -31,5%. Не смотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрения различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов результаты не могут быть удовлетворительными на современном этапе.

С 80-х годов прошлого столетия началось использование лекарственной терапии в лечении рака шейки матки. Мнение о низкой чувствительности РШМ к химиотерапии постепенно сменялось более оптимистичными представлениями.

По мнению ряда исследователей, использование неоадьювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки, открывает перспективу использования хирургического метода, как одного из ведущих компонентов комплексной терапии [Ашрафян Л.А.2007; Sardi J. 1998; Zanetta G. 1998; Benedetti-Panici P. 2002,2003; Duenas-Gonzalez A. 2003], что дает шанс в этой группе пациентов повысить средние показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Под местнораспространенным раком шейки матки понимается П-Ш стадии. В рамках III стадии это понятие не конкретизировано. Оно включает новообразования, различные по объему и степени вовлечения соседних анатомических структур, с наличием или отсутствием регионарных метастазов [Демидова Л.В., 2006].

Несмотря на то, что целесообразность проведения лекарственной терапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки интенсивно изучается, ее роль до сих пор окончательно не определена, не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, не определено место и хирургического этапа лечения в комплексной терапии местнораспространенного рака шейки матки и показания к нему.

Глава 7. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Лучевая терапия в настоящее время является основным (а часто и единственным возможным) методом лечения местно распространенного рака шейки матки. Пятилетняя выживаемость среди больных РШМ, получивших лучевую терапию как самостоятельный метод лечения, по данным разных авторов, составляет при II в стадии от 42 до 64,2%, при III стадии – от 23 до 44,4%.

Лучевая терапия до настоящего времени является основным методом в самостоятельных радикальных программах и важным звеном в комбинированном и комплексном лечении более 80% больных раком шейки матки. Несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрения различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов результаты не могут быть удовлетворительными на современном этапе. Это подтверждается и зарубежными данными [American Cancer Society, 2008; Chan K.K., Naik R. 2008].

Особенностью лучевой терапии рака шейки матки является неравномерность облучения при внутривлагоспастом и дистанционном методах лучевой терапии. Фактически отсутствует дозиметрический критерий, позволяющий производить суммарную оценку дозы при этих методах лучевой терапии. В настоящее время полностью отсутствует количественная оценка состояния организма и его систем при проведении лучевой терапии рака шейки матки.

Единственным методом лечения больных РШМ запущенных форм является лучевая терапия, которая по данным онкологической службы России на 2007 год использовалась у этой категории больных до 50% случаев [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009].

По опубликованным сведениям отечественной и зарубежной литературы пятилетняя выживаемость пациентов РШМ достигает 50% и варьирует от 15% до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, т.е. достаточно большой процент больных умирает от дальнейшего прогрессирования заболевания [Костромина К.Н. и др., 1979; Титова В.А. и др., 2004, 2006; DaleE. et al., 2000; HartisonL. et al., 2004; MunstedtK. et al., 2005; SharmaV. et al., 2003].

Актуальность проблем лучевой терапии регулярно обсуждаются на съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Всероссийских съездах рентгенологов и радиологов, среди которых отмечены:

- необходимость повышения эффективности лечения больных с локальными, местнораспространенными и генерализованными формами опухолей за счет разработки новых технологий лучевой терапии;
- целесообразность поиска прогностических факторов, позволяющих приблизиться к индивидуальному планированию лучевой терапии;
- необходимость разработки новых технологий контактных методов облучения;
- обеспечение гарантии качества лучевой терапии в радикальных программах лечения;
- необходимость использования современных технологий лучевой терапии на существующем радиотерапевтическом оборудовании в сочетании с радиомодификаторами и химиотерапией.

За последние десятилетия произошло значительное совершенствование методов дистанционного облучения: использование высокознергетического излучения, создание новых систем топометрической подготовки и контроль за воспроизведением сеанса облучения.

Современные технологии позволяют использовать конформную лучевую терапию: с помощью новейших линейных ускорителей осуществляется больший контроль над тем, как позиционируются коллиматоры с использованием компьютерного управления ими. Создается возможность перемещения формирующих поле блоков многолепесткового коллиматора. Это позволяет моделировать оптимальный облучаемый объем, включает в себя трехмерные расчеты дозного распределения с учетом индивидуальных особенностей опухолевого процесса и анатомии больного на основе данных компьютерной томографии (КТ).

Дистанционная лучевая терапия. Во время дистанционной лучевой терапии источником ионизирующего излучения является экранированная радиационная головка, через маленькое отверстие в которой может проходить пучок ионизирующего излучения (рис.). Пучок ионизирующего излучения направляют на область шейки матки, где расположена раковая опухоль, и зоны возможного метастазирования. Следует осторожность облучения мочевого пузыря и прямой кишки, чтобы сохранить функции. Лечение проводят в специализированном учреждении в специально оборудованном закрытом помещении. Анестезии не требуется, потому что больная не испытывает боли. Радиационная головка может вращаться вокруг стола, на котором лежит больная. Она может содержать радиоактивные изотопы, например кобальт-60 (^{60}Co), или быть частью линейного ускорителя. Линейный ускоритель разгоняет электроны до огромных скоростей. Столкнувшись с мишенью, они выделяют энергию (аналогичный процесс происходит во время рентгено-

графии). При раке шейки матки равномерно облучают весь таз. Ежедневные сеансы делятся по несколько минут. Обычно для подведения суточной дозы используют четыре пучка. Облучение проводят 5 дней в неделю в течение примерно 5-6 недель. Перед лучевой терапией получают изображение таза на симуляторе или КТ и затем с помощью компьютера планируют лечение. Направление пучков уточняют во время лечения с помощью рентгенологического исследования.

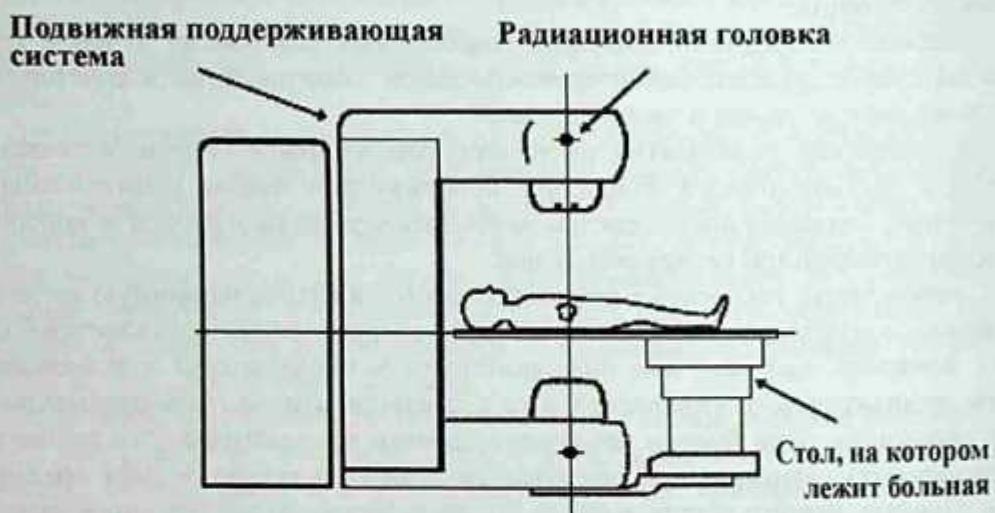


Рис. 49. Дистанционная лучевая терапия [WHO, 2010].

Внутриполостная лучевая терапия. Во время внутриполостной лучевой терапии источник ионизирующего излучения находится рядом с опухолью. Источники помещают внутрь аппликатора, который находится в полости матки и у сводов влагалища (рис.).

Ионизирующее излучение воздействует на шейку матки с опухолью, тело матки, верхнюю часть влагалища и ткани, окружающие шейку матки (пара-метрий). Следует остерегаться облучения мочевого пузыря и прямой кишки, чтобы максимально сохранить их функции. Лечение проводят лучевой терапевт, медицинский физик и специально обученная медицинская сестра в специализированной больнице, оснащенной необходимым оборудованием. Доза облучения максимальна внутри аппликатора и быстро падает на расстоянии нескольких сантиметров от него. Мощность дозы – это скорость подведения дозы облучения к определенной точке.

Внутриполостная лучевая терапия



Рис. 50. Внутриполостная лучевая терапия [WHO, 2010].

Совершенствование аппаратуры для контактного облучения, производства различных радионуклидов, таких как кобальт (^{60}Co), цезий (^{137}Cs), а в последние десятилетия – иридий (^{192}Ir), привели к развитию методов контактного облучения, позволяющих подводить высокие дозы к ограниченному объему ткани за предельно короткое время. Модернизация все шире используемого метода автоматизированного последовательного введения радиоактивных источников (remote afterloading) позволила упростить сам метод лечения, сделать внутриполостное облучение более доступным и главное – более эффективным по непосредственным и отдаленным результатам лечения больных онкогинекологическим раком, и в частности РШМ. Также современные успехи лучевой терапии РШМ обусловлены во многом большими достижениями клинической радиобиологии и дозиметрии, высоким научно-техническим уровнем топометрической подготовки и воспроизведения результатов лечения. Вместе с тем, не удалось серьезно улучшить результаты лечения и путем развития таких направлений, как применение электроно-акцепторных соединений, радиосенсибилизирующих гипоксические клетки опухоли, использование локальной гипертермии, облучение в условиях гипоксии.

Оснащение необходимым оборудованием и радиотерапевтической аппаратурой составляет материально-техническую основу метода внутриполостной лучевой терапии по принципу remote afterloading. Одной из важных задач является выбор предпочтительного радионуклида, поскольку использование

источников для контактного облучения зависит от физического состояния радиоактивного материала, его механической прочности, его размеров и времени полураспада.

Ответственным этапом планирования внутриполостного облучения больных РШМ является обоснование и выбор способа фракционирования дозы излучения, что особенно важно в современных условиях, когда наряду с использованием методик облучения малой мощностью дозы (^{137}Cs), применяется высокая мощность (^{60}Co , ^{192}Ir) [Киселева М.В., 2001; Костромина К.Н., 2004; Титова В.А., 2006; Чехонадский В.Н., 1998; Fu K.K. et al., 1990; 2002; Mayer A. et al., 2004; Potter R. et al., 2000].

Основная задача планирования лучевой терапии заключается в выборе такого дозиметрического плана и схемы фракционирования дозы во времени, использование которых позволит наилучшим образом решить проблему воздействия на опухолевый очаг и сведет к минимуму возможность возникновения необратимых лучевых осложнений в нормальных органах и тканях.

Вопросы количественной оценки коррекции дозы излучения в зависимости от мощности дозы являются весьма актуальными. В настоящее время существуют различные математические модели радиобиологического планирования, широко распространенные в отечественной и зарубежной практике [Жолкивер К.И., 1983; Barendsen G. W., 1982; Dale R.G., 1985; Mukherjee G., 2001; Peterleit D.G., 1999; Potter R. et al., 2000, 2008].

В современной мировой научной литературе активно обсуждаются вопросы о преимуществах использования метода внутриполостного облучения с низкой/средней (LDR/MDR) или высокой мощностью дозы (HDR).

Определенные аспекты преимуществ применения источников высокой или низкой/средней активности при внутриполостном компоненте сочетанной лучевой терапии РШМ остаются спорными, особенно при лечении III стадии опухолевого процесса. Данные ряда рандомизированных проспективных и ретроспективных исследований показывают статистическую эквивалентность результатов лечения при использовании методик HDR и LDR/MDR при внутриполостном облучении, с точки зрения общей выживаемости пациентов, локального контроля, и поздних лучевых повреждений. Однако некоторые клиницисты отдают предпочтение методикам LDR в лечении больших объемов опухоли первичного очага [Couch P.F., 2000; Haie-Meder C., et al., 2005; Khor T.H. et al., 2007; Potter R. et al., 2006].

Таким образом, актуальность проблемы лечения местнораспространенного РШМ и необходимость повышения его эффективности делают обоснованным выбор наиболее рациональных схем фракционирования по заданным поглощенным дозам в опухоли при внутриполостной гамма-терапии источниками высокой активности.

Для обеспечения хорошего эффекта дистанционную радиотерапию обычно сочетают с внутренней. Внутренняя радиотерапия предусматривает введение в шейку матки одного или более тампонообразных аппликаторов под общим наркозом. В аппликаторы помещают источник радиоактивного излучения, обычно цезий-137, и оставляют там примерно на 1-2 дня. В это время необходимо соблюдать постельный режим, для чего пациентку лучше поместить в отдельную палату с защитными экранами вокруг кровати, не допускающими облучения медицинского персонала и посетителей. Сразу после удаления радиоактивного источника и аппликаторов излучение прекращается.

Побочные эффекты радиотерапии включают тошноту, рвоту, чувство усталости, диарею и иногда болезненность при мочеиспускании. Однако с ними можно успешно бороться и даже предотвращать с помощью лекарственных препаратов.

Радиотерапия иногда приводит к сужению влагалища, что может сделать сексуальный контакт неудобным или болезненным. Эстрогенные мази, использование расширителей или регулярные половые сношения могут привести к улучшению этого состояния. Женщины, которым проводилась внутренняя радиотерапия, подвержены повышенному риску инфекции и должны незамедлительно обратиться к врачу, если после лечения у них появятся сильное кровотечение или высокая температура.

Наиболее серьезным отдаленным побочным эффектом является необратимое повреждение яичников, что у более молодых женщин приводит к наступлению менопаузы. Для облегчения симптомов, таких, как «приливы», тревожное состояние и депрессия, можно прибегнуть к гормональной заместительной терапии. У очень небольшого числа женщин в результате радиотерапии тазовых органов наблюдаются сужение или сокращение кишечника.

Виды лучевой терапии:

- самостоятельная лучевая терапия (с радикальной или нерадикальной целью),
- лучевая терапия в комбинации с операцией (до операции или после операции),
- лучевая терапия в комбинации с химиотерапией,
- лучевая терапия в комбинации с операцией и химиотерапией.

Методы применения лучевой терапии при раке щейки матки:

- наружное облучение,
- внутреннее (полостное) облучение,
- комбинация обоих методов.

Наружное облучение имеет целью как можно больше концентрироваться в области опухоли для достижения максимального радиобиологического

воздействия. В меньшей степени должны облучаться окружающие нормальные ткани, для чего используются различные технические приемы (фиксированная и подвижная, ротационная лучевая техника). Общая доза облучения делится на фракции. Лечение проводится в течение нескольких недель ежедневно, пять раз в неделю. Этим достигается постепенное разрушение опухоли, тогда как нормальные ткани имеют возможность восстанавливаться перед очередной фракцией. Для полостной лучевой терапии используются низкоэнергетические радиоактивные источники в виде игл, капсул, проволок, содержащие радиоактивный материал. Повреждающая опухоль доза радиации может таким образом применяться на небольшой области длительное время, несколько часов в день. При внутриполостном применении радиоактивный источник вводится в естественную полость (полость матки). При внутритканевом применении радиоактивные иглы или проволока вводятся в ткань по особой методике, вблизи опухоли. Одним из серьезных осложнений лучевого лечения может быть возникновение разного рода заболеваний крови: лучевой болезни, апластической анемии, вторичных гемобластозов. Риск развития заболеваний системы крови повышается при приеме сильных цитостатических химиопрепараторов: рубициновой группы, адриабластинов и прочих.

Предоперационная лучевая терапия проводится при I_b2-IIА стадиях РШМ, а также при I_{B1} стадии при наличии эхографических признаков метастазов в лимфатических узлах таза и при II_B стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата. Послеоперационное облучение проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования в придатках матки), при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I-III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах), а также больным с начальными формами рака, у которых при исследовании удаленного во время операции препарата выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось.

При II_B и III стадиях РШМ показана сочетанная лучевая терапия: дистанционная гамма-терапия малого таза и внутриполостное облучение. При IV стадии заболевания возможно проведение паллиативной лучевой терапии, химиотерапии или симптоматической терапии.

Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки

Лечебные возможности лучевой терапии при местно распространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичного опухолевого очага неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения: при объеме поражения более 15 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ – выше 80%. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования [Ульрих Е.А. и др., 2007], лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме того, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы и не влияет на рост отдаленных метастазов. После проведения сочетанной лучевой терапии в течение пяти лет отдаленные метастазы выявляются у 38,1% больных РШМ II стадии и у 68,8% больных РШМ III стадии.

Спорным является вопрос об эффективности лучевой терапии при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах. D. Dargent et al. (2005) сравнивали две группы больных РШМ стадий IB2 – IV а, получивших лучевую терапию: в первой группе была произведена тазовая лимфаденэктомия до начала лучевой терапии, во второй – после ее окончания. Метастазы в лимфатические узлы были обнаружены в 39,6% случаев в первой группе и в 17,6% случаев во второй, что говорит о частичной эффективности лучевой терапии при метастазах в тазовые лимфоузлы [Dargent D. et al., 2005].

Подчеркивая значение лучевого воздействия для современной терапии местно-распространенного рака шейки (МРРШМ), следует обратить особое внимание на основное направление совершенствования метода в рамках многокомпонентного лечения – повышение прецизионности облучения опухоли шейки матки на основе достижений методов медицинской визуализации в получении и обработке объемных изображений глубоко расположенных тканевых структур.

Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки (МРРШМ) остается одной из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии. В настоящее время в РФ до 70% больных РШМ подвергаются лечению по поводу опухоли, выходящей за пределы органа и имеющей признаки распространения на прилежащую клетчатку, влагалище, лимфатические узлы таза и брюшной полости [Ашрафян Л.А. и др., 2008; Демидова Л.В., 2006; Козаченко В.П., 2005; Костромина К.Н., 2001; Крикунова

Л.И. и др., 2010; Кузнецов В.В. и др., 2005; Титова В.А. и др., 2006]. Единственным стандартизованным методом лечения в этих случаях, имеющим самостоятельное значение для полного избавления от опухоли с возможностью сохранения функциональной анатомии малого таза, традиционно считается радикальная сочетанная лучевая терапия (РСЛТ). До конца 90-х годов прошлого века РСЛТ являлась повсеместно в мире «методом выбора» и обеспечивала средние показатели 5-летней выживаемости 75-88% для IБ, 65% – 75% для II, 35% – 60% для III и 10-15% – для IVa стадии.

Углубленный анализ приводимых данных позволяет признать, что радиологические возможности в эффективной терапии МРРШМ отнюдь не исчерпаны и используются далеко не полностью, однако, различия в техническом оснащении и технологическом обеспечении самого радиологического воздействия, предлучевых этапов, проблемы унификации лечебного процесса и воспроизведимости методик, существенно влияют на результаты [Демидова Л.В., 2006; Костромина К.Н., Разумова Е.Л., 2004; Крикунова Л.И. и др., 2010; Мардынский Ю.С. и др., 1999; Марьина Л.А. и др., 2008].

Одним из ключевых вопросов лучевой терапии МРРШМ, не имеющих по сей день однозначного решения, является выбор режимов дистанционного и контактного облучения и их оптимальное сочетание в рамках радикального лучевого лечения. Благодаря технологическим и методологическим разработкам выдающихся радиологов – академика А.С. Павлова, профессоров-радиогинекологов К.Н. Костроминой, В.А. Титовой, Е.С. Киселевой, Л.А. Марьиной, Крауз В.С., медицинских физиков Т.Г. Ратнер, М.А. Фадеевой, Л.Я. Клеппера, Чехонадского В.Н., к середине 80-х годов прошлого столетия внедривших в клиническую практику всего Советского Союза автоматизированную высокомощностную контактную лучевую терапию, наибольшее распространение получили методики, при которых основная доза на первичный опухолевый очаг подводится за счет внутриполостного компонента [Демидова Л.В., 2006; Канаев С.В. и др., 1998; Капацинский Е.В., 1982; Клеппер Л.Я., 1995; Костромина К.Н., 2001; Мардынский Ю.С. и др., 1999; Марьина Л.А. и др., 2008; Русанов А.О., 2003].

В большинстве радиологических клиник в те годы использовались автоматизированные аппаратурные комплексы «АГАТ-В», «АГАТ-ВУ» нескольких поколений, работавшие на источниках ^{60}Co высокой мощности с рекомендованным для МРРШМ фракционированием дозы по 5-6Гр 2 раза в неделю. Дистанционное облучение всего объема таза с традиционным фракционированием РОД, имеющее целью уменьшение объема первичной опухоли и улучшение технических условий для проведения контактного облучения, ограничивалось 7-10 фракциями, а далее дистанционной лучевой терапии

(ДЛТ) подвергались только зоны тазовых лимфатических узлов и дистальные отделы опухоли до СОД 44 – 48Гр. Суммарные дозы на опухоль, нормируемые на точку А, варьировались в зависимости от стадии и не должны были превышать 130-150 ед. ВДФ (время – доза – фракционирование) во избежание тяжелых лучевых осложнений со стороны критических органов, в первую очередь мочевого пузыря, прямой кишки [Бардычев М.С., 1996; Демидова Л.В., 2006; Жаринов Г.М. и др., 2000; Канаев С.В. и др., 1998; Канаев С.В. и др., 2000; Капацинский Е.В., 1982; Костромина К.Н. и др., 1999; Крикунова Л.И. и др., 2010; Мардынский Ю.С. и др., 1999; Русанов А.О., 2003; Титова В.А. и др., 2006].

Большинством иностранных авторов при проведении РСЛТ используется иной подход: на первом этапе проводится ДЛТ на весь объем таза, включая первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования, РОД 1,8-2Гр, до СОДэв 40-50Гр, с последующей внутриполостной лучевой терапией (ВПЛТ). Абсолютные разовые и суммарные дозы ВПЛТ варьируются в зависимости от метода контактного облучения – simple или remoteafterloading и используемого изотопа (^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir) [AhmadA., JhingranA., 2004; EiselP., 2003; GaffneyD.etal., 2006; JhingranA.etal., 2006; ThomasG.M., 1999; WangX.etal., 2010]. Следует подчеркнуть, что опыт брахитерапии источниками высокой мощности дозы (HDR) при РШМ, подобный российскому, имеется по сей день только в отдельных европейских клиниках, наибольший – в Отделении радиотерапии и радиобиологии Медицинского Университета Вены (Австрия), Институте Густава Русси (Франция) и Университетском Госпитале Гаттуисберга (Бельгия), а в большинстве американских центров до последнего времени широко используется низкомощностная брахитерапия [EiselP., 2003; GaffneyD.etal., 2006; GerbauletA.etal., 2002; JhingranA.etal., 2006; KohlerM., CreasmannW., 2008; VanLimbergen, 2009; WangX.etal., 2010]. В целом, приводимые в большинстве иностранных исследований абсолютные дозы на шейку матки на 10-15Гр превышают таковые, принятые в отечественной практике.

Расчеты изоэффективных режимов контактного облучения источниками высокой мощности ведутся с использованием формул для дистанционного облучения [Афанасьев Б.П., Ушакова ГЛ., 2004; Клеппер Л.Я. и др., 1999; Костромина К.Н. и др., 1999; Марынина Л.А. и др., 2008; Ратнер Т.Г., Фадеева М.А., 1982; Русанов А.О., 2003; Фадеева М.А., Карякина Н.Ф., 2004; GaffneyD., 2009; GerbauletA.etal., 2002; LangS.etal., 2006]. Такое допущение нивелирует математически недетерминируемое различие в способе – дистанционном или контактном – подведения разовой дозы. И хотя общепризнано, что помимо эффекта мощности дозы, для усиления повреждающего

действия контактного облучения на опухоль определяющее значение имеет градиент дозы в облучаемом объеме, требующий концентрации на эндостатах, размещенных в опухоли, дозы, в сотни раз превышающей дозы в точках нормирования, HDR не предусматривает прямого учета этих параметров. Ее авторы считают восстановление сублетальных повреждений основным и определяющим биологическим процессом в ответе опухоли на радиационное воздействие; прочие известные и значимые биологические процессы – репарация ДНК, реоксигенация гипоксических опухолевых клеток, репопуляция – сознательно игнорируются [DoseD.etal., 1995; FuksZ., KolesnickR., 2005; GerbauletA.etal., 2002; LangS.etal., 2006].

Некоторым образом биологический эффект градиента дозы при контактном облучении может характеризоваться значением соотношения a/p , где a характеризует начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одномишенной и одноударной гибели клеток, а p характеризует сублетальное повреждение клеток. Однако используемые для расчетов в рамках гинекологической брахитерапии соотношения a/p для различных тканей были получены в экспериментах на животных и также применяются с известной долей допущения [Афанасьев Б.П., Ушакова Г.Л., 2004; Голдобенко Г.В., Чехонадский В.Н., 2001; Канаев С.В. и др., 1998; Костромина К.Н. и др., 1999; Русанов А.О., 2003; Фадеева М.А., Карякина Н.Ф., 2004; DaleR.G., 1990; SteelG.G., 2002]. Иными словами, на основе действующих сегодня математических моделей (НСД КРЭ, ВДФ, расчётов по LQM) в расчетах оптимальных разовых и суммарных доз лучевой терапии при РШМ удается учесть только приблизительный суммарный повреждающий эффект внутриполостного облучения. В то же время клиническое значение может иметь, собственно, реальное количество клеток опухоли, разрушаемых 1000% – 500% дозой. При этом в целом ряде исследований, посвященных изучению биологических факторов ответа на лучевое воздействие при РШМ, демонстрируется недостаточность эффекта конвенциального дистанционного облучения всего таза в суммарной дозе 35-50 Гр по 2 Гр за фракцию. В среднем до 50% больных после такой ДЛТ имеют остаточные опухоли различного размера, экспрессирующие онкопротеины, ассоциированные с радиорезистентностью [Berskov S. et al., 2006; Heron D.E. et al., 2003; Lang S. et al., 2006]. То есть к моменту проведения брахитерапии после полного курса ДЛТ при сочетанной лучевой терапии РШМ остаточные опухоли представлены пулом относительно радиорезистентных клеток, что не всегда может быть преодолено в ходе последующей брахитерапии.

Косвенно об этом же эффекте свидетельствуют и наблюдения, где применяются режимы супергипофракционирования дозы. В частности, в иссле-

довании FowlerJ. (2004) [FowlerJ. et al., 2004], на модели рака легкого было обнаружено, что необходимо принимать в расчет до 10-20% гипоксических фракций с а/р 2,5-3, чтобы достичь соответствия между биологически эквивалентной дозой, рассчитываемой по LQM, и клиническими результатами подведения 3-5 фракций, превышающих дозу 12 Гр за фракцию. Повреждающий эффект одной фракции в 12 Гр при этом существенно превышал эффект расчетных изоэффективных режимов с более мелким фракционированием. FuksZ. и KolesnickR. (2005), исследуя влияние сосудистого фактора в ответе опухоли на облучение, на экспериментальных моделях показали, что механизм опухолевого ответа на единичную фракцию с супервысокой дозой может отличаться от фракционированной лучевой терапии [FuksZ., KolesnickR., 2005]. К схожим выводам пришли DaleR.G. (1990), SpanosW. (1994), KimJ.S. (2003), исследовавшие укрупненные режимы фракционирования дозы ДЛТ и ВПЛТ при гинекологических опухолях.

В России эффекты укрупнения дозы за фракцию, в том числе и при РШМ, оценивались на протяжении нескольких десятилетий. Л.В.Демидовой (2006) [Демидова Л.В., 2006], подчеркнуто самостоятельное значение режимов динамического фракционирования для успешной терапии истинно МРРШМ с подведением 12-16 Гр на весь объем опухоли за первых 3-4 фракции с последующим переходом на режимы мультифракционирования РОД ДЛТ по 1,25 Гр 2 раза в день через 4 часа. Автором зафиксировано значимое – на 10-12% – улучшение отдаленных результатов и обозначены перспективы метода для сочетания с лекарственной терапией.

К схожим выводам пришли Винокуров В. Л. с соавторами (2002) [Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002], проанализировавшие данные клинических наблюдений за 1628 больными раком шейки матки, подвергавшихся РСЛТ в ЦНИИРИ в период с 1952 по 1979 годы, характеризовавшийся максимальным разнообразием видов и способов ДЛТ; при этом способы ВПЛТ были достаточно однотипными, с использованием источников $^{60}\text{CoLDR}$ по методике simpleafterloading. У 433 человек малый таз облучался равномерно с противолежащих полей или подвижным методом, у 1170 больных область первичной опухоли, мочевого пузыря и прямой кишки экранировались от наружного облучения путем использования четырехпольной методики, формирующих блоков и путем создания полей сложной конфигурации. Авторами показано, что равномерное облучение малого таза по сравнению со способами с экранированием центральных структур не повышает показатели длительной выживаемости даже у больных с распространенным РШМ, при этом в 2-5 раз увеличивает частоту поздних лучевых повреждений прямой кишки (27,5% против 15,3%) и мочевого пузыря (9% против 4,5% соответственно).

Эти же авторы отмечают, что максимально высокие и стабильные показатели выживаемости регистрируются у больных с диапазоном доз на точку В 36–40Гр, причем эти тенденции прослеживаются при всех стадиях РШМ и не коррелируют с первичной распространенностью. Дальнейшее повышение уровня СОД не приводит к улучшению результатов лечения и сопровождается закономерным увеличением частоты и степени тяжести поздних лучевых повреждений.

Необходимость прецизионного облучения опухолевого очага при минимизации радиационного повреждения окружающих тканей, совпавшее во временном промежутке с бурным развитием компьютерных технологий для обработки данных, появлением целого спектра методик и аппаратов для высокоточной 3D-4D визуализации органов и тканей позволили в настоящее время сформироваться концепции визуально-контролируемой лучевой терапии (Image-GuidedRadioTherapy, IGRT) [DimopoulosJ.etal., 2004; GaffneyD. et al., 2006; GerbauletA.etal., 2002; JhingranA.etal., 2006; LangS.etal., 2006]. В основе этой концепции лежат современные возможности методов медицинской визуализации – КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ – в формировании объемных изображений как поверхностно, так и глубоко лежащих тканевых структур, что обеспечивает возможность оценки в режиме реального времени взаимоотношений «мишени», органов риска и излучающих систем [AhmadA., JhingranA., 2004; BentzenS.M., 2005; FowlerJ.etal., 2004; GerbauletA.etal., 2002; LangS.etal., 2006].

Переход от стандартного плоскостного к индивидуальному объемному планированию с оптимизацией параметров облучения на основании гистограмм доза-объем (DVH), виртуальная симуляция и оценка соответствия предварительного и реального планов облучения, динамическая оценка параметров опухоли в процессе лечения рассматриваются сегодня как наиболее перспективные направления в повышении эффективности лучевого лечения для всех локализаций при снижении частоты и степени тяжести развивающихся осложнений [Бардычев М.С., 1996; Канаев С.В. и др., 1998; Клеппер Л.Я., 1995; Костромина К.Н., Разумова Е.Л., 2004; Разумова Е.Л., 2000; Титова В.А. и др., 2006; AhmadA., JhingranA., 2004; BentzenS.M., 2005; DawsonL.A., SharpeM.B., 2006].

В рекомендациях Международного Комитета по Радиационным Единицам ICRU №50 и 62 были введены понятия о различных терапевтических объемах, использование которых явилось обязательным для трехмерного планирования всех видов облучения: GTV (gross tumor volume) – определяемый опухолевый объем, требующий подведения максимальной терапевтической дозы; CTV – clinical target volume – клинический объем мишени, включающий

в себя опухоль (GTV) и области субклинических проявлений; PTV – planning-targetvolume – планируемый объем мишени -объем облучения, необходимый и достаточный для облучения требуемой дозой всего объема CTV; OAR – organ-at-risk и PRV – planningorgan-at-riskvolume – планируемый объем органа риска, входящий в терапевтический изодозный контур. Оптимальное дозное распределение должно соответствовать следующим критериям: >95% PTV должно получать >90% от планируемой дозы, >120% от планируемой дозы может получать <10% PTV, >60% от планируемой дозы может получить <5% OAR. Введение унифицированных понятий в отношении объемов облучения явилось важным шагом на пути повышения эффективности лучевой терапии, позволив конкретизировать параметры оптимизации предписания дозы и проводить адекватную сравнительную оценку результатов лечения как внутри одного центра, так и в рамках межцентровых исследований, даже разнесенных во времени [Костромина К.Н., Разумова Е.Л., 2004; Русанов А.О., 2003; Титова В.А. и др., 2006; BentzenS.M., 2005; BernierJ.etal., 2004; GaffneyD.etal., 2006; KohlerM., CreasmannW., 2008; VanLimbergen., 2009].

Развитие технологий медицинской визуализации применительно к контактному облучению позволило в последние годы большинству исследователей продемонстрировать преимущества т.н. image-guidedbrachytherapy (IGBT) – визуально-контролируемой брахитерапии, складывающиеся из преимуществ визуального контроля всех этапов процедуры – предварительного планирования, размещения эндостатов, непосредственного планирования после размещения эндостатов и контроля качества во время или после сеанса облучения [Афанасьев Б.П., Ушакова Г.Л., 2004; Костромина К.Н., Разумова Е.Л., 2004; Крикунова Л.И. и др., 2010; Разумова Е.Л., 2000; AhmadA., JhingranA., 2004; DimopoulosJ.etal., 2004; GerbauletA.etal., 2002]. Практическая реализация данной концепции в отношении внутривлагостного облучения предусматривает, согласно современным представлениям, выполнение следующих «шагов»:

- 1) расположение и укрепление эндостатов максимально близко к опухоли или зоне терапевтического интереса;
- 2) визуализация «мишени», органов риска и эндостатических устройств в двух проекциях (2D) или в виде объемной информации (3D);
- 3) заведение полученной визуальной информации в планирующую систему брахитерапевтического комплекса;
- 4) заведение контуров «мишени», органов риска, реконструкция эндостатических устройств в двух плоскостях (2D) или послойно на поперечных срезах (3D) с последующей их объемной реконструкцией;
- 5) предписание дозы, получение, оценка, оптимизация дозного распределения.

ления на основании гистограммы «доза-объем» вручную путем изменения шага движения источника и времени его стояния или автоматически с применением программ графической оптимизации.

Моделью IGBT в гинекологии стала именно модель рака шейки матки, как наиболее часто подвергаемая облучению опухоль женской половой сферы. С 2000 г. группа экспертов GynGec-Estro под руководством R. Potter, Vienna, Ch. Haie-Meder, Paris, E.vanLimbergen, Leuven, занимается выработкой оптимальных практических рекомендаций по планированию внутриполостного облучения при РШМ на основе усовершенствования технологий 3D-реконструкции изображений. В 2005 году в ходе работы Трансатлантической Группы по визуальноконтролируемой брахитерапии (Transatlantic-image-GuidedBrachytherapyGroup) с участием американской группы экспертов были сформированы и уточнены понятия GTV (gross target volume), включающее собственно визуализируемую на серии томограмм опухоль шейки матки, HR-CTV и IR-CTV (high-risk and intermediate clinical target volume). В ближайшие годы планируется окончание и опубликование результатов европейского рандомизированного исследования EMBRACE (European Study on MRI-guided Brachytherapy in locally Advanced Cervical cancer) по изучению значения МРТ-планирования в эффективной брахитерапии МРРШМ [Kohler M., Creasmann W., 2008].

Методом, отвечающим указанным требованиям, на сегодняшний день является метод ультразвуковой томографии (УЗИ) – наиболее широко используемый в мировой практике метод медицинской визуализации при гинекологическом раке и в то же время не включенный в стандарт объективной оценки клинического ответа по системе RECIST(2000) в связи с высокой степенью субъективности получаемой информации. Тем не менее, клиническое применение УЗИ в радиационной онкологии при планировании и контроле лечения заболеваний органов малого таза имеет precedents: современная брахитерапия предстательной железы, вне зависимости от мощности применяемого облучения (LDR, HDR), основана на УЗ-наведении и коррекции под УЗИ интродукции источников ^{125}I и интрастиков для HDR-брахитерапии. При этом большинством исследователей подчеркивается высокая степень совпадений получаемой при УЗИ и МРТ органов малого таза информации, превышающая таковую при сравнении МРТ с КТ [Андрияничева Е.Н., 2006; Ашрафян Л.А. и др., 2008; Березовская Т.П. и др., 2005; Голдобенко Г.В., Чехонадский В.Н., 2001; Крикунова Л.И. и др., 2010; Панкратова И.Б. и др., 2002; Чекалова М.А., Зуев В.М., 2004; Chou C.Y. et al., 1997]. Одновременно с этим аппаратурное и технологическое развитие метода эхографии, внедрение в практику трехмерного и четырехмерного сканирования и ангиографиче-

ских программ приводит к значимому повышению информативности метода, безопасного для онкогинекологических больных при практически неограниченном числе повторных исследований.

Особое значение ультразвуковой метод приобретает при контроле эффективности процесса лучевого лечения в рамках консервативной терапии МРРШМ за счет возможности динамического мониторинга размеров опухолевых очагов [Андрияничева Е.Н., 2006; Ашрафян Л.А. и др., 2008; Панкратова И.Б. и др., 2002; Чекалова М.А., Зуев В.М., 2004; ChouC.Y.etal., 1997]. В отличие от радикального хирургического вмешательства, основным преимуществом которого является одномоментное удаление всего опухолевого массива, консервативное противоопухолевое лечение подразумевает постепенное разрушение опухолевых клеток, при котором в течение того или иного периода времени опухоль сохраняет определенную потенцию к росту и метастазированию. Эта потенция, по данным многих исследователей, находится в прямой корреляционной зависимости от числа неповрежденных или восстановивших сублетальные повреждения опухолевых клеток, однако, клеточная выживаемость и общий ответ опухоли на лечение находятся в сложной зависимости и неодинаковы при различных видах противоопухолевой терапии [FuksZ., KolesnickR., 2005; SteelG.G., 2002; ThomasG.M., 1999; WangX.etal., 2010].

G. Steel (2002), обобщая данные нескольких экспериментальных радиобиологических исследований *invivo*, демонстрирует, что при облучении высоко- и умеренно радиочувствительных опухолей, к которым можно отнести РШМ, клеточная выживаемость может быть грубо охарактеризована измерением размеров опухоли в процессе терапии до момента резорбции клинически определяемых очагов [SteelG.G., 2002]. Большинством экспериментальных и клинических исследований, касавшихся лучевого воздействия на плоскоклеточную и аденогенную карциному шейки матки, доказано, что, несмотря на отсроченность реализации общего эффекта облучения в этих опухолях по сравнению со способностью опухолевых клеток в них к колониеобразованию, прогрессивно падающей непосредственно после лучевого воздействия, степень регрессии опухоли в ответ на кумуляцию определенной дозы облучения является значимым фактором в прогнозировании общего исхода лечения [Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002; Демидова Л.В., 2006; Жаринов Г.М. и др., 2000; LangS.etal., 2006; RaspagliosiF.etal., 2007; SteelG.G., 2002]. Кроме того, работами многих исследователей в последние две декады убедительно продемонстрированы преимущества волюметрии – количественной оценки динамики объема опухоли путем использования спектра методов медицинской визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) по сравнению с одно- и двухмерными из-

мерениями [Андряничева Е.Н., 2006; Ашрафян Л.А. и др., 2008; Березовская Т.П. и др., 2005; Чекалова М.А., Зуев В.М., 2004; ChouC.Y.etal., 1997].

В странах СНГ, в силу ограниченного до последнего времени доступа к КТ-МРТ-томографам, технологии УЗ-мониторинга лечения гинекологических опухолей, в том числе опухолей шейки матки, получили широкое развитие. Всеми исследователями подчеркивается высокая чувствительность и специфичность метода, возможность адекватной визуализации опухолевого очага, количественной оценки объема опухоли до начала, в процессе и по окончании лечения, однако, указывается на преимущества послойной МР-томографии в определении выхода опухоли шейки матки за пределы органа, объема параметральной инвазии [Андряничева Е.Н., 2006; Ашрафян Л.А. и др., 2008; Березовская Т.П. и др., 2005; Голдобенко Г.В., Чехонадский В.Н., 2001; Панкратова И.Б. и др., 2002; Чекалова М.А., Зуев В.М., 2004]. Множество работ посвящено оценке сосудистого фактора при МРРШМ. Методики и алгоритмы динамической оценки объема опухоли, а также оценка эффективности различных видов терапии при МРРШМ на основании комплексного изучения параметров опухолевого и органного кровотока с использованием режимов ЦДК, ЭДК и 3D-ангиографии нуждаются в дальнейшей систематизации и уточнении, хотя всеми исследователями подчеркивается исключительная перспективность данного направления [Андряничева Е.Н., 2006; Ашрафян Л.А. и др., 2008; Березовская Т.П. и др., 2005; Голдобенко Г.В., Чехонадский В.Н., 2001].

Очевидно, что дальнейшее игнорирование возможностей ультразвукового метода в планировании лучевой терапии гинекологического рака при наращивании затрат на дорогостоящие и связанные с лучевой и электромагнитной нагрузкой методы, абсолютно неправомерно. Учитывая число публикаций, посвященных возможностям ультразвукового метода в коррекции планов облучения, разработка технологий непосредственного заведения в планирующую систему трехмерных УЗ-изображений и использование их для планирования и коррекции планов облучения по аналогии с опухолями предстательной железы – дело недалекого будущего.

Возможность анатомо-топографического обоснования и визуального контроля основных параметров облучения, позволившая на 25-75% улучшить общие результаты облучения при опухолях различных локализаций за счет премионного облучения принципиально любых объемов тканей [Канаев С.В. и др., 1998; Костромина К.Н., 2001; Костромина К.Н., Разумова Е.Л., 2004; Крикунова Л.И. и др., 2010; Ткачев С.И., Назаренко А.В., 2004; BernierJ.etal., 2004; DawsonL.A., SharpeM.B., 2006; GerbauletA.etal., 2002; HeronD.E.etal., 2003], сделало вновь актуальным вопрос о клинических терапевтических

объемах дистанционного и контактного облучения при МПРШМ. Невзирая на стадию и распространенность процесса, границы полей наружного облучения (верхняя – межпозвоночный диск L4-L5- и нижняя – середина или нижний край лонного сочленения) оставались до последнего времени стандартными, а результаты исследований 80-90х годов прошлого столетия, касавшихся как уменьшения объемов облучения при начальных формах РШМ, так и их расширения при МПРШМ на парааортальную область с терапевтической и адъювантной целью, имели противоречивые результаты. Риск метастатического поражения парааортальных лимфоузлов составляет по данным различных авторов от 12,5% до 44% в зависимости от стадии заболевания [Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002; Демидова Л.В., 2006; Канаев С.В. и др., 2000; Козаченко В.П., 2005; Кузнецов В.В. и др., 2005; Новикова Е.Г., Антипова В.А., 2008; Benedetti-PaniciP.etal., 2007; CetinaLetal., 2010; EifelP.etal., 2004; HaieC.etal., 1988], однако эффективность облучения данной зоны при РШМ многократно оспаривалась.

По данным центра MD.Anderson, расширение верхней границы облучаемого объема до Th12 при метастазах в парааортальные и до L2 при метастазах в общие подвздошные лимфоузлы увеличило показатели общей 5-летней выживаемости больных РШМ до 50% при T2-T3a и до 25% – при T3b-4a [EifelP.etal., 2004; JhingranA.etal., 2006]. Профилактическое облучение лимфоузлов парааортальной группы изучалось также в двух рандомизированных исследованиях, имевших противоположные исходы. В исследовании EORTC[HaieC., 1988], включавшем 441 больную РШМ Iб-Ш клинической стадии с метастазами в тазовые лимфатические узлы без признаков метастазов в поясничных лимфоузлах, облучение парааортальных лимфоузлов в дозе 45Гр не оказалось значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость и уровень локального контроля. В более позднем исследовании RTOG 79-20 [RotmanM., 1995; EifelP., 2003], включавшем прогностически более благоприятную группу из 335 больных РШМ Iб>4см -IIb стадии, облучение лимфоузлов парааортальной группы на 11% (66% vs 55%, p=0,0043) улучшило результаты 5-летней и на 13% (55% vs 42%) – 10-летней выживаемости; больные с расширенным вариантом облучения продемонстрировали лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с контрольной группой со стандартным облучением таза, однако, не было достигнуто значимых различий в опухоль-специфической выживаемости больных. В обоих исследованиях отмечено значимое увеличение частоты энтеритов в ранние и поздние сроки после лечения.

Поскольку полученные данные относились к эпохе т.н. «конвенциональной» лучевой терапии, в дальнейшем было проведено несколько нерандоми-

зированных одно- и многоцентровых исследований с качественно новыми подходами к реализации лучевой терапии на область парааортальных лимфатических узлов, наряду с химиотерапией и радикальным хирургическим лечением. В большинстве из этих работ было продемонстрировано улучшение контроля над заболеванием, увеличение периода до прогрессирования, изменение сроков и структуры прогрессирования при включении области парааортальных лимфатических узлов в объем облучения, однако, отдаленные результаты оказались также противоречивыми. Так, рандомизированным исследованием RTOG 90-01 [EifelP. et al. 2004] было продемонстрировано отсутствие положительного влияния на безрецидивную и общую выживаемость больных МРРШМ расширения объема облучения с включением парааортальных лимфатических узлов. Методом выбора было названо химио-лучевое лечение с 75% трехлетней общей выживаемостью в группе с цисплатином и 5-фторурацилом против 63% в группе лучевой терапии расширенного объема [EifelP. et al., 2004]. В исследовании ChengX. с соавторами (2007) [ChengX., et al., 2007], включавшем 280 больных РШМ I_b-II_b клинической стадии с верифицированными метастазами в подвздошные, общие подвздошные и парааортальные лимфоузлы, проводили хирургическое вмешательство расширенного объема и послеоперационное облучение с или без включения парааортальных лимфоузлов на фоне еженедельного введения цисплатина 50мг/м². Достоверные различия в характере лечения заключались только в объеме облучения. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость в группе с и без лучевой терапии на парааортальную область составляла 72% и 60% соответственно ($P=0,036$), причем показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с уровнем поражения лимфатических узлов, составляя 60% и 61% при поражении тазовых и общих подвздошных лимфоузлов и снижаясь до 33% при подтвержденных метастазах в парааортальные лимфоузлы. Лечение обеспечивало высокий уровень локального контроля: частота рецидивов в тазу составила только 7,1%, в то время как частота отдаленных метастазов превысила 35%, несмотря на применение химиотерапии. Эти данные послужили основой для проводимого в настоящее время рандомизированного исследования GOG, изучающего эффективность и переносимость химио-лучевого лечения МРРШМ, включающего облучение расширенного объема – таза и области парааортальных лимфатических узлов – на фоне комбинированной ПХТ. Окончание исследования и публикация результатов планируется в 2013 году [GaffneyD. et al., 2006].

Развитие концепции визуально-контролируемой лучевой терапии стали основой для дифференцированного подхода к выбору объемов контактного облучения при МРРШМ. Безусловный прогресс технологий внутриполостно-

го и внутритканевого облучения, связанный с переходом на источники высокой мощности и созданием условий для комфортного лечения за счет сокращения длительности сеансов облучения, разрешения психологической проблемы длительной изоляции больных в зоне радиации, лучшей радиационной защиты персонала, сопряжен, тем не менее, с кратным увеличением риска осложнений со стороны полых органов, напрямую зависящего не столько от абсолютного значения максимальной суммарной поглощенной дозы, сколько от значения этой дозы в определенном объеме полого органа [Афанасьев Б.П., Ушакова ГЛ., 2004; Жаринов Г.М. и др., 2000; Канаев С.В. др., 1998; Русанов А.О., 2003; Титова В.А. др., 2006; GerbauletA.etal., 2002; HeronD.E.etal., 2003; LangS.etal., 2006]. В серии многоцентровых исследований 90х годов XX века было показано, что стандартное планирование по атласам дозных распределений и ортогональным снимкам в двух проекциях при МРРШМ сопряжено с недооблучением периферических зон опухоли, в особенности при значительном переднее-заднем ее распространении и переоблучением тех частей критических органов (мочевого пузыря, прямой кишки), которые входят в стандартный терапевтический изодозный контур. Это обусловлено неправильной формой опухоли при МРРШМ, не соответствующей классической форме суммарного дозного распределения от центральной излучающей трубы и двух овощей, расположенных на уровне наружного зева, традиционного для РШМ, а также отсутствием визуализации собственно опухоли шейки матки на рентгеновских изображениях. Использование КТ-МР- томограмм в современных программах планирования ВПЛТ позволяет с высокой точностью визуализировать и оконтурить опухоль, органы риска и эндостаты, а также создать дозное распределение необходимого объема и формы, с включением всего массива опухоли в 85%-90% изодозный контур за счет индивидуального выбора излучающих систем, в том числе совмещающих внутриполостное и внутритканевое воздействие, варьирования числа и положения активных позиций, шага и времени стояния источников [Афанасьев Б.П., Ушакова ГЛ., 2004; Демидова Л.В., 2006; Канаев С.В. др., 1998; Марынина Л.А. др., 2008; DawsonL.A., SharpeM.B., 2006; GerbauletA.etal., 2002; HeronD.E.etal., 2003; LangS.etal., 2006]. Развитие методик remoteafterloading, использование спектра изотопов – Со, Cs, Ir, Ca различной мощности дозы, охарактеризовавшие мировые тенденции в ВПГТ РШМ последних десятилетий, наряду с приведенными ранее отдаленными результатами, наглядно демонстрируют значение ВПГТ для успешной терапии МРРШМ. и в тоже время позволяют заключить, что на сегодняшний день вопросы оптимального режима фракционирования обоих компонентов сочетанного облучения и собственно режим их сочетания при МРРШМ не имеют однозначного реше-

ния и требуют дальнейшей проработки с привлечением современных математических инструментов.

Рядом американских и европейских медицинских центров проводятся попытки заменить или совместить ВПЛТ с проведением интенсивно-модулированного дистанционного облучения (IMRT) [AhamadA., JhingranA., 2004; BentzenS.M., 2005; HeronD.E.etal., 2003]. До 2005 года IMRT, позволяющее подводить различную дозу в разные, предварительно детерминированные, зоны мишени во время одного сеанса, считалось квинтэссенцией конформной лучевой терапии и представлялось возможной альтернативой ВПЛТ как при адьювантном облучении, так и в рамках РСЛТ МПРИШ [AhamadA., JhingranA., 2004; BentzenS.M., 2005; BernierJ.etal., 2004; EifelP., 2003]. В соответствии с рекомендациями ASTRO и AARM (2004), для реализации IMRT абсолютно необходимо наличие корректного изображения первичной опухоли и окружающих ее структур, учет физиологического движения мишени и прилежащих органов риска, жесткая иммобилизация пациента на лечебном столе радиотерапевтического аппарата [BentzenS.M., 2005; BernierJ.etal., 2004; DawsonL.A., SharpeM.B., 2006].

Дальнейшее развитие технологий в этом направлении привело к формированию понятий о 4D (realtime) image-guidedradiotherapy- 4D-IGRT – лучевой терапии, корректируемой по изображениям в режиме реального времени с учетом физиологических движений пациента, резко повысив «цену ошибки» при реализации облучения, когда смещение изоцентра на 2-3 мм по сравнению с запланированным приводит к смещению областей с крайне высокой дозой в сторону высокочувствительных органов риска, что в десятки раз повышает риск развития острых радиационных повреждений [AhamadA., JhingranA., 2004; BentzenS.M., 2005; BernierJ.etal., 2004; GaffneyD., 2009].

Рассматривались и возможные преимущества совместного применения IMRT и брахитерапии при гинекологическом раке с целью улучшения визуализации мишени и повышения прецизионности подведения дозы к опухоли [AhamadA., JhingranA., 2004; BernierJ.etal., 2004] Последующее технологическое усовершенствование, создание и внедрение роботизированных комплексов с регулируемой интенсивностью пучков (RoboticIMRT™), не привело, однако, по мнению ряда авторитетных исследователей, к росту эффективности лучевого лечения, соответствующему затратам на переоснащение и эксплуатацию новейшего оборудования, в том числе и при лечении РШМ [KohlerM., CreasmannW., 2008]. Отмечая безусловный прогресс в доставке дозы к мишени, авторы отмечают и ассоциированные с техническим переоснащением трудности: многоступенчатость процедуры предлучевой подготовки, возрастание «цены погрешности» при IMRT, снижение пропускной

способности радиотерапевтической техники, растущую себестоимость лечения, сложности в подготовке штатов для адекватного обслуживания оборудования и лечебной работы радиотерапевта [Костромина К.Н., 2001; Ткачев С.И., Назаренко А.В., 2004; AhamadA., JhingranA., 2004].

Немаловажным аспектом, сдерживающим дальнейшее повсеместное использование IMRT, является и возможное отсроченное негативное влияние не только высоких, но и низких доз излучения на нормальные ткани. Так, по мнению AhamadA. с соавторами (2004), подведение интенсивно-модулированной дозы к мишени определенного объема требует соответствующего увеличения мониторных единиц и приводит к увеличению объема нормальных тканей, получающих облучение низкими дозами радиации, что способно удвоить (с 1% до 1,75%) риск вторичных радио-индуцированных опухолей за пределами зоны облучения у пациентов, переживших 10-летний период после IMRT [Ткачев С.И., Назаренко А.В., 2004]. Немногие исследования, сравнивающие эффективность, переносимость и частоту осложнений IMRT и брахитерапии, продемонстрировали неоднозначные результаты, зафиксировав преимущество как LDR-, так и HDR-брахитерапии перед IMRT в эффективной терапии гинекологического рака за счет концентрации высокой дозы вблизи источников излучения, лучшей, чем при IMRT, иммобилизации органов и меньшей зависимости от степени их наполнения и естественных движений, высокого уровня конформности дозного распределения при брахитерапии с градиентом дозы в сторону критических органов – мочевого пузыря, прямой кишки, ректосигмоида, не достигнутого еще при IMRT и комбинированных методиках. Иными словами, техническое усовершенствование не превзошло различий в биологии эффектов дистанционного и контактного облучения, поэтому одним из перспективных направлений в развитии технологий визуально-контролируемой лучевой терапии при МРРШМ, находящимся на начальных стадиях разработки, является использование для визуализации, планирования и динамической коррекции параметров облучения молекулярно-биологических компонентов – [¹⁸F]-флюоро-2-деокси-В-глюкозы для ПЭТ-КТ-планирования [AhamadA., JhingranA., 2004], таргетных препаратов, влияющих на эпидермальные факторы роста и ангиогенез [GerbaultA.etal., 2002; JhingranA.etal., 2006; VanLimbergen, 2009; WillmottL.J., MonkB.J., 2009]. Однако запредельная стоимость и высокие трудозатраты на реализацию снижают практическую значимость данных методик для практического здравоохранения.

Совершенствование лучевого воздействия – важное направление в повышении эффективности современной терапии гинекологического рака. Совершенствуются методики внутриполостной гамма-терапии (ВПГТ) с

вариантами низко- (LDR), средне- (MDR) или высокомощностного (HDR), пульсового режима облучения (PDR), различного режима фракционирования, применение различных радионуклидов (Co, Cs, Ir), модификаций эндостатов, а также методики радиомодификации [Кузнецов В.В. др., 2005; Павлов А.С., Костромина К.Н., 1983; Титова В.А. др., 2012; ChenSW.etal., 2003; KirisitsC.etal., 2005]. В практику радиолога вошло понятие «3D планирование лучевой терапии», осуществляемое на основе КТ – или МРТ – томографии [Андряничева Е.Н., 2006; Березовская Т.П. др., 1997, 2000; Титова В.А. др., 2006; AssenholM.S.etal., 2008; BarillotI., Reynaud-BougnouxA., 2006; LancasterJ.A.etal., 2002; SoutterW.P. et al., 2004]. Выбор оптимального дозиметрического плана и фракционирования дозы при планировании лучевой терапии позволяет свести к минимуму возможность возникновения необратимых лучевых повреждений в окружающих органах риска и нормальных тканях при максимальном воздействии на опухолевый очаг [Габелов А.А., Жаринов Г.М., 1981; Канаев С.В. др., 2000; Костромина К.Н., 2001; Кравец О.А., 2010; StehmanF.B. et al., 1997]. Перспективы лучевого метода связаны в первую очередь с повышением прецизионности облучения на основе достижений медицинской визуализации [Гажонова В.Е. др., 2006; Титова В.А. др., 2005; YongY.L. et al., 2003; ZwahlenD.etal., 2009]. При этом перспективным представляется использование метода, не связанного с лучевой нагрузкой, высокочувствительного в отношении различия плотностей мягких тканей, безопасного для пациента и персонала при многократных повторных исследованиях в ходе лечения, экономически рентабельного, доступного для практического здравоохранения. Единственным методом визуализации, отвечающим на сегодняшний день указанным требованиям, является ультразвуковая томография (УЗИ) – наиболее доступный, высокоинформационный и широко используемый в онкогинекологической практике метод первичной и уточняющей диагностики, не входящий при этом в стандарт предлучевой подготовки и дозиметрического планирования [Зыкин Б.И. др., 2002; Скрыпкин Ю.Л. др., 1997; Титова В.А. др., 2012; Титова В.А. др., 2006; KurgakA. KupesicS., 2000]. В последнее время в ультразвуковой диагностике разработан целый арсенал новых методик, направленных на улучшение качества и информативности изображения.

В то же время клиническое применение УЗИ в радиационной онкологии для прямого планирования и контроля лечения заболеваний органов малого таза имеет precedents в современной брахитерапии рака предстательной железы. Аппаратурное и технологическое развитие метода приводит к значимому повышению информативности и расширению возможностей прикладного его использования в радиогинекологической практике [Гажонова В.Е. др.,

2006; Мартынова Н.В. др., 2005; Скрыпкин Ю.Л. др., 1997; Титова В.А. др., 2012].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что в целом, несмотря на значительные достижения в области новых высокоточных технологий лучевой терапии, простая эскалация дозы в опухоли не является решающим фактором в повышении эффективности противоопухолевого лечения злокачественных новообразований многих локализаций, в том числе и МПРШМ, определяя необходимость поиска новых терапевтических решений на основе адекватной интеграции в лечебный процесс хирургического и лекарственного компонента.

Методы радиомодификации в лечении рака шейки матки

Для усиления радиационного повреждения и ускорения темпов регрессии опухоли на протяжении многих лет разрабатываются способы радиомодификации, среди которых наиболее широкое распространение получили:

1. Физические –

- Гипербарическая оксигенация;
- Гипертермия общая и локальная;
- Криодеструкция;
- Гипокситерапия

2. Химические –

- Противоопухолевые лекарственные препараты;
- Электронакцепторные соединения (Метронидазол);
- Гипергликемия;
- Ингибиторы репарации;
- Иммуномодуляторы;
- Антиоксидантные комплексы

Наиболее широкое применение получили воздействия, основанные на использовании кислородного эффекта. Применение гипертермии, гипербарической оксигенации и криодеструкции избирательно повышает радиочувствительность опухолевой ткани за счет устранения гипоксии, при гипокситерапии снижается чувствительность нормальных тканей к излучению путем создания в них кратковременной гипоксии.

Радиомодификация Фторафуром (фторурацилом). Ведущим методом лечения больных раком шейки матки в современных условиях является сочетанная лучевая терапия как в самостоятельных радикальных программах, так и в качестве важного звена комбинированного и комплексного лечения более чем 80% больных данной локализации. Несмотря на относительно удовлет-

ворительную (37,8-58,0%) 5-летнюю выживаемость больных раком шейки матки III стадии, тем не менее 40-45% женщин погибают от прогрессирования распространенных форм заболевания, рецидивов и метастазов опухоли [Аксель Е.М. и др., 1994; Бардычев М.С., Цыб А.Ф.].

В последние десятилетия неуклонно повышается эффективность лучевого лечения, что является результатом использования современных достижений ядерной физики, клинической дозиметрии и радиобиологии. Но наряду с возрастанием эффективности лечения не исключается возможность повышения частоты таких лучевых повреждений, как язвенные циститы и ректиты. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли больных. По данным ряда авторов, частота поздних лучевых осложнений составляет 5-10% [Бохман Я.В., 1989; Браме А., 1995; Вишневская Е.Е., 1989]. Неуклонный рост запущенности злокачественных опухолей шейки матки, а также рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов сочетанного лучевого лечения [Бардычев М.С., Цыб А.Ф., 1985]. На этом пути основные направления поиска в лучевой терапии усматриваются в повышении противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных. С этой целью в радиологии в последние годы находят применение программам радикальной лучевой терапии с использованием различных химических модифицирующих агентов [Иванкова В.С. и др., 2002; Киселева Е.С., 1989].

При реализации совместного воздействия ионизирующих излучений и противоопухолевых лекарственных соединений за счет суммации эффекта каждого из компонентов создаются условия для более выраженной регрессии опухоли за счет перераспределения фракций оксигенированных и гипоксических клеток и изменения процессов репарации, что способствует повышению радиочувствительности опухолевых клеток [Бохман Я.В., 1989; Вишневская Е.Е., Наливайко Т.Н., 1975; Вишневская Е.Е., 1989]. С точки зрения усиления противоопухолевого эффекта перспективным является привлечение к терапевтическому процессу средств химической модификации, из которых часто применяют препарат 5-фторурацил. Одна из проблем, с которой сталкивается каждый лучевой терапевт – это необходимость ежедневного введения радиомодификатора, особенно амбулаторным больным. А такие преимущества, как менее выраженная иммунодепрессия, в меньшей степени проявление угнетения костного мозга и возможность перехода на поддерживающий и профилактический режимы обуславливают более широкое применение Фторафура.

В исследованиях Григоренко С.В. и др. (2012) проведён сравнительный анализ результатов лечения больных распространными формами рака шей-

ки матки II–III стадий с преобладанием инфильтративно-язвенных и смешанных форм роста опухоли выявил более высокую эффективность метода сочетанной лучевой терапии в условиях применения Фторафура. Результаты непосредственных и отдаленных наблюдений показали, что лучевые реакции и осложнения в основной группе существенно не превышали данных контрольной. Все это позволяет рассматривать эту схему модификации достаточно эффективной как с точки зрения излечения распространенных опухолевых процессов, так и в отношении минимизации риска лучевых реакций и осложнений, а в целом – обеспечения качества жизни больных [Григоренко С.В. и др., 2012].

Озон-кислородная смесь в качестве радиомодификатора. Прогноз заболевания в значительной мере определяется распространённостью опухолевого процесса. У больных РШМ I стадии показатель 5-летней выживаемости составляет 78–99%, но только 43–68% больных II–III стадии переживают 5-летний срок. К сожалению, у значительной части пациенток раком шейки матки диагностируют уже на поздних стадиях [Чиссов В.И. и др., 2012.].

Лучевая терапия (ЛТ) служит основным методом лечения больных РШМ. Большинство пациенток с РШМ подвергают ЛТ, причём в 75% случаев она бывает самостоятельным, а порой и единственным методом лечения [Бохман Я.В., 2002; Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2008; Gaffhey D.K. et al., 2007]. Приведённые результаты за последние 25 лет свидетельствовали о том, что ЛТ – не только эффективный, но и перспективный метод лечения РШМ. Однако 30–40% больных умирали в ближайшие годы после завершения ЛТ, в большинстве случаев от прогрессирования основного заболевания. В первые годы после лечения в зоне облучения рецидивы возникали у 10–40% пациенток, а у 35% больных обнаруживали отдалённые метастазы [Бохман Я.В., 2002; Stehman F.B. et al., 2003]. По этой причине сама ситуация продиктовала необходимость смены традиционных подходов ЛТ при РШМ.

Одним из перспективных направлений повышения эффективности ЛТ стало использование радиомодифицирующих агентов, позволяющих избирательно усилить повреждение опухоли и одновременно снизить радиопоражаемость окружающих здоровых тканей [Добродеев А.Ю. и др., 2006; Ярмоненко С.П., Вайсон А.А., 2004].

В качестве радиомодифицирующих агентов в клинической онкогинекологии активно использовали электроакцепторные соединения (метронидазол), ингибиторы постлучевой репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (8-хлоркофеин, 8-бромкофеин), ги-пербарическую оксигенацию, искусственную гипергликемию, локальную гипертермию и химиотерапию [Вагнер О.Е., 1999; Дарьялова С.Л. и др., 1999; Крутилина Н.И., 2008; Максимов С.Я. и др.,

2008; Azria D. et al., 2004; Blackstock A.W. et al., 1999]. Применение радиомодификаторов позволило увеличить безрецидивный период у больных РШМ, продолжительность жизни и снизить количество постлучевых осложнений [Максимов С.Я. и др., 2008; Kob D. et al., 1991].

Однако тяжелые побочные эффекты радиомодификаторов (электроно-акцепторных соединений, химиотерапевтических препаратов); техническая сложность проведения радиомодификации и невозможность определения кислородного статуса опухоли в процессе вдыхания кислорода (гипербарическая оксигенация); топографо-анатомические ограничения и небезопасность самого метода (локальная гипертермия, искусственная гипергликемия) лишили применение радиомодифицирующих агентов в комплексной терапии местнораспространённого РШМ [Ярмоненко С.П., Вайсон А.А., 2004; Blackstock A.W. et al., 1999].

В исследовании Панова А.В. и др. (2012) принимали участие 53 больных плоскоклеточным раком шейки матки IIb стадии. Всем пациенткам в предоперационном периоде проводили комбинацию сочетанной лучевой терапии (дистанционная + внутривенная) и внутривенного введения цисплатина с последующей операцией Вергтгейма. На этапе предоперационной химиолучевой терапии 31 больной (основная группа) из 53 выполняли трансректальную инсуффляцию озон-кислородной смеси в качестве радиомодификатора. При этом была использована оригинальная методика и аппаратно-программная реализация пульсоксиметрической оценки насыщения опухоли кислородом. Контрольную группу составили 22 (41,5%) пациентки, которым проводили предоперационную химиолучевую терапию без применения озон-кислородной смеси. Все осложнения носили транзиторный характер и хорошо поддавались симптоматическому лечению. Однако была отмечена тенденция к их снижению в основной группе больных. Проявлений III и IV степени токсичности не было. Предложенная схема предоперационной химиолучевой терапии местно-распространённого рака шейки матки IIb стадии в условиях радиомодификации озон-кислородной смесью характеризовалась высокими показателями лечебного патоморфоза IV степени опухолевой ткани, достигающего 44,8%. Применение ректальной инсуффляции озон-кислородной смеси позволило снизить абсолютное количество постлучевых и химиотерапевтических осложнений, однако авторы считают, что для достоверной оценки эффективности предложенного метода радиомодификации необходимы большее количество клинических примеров и более длительный срок наблюдения [Панов А.В. и др., 2012].

Осложнения лучевой терапии при раке шейки матки

В лечении инвазивных форм рака шейки матки в настоящее время используются хирургический, лучевой и комбинированный методы лечения. Объемом хирургического вмешательства в классическом варианте является радикальная гистерэктомия, которая исключает сохранение овариальной функции вследствие хирургического удаления яичников. Причиной прекращения функциональной активности гонад является не только овариэктомия, существенное повреждающее воздействие на яичники оказывает также и лучевая терапия [Lushbaugh C.C. 1976, Larsen E.C. 2004].

При изучении влияния ионизирующей радиации на овариальную функцию, были определены факторы, обуславливающие риск необратимых изменений в яичниках – доза радиационного воздействия и возраст пациентки. Так, доза излучения менее 1,5 Гр, по данным ряда исследований, считается абсолютно «безобидной» для гонад. При дозе от 1,5 до 8 Гр вероятность наступления менопаузы зависит от возраста пациентки. Суммарная очаговая доза, равная 8 Гр и выше, приводит к перманентному прекращению овариальной функции [Wallace W.H. 2005].

В результате, у подавляющего большинства пациенток развивается постовариэктомический синдром, который помимо необратимой утраты репродуктивной функции сопровождается сложными реакциями нейроэндокринной системы. Дефицит половых стероидов, прежде всего эстрогенов, вызывает возникновение системных изменений в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза. Развитие данного синдрома различной степени выраженности отмечено у 60–80% пациенток, при этом почти у 60% больных наблюдается тяжелое течение заболевания, у каждой четвертой женщины (26%) его проявления носят умеренный характер и лишь в 14% случаев имеет место легкое течение [Каменецкая Г.Я., 2001г.]

Таким образом, прекращение овариальной функции в результате стандартных методов лечения инвазивного рака шейки матки приводит к существенному ухудшению качества жизни пациенток и удлинению сроков реабилитации.

Обзор опубликованных результатов ряда исследований показал, что средняя частота метастазирования рака шейки матки в яичники составила всего 0,5% при плоскоклеточной форме рака и 1,4% при аденокарциноме [Сухин В.П. 2008г.].

Как известно, около 80% злокачественных новообразований шейки матки имеют гистотип плоскоклеточного рака. Достаточно низкая частота метастазирования данной морфологической формы опухоли шейки матки в яичники

явилась предпосылкой для изучения возможности сохранения овариальной функции у молодых пациенток с начальными формами рака шейки матки. Различными исследователями были разработаны различные методики транспозиции яичников, суть которых заключается в отсечении яичников от матки с последующим перемещением их в верхний этаж брюшной полости с целью выведения из поля облучения при последующей радиотерапии. Указанный объем хирургического вмешательства осуществляется как этап радикальной гистерэктомии и применяется повсеместно во многих онкологических клиниках при лечении инвазивного первично-резектабельного рака шейки матки у молодых женщин. По результатам многочисленных исследований доказана эффективность и безопасность вышеописанной методики [Вознесенский В.И., 1995; Новикова Е.Г., Кадиева Э.А., 1993].

Вопрос о сохранении овариальной функции у молодых пациенток с нерезектабельным опухолевым процессом, которым на первом этапе показано проведение химиолучевого лечения, недостаточно изучен. Выполнение транспозиции яичников из стандартного лапаротомного доступа у данной группы больных нецелесообразно, ввиду относительно высокой травматичности оперативного вмешательства, и, как следствие, задержки сроков начала специального лечения.

Местные лучевые повреждения. Лучевые повреждения – это патологические изменения в организме, органах и тканях, развивающиеся в результате воздействия ионизирующего излучения [Холин В.В., 1979; Ярмоненко С.П., 1988; GordonSteelG., 1993].

Лучевая терапия злокачественных опухолей часто осложняется развитием лучевых реакций и повреждений здоровых тканей и органов. При этом если в период применения рентгенотерапии развивались преимущественно лучевые повреждения кожи и подлежащих мягких тканей, то по мере внедрения мегавольтной лучевой терапии, стали все чаще появляться поздние лучевые повреждения внутренних органов (легких, кишечника, мочевого пузыря, нарушение кроволимфообращения и т.п.). До сегодняшнего дня лечение и профилактика лучевых реакций и повреждений у онкологических больных представляет собой серьезные медицинскую и социальную проблемы. Это касается, в том числе и гинекологического рака, что обусловлено сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости, в частности, первичным раком шейки матки, характеризующимся высокой частотой рецидивов и неизлечимости, ведущих, в конечном итоге, к летальному исходу даже после проведения специального лечения [Павлов А.С., Костромина К.Н., 1983; PourquierH. et al., 1990].

В то же время необходимо подчеркнуть тот факт, что лучевая терапия при лечении рака шейки матки занимает приоритетное место как в России, так и

за рубежом. При этом на сегодняшний день, несмотря на эволюционное развитие методов лечения и общее улучшение их результатов, рецидивы рака шейки матки, в общем, встречаются достаточно часто (32–45%), причем местные рецидивы в области шейки матки и влагалища – в 3,4–12,8%, рецидивы в параметральной клетчатке – в 5,3%, а отдаленные метастазы в лимфатических узлах и других органах – в 7,4% [Козаченко В.П., 2005; Крикунова Л.И., 2002; Павлов А.С., Костромина К.Н., 1983]. Вместе с тем проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, однако в то же время лучевые повреждения тканей и органов малого таза лимитируют возможности увеличения результирующих очаговых доз [Жаринов Г.М., 1993]. Общепринято, что при первичном лечении рака шейки матки чередование дистанционного и внутриполостного компонентов является обязательным условием, так как за время воздействия только на саму опухоль внутриполостным методом, может одновременно наблюдаться значительный рост метастазов. И наоборот, при лучевом воздействии только на параметрии дистанционным методом возможен активный рост первичной опухоли, что, в конечном итоге, является еще одной важной причиной рецидивирования и метастазирования рака шейки матки [Козаченко В.П., 2005].

Несомненно, что улучшение качества жизни больных, излеченных от злокачественных опухолей с помощью лучевой терапии, в том числе и рака органов женской половой сферы, может быть получено при совершенствовании методов дистанционного и контактного облучения с использованием высокоэнергетического излучения, создании новых систем топометрической подготовки и контроля за воспроизведением сеансов облучения, применении технологий конформной лучевой терапии с учетом индивидуальных особенностей опухолевого процесса и анатомии больного на основе данных, полученных с использованием современной диагностической аппаратуры. При этом, помимо современных высокоэнергетичных медицинских ускорителей электронов, при лучевой терапии рака шейки матки большая роль принадлежит внутриполостному облучению с применением современных аппаратов с различными конструктивными особенностями, позволяющими в условиях полной радиационной безопасности медицинского персонала и больных, использовать радионуклиды с различной мощностью дозы, таких как цезий, иридий, кобальт, калифорний, способных за предельно короткое время подводить оптимальные дозы к ограниченному объему тканей. Таким образом, наличие в клинической практике радиотерапевтической аппаратуры с источниками различной мощности дозы позволяет выработать тактику по их дифференциальному использованию при лечении больных раком шейки

матки в зависимости от распространенности опухолевого процесса в плане снижения частоты реакций и осложнений. На сегодняшний день именно ее применение позволяет использовать различные типы эндостатов с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациентки, а также дает возможность программирования сеанса лечения на планирующей компьютерной системе с построением графика дозных полей, что, в конечном итоге, обеспечивает равномерное облучение первичной опухоли шейки матки и вызывает меньшую реакцию со стороны окружающих нормальных тканей в условиях реализации максимальной суммарной очаговой дозы в первичном очаге. При этом модернизация все шире используемого метода автоматизированного последовательного введения радиоактивных источников (*remote afterloading*) позволила упростить сам метод лечения, сделать внутривлагосное облучение более доступным и главное – более эффективным по непосредственным и отдаленным результатам лечения больных раком шейки матки. Однако, несмотря на реальные достижения научно-технического прогресса при лечении онкологических больных, вопросы профилактики и лечения, в частности, местных постлучевых реакций и повреждений, практически всегда возникающих в ближайшие и/или отдаленные периоды времени после окончания лучевой терапии, остаются весьма актуальными и востребованными в реальной практической деятельности специалистов при лучевой терапии злокачественных новообразований.

В настоящее время для оптимизации условий облучения используются гистограммы доза-объем, расширяющие возможность индивидуального подхода к лучевому лечению больных злокачественными опухолями в плане выбора рациональной технологии облучения и оценки ее эффективности. Именно они позволяют количественно определить равномерность облучения заданного объема тканей и степень лучевой нагрузки на критические органы и ткани.

Необходимо подчеркнуть, что у больных раком шейки матки, излеченных с помощью лучевой терапии в самостоятельном виде или в комбинации ее с другими видами специального лечения, лучевые реакции и осложнения со стороны прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу постлучевой патологии и, в среднем, выявляются у 20-30% пациенток. Так, по данным различных авторов частота, в частности, поздних лучевых осложнений со стороны расположенных вблизи с маткой окружающих органов и тканей составляет, в среднем, от 5 до 10%, доходящих в некоторых наблюдениях до 4550% [Бардычев М.С. и др., 1992; Винокуров В.Л. и др., 1990; Козаченко В.П., 2005; Крикунова Л.И., 2002; Лубенец Э.Н., 1973; Холин В.В., 1979; Холин В.В. и др., 1985; ClarkB.G. et al., 1997; CrentzbergC. et al., 1996; PedersenD. et al., 1994; ShirouzuK. et al., 1994].

Такие весьма значимые различия по этому вопросу, в первую очередь несомненно были связаны с отсутствием единой, общепринятой оценки лучевых повреждений при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований, позволяющей учитывать все формы их проявлений, степень выраженности, клинические и технические возможности раннего определения начала их развития.

Вместе с тем, попытки создания систем для анализа и оценки лучевых реакций и повреждений при лечении онкологических больных способствовали появлению в свое время целого ряда как отечественных, так и международных классификаций по этому вопросу, каждая из которых, несомненно, обладала как вполне определенными достоинствами, так и недостатками [Sismondi P. et al., 1989]. При этом большой процент постлучевых осложнений приводят именно те авторы, которые учитывали все местные последствия проведения лучевой терапии, вплоть до быстро проходящих лучевых реакций со стороны местных органов и тканей, не вызывающих в последующем какого-либо значительного ухудшения качества жизни больных.

Так, французские и итальянские исследователи до 1995 г. в принципе не разделяли постлучевые реакции и осложнения на ранние и поздние, в то время как ученые остальных европейских стран в этом вопросе придерживались той точки зрения, что о последствиях проведения лучевой терапии можно судить только на основании ретроспективного анализа полученных данных с учетом весьма точной оценки возникших постлучевых изменений (в процентах, квадратных сантиметрах и т. д.).

Касаясь непосредственно вопроса о лучевых повреждениях со стороны прямой кишки следует отметить, что еще в конце 30-х годов прошлого столетия, Bacon на основании данных ректоскопии создал классификацию лучевого ректита, в которой выделил три основные стадии его проявления: гиперемия, язва и стриктура [Bacon H.E., 1937].

В последующем, Sherman предложил другую классификацию, в которой на основании ректоскопических проявлений выделялись четыре степени лучевых повреждений со стороны прямой кишки [Sherman L.E., 1953]:

1. Локальная эритема и телеангиэкзазии, рыхлость слизистой оболочки.
2. Язвы, с сероватым трудно отделяемым струпом, на фоне гиперемированной и отечной слизистой оболочки.
3. Стриктура на фоне ректита и изъязвления слизистой оболочки.
4. Стриктура на фоне язвенного ректита с формированием ректовагинального свища или кишечной перфорации.

В 70-х годах прошлого века в РНЦРХТ (ЦНИРРИ) была разработана и использовалась в клинической деятельности онкологических учреждений,

практически до конца 90-х годов, отечественная четырехуровневая классификация оценки степени тяжести поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки [Габелов А.А. и др., 1978; Лубенец Э.Н., 1973].

В дальнейшем, там же в 1984 году Г.М. Жаринов и А. А. Габелов [Холин В.В. и др., 1985] разработали систему прогнозирования постлучевых осложнений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки, которая была, в последующем, усовершенствована сотрудниками того же Центра в 2000 году [Г.М. Жаринов, В.Л. Винокуров, Г.В. Заикин, А.В. Зорин]. При этом с целью определения риска развития постлучевых осложнений ими был предложен количественный критерий его оценки, позволяющий, с достаточно высокой степенью надежности, в зависимости от получаемых данных, корректировать план лучевой терапии в процессе проведения облучения и осуществлять своевременные профилактические мероприятия, предупреждающие их возможное развитие.

Вместе с тем, в настоящее время в клинической практике основой для оценки последствий проведения лучевой терапии онкологическим больным является усовершенствованная на сегодняшний день классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака [RTOG/EORTC, 1995], дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов. Необходимо отметить, что данная классификация учитывает как ранние, так и поздние местные постлучевые последствия проведенного облучения. При этом к ранним относятся лучевые повреждения, появляющиеся в процессе проведения лучевой терапии или развившиеся в ближайшие 100 дней после ее окончания, а поздними – считаются осложнения, различной степени тяжести, возникающие после лучевой терапии и выявленные уже после этого срока наблюдения.

Общеизвестно, что риск лучевых реакций и осложнений закономерно возрастает по мере увеличения суммарной очаговой дозы. Помимо прочего, и мощность дозы ионизирующего излучения также связывается прямой зависимостью с вероятностью возникновения поздних лучевых осложнений, а увеличение объемов облучаемых тканей клинически всегда сопровождается повышением частоты их развития, в частности, при раке шейки матки, – со стороны смежных с органом окружающих тканей (прямая кишка, мочевой пузырь) [Жаринов Г.М., 1993; Холин В.В., 1979; Ярмоненко С.П., 1988; Clark B.G. et al., 1997; Roeske J.C. et al., 1997; Strockbine M.E. et al., 1970].

Так, например, при раке шейки матки применение при дистанционной лучевой терапии 2-х открытых встречно-направленных полей облучения не-

изменно способствует существенному возрастанию частоты лучевых осложнений, в том числе, и со стороны прямой кишки, по сравнению с методиками облучения, предусматривающими использование 4-6-ти полей облучения, которые способствуют, в определенной мере, экранированию ее от дополнительного лучевого воздействия [Столяров И.В., Винокуров В.Л., 2002].

Кроме того, несомненным фактором для снижения риска развития поздних лучевых осложнений прямой кишки является режим фракционирования дозы облучения. Например, при банальном повышении разовой очаговой дозы увеличивается и риск развития лучевых осложнений, в то время как, например, дневное ее дробление или применение расщепленных курсов лучевой терапии способствует заметному снижению числа и степени выраженности возникающих в ряде клинических ситуаций поздних лучевых осложнений [Жолкивер К.И., 1986].

Причиной возникновения лучевых осложнений различной степени тяжести могут также являться сопутствующие заболевания, прежде всего органов, входящих в зону облучения и индивидуальная радиочувствительность тканей у конкретной пациентки.

По клиническим проявлениям лучевые осложнения прямой кишки подразделяются на легкие (катаральные, эрозивные) и тяжелые (язвенные и свищевые). Диагностика их обычно не вызывает затруднений, особенно у больных, которым ранее проводилась лучевая терапия по поводу злокачественных новообразований органов таза.

Следует также помнить и о том, что реакция со стороны прямой кишки на лучевое лечение рака шейки матки в виде реактивного ректита наблюдается очень часто, может протекать незаметно для больной и после лечения основного заболевания подвергаться самостоятельному обратному развитию [Bacon H.E., 1937; Hovdenak N. et al., 2000; Perez C.A. et al., 1984; Sherman L.E., 1953; Yeoh E. et al., 1996]. Поздние или вторичные осложнения лучевого поражения включают стриктуры и язвы, которые появляются, в основном, вследствие повреждения мелких кровеносных сосудов.

В то же время, во время проведения лучевой терапии могут возникать такие острые преходящие симптомы, как боли в животе, тенезмы и диарея, которые обычно стихают после окончания курса лечения и, в последующем, при ректоскопии определяются лишь минимальные признаки атрофии слизистой прямой кишки.

При диагностике лучевого ректита необходимо дифференцировать его, в первую очередь, с неспецифическим язвенным колитом, особенно у больных, имеющих в анамнезе некорректные сведения о проведенной лучевой терапии. При лучевом ректите патологические изменения слизистой оболочки представляются локализованными или, по крайней мере, более интенсивно

выраженными поражениями на передней стенке прямой кишки, в то время как при неспецифическом язвенном колите более характерна симметричность поражения [ReichelderferM., MorrisseyJ.F., 1980].

Необходимо подчеркнуть тот факт, что индивидуальная чувствительность к радиационному воздействию у различных людей значительно отличается, поэтому на основании только лишь анамнестических, в том числе и документальных данных, подтверждающих проведение лучевой терапии, в том числе и по поводу рака шейки матки, нельзя окончательно с полной уверенностью утверждать, что то, или иное заболевание прямой кишки развилось исключительно вследствие воздействия ионизирующего излучения. В этой ситуации эндоскопическое исследование представляет собой один из наиболее достоверных методов, подтверждающих наличие лучевого ректита, особенно при минимальных признаках поражения [ReichelderferM., MorrisseyJ.F., 1980; SwaroopV.S., GostoutC.J., 1998], тогда как с помощью ирригоскопии можно установить лишь локализацию очага поражения, но не природу его происхождения.

При этом острая стадия лучевого ректита характеризуется наличием гиперемии, рыхлости и отёчности слизистой оболочки с телеангиэкзазиями, которые, как правило, наиболее отчётливо выражены на передней стенке прямой кишки. В то же время, в стадии регрессии лучевого ректита обнаруживается лишь атрофия слизистой оболочки, подобная таковой при колитах иной этиологии.

При морфологическом исследовании в начальной стадии лучевого поражения стенок прямой кишки имеются явления лучевого эпителиита с реактивными воспалительно-некротическими изменениями в глублежащих тканях, с явлениями отека и набухания.

При легкой степени ректита происходит слущивание, а затем восстановление клеток эндотелия [GelfandM.D. et al., 1968; HovdenakN. et al., 2000; SedgwickD.M., FergusonA., 1994].

При более тяжелой степени поражения некротизируются и отторгаются небольшие секвестры слизистой оболочки. Остаются отдельные участки, лишенные эпителия, располагающиеся на инфильтрированных глублежащих тканях [RichterK.K. et al., 1997; ZimmernannF.B., FeldmannJ.J., 1998].

Необходимо подчеркнуть, что отсутствие жалоб еще не свидетельствует и об отсутствии лучевого ректита. В легкой степени его проявления могут протекать столь незаметно, что больные, особенно не очень внимательные к себе, их просто не замечают.

Иногда лишь путем подробных расспросов удается выяснить, что у них были некоторые признаки ректита в виде учащенного жидкого стула с примесью слизи, а иногда и крови, на которые они просто не обращали внимания.

Следует помнить о том, что хронический ректит, выявляемый после лучевой терапии в ряде случаев осложняется, переходя в одну из его самых неблагоприятных и довольно трудно поддающихся лечению форм своего развития – геморрагический ректит [Guilherme C. et al., 2003].

При этом, несмотря на весьма большое количество критически проводимых исследований по консервативному лечению геморрагического ректита [GulY.A. et al., 2002; HovdenakN. et al., 2000; KochharR. et al., 1999], именно проспективные рандомизированные исследования по этой проблеме до настоящего времени по-прежнему отсутствуют, в связи с чем нет общепринятого мнения о положительном решении данной проблемы, а неэффективное лечение и постоянная угроза профузного кровотечения в данной клинической ситуации заканчивается иногда экстирпацией прямой кишки с формированием колостомы, что, в конечном итоге, приводит к еще большей инвалидизации больных.

Следует обратить внимание и на то, что после более или менее длительного светлого промежутка, в течение которого пациентка считалась выздоровевшей и работоспособной и, особенно если не проводилась профилактическая терапия, наступает поздний рецидив ректита с прогрессирующим течением в виде образования, как правило, единичной язвы на передней стенке прямой кишки и формированием стеноза ее просвета. При этом так как уже имеется дефект слизистой оболочки, при пальпаторном и визуальном исследовании определяются несколько приподнятые, гладкие, плотные края язвы, болезненной и легко кровоточащей при дотрагивании, которая не имеет валика или лопастеобразных разрастаний, как это бывает при раковой опухоли и располагается обычно на уровне шейки матки. В последующем, дно лучевой язвы в виде конуса или кратера углубляется в ткани.

При морфологическом исследовании этой клинической ситуации отмечается сегментарный склероз с вторичной эктазией и утратой капилляров наиболее отчетливо выраженных в мелких артериях и артериолах подслизистого слоя. В результате нарушения кровоснабжения развивается атрофия слизистой оболочки и реактивный фиброз. Истинные диагностические критерии включают в себя также гиалиноз соединительной ткани (в виде «глаза совы»), телеангиэкзазии и гиалиновую дегенерацию сосудистой стенки. Основание язвы состоит из бедной сосудами соединительной ткани, которая имеет специфический вид вследствие гиалинового перерождения. Характерна также как бы пенящаяся грануляционная ткань с краевыми полиповидными разрастаниями. При этом фибробlastы имеют крупные ядра причудливой формы. Надо сказать, что ректальные язвы могут быть довольно обширными и проникать на всю толщу ректовагинальной перегородки [ToddJ.F., 1938].

Следует отметить тот факт, что этот процесс, как правило, протекает очень медленно, но, в конечном итоге, может привести к перфорации ректовагинальной перегородки с формированием калового свища через который кишечное содержимое частично, а нередко и полностью выделяется через влагалище. При этом сразу же после перфорации обостряется картина вульвовагинита, нарастают явления ректита, значительно повышается температура тела больной, а постоянное вытекание из влагалища кишечного содержимого и гнойно-гнилостного отделяемого вызывает раздражение покровов промежности и внутренней поверхности бедер.

При положительном исходе под влиянием проводимого лечения, явления воспаления стихают и язва принимает хроническое течение. Дно ее медленно эпителилизируется со стороны влагалища и прямой кишки, а подлежащие ткани подвергаются рубцеванию. В конечном итоге, образуется стойкий, губовидный, ректовагинальный свищ, который открывается обычно в глубине заднего свода или на задней стенке влагалища.

Вместе с тем, далеко не всегда язвенный ректит заканчивается перфорацией и под влиянием специального терапевтического лечения, а иногда и самостоятельно подвергается обратному развитию. При этом ткани стенок прямой кишки, главным образом ректовагинальной перегородки, подвергаются рубцеванию и сморщиванию.

В то же время, постлучевые осложнения после, так называемого, светлого промежутка могут проявляться через много месяцев и даже лет после лечения и характеризоваться в виде ректита, который начинался в процессе лучевого лечения и, несмотря на проводимую терапию, не подвергался обратному развитию.

Хотелось также отметить и тот факт, что необходимо всегда помнить и о возможности развития у больных раком шейки матки, пролеченных с помощью лучевой терапии, радиационно-индукционного рака прямой кишки. Как правило, он выявляется у больных получивших суммарную очаговую дозу облучения на область малого таза более 65 Гр через 10 – 30 лет (в среднем, через 20 лет) после окончания лучевой терапии, диагностируется уже в запущенной стадии заболевания и имеет весьма неблагоприятный прогноз [Pettersson F. et al., 1985; Shirouzu K. et al., 1994; Smith, J.C., 1962].

Лечение поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки представляет собой весьма сложную задачу. При их наличии предусматривается применение антибиотиков широкого спектра антимикробного действия, общеукрепляющей терапии, анальгезирующих препаратов, местно – лечебных микроклизм, а при формировании свищевого хода – хирургическое лечение вплоть до наложения противоестественного заднепроходного отверстия.

Несомненно важным элементом профилактики развития как ранних, так и поздних лучевых осложнений прямой кишки является адекватная коррекция общесоматического статуса больных до начала лучевой терапии и назначение щадящей диеты, лечебных микроклизм, а, по показаниям, различных медикаментозных средств, в том числе регулирующих и функцию кишечника. Эти мероприятия необходимо проводить также во время облучения и в ближайшее время после его окончания [Винокуров В.Л. и др., 1990]. При этом, например, при геморрагическом ректите весьма эффективными средствами терапевтического воздействия [GulY.A. et al., 2002; SwaroopV.S., GostoutC.J., 1998] являются, в частности, аргоноплазменная коагуляция, а также уже давно общеизвестное безопасное и простое в исполнении интракректальное применение 4% раствора формалина [Бен-Суссан Е. и др., 2004; ChautemsR.C. et al., 2003; GuilhermeC. et al., 2003; SaclaridesT.J. et al., 1996; SilvaR.A. et al., 1999; Tsujinaka C., 2005].

При лечении поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки, помимо медикаментозного сопровождения [Бардычев М.С. и др., 1992; Габелов А.А. и др., 1978; Лубенец Э.Н., 1973; Столяров И.В., Винокуров В.Л., 2002; KochharR. et al., 1999; SwaroopV.S., GostoutC.J., 1998; Young-FadokT.M., 2002; ZimmermannF.B., FeldmannJ.J., 1998], гипербарической оксигенации [WartenD.C. et al., 1997], в последнее время используется положительное иммуномодулирующее действие и соответствующее влияние на тканевую микроциркуляцию низкоинтенсивного лазерного излучения. Именно его применение приводит к сокращению сроков достижения положительного эффекта, снижению частоты повторных обострений, а также к увеличению продолжительности между началом ремиссии и обострением лучевых повреждений, а системная лазеротерапия, включающая воздействие на основные зоны костно-мозгового кроветворения, приводит к еще более выраженным положительным эффектам [Столяров И.В., Винокуров В.Л., 2002].

Гипертермия и лучевая терапия

На сегодняшний день лучевая терапия и хирургические методы лечения местнораспространенных форм рака шейки матки исчерпали свои возможности при лечении местнораспространенных опухолей шейки матки. Использование повышенных доз облучения при проведении лучевой терапии приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения. В связи с этим интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения рака шейки матки и его сочетания с лучевой терапией, хирургическим лечением, терморадиотерапией.

В современной клинической онкологии утверждается тенденция комплексного использования широкого арсенала физических методов воздействия на всех этапах радикального и паллиативного лечения онкологических больных с целью повышения его эффективности. В качестве модификаторов, избирательно усиливающих чувствительность опухолевых клеток к лекарственной и лучевой терапии используются локальная и общая гипертермия. Наиболее реальным и перспективным является гипертермический метод. Он получает все более широкое распространение, причем активно производится поиск оптимальных методик химио-, радио- и термосенсибилизации злокачественных опухолей [С.З. Фрадкин, 1995; В.И. Чиссов, 1999; С.З. Фрадкин, А.С. Мавричев 2000]. В настоящее время идет период углубленного изучения гипертермии применительно к онкологии и использовании ее в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований. Гипертермическая онкология определяется как относительно новое, бурно развивающееся течение в лечении злокачественных новообразований, связанное с применением высокой температуры 42-47С при локальном воздействии для повышения эффективности комбинированной или комплексной терапии онкологических больных.

Принципиальной основой для включения искусственной гипертермии в программу многокомпонентного лечения онкологических больных является использование морфофункциональных особенностей опухоли, отличающих последние от гомологичных нормальных тканей по ряду весьма важных и взаимосвязанных физиологических параметров: несостоятельность кровоснабжения, особенности микроциркуляции, степени оксигенации, уровнем рН [СП. Ярмоненко 1987].

В результате строго дозированных режимов гипертермии создается возможность управления указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей, при этом расширяется терапевтический интервал, и, в конечном счете, реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям. Гипоксические клетки являются более термочувствительными, благодаря чему при сочетанном применении гипертермии и ионизирующих излучений (терморадиотерапии) и лекарственных препаратов (термохимиотерапии) наблюдается существенное (2 раза и более) увеличение частоты полной и частичной (более 50%) регрессии опухоли.

Преобладающей гистологической формой рака шейки матки является плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – 68-75%, а диагностически неблагоприятный подтип плоскоклеточного рака – низкодифференцированный рак – 27,5% случаев. Эти опухоли традиционно считаются

ся высоко радиочувствительными [И.В.Поддубная, 2009; Павлов А.С. и др., 2001; Stehman F.B. et al., 1997; VanLimbergen, 2009]. Стадирование рака шейки матки является основным фактором в выборе метода лечения и осуществляется сегодня в рамках принятых классификаций (FIGO и TNM, 2006г.). Поскольку многие пациентки лечатся лучевым методом и не подвергаются операции, у всех больных раком шейки матки проводится клиническое стадирование. При оценке стадий используют физикальный осмотр, методы визуализации и морфологическое изучение ткани, полученной при биопсии шейки матки (в том числе конической). Изучение состояния регионарных лимфатических узлов влияет на выбор программы лечения и является прогностическим фактором, влияющим на результаты лечения (3-5-10летняя общая и безрецидивная выживаемость).

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметральные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные); общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные (N).

Поражение других лимфатических узлов, таких как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы (M).

Лимфатический путь распространения опухоли, как правило, происходит последовательно: первыми поражаются регионарные парацервикальные и параметральные лимфатические узлы, а затем внутренние и наружные подвздошные лимфатические узлы. Далее возможно распространение на общие подвздошные узлы, парааортальные узлы, и в конечном итоге надключичные узлы через грудной проток. Метастазирование в аортальные лимфатические узлы без вовлечения тазовых лимфатических узлов нехарактерно. Органами метастазирования при гематогенном пути распространения опухоли являются легкие, кости и печень [Бохман Я.В., 2002].

«Местнораспространенным раком шейки матки» считают опухолевый процесс с «выходом» опухоли за пределы матки, что является противопоказанием к плановому хирургическому вмешательству [Костромина К.Н., 2001; Крикунова Л.И., 1999].

Размер первичной опухоли 4 см в наибольшем измерении является критической величиной и имеет важное прогностическое значение. При размере опухоли до 4 см («малая опухоль»), регионарные метастазы наблюдались у 6,2% больных, а при размерах опухоли более 4 см («большая опухоль») – в 35,8% случаев. Уже при T1b стадии РШМ и размерах первичной опухоли, превышающих 4 см, цитологическое исследование смызов с брюшины в 8% случаев выявило наличие клеток опухоли при отсутствии клинической симптоматики [Benedetti-Panici P. et al., 2002].

Кузнецов В.В. с соавт. (2005г.) показали, что при РШМ I_b стадии с размерами первичной опухоли менее 2,0 см 5-летняя выживаемость составляет 90%, а при размерах опухоли 2,0 – 4,0 см – только 40% [Кузнецов В.В. и др., 2005].

Таким образом, местнораспространенным процессом можно считать рак шейки матки «со стадированием» более I_b.

Критическим для эффективного хирургического лечения на первом этапе терапии РШМ признан объем опухоли 13–15 см³ [Габелов А.А., Жаринов Г.М., 1981; Kamelle S.A. et al., 2004]. По данным Г.М. Жаринова и А.А. Габелова (1981), при плоскоклеточном раке шейки матки и объеме поражения более 15 см³ результаты 5-летней выживаемости для всех стадий в целом составляют менее 60%; при объеме опухоли до 10 см³ – более 85%. При раке шейки матки T_{2a}-T_{3a} стадиях распространения и железистой форме даже при размерах первичной опухоли менее 4 см, 5-летняя выживаемость больных снижается до 69,6%, а при равных или размерах более 4,0 см – не превышает 38,4% [Габелов А.А., Жаринов Г.М., 1981]. Для радикальной сочетанной лучевой терапии критическим для эффективного лечения объемом опухоли признан объем 30 см³ [Бохман Я.В., 2002; Лебедев А.И. и др., 2002; Мкртян Л.С., 2001; Никитина Т.П., 1999; Павлов А.С., Костромина К.Н., 2001; Разумова Е.Л., 2000; Румянцева Ю.Я., 2007; Титова В.А. и др., 2000; Harima Y. et al., 2001; Song C.W. et al., 2001; Tanaka Y., Harima Y., 2000].

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) используется при всех стадиях рака шейки матки, но наибольшее применение она имеет при II_b и III стадиях [Бохман Я.В., 2002; В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова, 2000; Кузнецов В.В. и др., 2005; Марьина Л.А. и др., 2000; Титова В.А. и др., 2006; Титова В.А. и др., 2000]. Как самостоятельный метод радикального лечения СЛТ используется в 67% случаев. Основным принципом реализации СЛТ является сочетание дистанционного облучения тазовых лимфатических узлов и первичного очага опухоли, и внутривенное лучевое воздействие, направленное непосредственно на первичный опухолевый очаг [Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводится на различных типах гамма-терапевтических установок, линейных ускорителях электронов [Кандакова Е.Ю., 2001; Киселева М.В., Крикунова Л.И., 2000; Лебедев А.И. и др., 2002; Титова В.А. и др., 2006; Фролова Е.Л. и др., 2000].

В зависимости от мощности дозы автоматизированная внутривенное гамматерапия классифицируется как среднемощностная (MDR) – 15–20 сГр/мин и высокомощностная (HDR) – более 200 сГр/мин (ВОЗ, 2000) [Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000; Титова В.А. и др., 2000, 2006].

В ДЛТ используются различные режимы фракционирования дозы. Классическим фракционированием считается облучение в разовой очаговой дозе

(РОД) 2Гр в режиме облучения 1раз в сутки 5дней в неделю [Бохман Я.В., 2002; Горбунова В.В., 2002; В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова, 2000; Кандакова Е.Ю., 2001; Киселева М.В., Крикунова Л.И., 2000; Кузнецов В.В. и др., 2005; Титова В.А. и др., 2000, 2006; Фролова Е.Л. и др., 2000].

Внутриполостное облучение в настоящее время осуществляется на аппаратах с дистанционным введением источников излучения в специальные эндостаты с использованием технологии remote-afterloading. Наиболее часто для проведения внутриполостной гамма-терапии (ВПГТ) используются аппараты «Агат-ВУ», «Микроселектрон», и др. с изотопами 60Со, 137Сб, 152Сf и др.[Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000; Мкртян Л.С., 2001; Никитина Т.П., 1999; Титова В.А. и др., 2000, 2006. VanLimbergen, 2009].

При ВПГТ расчет разовой и суммарной очаговой дозы (СОД) осуществляется по «манчестерской системе» в точках нормировки А (парацервикальный треугольник) и точках В (латеральные отделы параметриев на уровне внутреннего зева матки), а также в прямой кишке и мочевом пузыре. В зависимости от методики облучения, используемого источника, стадии опухолевого процесса СОД в точках А составляет 60-80Гр, в точках В 50-60Гр [Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000; Титова В.А. и др., 2000; Туркевич В.Г. и др., 2000; Фролова Е.Л. и др., 2000].

Эффективность лучевой терапии больных раком шейки матки связана с уровнем СОД в области первичного опухолевого очага. По мере увеличения уровня поглощенных доз происходит повышение показателей выживаемости больных. Однако по достижении доз свыше 90Гр дальнейшее увеличение их уровня уже не сопровождается улучшением показателей выживаемости больных [Горбунова В.В., 2002; Кандакова Е.Ю., 2001].

Наиболее распространенными вариантами лучевой терапии рака шейки матки являются:

1.Предоперационная внутриполостная гамма-терапия; проводится метракольпостатом РОД 10Гр 1 раз в неделю, СОД 20Гр (по методике Е.Е.Вишневской, 2000) [В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова., 2000].

2.Послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область малого таза осуществляется подвижным или статическим способом через 2 недели после операции в дозе 40-50Гр по 2Гр ежедневно. Размеры полей при 2-польной методике 14-16x16-18см, 4-польной – 5-6x16-18см. Верхняя граница поля соответствует нижнему краю Ь4, нижняя – середине лонного сочленения или 4см книзу от нижнего края опухоли, латеральные -середине головок бедренных костей. При 4-польной методике поля располагают под наклоном к срединной линии тела, причем внутренние границы локализуются на 2,5-3 см латерально от срединной линии тела на уровне цервикаль-

ногого канала и на 1см – на уровне IV поясничного позвонка в соответствии с направлением путей лимфогенного оттока [Бохман Я.В., 2002; Костромина К.Н., 2001; Титова В.А. и др., 2000, 2006].

3. Предоперационная дистанционная лучевая терапия проводится через противолежащие поля РОД 2Гр ежедневно на весь объем таза; 10Гр в неделю; СОД 30-40Гр [Бохман Я.В., 2002; Кузнецов В.В. и др., 2005; Лебедев А.И. и др., 2002; Марьина Л.А. и др., 2000; Никитина Т.П., 1999; Титова В.А. и др., 2006; VanLimbergen, 2009].

4. Адьювантная дистанционная лучевая терапия парааортальной зоны проводится по 2Гр в сутки, 10Гр в неделю до СОД 40-50Гр (от верхних границ подвздошного поля до уровня XII грудного позвонка) при метастазах в лимфоузлы этой группы или с профилактической целью у больных с факторами неблагоприятного прогноза [Титова В.А. и др., 2006; VanLimbergen, 2009].

5. Адьювантное эндovагинальное облучение осуществляется при наличии метастазов во влагалище (на глубину 0,5см), РОД 3 Гр 3 раза в неделю до СОД 60 Гр с учетом доз, подведенных другими всеми способами излучения [Туркевич В.Г. и др., 2000].

6. Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе осуществляется методом чередования дистанционной и внутриполостной гамма-терапии [Кандакова Е.Ю., 2001; Киселева М.В., Крикунова Л.И., 2000; Никитина Т.П., 1999; Туркевич В.Г. и др., 2000; Фролова Е.Л. и др., 2000].

Противопоказаниями к лучевому лечению по радикальной программе являются: осумкованный пиосальпинкс, острый эндометрит, параметрит; острый нефрит, пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и прямой кишки с частыми обострениями и изменениями их слизистой оболочки; атрезия, стеноз влагалища или пороки развития наружных половых органов, не позволяющие провести внутриполостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров [Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000]. На первом этапе проводится дистанционная лучевая терапия на область таза РОД 2Гр, СОД 10-20Гр. Далее присоединяется внутриполостная гамма-терапия на гамма-терапевтических аппаратах по 5Гр 2 раза в неделю до СОД 40-50Гр. В дни, свободные от внутриполостной гамма-терапии, проводится ДЛТ на зоны параметральной клетчатки РОД 2Гр СОД 40-50Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах локальную дозу увеличивают до 55-60Гр. Дистанционное облучение осуществляется статическим или ротационным способом на ЛУЭ тормозным излучением с энергией 6-20МэВ или на гамма-терапевтических аппаратах с ^{60}Co (1,25МэВ). Для равномерного облучения всей анатомической зоны роста

опухоли (первичный очаг, области опухолевых инфильтратов в тканях параметриев и зона регионарного метастазирования) используются два противолежащих поля (надлобковое и крестцовое) размерами от 14П15 -16П18 см. При этом нижние границы полей находятся на середине лонного сочленения или на 4 см ниже нижнего края опухоли во влагалище. Верхние границы локализуются на уровне нижнего края IV поясничного позвонка, латеральные – на уровне середины головок бедренных костей [Горбунова В.В., 2002; Кандакова Е.Ю., 2001; Киселева М.В., Крикунова Л.И., 2000; Никитина Т.П., 1999; Фролова Е.Л. и др., 2000].

При облучении зоны регионарного метастазирования и параметральных отделов тазовой клетчатки зона локализации матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется фигурным блоком 4П8 см либо применяются четыре противолежащих поля размерами 5П16-6П18 см. Последние располагают наклонно к срединной линии тела, причем их внутренние границы локализуют на 2,5-3 см латерально от срединной линии тела на уровне шеечного канала и на 1см – на уровне IV поясничного позвонка. РОД составляет 2Гр. При проведении дистанционного облучения всей анатомической зоны роста опухоли сеансы проводят ежедневно 5 раз в неделю до СОД 10-30Гр в точках А и точках В в зависимости от плана лечения. Дистанционную лучевую терапию на параметральные отделы тазовой клетчатки проводят 3-5 раз в неделю до СОД 50-60Гр в точке В и 25-50Гр в точках А в зависимости от конкретной клинической ситуации с учетом применяемого метода лечения [Титова В.А. и др., 2000, 2006].

Внутриполостную гамма-терапию осуществляют методом автоматизированного последовательного введения эндостатов и источников излучения высокой (^{60}Co , ^{192}Ir) и средней (^{137}Cs) мощности дозы на автоматизированных гамма-терапевтических аппаратах [Костромина К.Н., 2001; Марьина Л.А. и др., 2000; VanLimbergen, 2009]. Используют аппликаторы-метракольпостаты конструкции К.Н.Костроминой или Флетчера и/или аппликатор, состоящий из двух эндостатов: метрастата и кольпостата-кольца [Горбунова В.В., 2002; Костромина К.Н., 2001; Никитина Т.П., 1999].

Больным, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии вышеописанным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли и общего состояния организма, лечение назначается индивидуализированно. СЛТ проводится по расщепленному курсу. На I этапе – дистанционная лучевая терапия всей анатомической зоны роста опухоли РОД 2Гр до СОД 30Гр. После 2-3 недельного перерыва продолжается II этап сочетанной лучевой терапии: внутриполостная гамма-терапия РОД 5Гр 2-3 раза в неделю до СОД 30-40Гр. Дистанционная лучевая терапия проводится в дни, свободные от внутриполостной гамма-терапии [Марьина Л.А. и др., 2000; Никитина Т.П., 1999].

При неблагоприятном прогнозе – низкодифференцированном раке, большом объеме опухоли (рак шейки матки I_b-II_a стадий с размером опухоли более 5 см или рак шейки матки II_b-III стадий), возрасте до 45 лет, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах – показана химиолучевая терапия в плане радикального курса сочетанной лучевой терапии или комбинированного лечения [Горбунова В.В., 2002; Никитина Т.П., 1999].

Но, несмотря на то, что современная лучевая терапия обладает техническими возможностями подведения необходимых доз к опухолевому очагу у больных местнораспространенным раком шейки матки, достичь устойчивого излечения с полной ремиссией не удается, а частота рецидивов достигает 30-50%, 5-летнее излечение не превышает 35-45%, сопровождаясь ростом частоты и тяжести лучевых осложнений [Кандакова Е.Ю., 2001; Киселева М.В., Крикунова Л.И., 2000; Фролова Е.Л. и др., 2000].

Попытки лечить различные заболевания, в том числе опухолевой природы, с помощью повышения температуры биологических тканей насчитывают несколько тысячелетий. Однако наибольшее развитие методик гипертермии и изучение механизмов действия пришло на середину и конец XX века. В СССР родоначальником изучения воздействия повышенных температур на развитие злокачественных новообразований является академик РАМН, профессор Н.Н. Александров [Александров Н.Н. и др., 1980].

Открытие физических законов, развитие молекулярной биологии и генетики позволило объяснить эффект воздействия повышенной температуры на неизмененную и опухолевую ткань.

Механизм воздействия гипертермии. Выделяют 3 температурные зоны гипертермии:

-при нагреве опухоли до 38-40°C возможно усиление роста;

-при 40-42°C происходит сенсибилизация опухоли к химиопрепаратам и ионизирующему излучению;

-при нагреве опухоли выше 43-44°C наблюдается гибель опухолевых клеток. Синергический противоопухолевый эффект при сочетанном применении ГТ и ЛТ связывается рядом исследователей с индукцией апоптоза по пути, опосредованному продуктами гена *bax* [TanakaY., HarimaY., 2000]. IsselsR.D. [IsselsR.D. et al., 2001, 2008] отмечает роль белков теплового шока (БТШ) в усилении противоопухолевого ответа, в частности их участие в иммунных реакциях организма и значение в клинических эффектах ГТ. При нагреве опухоли до температуры около 42°C и выше индуцируется экспрессия БТШ 70, сопровождаемая возникновением локальных некрозов, приводящих к выходу БТШ во внеклеточную среду, созреванием дендритных клеток и появлением ассоциативных пептидов. На сегодняшний день индукцию экс-

прессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для клинического применения ГТ. И.Н. Димант с соавт., В.В. Южакова с соавт. [Димант И.Н. и др., 1993; Южаков В.В. и др., 1993] в 1993г. изучили влияние гелий-неонового и арсенид-галлиевого лазера на животных. Локальное воздействие лазерным излучением на область новообразования ингибирует опухолевый процесс за счет альтеративно-дистрофических и склеротических процессов и увеличивает срок жизни животных в 2-2,5 раза. Лазерное излучение активирует микроциркуляцию и улучшает оксигенацию опухолевой ткани, что может быть использовано для повышения эффективности химио- и лучевой терапии.

М. А. Каплан с соавт. [Каплан М.А. и др., 1993] в 1993 г. применили инфракрасное лазерное излучение в курсовой дозе 0,06-1,5 Дж/см² у детей с остеогенной саркомой. Лечение способствовало деструкции более 50% мягкотканного компонента и II-III степени повреждения опухоли в кости и костномозговом канале. Исследование не выявило признаков цитотоксической реакции на лазерное излучение, а продемонстрировало признаки цитостатического действия на опухоль.

В клинической онкологии под влиянием ГТ подтверждена остановка опухолевого роста, стабилизация процесса. Эксперименты показали, что в зоне облучения, в том числе в опухоли, благодаря активной секреции клетками гистамина, простагландинов в сочетании с уменьшением количества норадреналина, через 3-4 часа после воздействия создаются условия для стойкой вазодилатации и повышения проницаемости сосудистой стенки. По-видимому, под влиянием гистамина происходит сокращение эндотелиальных клеток, расширение межэндотелиальных щелей в мелких и средних венах. Уменьшение количества норадреналина способствует длительному расширению артериол. Замедление кровотока и повышенная проницаемость стенок сосудов создают условия для миграции лейкоцитов, набухания эндотелия, стаза и диапедеза эритроцитов. При прогрессировании эндотелиальной дисфункции нарушается целостность стенок капилляров и венул, в тканях появляются микрокровоизлияния. Эти изменения развиваются в тканях на фоне нормальной реакции адаптации организма [Курпешев О.К., 1989; HartisA.L., 2002; LehmanD.S., LandmanJ., 2008; RylanderM.N. et al., 2007; SimanovskiiD.M. et al., 2006; SchlemmerM. et al., 2003, 2006; WendtnerC.M., IsselsR.D., 2003].

Лазерное излучение не вызывает прогрессирования опухолевого процесса, а действует как «либератор» секреции биогенных аминов и нарушает кровоток в опухоли за счет изменения синтеза норадреналина и гистамина.

Антиangiогенное действие лечебного фактора реализуется на фоне инициации нормальной реакции адаптации организма и не сопровождается ак-

тивацией процессов перекисного окисления клеточных мембран. Возможно воздействие излучения на активность эндотелиальной тирозинкиназы, ее рецепторы и пептиды, блокирующие $^{\text{H}}\text{OB}$.

Результаты радиобиологических исследований показывают, что гипертермия является мощным радиосенсибилизатором для опухолевых клеток, особенно находящихся в условиях гипоксии. Эти клетки из-за низкого объемного кровотока в гипоксических участках опухоли подвергаются дополнительному перегреванию.

Радиосенсибилизирующее действие гипертермии обусловливается также нивелировкой радиочувствительности различных фаз клеточного цикла. При действии радиации наибольшая резистентность характерна для позднего Б-периода клеточного цикла, а при гипертермическом воздействии, наоборот, этот период является наиболее чувствительным. Поэтому при комбинированном воздействии гипертермии и облучения легче могут быть преодолены затруднения, связанные с различием в чувствительности опухолевых клеток к повреждающим факторам в различные периоды клеточного цикла.

По данным Фрадкина С.З. [Фрадкин С.З. и др., 1984], гипертермия в комбинации с І-эритро-альфа, бета-дигидроксибутирильдегидам оказалась в 100 раз более эффективной, чем каждое из этих воздействий в отдельности. По данным OsinskyS. в условиях гипертермии противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается в 10 – 15 раз [OsinskyS., ShindiaH., 2000].

В радиорезистентных опухолях, демонстрирующих высокий эффект reparacji после воздействия ионизирующего излучения, гипертермия с одной стороны тормозит reparацию клеток (восстановление поврежденных спиралей ДНК), с другой – приводит к сильному термическому повреждению зон с плохим отводом тепла, т. е. зон гипоксии, в которых снижено напряжение кислорода и эффект повреждения от ионизирующего облучения достаточно низок.

Указанные явления усиливают поражающее действие радио- и химиотерапии, что позволяет создать комплексные методы лечения злокачественных заболеваний, включающие гипертермию в программы радио- и/или химиотерапевтического лечебного процесса [Александров Н.Н. и др., 2003]. Клиническое применение гипертермии основывается на многочисленных отечественных и зарубежных фундаментальных исследованиях в области влияния высоких температур на опухолевую ткань и радиосенсибилизацию [Александров Н.Н. и др., 1980; Аносов А.А., Гаврилов Л.Р., 2005; Каплан М.А. и др., 1993; Курпешев О.К., 1989; Малюта Е.Г., Ищенко А.И., 2000; Осинский С.П., 2002; Туkenбаев Ч.А., Мирошниченко Г.Г., 2005; Фрадкин С.З., 2003; Crochet J.J.

et al., 2006; GongB. et al., 2008; FalkM.H., IsselsR.D., 2001; HarimaY. et al., 2000; HartisA.L., 2002; JonesE.L. et al., 2005; KlostergaardJ., TomasovicS.T., 1994; LepockJ.R., 2003; LjungkvistA.S. et al., 2007; MenselB. et al., 2006; OsinskyS., ShindiaH., 2000; RylanderM.N. et al., 2007; SimanovskiiD.M. et al., 2006; ShenY. et al., 2008; SongC.W. et al., 2001; VaupelP., 2004].

В 2008г. было опубликовано исследование изменения уровня гипоксии в опухоли, вызванной «умеренной» (41–42°C) гипертермией, иммуногистохимическим методом dualtracer на модели клеток аденокарциномы HT29 (коло-ректальный рак человека), привитых на мышей [XiaogongSun et al., 2008]. Данный диапазон температур был выбран как наиболее реально достижимый. Исследования показали значительное уменьшение гипоксии в опухоли во время и сразу же после нагревания. Однако было отмечено снижение уровня гипоксии на участках с хорошим кровоснабжением и увеличение его на участках с плохой перфузией. Через 24 часа после гипертермии изменения в насыщении кислородом тканей не наблюдали. Таким образом, устранение гипоксии в опухоли при гипертермии проявляется во время и после нагревания, но этот эффект сохраняется недолго.

Результаты данного исследования подтверждают правильность выбранной стратегии настоящего научного исследования – с учетом небольшого интервала времени устранения гипоксии, проводить сеансы лучевой терапии было необходимо непосредственно после сеанса локальной лазериндуцированной гипертермии и использовать вариант интенсивного лучевого воздействия на опухоль (градиент дозы в первичном очаге при ВПГТ составляет 1000–100%).

Выбор температурного режима 41–43°C определяется биологическим эффектом гипертермии, который складывается также и из тканевых изменений, а именно перестройки микроциркуляторного русла с последующим развитием сложных патофизиологических процессов в них [VaupelP., 2004]. Направленность изменений микроциркуляции зависит от температурно-экспозиционного режима гипертермии – при высоких дозах тепла в сосудах развивается стаз, а при низких, наоборот, происходит усиление кровотока [SongC.W. et al., 2001].

Наблюдаемый в некоторых случаях «низкий химио- и радиосенсибилизирующий эффект» гипертермии в отношении опухоли при химиотерапии или облучении после нагревания, возможно, связан со стазом в сосудах и соответственно с углублением состояния гипоксии, поэтому длительное нагревание опухоли не желательно.

По способу подведения тепла к опухоли выделяют общую (ОГ) и локальную гипертермию (ЛГ). ОГ в основном используется при диссеминирован-

ных химиорезистентных формах опухоли в сочетании с химиопрепаратами (ХП). Эффективность ОГ зависит от температурно-экспозиционного режима, количества сеансов и гистологической формы опухоли.

Исследования по применению ОГ в онкологии активно ведутся в Российской Федерации, республике Беларусь, Германии, Италии, США и Японии. Для общего нагрева человека используются различные источники: инфракрасное излучение, горячий воздух, водяная баня, экстракорпоральный нагрев и ЭМ-поле микроволнового или радиочастотного диапазона. Результаты клинического применения общей гипертермии показывают возможность борьбы с отдаленными метастазами и генерализованными формами развития опухолевого процесса, т.к. общая гипертермия является мощным модифицирующим фактором химиотерапии. Многочисленными исследованиями показано, что опухолевая ткань чувствительна к перегреву и гипертермия в интервале 41-43°C является мощным адьювантом к химиотерапии и, причем ранее резистентные клетки становятся чувствительными к химиотерапии. Под воздействием перегрева происходит активация лизосом, ингибция тканевого дыхания, торможение синтеза белка, снижение pH тканей, модификация митотического цикла, улучшение трансмембранных переносов, сенсибилизация опухолевых клеток к химиопрепаратам, повышение иммунного ответа организма [Александров Н.Н. и др., 1980; Голдобенко Г.В. и др., 1987; Курпешев О.К., 1989; Курпешев О.К. и др., 2003; Фрадкин С.З. и др., 1984; Amichetti M. et al., 2000; Falk M.H., Issels R.D., 2001; Richel O. et al., 2004; Westermann A.M. et al., 2001].

Для проведения общей гипертермии пытаются использовать установки с различными теплоносителями (воздух, вода), при этом наибольшая температура достигается на поверхности тела (кожный покров), что может приводить к существенным нагрузкам на сердечно-сосудистую систему и даже ожогам кожи больного. Возможно проведение экстракорпорального нагрева крови больного, но этот метод также дает ряд тяжелых осложнений (хирургические осложнения при наложении шунтов, усилинию тромбообразования, перегрев сердечной мышцы), и не позволяет добиться эффективного нагрева тела больного до необходимого уровня температуры.

Для общей электромагнитной гипертермии используется установка «Яхта-5». При помощи электромагнитных волн ВЧ диапазона (13,56 МГц) весь организм человека нагревается до температуры 42°C с одновременным проведением химиотерапии. Для охлаждения головного мозга используется аппарат «Холод». Общая гипертермия проводится в условиях анестезиологореанимационной защиты под наркозом. Установка применялась для лечения диссеминированных опухолей молочной железы, злокачественных лимфом,

лимфогрануломатоза, рака толстой кишки, рака предстательной железы, гортани, щитовидной железы, почки, желудка, кишечника и сарком – у 60 % больных после нескольких сеансов лечения исчезали метастазы в печени, костях и в позвоночнике, у 70 -80 % стойкая ремиссия заболевания [Фрадкин С.З., 2003].

Подавляющее большинство специалистов склонны считать локальные виды гипертермии более перспективными для использования в широкой клинической практике, при этом существенное значение имеет не только методика лучевой или химиотерапии, но и метод нагрева опухоли. Наибольшее распространение в мире получила радиочастотная ГТ (абляция), использующая радиоволны различных диапазонов для интерстициальной и регионарной ГТ. В 70-х годах у нас в стране и за рубежом практическое применение в лечении поверхностно расположенных опухолей нашел метод локальной СВЧ-гипертермии. Анализируя опыт отечественных и зарубежных исследователей в этой области, можно прийти к выводу, что к основным недостаткам радиоволновой ГТ относится трудность защиты окружающих опухоль тканей при регионарном варианте нагрева, что приобретает особую значимость в сочетании ГТ с лучевой терапией.

Это усугубляется несовершенством системы контроля температур, отсутствием постоянства и равномерности нагрева, осложнениями, связанными с обязательной интродукцией излучателей и термодатчиков, наличием сложных и ненадежных систем охлаждения кожных покровов, прилегающих к поверхности радиоизлучателей, крайне вредные условия труда медицинского персонала [Андреев В.Г. и др., 1990; Голдобенко Г.В. и др., 1987; Глебовская В.В., 2004; Крикунова Л.И., 1999; Курпешев О.К., Зубарев А.Л., 1993, 2001, 2003, 2006; Масленникова А.В. и др., 2005].

Особый интерес представляют работы по применению интерстициальной (внутритканевой), так и регионарной локальной ГТ в сочетании с химиолучевым лечением при местнораспространенном и метастатическом раке тазовых органов, в том числе прямой кишки и простаты [Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., 2003, 2006; Важенин А.В. и др., 2006; Карнаух П.А., 2008. Киприянов Е.А., 2009; Коноплянников А.Г. и др., 1983; Малихов А.Г., 2003; Титова Л.Н., 1994; Тимофеев Ю.М. и др., 2003; AmthauerH. et al., 2006; KalapurakalJ.A. et al., 2001; MalutaS. et al., 2007; TakashiH, IchiyamaT. et al., 2001]. При этом удавалось достигать полной регрессии первичной опухоли у 40% больных, метастатических лимфатических узлов – у 25%. Опыт интересен не только с точки зрения использования нескольких вариантов локальной ГТ, но и локализацией первичной опухоли, поскольку равномерное прогревание с поддержанием постоянства выбранного температурного режима глубо-

ко залегающих злокачественных новообразований, с минимальным тепловым повреждением тканей, окружающих опухоль, что является основным фактором, лимитирующим включение ГТ в спектр средств стандартизованной противоопухолевой терапии.

Опухоли женских половых органов основных локализаций – это опухоли, окруженные тканями с низкой толерантностью ко всем видам физических воздействий (слизистая мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, сосудистые и нервные сплетения), реакция со стороны которых рано приводит к клинически значимым нарушениям состояния больных. Сочетание ГТ с лучевой терапией в этих условиях представляет особый риск развития тяжелых повреждений, что объясняет относительно небольшой мировой и отечественный опыт применения ГТ в лечении гинекологического рака. Однако имеющиеся наблюдения при местнораспространенных процессах и рецидивах злокачественных опухолей представляются обнадеживающими, с двукратным улучшением непосредственных результатов и локального контроля [Бойко А.В. и др., 2000; Крикунова Л.И., 1999; Крикунова Л.И. и др., 1990; Курпешев О.К. и др., 1993; Рошка С.П., 1993; Румянцева Ю.Я., 2007; Касимова Г.Ш. и др., 2007; Сухова С.Н., 2004; AmichettiM. et al., 2000; Benedetti-PaniciP., et al., 2002; FatehiD. et al., 2007; FatehiD. et al., 2006; FranckenaM. et al., 2008; HarimaY. et al., 2001; VasanthanA. et al., 2005; WestermannA.M. et al., 2001; WestermannA.M. et al., 2005].

Наибольшее количество публикаций по применению различных видов гипертермии в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приходится на 80-90-е годы прошлого столетия. Затем в литературе появляются лишь единичные статьи, что видимо, связано с экономической и политической ситуацией в стране. В последние годы (2005-2009 гг.) вновь появились крупные исследования, посвященные проблемам гипертермии и термотерапии.

За рубежом это направление активно развивается, проведен ряд рандомизированных исследований. Гипертермическое сообщество с 1984 г. издает тематический журнал InternationalJournalofHyperthermia.

В 1984-87 гг. доктор StormF.K. и соавт. [StormF.K., 1993] провели исследования по изолированному воздействию гипертермии на опухоль. Сумма полной и частичной регрессии составила 32%, однако, во всех случаях продолжительность ремиссии заболевания или стабилизация роста опухоли была кратковременной. В этой связи авторы сделали вывод о возможности применения локальной гипертермии только в качестве симптоматического или паллиативного метода лечения.

В последние 20 лет особый интерес вызывают исследования по применению лучевой терапии в сочетании с гипертермией. Терморадиотерапию

используют при лечении опухолей различных локализаций (меланома, рак прямой кишки, молочной железы, головы и шеи, саркомы мягких тканей и т.д.). Научный поиск идет в направлении эффективного сочетания теплового и ионизирующего излучения в зависимости от морфологической формы опухоли, ее локализации, распространенности, последовательности и длительности сеансов гипертермии, температуры нагрева.

В настоящее время ГТ интенсивно применяют в клиниках США, Японии, Южной Кореи, Китая, Индии, Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Норвегии, России, Белорусси, Казахстана, Узбекистана.

В большинстве исследований термолечевое лечение в 1,5-2 раза чаще приводит к местному излечению, чем самостоятельная лучевая терапия [Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., 2006; Барсуков Ю.А. и др., 2003; Важенин А.В. и др., 2006; Голдобенко Г.В. и др., 1987; Глебовская В.В., 2004; Карнаух П.А., 2008; Киприянов Е.А., 2009; Коноплянников А.Г. и др., 1983; Курпешев О.К., 1989; Курпешев О.К. и др., 1993; Малихов А.Г., 2003; Осинский С.П., 2002; Пархоменко А.А., 1995; Привалова Е.С. и др., 2006; Титова Л.Н., 1994; Тимофеев Ю.М. и др., 2003; Трофимова О.П., 2002]. Привлекает универсальность модификатора: при нагреве до 39-40°C гипертермия приводит к усилению кровотока, тем самым улучшая оксигенацию опухоли. Если в опухоли достигают температуры 42-47°C, можно рассчитывать на ингибицию репарации, т. е. блокируется полностью или обнаруживается лишь частичное восстановление сублетальных и потенциально летальных повреждений. В зависимости от задач гипертермию используют либо после облучения, иногда до и после или между 2мя сеансами лучевой терапии.

Результаты исследований показали, что гипертермия при любой последовательности применения ее с лучевой терапией не повышает частоту и интенсивность метастазирования опухолей [Голдобенко Г.В. и др., 1987; Курпешев О.К., 1989; Курпешев О.К., Зубарев А.Л., 2006; Курпешев О.К. и др., 1993, 2001, 2003; Ткачев С.И., 1994]. На ранних этапах исследования по гипертермии большинство авторов сочетали ее с уже имеющимися схемами ЛТ, что дало возможность быстро оценить эффективность ТЛТ. При этом в России в основном придерживались схемы ГТ+ЛТ, а за рубежом ЛТ+ГТ с интервалом между воздействиями от 10-15 мин. до 2-4 ч. Количество сеансов ГТ за курс лечения колебалось от 2-3 до 4-6, а уровень температуры - 41-43 °C. В некоторых случаях дневную дозу ионизирующей радиации расщепляли на 2-3 фракции [Голдобенко Г.В., 2001; Голдобенко Г.В. и др., 1987; Ткачев С.И., 1994; Haraldsdottir K.H. et al., 2008; Issels R.D., 2008] или расщепляли само гипертермическое воздействие [Павлов А.С., Костромина К.Н., 1983]. В таких исследованиях наибольший терапевтический выигрыш получали, когда

ГТ проводили между двумя фракциями дневной дозы радиации [Курпешев О.К., 1989; Курпешев О.К., Зубарев А.Л., 2006; Курпешев О.К. и др., 2001, 2003].

Для гипертермии используются ультразвуковой метод, электромагнитное поле (волны УВЧ, СВЧ и ВЧ) и лазерное излучение.

Акустическая аппаратура для УЗ-гипертермии опухолей может быть совмещена с ультразвуковой техникой для визуализации глубоких тканей организма, в частности, опухолей. При этом гипертермическая процедура может выполняться с помощью одной и той же акустической системы в два этапа: обнаружения опухоли в контрольно-диагностическом режиме и ее нагрева в режиме активного воздействия. Механизмы противоопухолевых эффектов ультразвука могут быть связаны не только с его чисто тепловым воздействием за счет поглощения ультразвуковой энергии в тканях, но и с механическим действием (в частности, кавитацией), повышением проницаемости клеточных мембран [И.В.Поддубная, 2009].

Способность электромагнитных волн проникать в биологические среды явилась главной предпосылкой для проведения цикла исследований по созданию искусственной гипертермии в живом организме энергией электромагнитных (ЭМ) волн. Основным достоинством электромагнитной гипертермии является поглощение электромагнитной энергии не только поверхностными, но и глубоко расположенным биологическим тканями. Рост температуры в облучаемых тканях происходит не за счет передачи тепла от поверхности вовнутрь, а вследствие преобразования энергии ЭМ волн в каждой точке облучаемого объема. Глубина проникновения ЭМ волн зависит от длины волны, уменьшаясь с ее уменьшением. Практически значимое для целей гипертермии проникновение ЭМ энергии в ткани (на глубину порядка 1-2 см) начинается на длинах волн, превышающих 10 см (в свободном пространстве). Поэтому, имея возможность использовать для гипертермии ЭМ колебания различных длин волн (частот), можно регулировать глубину прогрева в соответствии с глубиной расположения опухоли. В настоящее время в России для локальной СВЧ – и ВЧ-гипертермии опухолей применяются гипертермические установки «Яхта-3», «Яхта-4», «Яхта-5», «Аден-Ч», «Супертерм-ЭП-40», «Экстратерм». При достижении в опухоли уровня температуры до 41,5°C процедура нагревания длится в течение 90–120 минут, а при температуре выше 41,5°C – в течение 40–60 минут. При возможности достижения в опухоли температуры выше 41,5°C лучевую терапию можно проводить до или после нагревания в интервалах времени 3–4 часа, а при температурах ниже 41,5°C облучение проводят после гипертермии в течение 20–30 минут. При поверхностно расположенных новообразованиях размерами до 6–8 см в

продольном или поперечном измерении и до 56 см по высоте или глубине залегания, используют установку «Яхта-3», а при 12-14 см и 810 см – «Яхта-4», «Аден-Ч» или «Яхта-5», при этих же глубинах и при более глубоком расположении опухолей или больших объемах их – «Супертерм», «Экстратерм». Внутриполостная СВЧ-гипертермия («Яхта-3», «Яхта-4», «Аден-Ч») применяются при раке пищевода, прямой кишки и эндометрия. При этом глубина опухолевой инфильтрации не должна превышать 15 – 20 мм для аппликаторов диаметром 10 – 12 мм и 20 – 30 мм – при диаметрах 14 – 16 мм. На гипертермических установках «Супертерм-ЭП-40» или «Экстратерм» лечение проводится больным с любыми локализациями опухолей и почти на любой глубине расположения, если толщина подкожно-жировой клетчатки составляет не более 5 мм. При более развитом слое подкожно-жировой клетчатки необходимо усиленное охлаждение кожи до 5°C циркулирующей жидкостью в аппликаторах. На установке «Экстратерм» нагрев происходит с помощью сканирующего поля, что позволяет распределять тепло в подкожно-жировой клетчатке на большей площади, чем при статическом нагревании на установке «Супертерм-ЭП-40», что значительно уменьшает тепловую нагрузку на единицу нагреваемой площади. Игольчатые термодатчики вводят в опухоль и окружающие здоровые ткани параллельно аппликаторам. При необходимости введения термодатчиков проводится под рентгеновским или ультразвуковым контролем. В полые органы (пищевод, прямая кишка, мочеиспускательный канал при раке предстательной железы) вводят гибкие термодатчики на уровень центра опухоли. В гипертермических установках серии «Яхта» контроль температуры осуществляется с помощью термодиодов, заключенных в медицинские иглы разного диаметра и длины или в катетеры. Ввиду наличия металлических выводов в термодиодах во время нагрева всегда имеют место искажения показателей в электромагнитном поле (ЭМ), поэтому температурные показатели регистрируются при выключенном генераторе с интервалами в 3-6 минут. Датчики температур вводят перпендикулярно вектору напряженности электрического поля параллельно друг другу. На установках «Супертерм» и «Экстратерм» для контроля температуры используется оптиковолоконная термоизмерительная система, которая не дает искажения в ЭМ-поле. Датчики игольчатого или катетерного типа, способ введения их не отличается от таковых для других гипертермических систем. Из-за отсутствия искажения данных в ЭМ-поле контроль температуры можно осуществлять непрерывно, т.е. при работающем генераторе. Во всех случаях, независимо от используемых гипертермических установок, на режим гипертермии выходят в течение 15-30 минут, в зависимости от глубины расположения опухоли и объема нагреваемой области.

Сравнительный анализ результатов лечения (МРНЦ РАМН, г. Обнинск) распространенного рака гортани у 91 больного показал, что включение локальной УВЧ-гипертермии в схему лучевой терапии повышает эффективность термолучевой терапии в большей степени, чем включение локальной СВЧ-гипертермии [Дмитриенко Ю.О., 1994]. При термолучевой терапии с использованием СВЧ-гипертермии возрастает частота поздних лучевых осложнений. Применение методики гиперфракционированного облучения в сочетании с УВЧ-гипертермии практически полностью исключает риск возникновения серьезных осложнений и существенно повышает 5-летнюю выживаемость. Метод локальной УВЧ-гипертермии позволяет избирательно нагревать как поверхностные, так и глубоко расположенные опухоли, снижает риск возникновения отдаленных лучевых повреждений и способствует более эффективной реабилитации больных, улучшая качество жизни излеченных пациентов. Использование лучевой терапии в сочетании с УВЧ-гипертермии создает возможность для снижения эффективной дозы облучения в 1,5 раза. [Курпешев О.К. и др., 2001; Мардынский Ю.С. и др., 2002]. Термометрию в опухолевой и здоровой тканях осуществляли восьмиканальным прибором с волоконнооптическими внутритканевыми и внутриполостными термодатчиками с 3-мя термочувствительными элементами в каждом на расстоянии 2 см друг от друга. При локальной СВЧ-гипертермии на аппаратах серии «Яхта» при подкожно расположенных опухолях с размером по глубине 2 см температура от наружного ее полюса к внутреннему падает на 3°C, например, если температура под кожей или в наружном полюсе опухоли составляет 43°C, то внутренний полюс опухоли будет иметь температуру 40°C.

При УВЧ-гипертермии температура по всей периферии опухоли распределяется относительно равномерно и при температуре 43°C по периферии опухоли, температура в центре опухоли может достигать 44°C-45°C, причем с увеличением размеров опухоли температура в центральных ее участках возрастает. Та же закономерность сохраняется и для глубоко расположенных опухолей, которые не доступны для нагрева СВЧ-полем. Результаты термолучевой терапии свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи между непосредственным ответом опухоли и продолжительностью жизни больных. Исследованиями Tanaka было установлено, что при полной регрессии опухоли средняя продолжительность жизни больных мягкотканной саркомой, раком ободочной и прямой кишок, шейки матки составила 41,7 мес., при частичной – 30,2 мес., при незначительной регрессии – 15,2 мес., а при отсутствии эффекта – 11,2 мес. [Harima Y. et al., 2000, 2001; Van der Zee J., Van Rhoon G.C., 2006].

Ученые Мюнхенского университета M. Schlemmer и соавт. представили результаты III фазы рандомизированного исследования, в котором определя-

ли эффективность применения ГТ при лечении больных с саркомами мягких тканей (стадия II-III, размеры опухоли более 5 см). Установлено, что сочетание предоперационной ХТ (этопозид, ifosfamide, доксорубицин) с региональной ГТ (аппарат BSD 2000, при температуре 42°C в течение 60 мин) с выполнением в дальнейшем операции и проведением повторной термохимиотерапии существенно улучшало результаты лечения больных по сравнению с таковыми после комплексного лечения без применения ГТ: из общего числа больных, получивших ГТ, у 40% в течение 5 лет не отмечен рецидив заболевания, общая 5-летняя выживаемость составила 49% [SchlemmerM. et al., 2003].

R. Wessalowski и соавт. проводили региональную радиочастотную ГТ 21 больному (в возрасте от 13 мес. до 23 лет) с рецидивными не-операбельными опухолями из зародышевых клеток. ХТ (ифосфамид, этопозид, цисплатин) комбинировали с ГТ (42-44°C в течение 1 ч). Реакция опухоли получена в 71% случаев, при этом у 10 больных отмечена полная регрессия опухоли. У части пациентов удалось выполнить хирургическое вмешательство [WessalowskiR. et al., 2003].

M.S. Kim и соавт. провели лечение 94 больных с гепатоцеллюлярной карциномой с применением ГТ (40-41°C в течение 60 мин) в сочетании с облучением (СОД 20 Гр). У всех больных размер опухоли составлял более 10 см в наибольшем диаметре, ранее проводившиеся им ХТ и/или внутриартериальная эмболизация были неэффективны. Медиана выживаемости пациентов составила 6,3 мес., выживаемость составила 11,3 мес., один больной жив в течение 67 мес. В группе больных, которым назначили традиционную паллиативную терапию, выживаемость составила всего 1-3 мес. [KimM.S. et al., 2009].

H. Takahasi и соавт. представили результаты использования интерстициальной ГТ при лечении 36 больных с глиомами головного мозга в сочетании с внешним облучением (СОД 60 Гр). Хирургическое лечение больным не проводили. С помощью радиочастотных антенн (13,56 МГц) в опухоли создавалась температура около 42°C, при этом авторы отметили, что не у всех пациентов удалось достичь такой температуры. Анализируя полученные результаты и сопоставляя их с уровнем температуры в опухоли, авторы пришли к выводу, что величина температуры в опухоли значительно влияет на результат лечения. Было также установлено, что медиана выживаемости больных, у которых температура в опухоли достигала в среднем 42°C, составила 11 мес., что на 4 мес. больше таковой больных, внутриопухолевая температура у которых была ниже 42°C [TakashiH. et al., 2001].

M. Romano и соавт включили региональную ГТ в схему химиолучевого лечения 8 больных с первичным раком прямой кишки и метастазами в печени.

У 37,5% больных достигнута полная регрессия первичной опухоли, у 25% – регрессия метастатических лимфатических узлов. Наблюдение за больными на протяжении 15мес. позволило установить, что 5 из них живы, причем у 2 – признаки заболевания отсутствуют, 3 больных умерли. При применении региональной ГТ в сочетании с облучением в лечении 49 больных раком предстательной железы стадии Т3-4 без региональных и удаленных метастазов через 1 мес. после окончания лечения авторы отметили значительное снижение уровня PSA [MalutaS. et.al., 2007].

Осининский С.П. и соавт. применили радиочастотную региональную ГТ в сочетании с ХТ для лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени. Полная и частичная регрессия метастатических узлов в печени 33%, выживаемость больных – 14,8мес., в группе пациентов, не получавших ГТ выживаемость – 6,7мес. Средняя продолжительность жизни больных, леченных с применением ГТ, составила 25 мес. [Осининский С.П., 2002].

Исследования ответной реакции опухоли не показали четкой зависимости между эффективностью термолучевой терапии и гистологическим строением опухоли. Наибольший непосредственный эффект термолучевой терапии наблюдается при лимфоме и adenокарциноме, наименьший – при сарките. Реакция плоскоклеточного рака и меланомы занимает промежуточное положение. Основными факторами, определяющими эффективность ТЛТ, является уровень температуры в опухоли, объем и глубина залегания последней [Крикунова Л.И. и др., 1990; Курпешев О.К., 1989; Малюта Е.Г., Ищенко А.И., 2000].

В настоящее время не существует прибора для измерения температуры в опухолевых и нормальных тканях, отвечающих требованиям клиницистов. Дистанционная термография не дает представления о температуре в глубине тканей, датчики на основе термопары велики по диаметру и их введение может представлять технические трудности, сопровождаться травматизацией опухоли и кровотечением (под кожное введение требует анестезии), оптоволоконные датчики очень хрупкие, гибридные системы, совмещенные с МРТ дороги доступны ограниченному числу медицинских центров.

Таким образом, стандартов для термодатчиков не разработано, поэтому сравнивать результаты термометрии в различных исследованиях не представляется возможным. Разрабатываются системы УЗ – и МРТ- контроля температуры для глубоко расположенных опухолей [Mokhtari-DizajiM. et.al., 2007; VoglT.J. et.al., 2007; WessalowskiR. et.al., 2003].

TJVolg и соавт. представили предварительные результаты клинической проверки «гибридной» системы, которая совмещает магнитно-резонансный томограф и аппарат для региональной ГТ и предназначена для неинвазивного

мониторинга внутриопухолевой температуры во время сеанса ГТ. Установлено, что у 60% больных удается реально оценивать температурный профиль опухоли, хотя имеется ряд технических проблем [Vogl T.J. et al., 2007]. Сравнение результатов термолучевой терапии, полученных различными авторами, затруднительно из-за отсутствия полной информации о распределении температуры по всему объему опухоли и в окружающих нормальных тканях. Показатели температуры во время нагрева в различных участках опухоли варьируют от 1,5 до 8°C в зависимости от вида и объема новообразования. При этом различия температуры между участками опухоли непостоянны и может меняться в процессе нагревания за счет теплопередачи и теплопереноса с помощью кровотока. В клинических исследованиях не всегда можно обнаружить корреляцию между степенью регрессии опухоли и температурой нагрева в диапазоне 42–54°C. Это можно объяснить только тем, что температура, измеренная в какой-либо точке (или даже в нескольких точках) в сравнительно большом объеме опухоли человека, не отражает в целом уровень гипертермического воздействия. Вместе с тем обнаружена определенная зависимость между температурой нагрева опухоли и ее реакцией на лучевое воздействие [Bicher et al., 1981; Bihan et al., 1989; Yoshida et al., 1996]. Так, после ТЛТ больных раком поджелудочной железы частота полной и частичной регрессии опухоли при температуре 42°C и выше составила 60%, а при температуре ниже 42°C – 22% [Yoshida et al., 1996].

Использование радиомодифицирующего действия локальной СВЧ-гипертермии при раке эндометрия проводится с 1985 года. Костромина К.Н. использовала методику СВЧ-гипертермии на аппарате «ЯХТА-3». Термотерапия проводилась непосредственно перед сеансами внутривенностного облучения в режиме крупного фракционирования 10Гр однократно в неделю до СОД 50 Гр в точке А [Костромина К.Н., 2001].

В исследовании Крикуновой Л.И. СВЧ-гипертермия выполнялась непосредственно перед внутривенностным облучением и осуществлялась на аппаратах «ПЛОТ» и «ЯХТА-3», работающих на частоте 9–15 МГц, укомплектованных внутривенностными линейными излучателями, снабженными встроенной системой охлаждения и измерения температурного режима. Антенна для нагревания представлена дипольным излучателем с длиной рабочей части 80мм в резиновом кожухе для охлаждения слизистой оболочки матки водой. Экспериментальные данные были сопоставлены с температурными кривыми, полученными непосредственно в ходе гипертермии. С увеличением продолжительности нагрева разница в температуре между участками максимального и минимального нагрева уменьшается. Выход на уровень гипертермического плато осуществлялся в течение 15 минут нагрева. Для контроля температуры

нагрева опухоли использовали гибкие термодатчики диаметром 1,0мм. Для кратковременного контроля температурного режима после пятиминутного нагрева гипертермическую установку отключали. Автоматический режим поддерживал температуру 42,5-43,5 °С в течение всего периода прогревания (60минут). Сеанс ВПГТ проводился через 20минут после окончания нагрева опухоли. Сеансы гипертермического воздействия на опухоль проводили перед 2,4,6,8,10 сеансами ВПГТ 1 раз в неделю. При уменьшении полости матки в процессе лечения до 5-7см после начала лучевой терапии был отмечен эффект значительного перегрева шейки матки и верхней трети влагалища в тех зонах, где имелось пролабирование антенн за пределы органа, что приводило к развитию пленчатых и некротических эпителиитов шейки матки и слизистой оболочки влагалища. Введение антennы (а впоследствии метраста-та с внешними диаметрами более 1,2-1,5см) перерастягивало нижний сегмент и шейку матки, нарушая трофику тканей и тем самым способствуя усилению побочных реакций. Из реакций – некротический эпителиит, выраженная общая реакция (интоксикация – слабость, боль, повышение температуры, ознобы), эндопериметрит у 7,2% [Крикунова Л.И., 1999].

B. Schem и соавт. представили результаты лечения больных с опухолями яичника, неходжкинской лимфомой и раком молочной железы с применением общей ГТ и ХТ. Больные удовлетворительно переносили процедуру, осложнений или побочных эффектов не отмечено, предварительные результаты свидетельствуют о заметном повышении противоопухолевого эффекта сочетанной терапии [SchemB.C. et al., 1988]. E. Klanner и соавт. сообщили об успешном применении общей ГТ в сочетании с ХТ у больной с рецидивом трофобластической опухоли, резистентной к ХТ [KlannerE. et al., 2002].

B. Strobl и соавт. применили общую ГТ для лечения больных с рецидивом рака яичника после проведенной ХТ. В исследовании, выполненным по программе II фазы клинических испытаний, было установлено, что комбинация общей ГТ (41,8°С в течение 1 ч) с карбоплатином и ifosfamидом хорошо переносится больными, является безопасной и эффективной. Проведение комбинированного лечения позволило достичь частичной ремиссии у 14% больных, стабилизации процесса – у 29%. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,2 мес., общая выживаемость – 13,7 мес. [KlannerE. et al., 2002].

Данных по применению гипертермии при раке шейки матки крайне мало. Костроминой К.Н. и соавт. разработана методика СВЧ-гипертермии рака шейки матки с попыткой снижения СОД, но применение методики привело к тяжелым поздним лучевым осложнениям (свиши и ожоги), вследствие чего она не получила широкого распространения [Костромина К.Н., 2001; Касимова Г.Ш. и др., 2007].

В настоящее время проводится исследование ряд исследований по применению сочетания ВЧ-гипертермии и лучевой терапии рака шейки матки в Челябинском ОД и в ОД г. Нижнего Новгорода [Привалова Е.С. и др., 2006; Румянцева Ю.Я., 2007]. Упоминаний о применении локальной лазериндукционной гипертермии не найдено.

С 1992г. радиологи в Голландии приняли гипертермию в комбинации с лучевой терапией как стандартный способ лечения онкологических больных. Исследования проведенные многими центрами в Голландии (по данным VanDerZeeJ., Кафедра Ротердамского университета – раковый центр DanielD-enHoed) на больных с запущенными неоперабельными внутритазовыми опухолями показали улучшение полной регрессии с 39 до 55% у пациентов раком шейки матки добавление ГТ к стандартной лучевой терапии также повысило общую выживаемость с 27 до 51% [VanDerZeeJ.etal., 2000; VanderZeeJ., VanRhoonG.C., 2006; VanderZeeJ. etal., 2008]. На основании доклинических данных ожидалось, что ГТ с ЛТ будет повышать местное воздействие на опухоль без усиления токсичности от радиотерапии. Фактически результаты подтверждаются выше изложенными клиническими результатами. Единственная токсичность, связанная с ГТ, это тепловые ожоги, которые обычно не вызывают проблем, связанных с заболеванием.

И. Танака, И. Харима показали, что лучевая терапия в сочетании с гипертермией при лечении больных раком шейки матки в стадии ШВ обеспечивает более выраженный эффект по сравнению с одной лишь лучевой терапией [HarimaY. etal., 2000, 2001; StormF.K., 1993].

B. Schem и соавторы отметили, что применение у больных раком шейки матки (стадия IIIB-IVA) ЛТ в сочетании с цисплатином и ГТ («BSD 2000»; 41,2°C в течение 60 мин) является эффективным. Живы 16 из 19 больных на протяжении 0-25 мес. (в среднем 9 мес.) без рецидива заболевания [SchemB.C. etal., 1988].

Таким образом, учитывая возможность снижения СОД и температурной экспозиции при сочетании гипертермии с гамма-терапией, хороший эффект термо-гамматерапии при лечении опухолевых заболеваний, преимущества лазериндукционной гипертермии, нам представляется целесообразным использовать в лечении местнораспространенного рака шейки матки сочетание лучевой терапии с современной лазериндукционной гипертермией.

Глава 8. ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В 80 годах XX века рак шейки матки считался резистентным к лекарственной терапии. В 90 годах в потоке публикаций об отрицательных результатах пробиваются отдельные сообщения об ответе этих опухолей на комбинированную и комплексную терапию. Лекарственная резистентность опухолевых клеток – одна из основных трудностей химиотерапии рака. Причины устойчивости к лекарствам – либо генетические, либо цитокинетические.

Генетическая резистентность обусловлена мутациями, делециями, амплификацией генов, транслокацией и хромосомальными перестройками. Цитокинетическая резистентность вызвана малым пролиферативным пулом опухолевой популяции, большой пропорцией неделяющихся клеток, несинхронностью деления. Резистентность также может быть связана с повышенным эфлюксом лекарств из клеток в связи с экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости и детоксикации лекарств благодаря гену глютатион-S-трансферазы.

Перечисленные причины резистентности опухолевых клеток к цитостатикам при раке шейки матки усугубляет еще целый ряд обстоятельств, затрудняющих проведение химиотерапии.

Лучевая терапия вместе с операцией – основные методы лечения первичного или рецидивного РШМ. Вследствие облучения облитерируются сосуды и нарушается кровоснабжение в опухоли, что приводит к существенным нарушениям транспорта в опухолевые клетки цитостатиков. Кроме того, облучение газовых костей уменьшает резервы костномозгового кроветворения; у больных после лучевой терапии РШМ часто обнаруживаются почечные повреждения. Эти побочные эффекты радиации мешают активному проведению химиотерапии, ухудшают ее переносимость. Известно также о перекрестной резистентности опухолевых клеток к радиации и алкилирующим агентам.

При выборе метода лечения рака шейки матки необходимо стремится к соблюдению основного положения – обеспечение надежного клинического излечения, в результате чего предупреждается возникновение рецидивов заболевания и переход в более выраженный патологический процесс. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение процесса

по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение.

Все чаще стало использование комбинированных способов лечения, а именно химиотерапии с другими методами лечения РШМ. Чтобы определить место химиотерапии в системе стандартного лечения РШМ необходимо рассмотреть следующие возможные варианты ее сочетания:

I. Химиотерапия и лучевая терапия:

- химиолучевое лечение (ХЛЛ);
- химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая).

II. Химиотерапия и хирургическое лечение:

- 1) неоадьювантная (предоперационная) химиотерапия (НАХТ); химиотерапия;

- 2) адьювантная (послеоперационная) химиотерапия

Неоадьювантная (предоперационная) химиотерапия при раке шейки матки

В конце 80-х годов несколько исследовательских групп из разных стран мира представили предварительные результаты применения платиносодержащих схем в качестве предоперационной химиотерапии у пациенток с местнораспространенными формами РШМ IВ-IIВ стадий. Наблюдаемый и оцениваемый ответ опухоли на лечение, коррелирующий с клиническими данными, отмечен у 67-89% больных. Несмотря на небольшой уровень морфологических полных регрессов (от 0 до 13%) частота обнаружения лимфогенных метастазов после операции в данной группе пациенток была значительно ниже (8-33%) по сравнению с контрольной группой (40-80%). Данные исследовательские находки, позволяют сделать вывод о возможном влиянии химиотерапии как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы. Таким образом, можно улучшить безрецидивную выживаемость, удаляя во время операции потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке [Косников А.Г. и др., 1996].

Примечательно, что достижение клинически полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не имеющих полного регресса первичной опухоли после неоадьювантной химиотерапии. Это подтверждает многофакторный анализ, что ответ на НАХТ может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечении параметриев. В 1995 г. были опубликова-

ны результаты рандомизированного исследования, проведенного группой Namcoong и соавт. В течение 4 лет наблюдения за 92 пациентками с местнораспространенным РШМ IB, IIА, IIВ стадий, получившими от 2 до 5 циклов НАХТ с последующей радикальной операцией, частота метастазов в регионарные лимфатические узлы была выявлена только в 17% против 34% среди 138 пациенток контрольной группы. Частота рецидивов заболевания в группе больных с предшествующей НАХТ оказалась равной 18.5% против 35.5%, безрецидивный период был более длительным [Максимов С.Я., 2002].

В ряде исследований больным IB2 стадией РШМ (диаметр опухоли более 4 см) было проведено по 3 цикла НАХТ по схеме с последующей радикальной гистерэктомией, в контрольной группе представлены 32 больные подвергшиеся только операции. В послеоперационном периоде распределение больных после лучевой или химиотерапии было одинаковым (соответственно 65% и 63%). При морфологическом исследовании выявлено, что меньшее количество метастазов в лимфатических узлах отмечено в группе больных, подвергшихся НАХТ (10% против 37,5%). В этой же группе реже зарегистрированы опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты и глубина инвазии опухоли более 75%. В группе больных, получавших НАХТ, несмотря на наличие более массивных размеров опухоли, 5-летняя выживаемость составила 80% по отношению к 68,7% в контрольной [Вишневская Е.Е., И.А. Косенко, 1999].

Представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения неоадьювантной химиотерапии с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с местнораспространенными формами РШМ. Проведение курса НАХТ позволяет в последующем выполнять радикальные хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что в конечном итоге, значительно улучшает безрецидивную выживаемость [Монсеенко В.М. и др., 2004].

Внутриартериальная регионарная химиотерапия при местнораспространенном раке шейки матки

В настоящее время наблюдается бурное развитие интервенционной радиологии и малоинвазивной хирургии. По данным зарубежных авторов, число диагностических и лечебных интервенционных радиологических процедур выполняемых при лечении рака различной локализации возрастает более чем на 10 % в год. Дальнейший прогресс в современной клинической онкологии, помимо создания эффективных химиопрепараторов, связывают с их локорегионарным воздействием [Винницкая А.Б. и др. 2004, Бабаев А.К. 2005].

Интервенционная радиология (ИР) – молодая и быстро развивающаяся специальность, в том числе и в онкологии. Она расширяет возможности обычных диагностических методик до активного выполнения терапевтических процедур под контролем одного из видов лучевой интраскопии. Первые ИР-вмешательства были выполнены в начале 70 годов.

Одну из ведущих ролей в становлении ИР сыграл технический прогресс, который обусловил появление радиологических вмешательств, в том числе рентгенотелевидения, ангиографии по методике Сельдингера, ультразвукового исследования (УЗИ), рентгенокомпьютерной томографии (РКТ), а также создание индивидуальных медицинских инструментов типа дистанционно управляемого катетера, баллонного катетера и тонкой иглы. В пользу ухода от большой хирургии и общей анестезии в сторону ИР говорят снижение количества осложнений, времени пребывания в стационаре, стоимости лечения. По сравнению с большой хирургией ИР имеет дополнительное преимущество – легкую повторяемость процедур без дополнительного риска.

Лечебные рентгенэндоваскулярные вмешательства при злокачественных опухолях шейки матки можно условно разделить на две группы:

1. Внутриартериальную регионарную химиотерапию;
2. Эмболизацию и химиоэмболизацию внутренней подвздошной артерии или маточной артерии.

Рациональность и адекватность внутриартериальной регионарной длительной терапии основан на том факте, что питание новообразования шейки матки на 100% осуществляется за счет артериальной крови. В этих условиях, как регионарная химиотерапия, так и артериальное окклюзирование вызывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани. Чем селективнее установлен катетер, тем лучше противоопухолевый эффект и меньше отрицательное действие на нормальную паренхиму органа [Винокуров В.Ли др. 1995, Ермакова Н.А., 2002].

Регионарная внутриартериальная химиотерапия опухолей. В отличие от системной (внутривенной) химиотерапии регионарная (внутриартериальная) позволяет доставить к пораженному органу противоопухолевый агент более высокой концентрации. Наиболее благоприятны для проведения регионарной химиотерапии опухоли, расположенные в органах и тканях с одним источником кровоснабжения. По данным Б. И. Долгушина, М. И. Давыдова (2002) пятилетняя выживаемость пациентов, леченных с использованием регионарного подвода препарата, увеличивается с 36 до 68%.

По данным Таразова П. Г., рациональность внутриартериальной терапии определяется несколькими факторами. Во-первых, при регионарном введении за счет «эффекта первого прохождения» около 50% цитостатика остается

в соответствующем регионе. Концентрация химиопрепарата в органах и тканях повышается в несколько раз при одновременном снижении системной токсичности. Установка катетера непосредственно в сосуд, питающий опухоль, позволяет более улучшить эти показатели. Им же изучены результаты применения внутриартериальной регионарной полихимиотерапии при раке поджелудочной железы и при раке печени. Причем в обоих случаях указывается достоверное увеличение продолжительности жизни больных с данными патологиями.

В работе А. Х. Бабаева [2005г.] применена длительная внутриартериальная регионарная полихимиотерапия при раке поджелудочной железы у 49 больных, причем у 23 больных наблюдались метастазы в печень. Автор, в свете полученных данных, приходит к выводу, что длительная внутриартериальная полихимиотерапия в отличие от системной полихимиотерапии не увеличивает частоту побочных эффектов, не угнетает гемо и лейкопозз, не подавляет иммунную систему организма. Увеличивает среднюю продолжительность жизни до 16,2 ($P<0,05$) месяцев, в сравнении с системной полихимиотерапией, где продолжительность жизни удлинялась в пределах 10,3 месяцев.

В литературе имеются публикации о применении внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в комбинированном и комплексном лечении рака шейки матки [Винницкая А.Б. и др. 2004, Ахмедов О.М. 2006].

Первые работы по применению внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в лечения рака шейки матки опубликованы в 80-х годах XX века. В этих работах авторы рекомендуют применять внутриартериальную регионарную полихимиотерапию при запущенных стадиях и рецидивах рака шейки матки. В работе А. П. Крищюнаса предложена катетеризация внутренней подвздошной артерии прямым зондированием, а также косвенным методом, т.е. у устья внутренней подвздошной артерии. В исследовании применялись цитостатики, такие как тиофосфамид и 5 фторурацил. При этом у больных, которым применялся тиофосфамид, у 81% установлено прогрессирование лейкопении, в связи, с чем прекращено лечение. После внутриартериальной полихимиотерапии больные получали сочетанную лучевую терапию. В результате данного лечения 3 летняя выживаемость в III стадии составила 44,1%.

Заслуживает внимания публикации В. Л. Винокурова, А. М., Гранова с соавт., где описывается опыт применения регионарной химиотерапии с использованием препаратов платины, доксорубицина и циклофосфана (схема CAP). В начале исследования вводили препараты за один прием в виде длительной 4-6 часовой инфузии. Позднее в клинике использовали блюское введение цитостатиков. При оценке эффективности регионарной химиоте-

рапии учитывали непосредственный противоопухолевый эффект, переносимость лечения по совокупности объективных и субъективных критериев, а также показатели 5 летней выживаемости больных. Частичную регрессию опухоли наблюдали в 63%, полная ремиссия отмечена в 7% случаев. Анализ отдаленных результатов выявил повышение выживаемости больных до 47% против 36% ($P<0,05$) в контрольной группе. В итоге данной статьи делается вывод, что интервенционные методы в онкологии представляют собой одно из перспективных направлений развития и совершенствования методов лечения злокачественных новообразований.

Таким образом, достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости больных распространенным РШМ все же можно признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих цель увеличить продолжительность жизни этой категории больных. В то же время РШМ – это злокачественная опухоль, возникновение инвазивных форм которой может быть предупреждено. Для этого не требуется новых открытий, так как испытанные методы морфологической и эндоскопической диагностики, применяемые на этапах скрининга, решают основные диагностические проблемы. Перспективным направлением следует считать применение цитостатиков в комплексе лечения. Представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения химиотерапии с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с местнораспространенными формами РШМ.

Вследствие того, что системная химиотерапия не позволяет создать достаточную концентрацию цитостатиков в опухоли, заслуживает пристального внимания применение регионарной химиотерапии. При лечении больных РШМ она является оправданной, достаточно перспективной и вполне отвечает современным требованиям клинической онкологии.

Рентгенэндоваскулярная эмболизация и химиоэмболизация при раке шейки матки

В настоящее время основными лечебными методами при РШМ являются хирургический и лучевой, применяемые как отдельно, так и в различных комбинациях [Винокуров В.Л., Столярова И.В., 2000, 2002; Кравец О.А., 2008; Ульрих Е.А. с соавт., 2008]. Вместе с тем, неуклонный рост запущенности РШМ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных РШМ [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2006; Шакирова Э.Ж.

и соавт., 2007; Ульрих Е.А. с соавт., 2008; Каприн А.Д. с соавт., 2009; Крузе П.А. с соавт., 2009; Антипов В.А. с соавт., 2010]. Известно, что кровотечение является частым осложнением гинекологических опухолей. Как правило, хроническое кровотечение приводит к анемии и ограничивает применение лучевой и химиотерапии в этой группе больных. Обычные консервативные мероприятия, включающие тампонаду влагалища, гемостатическую терапию, гемотрансфузию, часто оказываются неэффективными. Хирургическое лигирование ВПА является технически сложной и травматичной процедурой, что определяется глубоким расположением этих сосудов и наличием в малом тазу распространенной опухоли. Кроме того, проксимальная перевязка ВПА вызывает быстрое развитие коллатералей и нередко сопровождается рецидивом кровотечения. В последние десятилетия рентгеноэндоваскулярная окклюзия или эмболизация артериального русла получила широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений, коррекции нарушений функции органов. Эмболизация артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [Homma H.T. et al., 2000; Bode M.K. et al., 2002; Johansson M. et al., 2004; Di Stefano D.R. et al., 2005]. Однако накопленный материал об эффективности рентгеноэндоваскулярной эмболизации в онкогинекологической практике еще невелик, поэтому клиническая ценность метода продолжает изучаться.

Публикаций, посвященных чрескатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки [Винокуров В.Л., Столярова И.В., 2000; Косенко И.А. и соавт., 2009]. Имеющиеся к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о несомненной пользе малотравматичного метода рентгеноэндоваскулярной эмболизации внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки.

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства с селективной эмболизацией и химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей внутренних подвздошных артерий являются одним из современных методов, который может повысить эффективность лечения местнораспространенных форм рака шейки матки, осложненных кровотечением.

Адьювантная (послеоперационная) химиотерапия при раке шейки матки

Гормональное адьювантное лечение проводится у постменопаузальных больных раком молочной железы с неблагоприятными прогностическими факторами (метастазы в лимфоузлы), в то время как адьювантное лечение цитостатиками назначается в пременопаузальном периоде больным раком молочной железы, раком толстой кишки или остеосаркомой. Адьювантная лекарственная терапия обычно назначается после местнорегионарного лечения (но иногда проводится прежде, тогда это называется неадьювантным лечением). Немногочисленные публикации, обобщающие результаты использования адьювантных режимов химиотерапии, не позволяют в настоящее время окончательно определить их место в стандартной комбинированной терапии РШМ. Целесообразность назначения химиотерапии в послеоперационном периоде оправдана лишь в случае выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах с обязательным включением препаратов платины. Однако требуют уточнения вопросы о выборе дозы цитостатика оптимальном числе проводимых циклов.

Химиолучевое лечение

В последнее десятилетие при лечении РШМ начато внедрение в практику цитостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли на основании результатов 5 рандомизированных исследований, которые отчетливо демонстрируют увеличение 3-летней выживаемости на 10% в группах больных после химиолучевого лечения (ХЛЛ) по сравнению с режимами монорадиотерапии. Исследования проводились, начиная с середины 80-х годов на протяжении более 10 лет. В исследование M. Morris и соавт. (1999) были включены 388 больных РШМ III – IV стадии. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, спустя 2 нед. начата брахитерапия. Суммарная доза на точку А составляла 85 Гр. Из 388 больных 195 пациенток получали ХЛЛ, которым одновременно проводилась ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацилом 4 г/м² внутривенно (в/в) 5-суточной непрерывной инфузии. Такой же цикл ХТ повторялся на 22-й день и затем одновременно с проведением брахитерапии. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40% и 67% в группе ЛТ и ХЛЛ соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58% и 73%. Частота развития отдаленных метастазов в группе с ХЛЛ была значительно меньше – 13% по сравнению с 33% в группе с ЛТ, что привело к снижению риска смерти боль-

ных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ. Существенного различия в проявлении умеренной токсичности по обеим группам не отмечалось [Демидова Л.В. и др., 1999].

Примечательно исследование R. Rose и соавт. (1999), в котором ХЛЛ проводилось 526 больным РШМ IIIB, III и IVА стадий по 3 грушам. В 1-й группе больные получали ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевины (гидрея) 3 г/м² 2 раза в нед. в течение 6 нед. Во 2-й группе вводился цисплатин по 40 мг/м² еженедельно в течение 6 нед. В 3-й группе использовалась схема из 3 цитостатиков: цисплатин 50 мг/м² в/в в 1 и 29-й дни, 5-фторурацил 4 г/м² 4-суточная непрерывная инфузия в 1-й и 29-й дни и гидроксимочевина 2 г/м² внутрь 2 раза в неделю в течение 6 нед. Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей через 3 нед. брахитерапией в дозе 40 Гр при IIIB стадии или 30 Гр при III-IVА стадиях. Суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В 55-60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, двухлетняя безрецидивная выживаемость была 65,5% по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину. Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину). Кроме того, ввиду меньшей степени токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией из 3 цитостатиков или гидроксимочевиной, сочетание цисплатина и лучевой терапией признано в этом исследовании более целесообразным. Особый интерес представляет исследование H. Keys и соавт. (1999), в котором пациенты РШМ IV в одной группе (186 больных) получали только ЛТ, в другой (183 больных) – ХЛЛ с введением цисплатина. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр., а на зоны регионарного метастазирования 55 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м² еженедельно в течение 6 нед. на протяжении курса ЛТ [Максимов С.Я., 2002].

Химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая терапия)

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется изучению возможности применения химиотерапии с использованием препаратов платины, блеомицина, винクリстина, ifосфамида, иринотекана перед лучевой терапией. Полученные результаты достаточно противоречивы. В исследовании J. Nevin (1995) 26 больным РШМ III стадии проведена химиотерапия (цисплатин+блеомицин + циклофосфан) с последующей ЛТ. Достигнутый

высокий процент объективных ответов на лечение (45%) сочетался с высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у одной пациентки. При этом не было отмечено разницы в 3-летней выживаемости, что послужило основной причиной прекращении продолжения исследования. Подобные результаты в 1995 г. были получены в исследовании J.D. Bloss. Вызывает обнадеживающий интерес и привлекает к себе внимание испытание применения комбинации цисплатина и иринотекана перед лучевой терапией у больных РШМ. Однако данные о патоморфозе опухоли, длительности безрецидивного периода и общей выживаемости еще не опубликованы. Полученные результаты диктуют необходимость прекращения на современном этапе применения цитостатиков перед ЛТ при местнораспространенном РШМ. Только проспективный анализ отдаленных результатов новых рандомизированных исследований позволит уточнить показания к назначению предлучевой ХТ. Представленные заключения, возможно, сумеют убедить клиницистов в целесообразности применения каких-либо режимов химиотерапии перед стандартной лучевой терапией местнораспространенного РШМ [Максимов С.Я., 2002].

Также используют химиотерапию при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ. Данный контингент больных составляют пациентки с IV стадией, имеющие отдаленные метастазы или рецидивы заболевания после ранее проведенного радикального лечения. Прогноз – неблагоприятный, и поэтому для данной категории больных основным видом лечения является системная паллиативная химиотерапия. Методы лекарственной терапии у данной группы больных по-прежнему находятся в фазе клинического изучения. На современном этапе условным стандартом при проведении химиотерапевтического лечения остаются схемы с препаратами платины. Производные платины (цисплатин, карбоплатин) наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологических онкологических групп (GOG), проведенных в 80-е годы. Основные трудности химиотерапии метастатического РШМ могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди других причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротeinового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-S-трансферазы. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает выраженный фиброз мягких тканей и облитерация сосудов малого таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение малого таза значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает

нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования дорогостоящих протекторов (этиол). Из новых цитостатиков заслуживают внимания иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксон), гемцитабин, навельбин [Вишневская Е.Е., И.А.Косенко, 1999].

В настоящее время монохимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно используют лекарственные комбинации из двух и более цитостатиков. В 1997 г. опубликованы результаты большого рандомизированного исследования GOG (протокол 110). При сравнительном анализе результатов лечения в трех группах больных: цисплатин, цисплатин и ifosfamide, цисплатин и димодульцитол отмечено, что наиболее эффективной оказалась комбинация цисплатина с ifosfamidом – 33%, в остальных группах эффективность не превышала 22%. В последнее время препараты платины чаще комбинируются с новыми цитостатиками. Исследования комбинации иринотекана с цисплатином выявили синергизм в эксперименте за счет различных механизмов их действия на ДНК. Кроме того, их спектр действия частично перекрывается, в то время как токсические проявления практически не перекрываются. Фармакологического взаимодействия между этими препаратами не отмечено. Результаты клинических исследований II фазы в США и Японии в 1998-1999 гг. выявили эффективность применения иринотекана в монотерапии метастатического РШМ. Вышеперечисленные данные послужили основанием для проведения международного многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности комбинации иринотекан + цисплатин с монохимиотерапией этими цитостатиками. Участие в данном исследовании клиники НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова позволило приобрести собственный опыт в планировании тактики ведения данной группы больных и их лечения с использованием новых режимов химиотерапии. При анализе данных, медиана выживаемости и медиана времени до прогрессирования достоверно выше в группе больных, получавших иринотекан и цисплатин. Заслуживает внимания тот факт, что одна из пациенток с полным регрессом заболевания наблюдается в НИИ онкологии в течение 30 мес. без признаков прогрессирования. Известно, что предшествующее хирургическое или лучевое лечение, по данным многих исследований, значительно снижает эффективность последующей химиотерапии. Комбинированная химиотерапия дает больший процент непосредственных объективных эффектов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не улучшает безрецидивную и общую выживаемость у больных с распространенными формами РШМ. Бурное развитие клинической фармакологии нескольких последних лет способствует появлению новых цитостатиков с

принципиально иными механизмами противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в режимах монотерапии. Одним из таких цитостатиков является капецитабин (кселода). Сочетание высокой концентрации фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани РШМ и особенности избирательного механизма действия вызвали интерес к проведению исследования с целью определения эффективности применения капецитабина для лечения метастатического РШМ, которое выполнено в клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова [Максимов С.Я., 2002].

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациенты с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения, включающего в себя хирургическое вмешательство и химиолучевую или лучевую терапию.

Основным видом лечения больных рецидивирующими и метастатическим РШМ является системная химиотерапия, которая носит в основном, паллиативный характер. Причем эффективность химиотерапевтического лечения не превышает 10–35%. Трудности лекарственного лечения рецидивирующего/метастатического РШМ связаны как со значительной резистентностью опухолевых клеток к современным цитостатикам, так и отсутствием высокоеффективных режимов полихимиотерапии (ПХТ). Кроме того, при местных рецидивах РШМ после проведенной ЛТ возникают выраженные фиброзные изменения тканей с облитерацией сосудов малого таза, нарушающие транспорт цитостатиков к опухоли, что приводит к снижению эффективность лечения. Одновременно предшествующее облучение малого таза способствует уменьшению резервов костномозгового кроветворения, повышая вероятность токсичности химиотерапии и, в ряде случаев, вызывает необходимость редукции доз цитостатиков. Обычно используют комбинации на основе препаратов платины. При распространенном/рецидивирующем РШМ возможно использование комбинаций цисплатина с иринотеканом, винорельбином, гемцитабином, топотеканом, паклитакселом, обеспечивающих в среднем 11% полных и 27% частичных регрессий с медианой времени до прогрессирования 12 мес., медианой общей выживаемости – 9 мес. Развитие тяжелых почечных нарушений часто препятствует применению цисплатина, поэтому актуальным представляется разработка новых режимов химиотерапии с использованием менее нефротоксичных препаратов.

Комбинированная химиотерапия является основой лечения больных диссеминированным РШМ. В последнее время в практику вошло большое количество новых эффективных цитостатиков (ингибиторы топоизомеразы I – иринотекан, топотекан, таксаны – паклитаксел, антиметаболиты – гемцитабин, капецитабин), которые могут быть изучены при относительно резистентном к химиотерапии РШМ.

Несмотря на очевидные успехи хирургического, лучевого и комбинированного методов лечения, выживаемость больных местно-распространенными формами РШМ продолжает оставаться стабильной и не имеет тенденции к значительному улучшению. В последние десятилетия многие ведущие медицинские центры пытаются внедрить в клиническую практику рутинного лечения местно-распространенных форм РШМ лекарственное лечение. Химиотерапия местно-распространенных форм РШМ является сложной клинической задачей, что обусловлено, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного гинекологического рака к большинству имеющихся цитостатиков. Широкое практическое внедрение получили лишь некоторые из них. Эффективность цисплатина при РШМ составляет 23%, карбоплатина – 15%, ifосфамида – 22%, циклофосфана – 15%, блеомицина – 10%, 5-фторурацила – 20%, доксорубицина – 17%, митомицина С – 14%, метотрексата – 18%, винクリстина – 18%.

На сегодняшний день при РШМ наиболее активным цитостатиком является цисплатин. Он эффективен в дозе 50 мг/м² 1 раз в 3 недели. Доза 100 мг/м² дает небольшое, но статистически достоверное увеличение эффекта. Введение цисплатина в дозе 100 мг/м² в виде 24-часовой инфузии не улучшает результатов, но менее токсично.

Из цитостатиков нового поколения высокоэффективными препаратами при раке шейки матки рассматриваются иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксотер), гемцитабин, навельбин [RoseP.G. et al., 1999; RoseP.G., 2003].

Если на ранних стадиях химиотерапия в первую очередь должна потенцировать местный эффект от лучевой терапии, то в более поздних стадиях заболевания назначение ПХТ должно подавлять отдаленное метастазирование, что определяет различия в выборе как самих цитостатиков, так и интенсивности проведения химиотерапии.

Развитие клинической фармакологии способствовало появлению новых цитостатиков с принципиально иными механизмами противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в режиме монотерапии. Одним из таких цитостатиков является капецитабин (кселода), применяемый для лечения метастатического рака шейки матки [Крейнина Ю.М. и др., 2004; Новикова Е.Г. и др., 2000; Kreinina J.M., Titova V.A., 2005].

Цисплатин. Препарат ковалентно связывается с ДНК и, таким образом, нарушается синтез ДНК и ее функции. Основным видом токсичности является нефротоксичность, что требует водной нагрузки, также встречаются тошнота, рвота, гематотоксичность и нейротоксичность.

В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитотоксическим агентом с уровнем эффектов 20–30% и медианой

выживаемости без прогрессирования при химиотерапии диссеминированного процесса до 7 мес. [KesicV., 2006; CadronI. et al., 2007].

Монохимиотерапию при метастатическом РШМ и при рецидивах опухоли практически не применяют. В таблице 1. представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых для терапии РШМ [Харитонова Т.В., 2005].

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монорежиме – от 11 до 24%.

T.Thiphen и соавт. было протестировано 58 цитостатиков при распространенном или рецидивирующем РШМ, 21 из них показали противоопухолевую активность с уровнем ответа 15% [ThiphenT., 2003]. Наиболее активными препаратами оказались цисплатин, паклитаксел, топотекан, винорельбин и ифосфамид [LongH.J., 2007].

Таблица 5

Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор, год	Цитостатик	Эффективность, %
L.Bakeret al. (1985)	Цисплатин	23
C. Lhomme et al. (2000)	Иринотекан	24
G.Suttonet al. (1989)	Ифосфамид	22
T. Wasserman et al. (1989)	5-Фторурацил	20
S.Cavinet al. (1978)	Метотрексат	18
W.McGuiret al. (1988)	Паклитаксел	17
K.Bouzidet al. (2003)	Доксорубицин	17
W.McGuiret al. (2001)	Карбоплатин	15
M.Muscato et al. (1982)	Циклоfosфамид	15
L.Goedhalset al. (1995)	Гемцитабин	11

В 1981 г. те же авторы впервые представили данные по использованию цисплатина в монорежиме при распространенном или рецидивирующем РШМ в дозе 50 мг/м² в/в каждые 3 нед. с уровнем ответа до 38% [ThiphenT. et al., 1981]. В исследовании III фазы GOG 43 сравнивались режимы цисплатина в дозе 100 мг/м² в 1 день, 50 мг/м² в 1 день и 20 мг/м² 1–5 дни каждые 3 недели. Оценено 497 пациенток. Уровень общего ответа составил 31,4%, 20,7%

и 25,0% соответственно. Полный ответ в группе цисплатин 100 мг/м² зарегистрирован в 13% случаев, в группе 50 мг/м² – в 10% случаев. Не было получено статистически достоверной разницы в безрецидивной и общей выживаемости в группе 100 мг/м² и 50 мг/м². Кроме того, доза цисплатина 100 мг/м² оказалась высокотоксичной. Таким образом, ассоциацией онкологов была принята стандартная доза препарата – 50 мг/м². При данном режиме лечения уровень общего ответа равен 20,7%, выживаемость без прогрессирования составляет 3–5 мес., общая выживаемость – около 6 мес. [Bonomi P. et al., 1985].

В других исследованиях с использованием цисплатина в монорежиме уровень общего ответа составлял 13–19%, выживаемость без прогрессирования была 2,8–3,2 мес., общая выживаемость – 6,5–8,8 мес. [Long H.J. et al., 2005; Moore D.H. et al., 2004; Omura G.A. et al., 1997].

В работе Potter M. и соавт. было оценено 68 пациенток, получавших цисплатин в качестве первой линии химиотерапии по поводу рецидивирующего плоскоклеточного РШМ. Уровень общего ответа составил 40,2%. У пациенток с метастазами в легкие полный ответ на лечение отмечался в 6,3% случаев, уровень общего ответа составил 73%. Что касается группы больных с локализованным рецидивом в малом тазу, то не было зарегистрировано ни одного полного эффекта, у 21% больных получен частичный ответ. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что метастазы в легкие лучше поддаются химиотерапии цисплатином, чем изолированный рецидив в малом тазу. Общая выживаемость составила 22,7 мес. и 14,1 мес. соответственно, однако, разница статистически не достоверна [Potter M. E. et al., 2000].

Комбинированная химиотерапия РШМ на основе цисплатина

Комбинированная химиотерапия включает в себя цитостатики, которые обладают высокой эффективностью в монотерапии, не имеют перекрестной токсичности и демонстрируют синергизм действия, что имеет целью улучшение непосредственных и отдаленных результатов.

В исследованиях фазы II–III цисплатин изучали в комбинации с 5-фторурацилом, блеомицином, ifосфамидом, гемцитабином, винорельбином, паклитакселом и топотеканом. Все эти исследования показали преимущества по уровню общего ответа по сравнению с терапией только цисплатином. В некоторых комбинациях отмечалось увеличение только выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости (цисплатин+ифосфамид, цисплатин+паклитаксел, цисплатин+топотекан). Результаты исследований представлены в таблице.

Таблица 6

**Комбинации с цисплатином в лечении
распространенного/рецидивирующего РШМ**

Автор	Доза, мг/м ²	n	ОЭ, %	ОВ, мес.
1	2	3	4	5
Цисплатин + 5-фторурацил				
KaernJ. et al. (2000)	100 мг/м ² каждые 3 нед. + 1000 мг/м ² 5-ти суточ. инфузия	72	68	18
KaernJ. et al. (2006)	100 мг/м ² каждые 3 нед. + 1000 мг/м ² 5-ти суточ. инфузия	37	49	16
BonomiP. et al. (1999)	50 мг/м ² каждые 3 нед.+1000 мг/м ² 5-ти суточ. инфузия	55	22	6,4
Цисплатин + Блеомицин				
Daghestani A.N. et al. (1999)	120 мг/м ² каждые 3–4 нед.+ 10 мг/м ² в 1 д. болюс и далее с 5 по 7 дни суточ. инфузия	24	54	6
Цисплатин + Ифосфамид				
Cervellino J.C. et al. (1995)	20 мг/м ² /д × 5 дней каждые 4 нед.+ 2500 мг/м ² /д × 5 дней	30	50	25
Coleman R.E. et al.(1999)	50 мг/м ² каждые 3 нед.+ 1500 мг/м ² /д × 5 дней	44	38	8
Цисплатин + Гемцитабин				
Duenas-Gonsalez A. et al.(2001)	100 мг/м ² каждые 3 нед.+ 1000 мг/м ² 1, 8 дни	40	57	–
Duenas-Gonsalez A. et al.(2001)	33 мг/м ² /нед× 18+ 100 мг/м ² /нед× 18	11	37	6
Burnett A.F. et al.(2000)	50 мг/м ² каждые 3 нед.+ 1250 мг/м ² 1, 8 дни 5 циклов	19	41	12
Цисплатин + Винорельбин				
Pignata S. et al. (1999)	50 мг/м ² каждые 3 нед.+ 25 мг/м ² 1, 8 дни	50	64	–

Morris M. et al. (2004)	75 мг/м ² каждые 4 нед.+ 25 мг/м ² 1, 8, 15 дни	67	30	-
Цисплатин + Паклитаксел в сравнении с Цисплатином в монорежиме				
Moore D.H. et al.(2004)	50 мг/м ² каждые 3 нед.	134	19	8,8
Rose P.G. et al. (1999)	75 мг/м ² каждые 3 нед.+ 135 мг/м ² 1 день	41	46,3	10
Papadimitriou C.A. et al.(1999)	75 мг/м ² каждые 3 нед.+ 175 мг/м ² 1 день	34	7	9
Piver M.S. et al. (1999)	75 мг/м ² каждые 3 нед.+ 135 мг/м ² 1 день	20	45	7

В работе AN. Daghestani и соавт. 30 пациенток получили лечение по схеме цисплатин+блеомицин. Среди 24 оцененных больных объективный эффект отмечен в 54% случаев с медианой наблюдения 3,5 мес. и медианой выживаемости 6 мес.

J. Kaegi и соавт. сравнивали различные дозовые режимы цисплатина с 5-фторурацилом. Было оценено 37 пациенток с распространенным/ рецидивирующим РШМ, уровень общего эффекта составил 68%, у 9 больных отмечен полный эффект. В другом исследовании, проведенным Вопоті и соавт., с использованием меньшей дозы цисплатина 50 мг/м² результаты оказались хуже – общий ответ зарегистрирован в 21,8% случаев, медиана выживаемости составила 6,4 мес.

В исследованиях J.C. Cervellino и соавт. проводилось сравнение различных дозовых режимов цисплатин+ифосфамид. Оказалось, что наиболее эффективной схемой является комбинация цисплатин 20 мг/м² 5 дней каждые 4 нед. + ифосфамид 2500 мг/м² 5 дней каждые 4 нед. с уровнем эффектов 50% и общей выживаемостью 25 мес. Эти результаты оказались лучше, чем при использовании цисплатина в монорежиме, эффективность которого равна 17,8% ($p=0,0004$), а безрецидивный период составляет 3,2 мес. При добавлении к комбинации цисплатин+ифосфамид блеомицина было показано отсутствие достоверных различий в уровне общего ответа (32% и 31,2% соответственно), безрецидивной и общей выживаемости.

Проведенные исследования указывают на хорошие результаты при использовании в лечении местнораспространенного РШМ схемы цисплатин+гемцитабин. Общая эффективность варьирует от 37 (цисплатин 33 мг/м² в еженедельном режиме + гемцитабин 100 мг/м²/нед × 18) до 57%

(цисплатин 100 мг/м² каждые 3 нед.+ гемцитабин 1000 мг/м²) и может достигать 95% у ранее нелеченых больных.

В работах S. Pignata и M. Morris показана противоопухолевая активность винорельбина в комбинации с цисплатином при РШМ, уровень общего ответа колебался между 30% и 64% у больных, не получавших ранее специфического лечения. Однако, данный режим оказался довольно токсичным – у 53% больных отмечалась нефротоксичность, в 38% случаев зарегистрирована гранулоцитопения III–IV ст.

Цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1 день в комбинации с винорельбином (30 мг/м² в дни 1, 8) вызвал объективное улучшение более чем у половины (52,7%) больных. Полный эффект отмечен в 8,3% случаев.

Ряд исследований по изучению паклитаксела в сочетании с цисплатином в качестве 1 линии химиотерапии РШМ показали преимущества паклитаксела с цисплатином (СР) по сравнению с терапией цисплатином в монорежиме. Частота объективного эффекта в группе СР составила 36% (у 15% больных полный эффект, у 21% – частичный эффект), в группе цисплатина – 19% (6% полных регрессий, 13% частичных регрессий, $p=0,002$). Средняя продолжительность жизни существенно не различалась между группами (9,7 и 8,8 месяцев соответственно). Однако медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно лучше при комбинированной химиотерапии и составила 4,8 и 2,8 мес. в первой и второй группах соответственно, $p<0,001$.

M. Zanetta и соавт. использовали для терапии диссеминированного или рецидивного РШМ комбинацию ТИР (таксол 175 мг/м² в 1 день + ifосфамид 5 г/м² в 2 день + цисплатин 50 мг/м² в 2 день). Из 40 больных у 14 (35%) отмечен полный эффект, у 15 (37%) – частичный и в 5 (12%) случаях – стабилизация. Операция была выполнена 7 больным с полной ремиссией – в 5 случаях подтверждена полная гистологическая регрессия. Эффект наблюдали у 79% больных, не получавших ранее облучение, и у 62% больных, подвергнутых в анамнезе лучевой терапии. Медиана выживаемости для больных с полным эффектом составила более 13 мес., с частичным эффектом – 11+ мес., со стабилизацией – 6 мес.

Среди большого числа комплексных соединений платины II поколения наиболее пригодным для практического применения оказался карбоплатин – неорганическое комплексное соединение, содержащее платину. Основной механизм действия данного препарата обусловлен связыванием с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез.

Препарат вводят внутривенно капельно. Карбоплатин в настоящее время является единственным противоопухолевым препаратом, который дозирует-

ся не в мг/м², а по площади под фармакокинетической кривой. Определить исходную дозу препарата в миллиграмммах можно по формуле Кальверта, описывающей зависимость значений скорости гломерулярной фильтрации (СГФ в мл/мин) и желаемую концентрацию препарата от времени (AUC в мг/мл × мин): Общая Доза (мг) = AUC × (СГФ + 25).

Обычно этот показатель равен 5 при комбинированной химиотерапии и 7 при монотерапии. Отличительной характеристикой карбоплатина является практически полное отсутствие нефротоксичности. В отличие от цисплатина карбоплатин вводят без гипергидратации. В то же время карбоплатин обладает большим миелодепрессивным эффектом.

В исследованиях J.R. Weiss и G. Arseneau и соавт. карбоплатин назначали в дозе 400 мг/м² каждые 4 недели, при этом частота общего ответа составила 15–28%, а медиана выживаемости достигала 6–7 месяцев [ArseneauJ. et al., 2006; WeissG.R. et al., 1990]. По данным ряда других работ объективный ответ при использовании карбоплатина в лечении РШМ составляет 19% [Varia M.A. et al., 1998]. Lira-Puerto с коллегами представили данные по изучению карбоплатина в той же дозе, результаты исследования оказались сходными – общий ответ получен в 26% случаев, медиана выживаемости составила 7,5 месяцев. В этом же исследовании проводилось сравнение карбоплатина в дозе 400 мг/м² и ипроплатина 270 мг/м² каждые 4 недели, общий ответ при дозе 400 мг/м² получен в 30% случаев, медиана выживаемости составила 7,6 месяца. В настоящее время ипроплатин в мире не используется [Lira-PuertoV. et al., 1991].

A. Tinker и соавт. было оценено 25 пациенток с распространенным и рецидивирующем РШМ, получивших лечение по схеме Карбоплатин AUC 5–6 + паклитаксел 155–175 мг/м² каждые 4 недели. Общая эффективность составила 40% (из них у 20% больных достигнута полная регрессия опухоли, у 20% – частичный ответ). Медиана выживаемости без прогрессирования была равна 3 месяцам, общая выживаемость составила 21 месяц [Tinker, A.V. et al., 2005].

В исследовании D. Pectasides у 51 больной изучалась подобная комбинация препаратов. Общая эффективность оказалась несколько выше и составила 53% (из них у 16% больных достигнута полная регрессия опухоли, у 37% – частичный ответ). Было показано, что эффективность данной схемы выше у больных РШМ, не получавших ранее лучевую терапию, при этом среди не получивших лучевое лечение эффект отмечен у 68% против 30% у получивших соответственно, $p=0,011$. Пациентки, имевшие в анамнезе химиолучевое лечение, отвечают на химиотерапию с использованием паклитаксела и карбоплатина в 28% случаев, в то время как уровень общего ответа для первичных больных гораздо выше и равен 68% ($p=0,023$) [PectasidesD. et al., 2008].

В работе J.D. Hainsworth и соавт. изучалось добавление 5-фторурацила 225 мг/м² в 1 день к карбоплатину AUC-6 в 1 день и паклитакселу 200 мг/м² в 1 день. Из 60 больных плоскоклеточным распространенным РШМ в 65% случаев зарегистрирован объективный эффект, число полных ответов составило 25% [Hainsworth J.D. et al., 2001].

При использовании доцетаксела в дозе 60 мг/м² с карбоплатином AUC-6 общий ответ составил 76% случаев, однако режим оказался довольно токсичным – у 4 больных отмечена гематологическая токсичность III–IV ст. [Nagaoshi S. et al., 2005].

Таким образом, было показано, что использование карбоплатина с пакли-такселом/доцетакселом является более эффективным, чем комбинированная химиотерапия с применением цисплатина.

Оксалиплатин – противоопухолевый препарат, производное платины III поколения, в молекулярной структуре которого атом платины образует комплекс с оксалатом и 1, 2-диаминоциклогексаном. Механизм действия оксиалиплатина обусловлен его взаимодействием с ДНК путем образования меж- и внутриспиральных цепей и угнетением синтеза ДНК. Это соединение существенно отличается от группы I и II поколений. G. Mathe [Корман, Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии: Практическая медицина /Д.Б. Корман. – М., 2006. – С. 94] была показана высокая эффективность препарата при опухолях, резистентных к цисплатину и карбоплатину. Курсовая доза препарата составляет 130 мг/м² 1 раз в 3 недели или 85 мг/м² 1 раз в 2 недели. Оксалиплатин обладает низкой нефротоксичностью, и поэтому препарат можно назначать больным с легкой и умеренной степенями почечной недостаточности. Оксалиплатин способен вызывать в терапевтических дозах умеренное угнетение кроветворения, однако лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения выражены обычно меньше, чем при использовании карбоплатина.

Серьезным побочным явлением при использовании оксиалиплатина является развитие кумулятивной, дозозависимой и обратимой нейропатии, возникающей почти у всех больных (85–95%).

Клинические исследования при РШМ, в которых изучались бы комбинации на основе оксиалиплатина, представлены только с международной литературе.

A. Dueñas-González и соавт. 10 больным РШМ (IB2–III B), ранее не получавшим терапии, проводили по три 21-дневных цикла оксиалиплатина в дозе 130 мг/м² (день 1) + гемцитабин 1250 мг/м² (дни 1, 8) с последующим хирургическим вмешательством или химиолучевой терапией. Общая частота ответов составила 80%, полных регрессий было 30% (3 больных), частичная регрессия отмечена у 50% (5 больных). При этом 70% больных были опери-

рованы, а 30% – получили химиолучевое лечение. Гематологическая токсичность была умеренной, с частотой лейкопении III и IV ст. 17% и 0% соответственно, гранулоцитопении III и IV ст. были у 23% и 3% соответственно. У 8 больных развился стоматит и/или фарингит I ст. Через 10–12 мес. наблюдения все больные были живы, без признаков рецидива. На основании данных исследования сделан вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинации оксалиплатин+гемцитабин при местно-распространенном РШМ [Duenas-Gonzalez A. et al., 2001].

В другое исследование P. Fracasso и соавт. было включено 28 больных плоскоклеточным РШМ с измеряемой опухолью, получивших не более 1 курса предшествующей химиотерапии, которая содержала цисплатин или карбоплатин. Оксалиплатин в дозе 130 мг/м² вводили внутривенно в течение 2 ч в монорежиме. Введения повторялись каждые 21 день до начала прогрессирования опухоли или развития нежелательных явлений, из-за которых терапия должна была быть остановлена. При этом у 24 больных оценена токсичность и у 22 больных – эффективность. 23 пациентки ранее получали препараты платины. Ответ на терапию был получен только у 2 (8,3%) больных. У одной больной была достигнута полная ремиссия, продолжавшаяся 2,2 мес., у другой – частичная ремиссия, длившаяся 3,2 мес. У 9 больных (37,5%) выявлена стабилизация опухоли с медианой длительности эффекта 7,6 мес. (от 3,1 до 21,2 мес.). Из проявлений токсичности чаще всего регистрировали анемию, тошноту и рвоту, кумулятивную нейротоксичность. У 3 больных (12,5%) отмечена аллергическая реакция во время инфузии. Авторы пришли к выводу об ограниченной эффективности применявшейся дозировки оксалиплатина при персистирующем или рецидивирующем плоскоклеточном РШМ. В связи с этим, перспективным является изучение комбинированных режимов химиотерапии с использованием оксалиплатина в лечении распространенного РШМ [Fracasso P.M. et al., 2003].

D. Kuo и соавт. изучали эффективность оксалиплатина в комбинации с паклитакселом у больных с рецидивирующим или распространенным РШМ, получавших ранее химиолучевое лечение с использованием цисплатина. Доза оксалиплатина составила 130 мг/м² в виде в/в инфузии, доза паклитаксела 175 мг/м² – каждые 21 день. У 16 из 17 набранных пациентов оценена эффективность лечения. По гистологическому строению опухоли превалировал плоскоклеточный тип над аденокарциномой (10 против 7 больных). Средний возраст составил 57 лет (11–51), среднее число лечебных циклов – 3 (от 2 до 8). При оценке эффективности у одной больной зарегистрирован полный эффект, у 4 – частичный эффект, в 4 случаях отмечена стабилизация процесса. Общий ответ составил 29%, время до прогрессирования – 21 неделя.

(11–51 нед.). Наиболее частым проявлением токсичности была лейкопения и нейтропения III ст. – у 6 больных и периферическая нейропатия после 3 циклов химиотерапии – 3 больных. На основании полученных данных авторами установлена относительно высокая эффективность указанной комбинации, и она была рекомендована для лечения распространенного РШМ [KuoD.Y. et al., 2007].

Иринотекан – полусинтетический дериват алкалоида камптофена, экстрагированного из стебля и ствола дерева *Camptotheca Acuminata*.

Иринотекан, поступая в организм, не обладает активным цитостатическим эффектом. Под действием фермента карбоксилэстеразы, который преимущественно находится в печени, но присутствует и в других тканях, иринотекан превращается в активный метаболит SN-38, который является ингибитором ядерного фермента топоизомеразы-1 и участвует в нарушении синтеза ДНК. Наличие фермента топоизомеразы-1 строго необходимо для проявления цитотоксического эффекта камптофенов.

При проведении химиотерапии иринотеканом многие авторы особое внимание уделяют определению фермента глюкоронилтрансферазы, т.к. субстратом фермента уридинглюкоронилтрансферазы служит иринотекан (точнее, его активный метаболит SN-38).

Глюкуронилтрансфераза соединяет с глюкуроновой кислотой ряд эндогенных (прежде всего билирубин) и экзогенных субстратов, включая лекарственные средства. Существуют, по крайней мере, 17 изоформ UGT, объединяемых в 2 семейства, UGT1 и UGT2. Ген UGT1A1 кодирует 9 изоформ подсемейства UGT1. Наибольшее значение имеет изоформа UGT1A1, она наиболее изучена и отвечает за глюкуронирование билирубина. Описано более 50 полиморфизмов гена, многие из которых вызывают наследственную непрямую гипербилирубинемию [BosmaP.J. et al., 2003].

Ряд исследований показал, что у носителей гена UGT1A1*28, в особенности гомозигот – в промоторе гена UGT1A1 вместо обычных 6 повторов тимин-аденин содержит 7, что снижает экспрессию гена, а значит, замедляется процесс глюкуронирования SN-38 и резко возрастает риск тяжелой нейтропении и диареи – характерных для иринотекана побочных эффектов [InnocentiF. et al., 2004].

К другим побочным эффектам иринотекана относят холинергический синдром, который проявляется в виде приливов, слезотечения, брадикардии, нарушения аккомодации. Холинергический синдром быстро купируется атропином (развитие этого синдрома связано с тем, что иринотекан является слабым ингибитором холинэстеразы). Кишечные колики, слабость, алопеция, тошнота и рвота также относятся к побочным реакциям иринотекана. Хотя

иринотекан относят к слабоэметогенным препаратам, рекомендуется рутинное использование антиэметиков.

Клинические исследования II фазы выявили определенную эффективность иринотекана в качестве 1–2 линии терапии метастатического РШМ, как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатиками [Харитонова Т.В., 2005]. Данные представлены в таблице 3.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препарата в монотерапии – от 0 до 23,6% положительных ответов опухоли [WeissG.R. et al., 1990].

В связи с этим большое внимание исследователей привлекла комбинация иринотекана с цисплатином, поскольку оба препарата воздействуют на синтез ДНК. В эксперименте был показан синергизм данной комбинации, причем профиль токсичности этих препаратов не совпадает. Данные представлены в таблице.

Таблица 7

Эффективность иринотекана в монорежиме при лечении РШМ (II фаза)

Автор	Режим, доза, мг/м ²	n	ОЭ, %
VerschraegenC. et al. (2000)	125 мг/м ² еженедельно × 4	42	21 (2 линия)
PotkujR. et al. (2004)	125 мг/м ² еженедельно × 4	16	0 (2 линия)
KaravanghJ. et al. (1993)	125 мг/м ² еженедельно × 4	42	23 (2 линия)
TakeuchiS. et al. (2005)	100 мг/м ² еженедельно × 4	69	23,6 (2 линия)
ChevallierB. et al. (1999)	350 мг/м ² 1 раз в 3 недели	42	15 (1 линия)

Таблица 8

Эффективность комбинации иринотекана (И) и цисплатина (Ц) в лечении метастатического РШМ и его рецидивов

Автор, год	Режим введения, доза, мг/м ²	n	ОЭ, %
IwanagaS. et al. (2004)	И 50 мг/м ² или 60 мг/м ² 1, 8, 15 д + Ц 50 мг/м ² или 60 мг/м ² 1 д 1 раз в 2 нед.	12	100 (1 линия), 25 (2 линия)
SugiyamaT. et al. (1999)	И 60 мг/м ² 1, 8, 15 дни + Ц 60 мг/м ² 1 д каждые 4 нед.	23	78%
SugiyamaT. et al. (2003)	И 60 мг/м ² 1, 8, 15 дни + Ц 60 мг/м ² 1 д каждые 4 нед.	29	59 (1 линия)

TsudaH. et al. (2004)	И 50 мг/м ² + Ц 70 мг/м ² 1д каждые 4 нед.	3	1
	И 50 мг/м ² +Ц80 мг/м ² 1 д каждые 4 нед.	22	68
	И 60 мг/м ² +Ц 80 мг/м ² в 1 д каждые 4 нед в	27	59 (1 линия)
OhwadaM. et al. (2004)	И 50 мг/м ² 1,8,15 дни+ Ц 60 мг/м ² 1 д каждые 4 нед.	41: 21-первич- но распр. РШМ 20-рецидив после ЛТ	81 40 (1 линия)

Примечание: ОЭ – общий лечебный эффект (ПР+ЧР), ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, ЛТ – лучевая терапия

В представленной таблице показана высокая эффективность комбинации иринотекан+цисплатин в 1-й и 2-й линиях химиотерапии диссеминированного РШМ. Наилучшие результаты получены в исследовании T.Sugiyama [Sugiyama T. et al.,1999] – общая эффективность составила 59%, полная регрессия опухоли была достигнута у 2 больных (7%), частичная регрессия у 15 больных (52%), что статистически достоверно выше, чем при использовании только цисплатина (общая эффективность равна 15–23% p<0,01).

При сравнении различных дозовых режимов иринотекана и цисплатина наиболее эффективной оказалась схема иринотекан 50 мг/м² в 1 день + цисплатин 80 мг/м² в 1 день каждые 4 нед. на фоне использования Г-КСФ в 3–12 дни каждого цикла. Уровень общего ответа составил 68% (95%ДИ: 49–84%). У 19 больных с рецидивом вне зоны облучения и у 3 – в ранее облучаемой зоне уровень ответа составил 74% (ДИ 95%: 52–89%) и 33% (ДИ 95%: 10–90%) соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 5,3 мес. (2–23 мес.) [Tsuda H. et al.,2004].

Ohwada и соавт. [Owada M. et al.,2004] показана высокая эффективность химиотерапии больных распространенным РШМ, не получавших ранее специфического лечения в сравнении с больными рецидивирующими РШМ после лучевой терапии – 81% против 40% соответственно. Основными видами токсичности в данных работах были лейкопения, нейтропения, тошнота и диарея. Авторы рекомендуют использование режима иринотекан 50 мг/м² в 1,8,15 дни + цисплатин 60 мг/м² в 1 день каждые 4 недели.

На ASCO 2001 представлены данные рандомизированного многоцентрового исследования 2 фазы по оценке эффективности комбинации

иринотекан+цисплатин в сравнении с монотерапией цисплатином у 107 больных распространенным РШМ, 9 из которых не получали предшествующую лучевую терапию. Было изучено 3 группы больных: первая группа (39 пациенток) получала иринотекан в монорежиме в дозах 250 мг/м² или 350 мг/м² 1р/3 недели, общий ответ при этом составил 17,1%. Во второй группе больные (27 человек) получали комбинацию иринотекана в дозе 160 мг/м² или 200 мг/м² и цисплатина 80 мг/м² 1 р/3 нед., что значительно увеличило общую эффективность до 53%. В третьей группе пациенты получали химиотерапию цисплатином по 80 мг/м² 1 р/3 нед., уровень общего ответа был несколько выше, чем при использовании иринотекана в монорежиме и составил 21,1%.(табл.)

Таблица 9

Эффективность лечения и общая выживаемость больных РШМ.

1-я линия химиотерапии

	Группа А (n=39)	Группа В (n=27)	Группа С (n=31)
Режим ХТ	И 250 мг/м ² или 350 мг/м ² 1 р /3 нед.	И 160 мг/м ² или 200 мг/м ² 1 р / 3 нед.+ Ц 80 мг/м ² 1р/3 нед.	Ц 80 мг/м ² 1 р /3 нед.
ОЭ, %	17,1% (7,2–32,1)	53% (34,7–70,9)	21,1% (9,0–38,9)
ПР, п / %	0	2/7,4	0
ЧР, п / %	17,9/7	56/15	22,5/7
СТ, п / %	33/13	29,6/8	51,6/16
П, п / %	33/13	14,8/4	22,5/7
Медиана времени до прогрессирования в мес., CI= 95%	2,7(1,4–4,4)	6,9(4,6–8,7)	4,1(2,8–6,4)
Медиана выживаемости в мес., CI= 95%	8,0(6,9–9,4)	14,3(9,0–15,9)	9,6 (6,8–13,1)

Примечание: И – иринотекан, Ц – цисплатин, ОЭ – общий эффект (ПР+ЧР), 95%CI, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, СТ – стабилизация, П – прогрессирование.

Как видно из таблицы данных, в группе А среднее время до прогрессирования составило 2,7 мес. (от 1,4 до 4,4), в группе В этот показатель был самым высоким и составил 6,9 мес. (от 4,6 до 8,7), в группе С – 4,1 мес. (от 2,8 до 6,4). Результаты проведенного исследования продемонстрировали клинически значимое увеличение эффективности комбинации иринотекана и цисплатина в лечении метастатического РШМ в сравнении с данными препаратами, назначаемыми в монорежиме. Комбинация показала высокую частоту объективных эффектов 53% против 17,1 и 21% при использовании иринотекана и цисплатина в монорежиме соответственно; увеличение медианы времени до прогрессирования 6,9 мес. против 2,7 и 4,1 мес., увеличение общей продолжительности жизни – 14,3 мес. против 8,0 и 9,6 мес. Полученные данные позволяют рассматривать комбинацию иринотекана и цисплатина как потенциально активную схему при лечении диссеминированного РШМ. Использование данной комбинации существенно повышает эффективность терапии, но при этом увеличивается и токсичность. Основными проявлениями токсичности III–IV ст. были нейтропения – 46%, диарея – 4%, тошнота и рвота – 5% и 7% случаев соответственно [Garin A. et al., 2001].

В исследовании J. Chitaparanux 30 больным местно-рецидивирующими и метастатическим РШМ в 1 линии химиотерапии проводили лечение иринотеканом 60 мг/м² в 1, 8, 15-й дни в сочетании с цисплатином 60 мг/м² 1 раз в 4 нед. Общая эффективность составила 67%, из них в 7% случаев отмечена полная ремиссия. Медиана времени без прогрессирования составила 13,4 мес., медиана выживаемости – 16,9 мес. Токсичность проявлялась нейтропенией III-й степени у 30% больных, почечной недостаточностью III ст. у 13% и диареей у 17% пациенток [Chitaparanux J. et al., 2003]. N. Umesaki и соавт. приводят результаты химиотерапии 51 больной диссеминированным РШМ по схеме иринотекан 60 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + митомицин 10 мг/м² 1-й день каждые 4 нед. Общая эффективность составила 49%, причем полная регрессия опухоли отмечена в 4% случаев, а частичная – в 45%. Авторы отмечают, что у пациенток, ранее не получавших химиотерапию, общая эффективность была выше и достигла 54,6%, а при использовании данной схемы лечения как 2 линии – только у 30% больных. Самыми частыми проявлениями токсичности были тромбоцитопения III–IV ст. у 26% больных и диарея у 12% больных [Umesaki N. et al., 2003].

В исследовании II фазы M. Touwsley и соавт. проводилось лечение 21 больной нерезектабельным РШМ по схеме иринотекан 100 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² + эпирюбицин 50 мг/м² в 1 день каждые 3 нед. Общая эффективность лечения оказалась невысокой и составила 28,6%, причем полный эффект отмечен у 2 больных, частичный у 4 и стабилизация у 8 пациенток.

Наиболее частым видом токсичности III ст. были лейкопения, нейтропения и лимфопения – в целом 78% больных [Харитонова Т.В., 2005].

Интересным представляется изучение иринотекана в комбинации с карбоплатином. Представлены данные S. Nori по лечению больных распространенным/рецидивирующими РШМ IVB ст. с использованием схемы иринотекан 60 мг/м² в 1, 8,15 дни + карбоплатин AUC-5 в 1 день каждые 4 недели. Уровень общего ответа равен 48% (95%CI: 31–66%), при этом полная регрессия опухоли отмечена у 3х больных (9%) [Nori S. et al., 2002]. Уровень эффективности в зависимости от гистологического типа опухоли и локализации рецидива представлен в таблице.

Таблица 10

Эффективность комбинации иринотекан+карбоплатин в зависимости от гистологического строения опухоли, локализации рецидива и наличия предшествующей химиотерапии

Характеристика	ОЭ, %
Плоскоклеточный РШМ – 10/21 б-х	48%
Аденокарцинома – 6/12 б-х	50%
Местный рецидив – 3/11 б-х	27%
Отдаленные метастазы – 13/28 б-х	46%
Наличие предшествующей ХТ – 3/9 б-х	33%
Отсутствие предшествующей ХТ – 13/24 б-х	54%

Как видно из представленной таблицы число больных с плоскоклеточным РШМ было больше, чем с аденокарциномой, однако эффективность данного режима оказалась практически одинаковой (48 и 50% соответственно). Схема иринотекан + карбоплатин показала свое преимущество при наличии отдаленных метастазов РШМ (эффективность 46%) и отсутствии предшествующей химиотерапии (эффективность 46% и 54% соответственно). Однако токсичность данной комбинации была высокой – нейтропения III–IV ст. отмечена у 13 больных (58% случаев), анемия III ст. – у 13 больных (39%), тромбоцитопения III ст. – у 9 пациенток (27% случаев). Негематологическая токсичность представлена диареей III ст. у 3 больных (9%).

В другом исследовании E. Nakano и соавт. изучали аналогичный режим химиотерапии распространенного РШМ. Оценено 27 из 39 пролечившихся больных. Общая эффективность составила 31%, при этом у 4 (13%) больных

зарегистрирован полный эффект, у 8(25,8%) – частичный, у 6 (19%) – стабилизация, у 9 (29%) – прогрессирование процесса. Среди гематологической токсичности чаще всего наблюдалась нейтропения III ст. у 33,3% больных, анемия III ст. у 25,6% пациенток. Также была отмечена тошнота и рвота, диарея, слабость. Авторы рекомендуют данный режим ПХТ для лечения в качестве 1 линии химиотерапии распространенного РШМ, а также считают возможным и удобным его проведение в амбулаторных условиях [Nakano E. et al., 2007].

Гемцитабин – пиримидиновый антиметаболит, обладающий клинической активностью при ряде солидных опухолей. Благодаря способности гемцитабина подавлять репликацию и восстановление ДНК он подходит как противоопухолевый препарат для комбинации с другими цитостатиками, также приводящими к повреждению ДНК. Дозолимитирующая токсичность – миелосупрессия.

В таблице представлены сводные данные об эффективности гемцитабина в монорежиме и в составе комбинированной химиотерапии диссеминированного РШМ.

Таблица 11

Эффективность гемцитабина в монорежиме в составе комбинированной химиотерапии диссеминированного РШМ

Автор, год	Чис- ло б-х	Режим		ПР, %	ЧР, %	СТ, %	МВБП, мес.	ОВ
		Г	Ц					
Монотерапия гемцитабином								
Schilder R.J. et al. (2000)	24	800 в 1,8,15 дни каждые 28дн	–	0	8,3	20,8	1,9	4,9
Greggi S. et al. (2000)	14	1000 в 1,8,15 дни каждые 28дн	–	0	0	НД	3	НД
Goedhals L. et al. (1995)	45	1250 в 1,8,15 дни каждые 28дн	–	0	11,1	НД	НД	НД
Гемцитабин плюс цисплатин								
Matulonis U. et al. (2000)	8	600–700 в 1,8,15 дни каждые 28дн	50 в 1 день каждые 28дн	12,5	37,5	37,5	НД	НД

Burnett A.F. et al. (2000)	17	1250 в 1,8 дни каждые 21дн	50 в 1 день каждые 21дн	5,9	35,3	23,5	НД	12
Lordidhaya V. et al. (2000)	19	1250 в 1,8 дни каждые 21дн	70 в 1 день каждые 21дн	5,3	63,2	15,8	12	НД
Magfouf H. et al. (2001)	32	1250 в 1,8 дни каждые 21дн	10 в 1 день каждые 21дн	25	37,5	0	НД	54 через год
Duenaz-Gonsalez A. et al. (2001)	11	100 1 раз в нед. еженедельно	33 1 раз в нед. еженедельно	0	36,3	36,3	НД	6 мес.

Примечание: Г – гемцитабин, Ц – цисплатин, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, СТ – стабилизация, МВБП – медиана времени без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, НД – не достигнута.

В монотерапии РШМ гемцитабин продемонстрировал слабую активность в первой или во второй линии лечения. Гинекологическая Онкологическая Группа (GOG) провела анализ лечения гемцитабином у 24 пациенток с рецидивирующими измеряемыми плоскоклеточными РШМ. 14 из них ранее получали химиотерапию с использованием цисплатина, а 21 больная ранее получали лучевую терапию. Гемцитабин в дозе 800 мг/м² вводили 1 раз в неделю в течение 3 недель подряд каждые 28 дней. Переносимость препарата была хорошей, при этом токсичность IV ст. развилась лишь у 4 пациенток, включая 2 больных с нейтропенией, 1 – с анемией и 1 – с диареей и наличием крови в кале. Ни у одной больной в этом исследовании не было получено полного эффекта, и лишь 2(8%) больных достигли частичного эффекта на фоне терапии гемцитабином. 21% больных имели стабилизацию процесса. Выживаемость без прогрессирования составила 1,9 мес., а общая выживаемость – 4,9 мес.

S. Greggy и соавт. сообщили об использовании гемцитабина у 14 больных распространенным/рецидивирующими РШМ, которые не подлежали операции или лучевой терапии. 11 из этих больных ранее получали лучевую терапию, и все, кроме одной больной, получали лечение цисплатином. Гемцитабин в

дозе 1000 мг/м² вводился 1 раз в неделю в течение 3х недель и перерывом в 1 неделю. Токсичность IV степени не было и лишь в одном случае сообщалось о гематологической токсичности III ст. Все больные имели измеряемый очаг, не выходивший за пределы поля облучения.

Хотя у 70% больных, имевших симптомы заболевания, имело место клиническое улучшение, объективных эффектов не наблюдалось ни в одном случае. Медиана периода времени без прогрессирования составила 3 мес.

Еще в одном исследовании II фазы гемцитабина в качестве первой линии лечения распространенного/рецидивирующего РШМ III/IV стадии 49 женщин получали лечение гемцитабином 1250 мг/м² 1 раз в неделю в течение 3 недель. 45 больных подлежали оценке эффекта и токсичности. Частичный эффект был зарегистрирован у 5 больных (11% случаев). Только один вид токсичности IV степени (анемия) сочли связанным с препаратом. Частота симптоматического эффекта была высокой, при этом уменьшение вагинальных кровотечений, болей внизу живота, отделяемого из половых путей, дизурии и частоты мочеиспусканий отмечалось у 92%, 79%, 69%, 9% и 84% больных соответственно.

Проведенные исследования *invitro* и *invivo* показали, что гемцитабин и цисплатин синергично действуют на опухолевые клетки, позволяя предположить, что их комбинация может привести к противоопухолевой активности, превышающей таковую при использовании каждого препарата в монотерапии.

В одном из самых ранних исследований U. Matulonis и соавт. анализировали результаты лечения 11 больных РШМ, имевших рецидив после лучевой терапии. Лечение включало цисплатин 50 мг/м² в 1 день и гемцитабин 600 или 700 мг/м² 1, 8, 15 дни. После 2-х курсов у одной больной из 8 подлежащих оценке развился полный эффект, который, однако, продлился всего 3,5 мес. Частичная регрессия и стабилизация у 3 и 3 больных соответственно. Токсичность включала нейтропению (36%), тромбоцитопению (14%), анемию и желудочно-кишечные расстройства в 3% и 3% случаев соответственно.

В исследовании U. Matulonis и соавт. в 2006 г. провели анализ оптимальной дозы гемцитабина у больных с рецидивом РШМ после лучевой терапии, при этом в 1-м цикле доза гемцитабина составляла 600 мг/м² и далее к 5-му циклу достигала 1000 мг/м² 1, 8, 15 дни. Доза цисплатина оставалась прежней -50 мг/м² в 1 день 28-дневного цикла. У 27 оцененных больных максимально переносимая доза гемцитабина не была определена. У 1 пациентки дозодлектирующая токсичность (фебрильная нейтропения) возникла на уровне 700 мг/м². У одной больной удалось достичь полной регрессии, у 3-х – частичной (уровень общего ответа составил 15%). 41% больных имели стабилизацию, 44% – прогрессирование заболевания. Медиана выживаемости составила

11,9 мес. Токсичность, в основном, была гематологической и проявлялась в виде анемии III ст. (37%), лейкопении IV ст. (11%), нейтропении III ст. (41%) и тромбоцитопении III ст. (26%). Авторами сделан вывод о предпочтительном использовании 21-дневного цикла химиотерапии, поскольку он обладает наибольшей эффективностью и возможностью применения более высокой дозы гемцитабина, чем при использовании 28-дневного цикла.

A.F. Burnett и соавт. в 2000г. оценили активность гемцитабина в комбинации с цисплатином у 19 больных, включая 3 больных с распространенным заболеванием и 2 больных с плоскоклеточным рецидивирующим РШМ. Гемцитабин вводили в дозе 1250 мг/м² 1,8 дни, цисплатин 50 мг/м² 1 день у 17 пациенток распространенным/рецидивирующим РШМ, при этом в основном наблюдалась гематологическая токсичность – в 3,6% случаев. Отмечен один продолжительный полный эффект длившийся 14 мес., а также 6 частичных ремиссий (36%). Эффективность была выше среди больных, ранее не получавших лучевую терапию (57%), среди последних эффективность составила 30%.

V. Lorvidhaya и соавт. в 2000 г. выполнили подобное исследование у 24 больных метастатическим РШМ. 11 из этой группы ранее получили облучение таза, и одна больная была оперирована. Доза цисплатина была выше и составила 70 мг/м² в 1 день, гемцитабин 1250 мг/м² в 1,8 дни. Среди 19 оцененных больных отмечался один полный эффект (5%), длительность которого составила 12 мес., у 12 больных достигнут частичный эффект (63%), и 3 (16%) имели стабилизацию процесса. Основными видами токсичности были миелосупрессия и инфекция, а также фебрильная нейтропения.

В исследовании V. Lorvidhaya и соавт. в 2004 г. у 40 больных эффективность была выше и составила 7,5% (3) случаев полного эффекта, 67,5% (27) – частичного, по 12,5% (по 5 больных в каждой группе соответственно) достигли стабилизации и прогрессирования. Общая эффективность равна 75%. Токсичность была схожей.

H. Mahfouf оценивал тот же режим цисплатин+гемцитабин в качестве первой линии лечения диссеминированного РШМ. У 5 из 8 (63%) больных с недавно установленным диагнозом, подлежащих оценке лечения, достигнута полная ремиссия, а у 2 (25%) – частичный эффект. 2 пациентки с рецидивом заболевания были оперированы, а лучевая терапия у них не применялась. После химиотерапии у одной больной был полный эффект, у другой – частичный. Среди 19 больных, получивших ранее облучение, у одной из 3 с рецидивом вне поля облучения отмечен полный ответ, а у 9 из 16 с рецидивом в пределах полей облучения достигнута частичная ремиссия. Частота общего объективного ответа составила 90% среди пациенток без лучевой терапии в

анамнезе и 53% среди больных с рецидивом заболевания после облучения. 1-годичная выживаемость составила 77% в группе больных с недавно установленным диагнозом, 44% – с рецидивом РШМ и 50% – с прогрессированием после лучевой терапии. Токсичность на протяжении 135 курсов лечения включала рвоту и анемию по 18% соответственно, утомляемость (15%), тромбоцитопению (2,5%) и нейтропению (2%).

В работе A. Duenaz-Gonsalez и соавт. была оценена активность режима с еженедельным введением низких доз гемцитабина+цисплатина у 14 больных РШМ, включая 7 больных с распространенным заболеванием и 6 больных с рецидивными опухолями. Большинство пациенток (79%) ранее получали лучевую терапию. Цисплатин в дозе 33 мг/м² комбинировали с гемцитабином 100 мг/м² 1 раз в неделю в течение 6 мес. Режим хорошо переносился, при этом токсичности III, IV степени не наблюдалось. Несмотря на то, что ни одна больная не достигла полной ремиссии, у 4 (36%) отмечен частичный ответ и еще 4 больных имели стабилизацию процесса. Общая медиана выживаемости составила 6 мес.

C. Brewer и соавт. [Brewer C.A. et al., 2006] изучали режим химиотерапии с использованием гемцитабина в дозе 800 мг/м² в 1, 8 дни в комбинации с цисплатином 50 мг/м² в 1 день каждые 28 дней у больных с рецидивирующим РШМ, ранее получивших I линию химиотерапии с использованием цисплатина (все 32 пациентки) или лучевую терапию (29 больных). Среднее время от начала первичного лечения до развития рецидива составило 21 мес., а время от окончания химиотерапии I линии до прогрессирования – всего 2 мес. Было получено 7 частичных ответов (21,9% больных) продолжительностью 2,1 мес. У 12 пациенток (37,5%) отмечена стабилизация, у 9 больных (28,1%) – прогрессирование. Выживаемость без прогрессирования составила 3,5 мес. Превалировала гематологическая токсичность, которая была купирована редукцией доз препаратов. Режим является довольно эффективным с уровнем объективного ответа 22%.

Таким образом, представленные в современной литературе данные показали невысокую эффективность гемцитабина в монорежиме. Возможно использование комбинации гемцитабина с цисплатином при лечении диссеминированного или рецидивирующего РШМ – частота объективного эффекта у ранее нелеченых больных достигала 69% [Lorvidhaya V. et al., 2000; Mahfouf H., K. Bouzid, 2001; Matulonis U. et al., 2000]. Частота объективного эффекта сравнима с частотой комбинации цисплатина с паклитакселом, а в ряде случаев и превосходит ее [Moore D.H. et al., 2001]. Причем показано, что гемцитабин в комбинации с цисплатином является наиболее активным у больных, ранее не получавших предшествующей химиотерапии или лучевой терапии.

Капецитабин – противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Метаболиты капецитабина встраиваются в РНК и ДНК, нарушая процесинг и трансляцию и приводя к замедлению репликации.

Доза капецитабина составляет $1250 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед, с 1 нед. перерывом.

В современной литературе представлены данные по изучению капецитабина в лечении распространенного/рецидивирующего РШМ.

Z. Stokes и соавт. в 2005 г. провели исследование I фазы по подбору оптимальной переносимой дозы капецитабина в сочетании с цисплатином на фоне лучевой терапии в лечении распространенного/рецидивирующего РШМ. 30 пациентов, включенных в исследование, получали цисплатин в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ и капецитабин в дозе $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 р/день (группа 1) или $450 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 р/день (группа 2) на фоне лучевой терапии. В 1-й группе у больных отмечалась диарея III ст. и лейкопения III ст. (у 1 и 2 пациентов соответственно). Во 2-й группе токсичность встречалась чаще и проявлялась в виде диареи III ст. (3 больных), лейкопении IV ст. и фебрильной нейтропении – у 4 больных. Также отмечена тромбоцитопения и ладонно-подошвенный синдром у 2 больных соответственно. Безрецидивная однолетняя выживаемость составила 69,2%, 2-летняя – 49,2%. Общая выживаемость была равна 57,5% в течение 24 мес. По мнению авторов, максимально переносимой дозой капецитабина в комбинации с цисплатином и лучевой терапией в лечении распространенного/рецидивирующего РШМ является доза $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 р/день [Stokes Z. et al., 2005].

M. Benjaribal и соавт. [Benjaribal M. et al., 2007] в 2007 г. оценили эффективность и переносимость капецитабина в комбинации с цисплатином у 66 больных рецидивирующими РШМ. Режим химиотерапии включал в себя прием капецитабина $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки + цисплатин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в кап. в 1 день каждые 3 недели. Средний возраст больных составил 50 лет. У 63% больных отмечался рецидив заболевания за пределами облученной зоны. Уровень общего ответа составил 50%. У 4 больных зарегистрирован полный ответ (25%). Общая эффективность была ниже у больных с рецидивом заболевания в зоне облучения, чем у пациенток с проявлениями болезни за пределами зоны облучения и составил 33% и 60% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 9 мес., а медиана общей выживаемости – 23 мес. Токсичность данной комбинации была умеренная, в основном гематологическая – у 19% больных отмечалась нейтропения III ст. Среди других нежелательных явлений отмечался ладонно-подошвенный синдром II и III ст. – 38% и 6% соответственно. Авторы рекомендуют данный режим для лечения в качестве 1-й линии химиотерапии распространенного/рецидивирующего РШМ, а также считают его достаточно эффективным и умеренно токсичным.

K. Look и соавт. [Look K.Y. et al., 2008] в 2008 г. проведен анализ эффективности капецитабина в монотерапии II линии лечения распространенного неплоскоклеточного РШМ. Включено 21 пациентка, 20 из них оценено по эффективности и токсичности. Все пациенты получали капецитабин в дозе 2500 мг/м²/сут. 1–14 дни каждые 21 день. Не было получено ни одного полного и частичного эффекта. Стабилизация процесса и прогрессирование отмечались у 9 больных (в 45% и 45% случаев соответственно). Нейтропения IV ст., почечная, неврологическая и легочная виды токсичности встречались в 5%, 5%, 5% и 10% случаев соответственно. По данным этого исследования капецитабин считается низкоэффективным препаратом в монотерапии II линии лечения распространенного/рецидивирующего неплоскоклеточного РШМ.

В работе Y. Bensouda и соавт. [Bensouda Y. et al., 2008] 2008 г. изучили эффективность и переносимость комбинации капецитабина и цисплатина в качестве 1-й линии лечения у 22 больных распространенным/рецидивирующим РШМ. Режим химиотерапии включал цисплатин 50 мг/м² в/в кап. в 1 день+ капецитабина 2500 мг/м² в сутки 1–14 дни каждые 3 недели. Средний возраст больных составил 51 год (37–70). Основными локализациями рецидива были малый таз, метастазы в легкие, печень, кости, влагалище (15, 8, 5, 3, 3 больных соответственно). Среди общего числа пациенток 17 больных получали ранее лучевую терапию, 2 были оперированы и 3 больных не получали предшествующего лечения. Уровень общего ответа составил 23,5% в группе больных, получавших лучевую терапию и 60% в группе больных, получавших данный режим химиотерапии в качестве первичного лечения. Общая эффективность лечения составила 31,8%, причем в одном случае получен полный ответ (4,5%), а у 6 (27,2%) больных – частичный. Стабилизации процесса удалось достичь у 7 (31,8%) больных и у 8 (36,3%) пациенток отмечено прогрессирование заболевания. Среднее время до прогрессирования составило 8 мес., а медиана общей выживаемости – 20 мес. Основными побочными реакциями III–IV ст. были слабость, желудочно-кишечные расстройства, нейтропения, нарушение функции почек, ладонно-подошвенный синдром в 31,8%, 22,7%, 9%, 9%, 9% случаев соответственно. Таким образом, комбинация химиотерапии капецитабин+цисплатин является безопасной, хорошо переносимой и довольно эффективной схемой 1-й линии лечения больных распространенным/рецидивирующим РШМ.

Таким образом, представленные немногочисленные данные по изучению капецитабина в лечении распространенного/рецидивирующего РШМ показали умеренную эффективность препарата, особенно значимую в комбинации с цисплатином. Изучение капецитабина продолжается в комбинированной химиотерапии распространенного/рецидивирующего РШМ.

В заключении следует отметить, что, несмотря на достигнутые в последние годы многочисленные успехи химиотерапии, как науки, распространенный РШМ остается химиорезистентной опухолью, и результаты его лечения с использованием стандартных цитостатиков (в основном, цисплатина) можно смело признать неудовлетворительными. Кроме того, такие особенности заболевания, как возникновение рецидивов в зоне предшествующего облучения малого таза, нередко сдавление мочеточников с нарушением функции почек дополнительно снижают эффективность химиотерапии. Поиск и изучение новых режимов лекарственной терапии с включением современных препаратов с различными механизмами действия может изменить сложившуюся ситуацию, расширить возможности лечения и ведения тяжелого контингента пациенток.

Второй по активности препарат – ифосфамид. Он применяется обязательно с уропротектором mesna. Эффективность у нелеченых пациенток колеблется от 21 до 50%, после лучевой терапии или химиотерапии – от 0 до 11%. Активность доксорубицина при РШМ по данным GOG составляет 20%. Из новых цитостатиков заслуживают внимания таксаны (таксол, таксотер), КАМПТО, навельбин, гемзар.

В настоящее время монохимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно лечение проводят различными лекарственными комбинациями, включающими цисплатин как наиболее активный агент. Чаще используют двухкомпонентные комбинации: цисплатин + ифосфамид, цисплатин + 5-фторурацил. Применяются и другие, более сложные лекарственные комбинации, например: цисплатин + вепезид + митомицин С (MEP), цисплатин + ифосфамид + 5-фторурацил (PIF), блеомицин + ифосфамид + цисплатин (BIP) и цисплатин + метотрексат + блеомицин (PMB) и т.д.

По данным промежуточного анализа Международной онкогинекологической группы (GOG – Gynecology Oncology Group), бевацизумаб в комбинации с химиотерапией примерно на 4 месяца улучшает выживаемость пациенток с рецидивирующим, персистирующим и метастатическим раком шейки матки.

В апреле 2009 года при финансовой поддержке Национального института рака (США) стартовало рандомизированное клиническое исследование III фазы, дизайн которого предусматривал получение ответа на два вопроса: является ли комбинация топотекана с паклитакселом эффективней комбинации цисплатина с паклитакселом и улучшится ли общая выживаемость при добавлении к этим режимам бевацизумаба у больных распространенным, рецидивирующим и персистирующим раком шейки матки. В это проспективное исследование вошли 452 пациентки, которые рандомизированно распределя-

лись в одну из четырех групп в зависимости от назначенного режима химиотерапии:

1. Цисплатин 50 мг/м² + паклитаксел 135-175 мг/м²
2. Цисплатин 50 мг/м² + паклитаксел 135-175 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг
3. Топотекан 0,75 мг/м² в 1-3 дни + паклитаксел 175 мг/м² в 1 день
4. Топотекан 0,75 мг/м² в 1-3 дни + паклитаксел 175 мг/м² в 1 день + бевацизумаб 15 мг/кг

Циклы химиотерапии повторялись каждые 21 день до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или достижения полного ответа опухоли.

Основными целями исследования стали определение общей выживаемости и токсичности химиотерапии, вторичными – определение выживаемости без прогрессирования, оценка объективного ответа опухоли и качества жизни пациенток.

По данным анализа, проведенного в 2012, не было найдено различий в выживаемости между группами, получавшими цисплатин + паклитаксел и топотекан + паклитаксел. Однако данные, представленные в начале февраля 2013 года, показали, что добавление бевацизумаба к режимам химиотерапии, использовавшимся в исследовании, уменьшает риск смерти больных на 29%. Медиана выживаемости в группе, получавшей только химиотерапию, составила 13,3 месяца, частота достижения объективного эффекта – 26%, против 17 месяцев и 48% в группе, дополнительно получавшей бевацизумаб. Найденные между группами различия были статистически значимы. У пациенток, получавших бевацизумаб, чаще наблюдались токсические эффекты 3-4 степени выраженности, включая кровотечения (5% против 1%), тромбозы/эмболии (9% против 2%) и развитие перфораций желудочно-кишечного тракта (9% против 2%).

В то же время необходимо понимать, что данные результаты являются предварительными (данные промежуточного анализа), а окончательный анализ исследования пока не проведен. Однако при подтверждении этих данных комбинация бевацизумаба с химиотерапией может стать стандартом лечения для пациенток с рецидивирующим, персистирующим или метастатическим раком шейки матки.

В отделении лучевой терапии в МНИОИ им. П. А. Герцена проводятся разработки по изучению новых подходов по направленному моделированию радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, в т.ч. и у больных РШМ. При проведении у них сочетанной лучевой терапии, были использованы нетрадиционные режимы фракционирования и лекарственные препараты в качестве радиомодификаторов. Анализ неблагоприятных призна-

ков прогноза, снижающих результаты лучевого лечения, показал, что объем опухолевого поражения рассматривается одним из наиболее значимых. Когда объем опухолевого поражения составляет более 90 куб. см, 5 – летняя выживаемость при традиционном режиме фракционирования лучевой терапии не превышает 7-10 % [Бойко А.В. и др., 1995; Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

Н.А. Ермакова подчеркивает, что трудности лечения метастатического рака шейки матки могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-S-трансферазы. Кроме того, сама проведенная на этапе первичного лечения лучевая терапия является препятствием для последующей эффективной терапии при локализации рецидива в зоне предшествовавшего облучения. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает фиброз мягких тканей и облитерация мелких сосудов таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение таза, особенно в условиях цитостатиков, значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования протекторов (этиол) [Ермакова Н.А., 2004].

В рандомизированном исследовании GOG сравнивалась эффективность комбинации паклитаксела и цисплатина с монотерапией цисплатином при рецидивах РШМ. 280 пациенток с прогрессированием заболевания, получали или цисплатин 50мг/м² (С) 1 раз в три недели, или цисплатин 50мг/м² в сочетании с паклитакселом 135мг/м² (СР) каждые 3 недели, всего 6 курсов. Оценивались динамика опухоли, время до возобновления заболевания и качество жизни. Из 280 пациенток результаты оценены у 264 (94%), 134 из них получали лечение цисплатином, 130 – по схеме СР. Большинству пациенток на этапе первичного лечения проводилось облучение (в группе С у 92%; в группе СР – у 91%). Комбинация СР (цисплатин и паклитаксел), продемонстрировала значительно большую частоту объективного ответа – 36.2%, чем монотерапия цисплатином – 19,4%. При этом отмечено увеличение периода до возобновления заболевания 4,8 мес. в группе СР и 2,8 мес. – в группе С, при удовлетворительном качестве жизни пациенток. При этом не было отмечено существенного различия в общей выживаемости больных обеих групп (8,8 мес. и 9,7 мес.).

Zanetta и соавторы использовали для терапии диссеминированного или рецидивного РШМ комбинацию TIP (таксол 175мг/м², 1 день, ifосфамид 5г/м², 2 день и цисплатин 50мг/м² во 2 день). Из 40 больных у 14 (35%) отмечен полный эффект, у 15 (37%) - частичный и в 5 (12%) случаев - стабилизация. Эффект наблюдали в 79% случаев у больных, не подвергавшихся ранее облучению, и в 62% случаев у больных, получавших ранее лучевую терапию. Средняя выживаемость составила для больных с полным эффектом 13мес., с частичным - 11 мес., со стабилизацией - 6 мес. Перспективным представляется и использование сочетания цисплатина с гемцитабином. По данным Mabfouf H., Lorvidbaya и соавторов, комбинация цисплатина 70мг/м² 1 раз в неделю и гемцитабина 1250мг/м² в 1 и 8 дни цикла обеспечили общий ответ у 69% из 16 больных, получавших ранее лучевую терапию.

В исследовании Burnett A. 19 пациенток с рецидивами и метастазами рака шейки матки после лучевого и химио-лучевого лечения, получали гемцитабин 1250мг/м² в 1,8 дни цикла, каждые 3 недели, всего 5 циклов, в сочетании с цисплатином 50мг/м² в 1 день после гемцитабина. Общий ответ составил 41%, зафиксирована 1 (5,2%) полная, 6 (31,6%) - частичных регрессий, у 4 пациенток - стабилизация. Медиана выживаемости составила 12 мес.

Кроме того, имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о радиосенсибилизирующем действии гемцитабина в концентрациях ниже цитотоксических, высокий уровень симптоматического эффекта у больных рецидивами и метастазами рака шейки матки, осложненными вагинальными кровотечениями (92%), болевым синдромом (79%), дизурическими явлениями (90%), позволяют признать гемцитабин одним из наиболее перспективных цитостатиков для повторной терапии РШМ.

Интерес вызывают и данные об эффективности сочетания цисплатина с винорельбином при лечении рецидивов и метастазов РШМ. Так, в исследовании Goedbals с соавторами цисплатин 100мг/м² в 1 день в комбинации с винорельбином 30мг/м² в 1,8 дни), в среднем 4 цикла каждые 4 недели, вызвал объективное улучшение у 52,7% больных. Morris M. с соавторами опубликовали результаты II фазы исследования GOG с применением цисплатина и винорельбина в лечении РШМ. В исследование было включено 73 больных, результат оценен у 67 (92%). Использовали сочетание цисплатина 75мг/м² каждые 4 недели с винорельбином 30мг/м² еженедельно. Общий ответ составил 30,2%, из них 5 (7,5%) полных и 15 (22,7%) частичных ответов. Общее время до возобновления заболевания составило 5,5 месяцев.

В исследовании Long H.J. с соавторами представлены первые данные III фазы рандомизированного исследования, продемонстрировавшего преимущества схем химиотерапии с топотеканом над монотерапией цисплатином у

больных рецидивным раком шейки матки. Отобранные в исследование пациенты получали лечение по схемам С, СТ и MVAC. В группе С больные получали только цисплатин 50мг/м² каждые 3 недели, в группе СТ – цисплатин в той же дозе в день 1 плюс топотекан 0,75мг/м² с 1 по 3 дни каждые 3 недели, группа MVAC получала метотрексат 30мг/м² 1,15,22 дни, винбластин 3мг/м² 2,15, 22 дни, доксорубицин 30мг/м² 2 день и цисплатин 70мг/м² 2 день каждые 4 недели. Оценивалась общая выживаемость, уровень ответа и время до возобновления заболевания, качество жизни. MVAC – группа исследования была закрыта после 4 смертей, связанных с проводимым лечением, из 63 пациенток, входивших в группу. Остальные 294 пациентки лечились в группах С и СТ, 146 и 147 больных в группах соответственно. У пациенток в группе с топотеканом получены достоверно лучшие результаты: общая выживаемость составила в среднем в группе СТ 9,4 мес. против 6,5 мес. в группе С ($P=0,017$, безрецидивная – 4,6 до 2,9 мес. ($P=0,014$), общий ответ 27% до 13%).

В тоже время ряд исследователей, сопоставляя эффективность специального и симптоматического лечения, высказываются в пользу последнего как обеспечивающего удовлетворительное качество жизни пациенток при отсутствии существенного выигрыша в общей продолжительности жизни и времени до возобновления заболевания в случае использования цитостатиков.

Химиолечевое лечение первично-неоперабельного рака шейки матки

Методы проведения химиолечевой терапии при раке шейки матки изучаются с 70-х годов XX века [Л.Я Розенко, 1975; В.Ф. Савинова, 1979; G. Piver 1974; C.R. Stanhope et al., 1980], но до настоящего времени ответы на вопросы об истинной роли химиотерапии при РШМ не решены.

Многие теоретические и практические вопросы химиотерапии при РШМ недостаточно изучены. Нет достоверных данных, подкрепленных результатами длительного динамического наблюдения за больными, о преимуществах введения той или иной схемы цитостатиков с точки зрения их эффективности, дозировки, в улучшении непосредственных и отдаленных результатов лечения распространенных форм рака шейки матки при различных типах гистологического строения опухоли.

Несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов динамического фракционирования дозы, применение различных видов радиомодификаторов и радиопротекторов, включение в схему лечения различных групп цитостатиков и их комбинаций в схемах лечения и других методических приемов, среднестатисти-

ческие цифры выживаемости больных раком шейки матки II – III стадий не превышают по данным С.Я. Максимова (2002) и Yuan C. (2003) 55,0 – 60,0%.

Одной из причин этого является генетическая и цитокинетическая резистентность рака шейки матки к существующим в настоящее время способам лечения, и, в том числе, к лучевой терапии.

Среди других факторов необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-S-трансферазы.

В последние три десятилетия ведущие онкологические центры мира активно накапливают клинический опыт химиолучевой терапии рака шейки матки у первично неоперабельных больных. Кроме того, в последнее время имеет место тенденция отказа от ультрарадикальных операций в связи с тем, что это не приводит к увеличению продолжительности жизни больных, но в то же время сопровождается высокой частотой тяжелых осложнений.

Использование верхних пределов суммарных очаговых доз при проведении сочетанной лучевой терапии приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения и ухудшает качество жизни больных. Однако исследования В.В. Кузнецова (1980), В.С. Крауз и др. (1988), Г.В. Голдобенко (2000), T. Arai (1984) и O. Bleker (1993), изучивших результаты различных методов лечения больных рака шейки матки I – IV стадий показали, что у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны, в то время как применение различных вариантов комбинированного лечения значительно улучшает прогноз.

Применение цитостатической терапии усиливает лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма reparации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в те фазы клеточного цикла, которые они наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Кроме того, цитостатики уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к лучевой терапии опухолевых клеток, находящихся в гипоксии.

В настоящее время одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности химиолучевой терапии рака шейки матки является применение платиносодержащих схем лечения.

Данные зарубежной и отечественной литературы свидетельствуют о накоплении положительного, но весьма ограниченного опыта по их применению.

Это объясняется многообразием механизмов действия цитостатических препаратов: кроме непосредственного токсического влияния на опухоль, они

ингибируют также репарацию суб- и потенциально летальных постлучевых повреждений, тем самым повышая степень резорбции опухоли.

По данным В.В. Кузнецова и др. (2002) и J.D. Bloss et al. (1995) использование внутривенной инфузии цисплатина в дозе 100 мг/м² в схеме химиолучевой терапии рака шейки матки позволяет достигать полной регрессии первичной опухоли и патоморфоза IV степени более чем у одной трети больных раком шейки матки, регрессии более 50% при патоморфозе III степени – у половины леченных больных. Регрессия менее 50% при патоморфозе I – II степени достигается примерно у одной четверти леченных женщин.

Рандомизированные исследования С.Н. Buckley (1996), Y. Minagjwa (1997), T. Kamura (1999) и L.D. Roman (2000) показали отчетливое увеличение 3-летней выживаемости на 10,0 – 15,0% в группах больных после химиолучевого лечения по сравнению с самостоятельной сочетанной лучевой терапией.

Исследования H.W. Buijn (1998) также подтвердили достоверность значительного положительного эффекта химиолучевой терапии по сравнению только с лучевым методом.

Последив результаты лечения больных раком шейки матки IB стадии, из которых 186 человек (I группа) получали только лучевую терапию, а 183 (II группа) – химиолучевое лечение с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² ежедневно в течение 6 недель на протяжении курса лучевой терапии. Суммарная доза облучения на первичную опухоль в обеих группах составляла 75 Гр, а на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр.

Совместное назначение лучевой терапии и цитостатика относительно удобстворительно переносилось больными и позволило практически в 2 раза снизить частоту регионарного метастазирования с 39% в первой группе до 16% во второй, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни.

Показатели 3-летней выживаемости составили в группе химиолучевой терапии 84%, в группе больных получивших только комбинированное лечение – 68% ($p = 0,008$). Отмечено также снижение риска смерти от рака шейки матки на 46% при применении комплексного лечения.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость среди больных раком шейки матки IB – IV стадии, получивших одновременно с дистанционной лучевой терапией на область малого таза химиотерапию цисплатином в дозе 75 мг/м² в 1 день и 5-фторурацилом 4 мг/м² внутривенно 5-суточной непрерывной инфузии, составила 67%; в контрольной группе, где аналогичным больным проводилась только сочетанно-лучевая терапия – 40%.

Общая 5-летняя выживаемость составила соответственно 73% и 58% ($p = 0,004$). Частота развития отдаленных метастазов в группе, получавших хими-

олучевое лечение была почти в 3 раза меньше, по сравнению с контрольной группой (13% и 33% соответственно), что привело к снижению риска смерти больных раком шейки матки на 48% по сравнению с лучевой терапией.

По данным И.А. Косенко (2000) Химиолучевая терапия рака шейки матки с применением 5-фторурацила и цисплатина обуславливает частичную регрессию опухоли у всех больных на 20-45% от исходного объема.

R. Rose et. al. (1999) сравнил эффективность применения цисплатина, его комбинации с 5-фторурацилом и гидроксимочевиной и приемом только Гидреа в схеме комплексного лечения рака шейки матки IIБ, III и IVА стадий у 526 больных.

В I группе больные получали лучевую терапию и одновременным назначением гидроксимочевины в дозе 3г/м² 2 раза в неделю в течение 6 недель. Во II группе вводился цисплатин по 40 мг/м² еженедельно в течение 6 недель. В III -использовалась схема из трех цитостатиков: цисплатин по 50 мг/м² внутривенно в 1-й и 29-й дни, 5-фторурацил 4г/м² в непрерывной инфузии в 1-4 и 29-32 дни и гидроксимочевина 2г/м² внутрь 2 раза в неделю в течение 6 недель. Дистанционная лучевая терапия проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей брахитерапией через 3 недели в дозе 40 Гр при IIБ стадии или 30 Гр при III – IVА стадиях.

Суммарная очаговая доза на точки А составила 81 Гр, на точки В – 55 – 60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, 2-летняя безрецидивная выживаемость была достигнута у 65,5%, по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину.

Относительный риск смерти больных от осложнений при платиносодержащей схеме лечения составил 0,61-0,58 (показатель смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, составил 1), то есть был ниже на 42% и 39% соответственно. Учитывая меньшую степень токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией нескольких цитостатиков, сочетание цисплатина и лучевой терапии признано в этом исследовании наиболее целесообразным.

По результатам большого рандомизированного исследования GOG (протокол №110) было также отмечено, что наиболее эффективными являются схемы с использованием цисплатина.

Увеличение продолжительности жизни больных раком шейки матки при химиолучевой терапии достигается за счет снижения частоты местно-регионарных рецидивов (в 3 раза) и удаленных метастазов (в 5 раз) по сравнению с традиционной лучевой терапией.

Результаты лечения больных с размерами опухоли, соответствующей Т3 стадии, на первом году наблюдения улучшаются, по данным И.А. Косенко (2000), на 32,7%, ближайшие – на 20,8%, удаленные – на 14%.

Комбинированное сочетанное лучевое лечение с химиотерапией дает больший процент непосредственных объективных эффектов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев незначительно улучшает безрецидивную и общую выживаемость у больных с распространенными формами рака шейки матки: увеличение продолжительности жизни больных, по данным различных авторов, свыше одного года наблюдения на 25 – 33%, свыше 3 лет – на 7 – 12%, свыше 5 лет – на 3 – 7%.

В то же время R. Paersey, M. Brundage, P. Drovling et al. (2002) исследовав эффективность назначения цисплатина в схеме комплексного лечения рака шейки матки получили прямо противоположные результаты.

Больные (259 человек) местнораспространенным плоскоклеточным раком шейки матки IB – IVA стадии с опухолью более 5 см и гистологически верифицированными метастазами в лимфоузлы таза были подвергнуты рандомизированному исследованию в пределах 2 групп: в первой группе больным проводили стандартную лучевую терапию и химиотерапию цисплатином 40 мг/м² еженедельно, во второй группе – только лучевую терапию.

Проанализировать результаты лечения удалось у 253 больных. Средний период наблюдения составил 82 месяца. За этот период не было получено данных о существенных преимуществах в продолжительности безрецидивного периода, 3-летней (69% и 66% соответственно) и 5-летней выживаемости (62% и 58%) в группе химиолучевого лечения и самостоятельной лучевой терапии.

Изучались и другие схемы комплексного лечения. В ранее опубликованных исследованиях J.D. Bloss, J.A. Blessing, B.C. Behrens et al. (1993–1999) было показано, что добавление блеомицина к комбинации цисплатина и ifosfamida может улучшить частоту объективного эффекта химиотерапии и, возможно, продолжительность жизни больных распространенным плоскоклеточным раком шейки матки.

В исследование было включено 303 больных, из них эффективность лечения удалось оценить у 287. Все больные были рандомизированы на 2 группы: в первой группе химиотерапия проводилась по схеме CI: цисплатин 50 мг/м² + ifosfamid 5 г/м² в течении 24-часовой инфузии + месна 6 г/м² во время инфузии ifosfamida и в последующие 12 часов. Во второй группе – по схеме CIB: блеомицин 30 мг 24-часовая инфузия в 1 день, цисплатин 50 мг/м² в/в 2 день + ifosfamid 5 г/м² в течении 24-часовой инфузии и месна в том же режиме.

При изучении отдаленных результатов лечения (2002 год) ни в одной из групп не было зарегистрировано преимуществ по частоте объективного эффекта (32% и 31,2% соответственно), продолжительности безрецидивного периода или общей продолжительности жизни.

Безрецидивная и общая выживаемость зависели от общего состояния больной на момент начала лечения: у больных с начальным статусом по ECOG 0 – риск раннего рецидива и смерти был ниже, чем у больных с показателями ECOG 2.

Добавление блеомицина к комбинации цисплатина и ifosфамида не улучшило отдаленных результатов лечения больных с распространенным плоскоклеточным раком шейки матки.

Большие надежды возлагаются сегодня на цитостатики последних поколений: паклитаксел и иринотекан.

В 2002 году представлены результаты рандомизированного исследования J.P. Curtin, J.A. Blessing, K.D. Webster et al. в котором 280 больных с рецидивами или метастазами рака шейки матки получали химиотерапию цисплатином 50 mg/m^2 или цисплатином 50 mg/m^2 в сочетании с паклитакселом 135 mg/m^2 24 часа каждые 3 недели 6 курсов.

Комбинация цисплатина и паклитаксела продемонстрировала достоверно более высокую частоту объективного эффекта (26% и 19%) и увеличение времени до прогрессирования (4,8 и 2,8 месяца).

Однако более высокая эффективность этой комбинации также не сказалась существенным образом на увеличении общей продолжительности жизни, которая составила 9,7 против 8,8 месяца для комбинации и цисплатина соответственно.

C. Lhomme, P. Fumoleau, P. Fargeot et al. (1999) была оценена эффективность и переносимость иринотекана (CPT-11) при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки.

В исследование были включены 51 больная в возрасте от 30 до 71 года (средний возраст 47 лет) с гистологически подтвержденным, неоперабельным, прогрессирующим, метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, не получавших лучевую терапию в течение предыдущих 3 месяцев и никогда ранее не получавших химиотерапии.

Начальная доза иринотекана составляла 350 mg/m^2 каждые 3 недели и могла уменьшаться в зависимости от токсичности. В случае достижения полной регрессии планировалось проведение еще 6 курсов химиотерапии. При частичной регрессии лечение прекращалось в случае прогрессирования заболевания, или появления признаков тяжелой токсичности. При стабилизации болезни проводили еще 3 курса лечения.

Больные при анализе результатов лечения были разделены на 2 группы: группа А – имевшие более одного измеряемого метастатического очага в ранее не облучаемых зонах с прогрессированием заболевания или без него в ранее облученных зонах и группа В – больные, имеющие новые измеряемые очаг(и) в ранее облученных зонах.

Частота объективного эффекта для 51 включенной в исследование больной составил 15,7%: в группе А – 23,5% и в группе В-0%. Медиана времени до прогрессирования и медиана продолжительности жизни составили соответственно 4,0 и 8,2 месяца для группы А и 2,5 и 4,2 месяца для группы В.

В группе В были зарегистрированы 4 смерти, обусловленные токсичностью. У пациенток без предшествующей лучевой терапии на область малого таза заметно реже отмечали осложнения 3-4 степени.

Таким образом, иринотекан оказался эффективен при лечении рака шейки матки с локализацией опухоли вне ранее облученных областей.

Неоднократно проводились исследования по оценке эффективности сочетания неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки с радикальной операцией, по сравнению с самостоятельной сочетанной лучевой терапией.

В исследовании P. Benedetti-Panic, S. Greggi, G. Scambia et al. (2002) были обобщены наблюдения за 441 больной плоскоклеточным раком шейки матки IB2 – III стадии. Все больные были рандомизированы на 2 группы: 210 больным была проведена неоадьювантная химиотерапия с включением цисплатина, после чего – операция в объеме радикальной гистерэктомии + тазовой лимфаденэктомии (группа А). У 199 больных (группа В) была проведена лучевая терапия СОД 45-50 Гр с внутриполостной лучевой терапией СОД 20-30 Гр. Запланированное лечение в полном объеме удалось провести только 76% больных из группы А и 72 % больных из группы В.

Адьювантная химиотерапия была проведена 48 (29%) больным перенесшим оперативное вмешательство. Ни в одной группе не было отмечено случаев смертельных осложнений лечения.

5-летняя общая выживаемость составила 58,9% в группе А, 54,5 % в группе В, безрецидивная 5-летняя выживаемость составили соответственно 55,4% и 51,3%. В подгруппе больных со стадией IB2-IIIB пятилетняя выживаемость составила 64,7 % в группе А, 60,4 % – в группе В, безрецидивная пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составили соответственно 59,7% и 54,7%. В группе больных со стадией III пятилетняя выживаемость составила 41,6 % в группе А, 36,7 % в группе В, безрецидивная пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составили соответственно 41,9% и 36,4%.

Был сделан вывод о том, что комбинированный метод лечения местно-распространенного рака шейки матки, включающий проведение неоадьювантной химиотерапии по выше названной схеме с последующей операцией, имеет достоверные преимущества только у больных с III (T1-2N1M0) стадией заболевания.

Представленные обнадеживающие результаты исследований последних лет о роли химиотерапии в лечении прогностически неблагоприятной группы

больных местнораспространенным и метастатическим раком шейки матки позволяют рассчитывать на значительное улучшение показателей лечения.

Но проблема все же далека от своего разрешения: отсутствуют четкие критерии к назначению тех или иных схем химиотерапии; не решен вопрос о последовательности этапов комплексного лечения; кроме того, проводимые в настоящее время исследования по изучению фармакологического действия новых цитостатиков и их комбинаций, возможно, покажут лучшие результаты лечения рака шейки матки, тем самым переведя его на качественно новый уровень.

Лучевая терапия до последнего времени продолжает оставаться базисным методом в арсенале специализированных средств лечения рака шейки матки, а при распространенных процессах является единственным возможным и эффективным видом лечения и применяется у 70-80% впервые выявленных больных.

Одним из путей повышения эффективности лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки является оптимизация дистанционного компонента в курсе сочетанного лучевого лечения и использование для внутриполостного облучения новых аппаратов и источников излучения.

Несмотря на определенные достижения в лечении местнораспространенных форм рака шейки матки, до 30-45% больных умирают от прогрессирования заболевания или развития регионарных и удаленных метастазов. Кроме того, процент лучевых осложнений остается достаточно высоким и составляет 15-23%.

В этих условиях возникает необходимость поиска индивидуальных подходов к лечению рака шейки матки III стадии с учетом степени распространения опухолевого процесса, морфологического типа, соматического статуса больной, состояния критических органов попадающих в зону облучения, возможности оптимального использования методик дистанционного и контактного облучения в курсе сочетанной лучевой терапии.

Лучевая терапия (ЛТ), наряду с хирургическим вмешательством, всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных местнораспространенным РШМ [Thigpen T. et al., 1994; Minagawa Y. et al., 1997]. Посредством ЛТ в настоящее время излечивается 65% больных РШМ I-III стадий. Прогрессирование болезни в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных с параметральными инфильтратами и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Проведение ЛТ с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, но лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует дальнейшее увеличение дозы.

Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных РШМ является внедрение в клиническую практику химиотерапии (ХТ) в сочетании с ЛТ и/или хирургическим лечением. Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований [RoseP.G., 1994]. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии.

Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитотоксическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. Опухоль может быть более химиочувствительной перед ЛТ или операцией, и уменьшение объема опухоли за счет ХТ будет увеличивать эффективность ЛТ или способствовать повышению возможности удаления опухоли. Использование неoadьювантной ХТ снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток [VerschraeegenC., 1999].

Исследование Rose и соавт. (1999), посвящено лечению 526 больных РШМ IIIB, III, IVA стадий, которым проводилась ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевины (Гидреа) $3 \text{ г}/\text{м}^2$ 2 раза в неделю в течение 6 недель (1 группа), либо цисплатина в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ еженедельно в течение 6 недель (2 группа), либо комбинации цисплатина $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 и 29 дни, 5-фторурацила $4 \text{ г}/\text{м}^2$ в/в инфузия в течение 96 часов 1 и 29 дни и гидроксимочевины $2 \text{ г}/\text{м}^2$ внутрь 2 раза в неделю в течение 6 недель (3 группа) [RoseP.G. et al., 1999]. Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующим проведением через 3 недели брахитерапии в дозе 40 Гр при стадии IIIB или 30 Гр при стадии III-IVA. Таким образом, суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В – 55-60 Гр.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группах больных, получавших цисплатин (65,5%), по сравнению с группой больных, получавших гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, был принят за 1), т.е. был уменьшен на 39% и 42%. Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатин/5-фторурацил/гидроксимочевина, следует отдать предпочтение первой схеме химиолучевого лечения (ХЛЛ).

В исследование Morris et al. (1999) были включены 388 больных РШМ в стадии IB-IV, которым проводилась дистанционная ЛТ на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, и через 2 недели после ее окончания – брахитерапия. Суммарная доза облучения от сочетанной ЛТ на точку А составляла 85 Гр [MorrisM. et al., 1999]. ЛТ была проведена 193 больным, а 195 пациенток одновременно получали ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м² 1 день и 5-фторурацилом в дозе 4000 мг/м² постоянная в/в инфузия с 1 по 5 дни. Подобный курс ХТ повторяли на 22 день и затем еще один курс ХТ одновременно с проведением брахитерапии. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе ЛТ и ХЛЛ соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58% и 73% соответственно ($p=0,004$). Проведение ХТ значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе ЛТ) и снизило риск смерти больных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ. Токсичность сочетания двух лечебных методов была умеренной.

В исследовании Keys и соавт. (1999) больные РШМ I_b стадии на первом этапе получали либо ЛТ, либо ЛТ совместно с введением цисплатина [KeysH.M. et al., 1999]. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр., на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводили ежедневно в течение 6 недель на протяжении всего курса ЛТ. В исследование были включены 183 больных, которые получали химиолучевое лечение (ХЛЛ) и 186 пациенток, которым проводили только ЛТ. Совместное назначение ЛТ и цитостатиков удовлетворительно переносилось больными и значительно уменьшило частоту местного рецидивирования (16% по сравнению с 39% в группе ЛТ), что привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Показатели 3-летней выживаемости в группе ХЛЛ и ЛТ соответственно составили 84% и 74% ($p=0,008$). Совместное применение облучения и цитостатиков уменьшило риск смерти от РШМ на 46%.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности совместного назначения ЛТ и ХТ у больных местно-распространенным РШМ. Трудно сказать, какой режим ХТ должен быть рекомендован. Независимо от использованных цитостатиков, ХЛЛ уменьшало риск смертности на 40% и более по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что гидроксимочевина значительно уступает цисплатину и его комбинациям с другими цитостатиками в потенцировании эффекта облучения. В связи с отсутствием данных рандомизированных исследований о преимуществе какой-либо лекарственной комбинации для лечения этой группы больных может быть рекомендовано еженедельное введение цисплатина в дозе 40-50 мг/м² как наименее токсичный режим.

Несмотря на возможности ранней диагностики и профилактики предопухолевых состояний эпителия шейки матки ежегодно в России диагностируется около 12000 новых случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Более того, у 40% больных заболевание диагностируются в поздних (III-IV) стадиях [Трапезников Н.Н. и др., 1997].

Лучевая терапия всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных с распространенным процессом (IB-IVA) [ThipgenT. et al., 1994]. С ее помощью 5-летняя выживаемость больных достигала 65% и варьировала от 15 до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. Прогрессирование процесса в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных с распространенным раком шейки матки. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы.

Другим перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком шейки матки является совместное использование лучевой терапии и химиотерапии. Такой подход имеет ряд теоретических обоснований [RoseP.G., 1994]. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки находящиеся в гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой терапии и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных раком шейки матки.

Многочисленные исследования в рамках I-II фазы клинических испытаний показали возможность совместного применения двух лечебных подходов, в первую очередь дав представления о переносимости подобного лечения [RoseP.G., 1994]. Однако, подобные исследования не могли ответить на вопрос, что дает совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков с точки зрения противоопухолевого эффекта. Этот ответ мог быть получен только в результате проведения рандомизированных исследований.

Крупное исследование посвящено лечению рака шейки матки в более поздних стадиях (II, III, IVA) у 526 больных, которым проводилась лучевая терапия с одновременным назначением гидроксимочевины (Гидреа) 3

$\text{г}/\text{м}^2$ 2 раза в неделю внутрь 6 недель (1 группа), либо цисплатина в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ еженедельно 6 недель (2 группа), либо комбинации цисплатина $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 и 29 дни, 5-фторурацила $4\text{г}/\text{м}^2$ в/в инфузия в течение 96 часов 1 и 29 дни и гидроксимочевины $2 \text{ г}/\text{м}^2$ внутрь 2 раза в неделю 6 недель (3 группа) [RoseP.G. et al., 1999]. Дистанционная лучевая терапия проводилась до суммарной дозы $40,8 \text{ Гр}$ (24 фракции) или 51 Гр (30 фракций) с последующим проведением через 3 недели брахитерапии в дозе 40 Гр при стадии IIIB или 30 Гр при стадии III-IVA. Таким образом суммарная очаговая доза на шейку матки и параметрий составила $80,8 \text{ Гр}$ (стадия IIIB) или 81 Гр (стадия III-IVA) и на стенки таза 55 Гр и 60 Гр соответственно при общей продолжительности лечения 63 дня. Двухлетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группах больных, получавших цисплатин (67% и 64%), по сравнению с группой, получавшей гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших цисплатин только или в комбинации составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе гидроксимочевина был принят за 1), т.е. был уменьшен на 39% и 42%. Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатина, 5-фторурацила и гидроксимочевины, следует считать предпочтительным назначение цисплатина совместно с облучением.

В следующее исследование было включено 388 больных раком шейки матки в стадии IB-IV, которым проводилась дистанционная лучевая терапия на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр (разовая $1,8 \text{ Гр}$) и через 2 недели после ее окончания брахитерапия радиоактивным цезием или радием так, что общая доза облучения на шейку матки составила 85 Гр [MoggisM. et al., 1999]. Лучевая терапия была проведена 193 больным, а 195 пациенток одновременно получали химиотерапию цисплатином в дозе $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 день и 5-фторурацилом в дозе $4000 \text{ г}/\text{м}^2$ постоянная в/в инфузия с 1- по 5 дни, подобный курс повторяли на 22 день и затем еще один одновременно с проведением брахитерапии. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии соответственно, 5-ти летняя общая выживаемость 58% и 73% соответственно ($p=0,004$). Проведение химиотерапии значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе лучевой терапии) и риск смерти больных раком шейки матки на 48% по сравнению с лучевой терапией только. Токсичность сочетания двух лечебных методов была умеренной.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности совместного назначения лучевой терапии и химиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки. Трудно сказать, какой режим химиотерапии должен быть рекомендован. Независимо от использованных цитостатиков добавление химиотерапии к лучевой терапии уменьшало риск

смерти на 40% и более по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что гидроксимочевина значительно уступает цисплатину и комбинациям на его основе в потенцировании эффекта облучения. В отсутствии рандомизированных исследований о преимуществе какой-либо комбинации у этой группы больных может быть рекомендовано еженедельное введение цисплатина в дозе 40-50 мг/м² как наименее токсичный режим. Следует продолжить поиск хорошо сочетающихся с лучевой терапией эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в том числе с включением таким препаратов как ифосфамид, блеомицин, таксаны и т.д. Вероятно при разных стадиях заболевания добавление химиотерапии должно преследовать различные цели. Если на ранних стадиях химиотерапия в первую очередь должна потенцировать местный эффект лучевой терапии, то в более поздних стадиях заболевания назначение химиотерапии должно преследовать и подавление отдаленного метастазирования. Отсюда разница как в выборе цитостатиков, так и в интенсивности проведения химиотерапии.

Следует отметить, что улучшение результатов лечения больных раком шейки матки в трех приведенных исследованиях было достигнуто при одновременном сочетании облучения и химиотерапии. У больных раком шейки матки до недавнего времени пользовалось популярностью проведение неоадьювантной химиотерапии с последующим облучением или хирургическим лечением. В восьми из девяти опубликованных рандомизированных исследований применение неоадьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки не улучшило результаты лучевого или хирургического лечения [Thomas G.M., 1999]. Поэтому сегодня назначение только химиотерапии больным местнораспространенным раком шейки матки на первом этапе лечения противоречит результатам проведенных научных исследований.

Основную роль в лечении больных РШМ играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Хирургическое лечение является основным на ранних стадиях заболевания (IA-IB), в то время как лучевая терапия, сама по себе или в сочетании с оперативным вмешательством, широко используются при лечении местно-распространенного РШМ (IB2-IVA). 5-летняя выживаемость при использовании лучевой терапии достигает 65% и варьирует от 15% до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса [Thigpen T. et al., 1994]. Прогрессирование процесса в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных распространенным РШМ. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме этого, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные, забрюшинные лим-

фоузлы, которые наблюдаются у 30% больных с местнораспространенным процессом, и не влияет на рост удаленных метастазов.

Все это явилось предпосылкой совместного применения лучевой терапии и химиотерапии при лечении больных РШМ. Такой подход имеет ряд теоретических обоснований [RoseP.G., 1994]. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма reparации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся удаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой терапии и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных РШМ.

Применение химиотерапии и лучевой терапии может носить последовательный характер, когда сначала используется один метод, а потом другой, или одновременно назначаются два метода. Последовательное применение лучевой терапии на первом этапе и лекарственной терапии на втором этапе представляется малоперспективным ввиду выраженных фиброзных изменений в зоне облучения и механическом затруднении попадания противоопухолевых препаратов в зону опухолевого роста. Наиболее часто используется другая последовательность, при которой на первом этапе проводится химиотерапия (неоадьювантная), а затем – лучевая терапия. Кроме выше перечисленных теоретических предпосылок, проведение химиотерапии на первом этапе должно сократить размеры первичной опухоли и облегчить проведение лучевой терапии.

В 9 рандомизированных исследованиях проведение неоадьювантной химиотерапии не привело к улучшению непосредственных и удаленных результатов лучевой терапии. Наоборот, в 8 из 9 результаты совместного применения неоадьювантной химиотерапии и лучевой терапии были хуже, чем только лучевой терапии, а в 2 исследованиях это ухудшение достоверно уменьшило продолжительность жизни больных. Как можно объяснить полученные результаты? Проведение химиотерапии на первом этапе приводит к элиминации чувствительных клеточных клонов и появлению клеток, резистентных как к химиотерапии, так и к последующей лучевой терапии. Именно селекция в результате химиотерапии резистентных к лучевой терапии опухолевых клеток может объяснить неудачу последней.

О правильности этого предположения говорят результаты европейского исследования, продемонстрировавшие преимущество неоадьювантной химиотерапии с последующей операцией по сравнению с лучевой терапией у больных IБ-ІІВ стадиями РШМ [Benedetti-PaniciP.*et al.*, 2002]. Проведение химиотерапии на первом этапе, кроме влияния на отдаленные метастазы, уменьшило размеры первичной опухоли и повысило шанс выполнения радикальной операции. В данном случае негативное влияние химиотерапии по селекции резистентных клонов было компенсировано их радикальным хирургическим удалением. Таким образом, сегодня проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией представляется нецелесообразным. У больных с потенциально операбельным РШМ более оправданным выглядит проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей операций и лучевой или химиолучевой терапией.

Одновременное применение химиотерапии и лучевой терапии может быть использовано в качестве самостоятельного метода лечения или как дополнение проведенному ранее оперативному вмешательству. В доступной литературе приводятся результаты 6 рандомизированных исследований по применению химиолучевой терапии.

В исследование SWOG были включены 243 больных РШМ в стадии IA2, IB, IIА, которым на первом этапе была выполнена радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия [PetersW.A.*et al.*, 2000]. Назначение лучевой или химиолучевой терапии объяснялось наличием метастазов в регионарных лимфоузлах, распространением опухоли в параметральную клетчатку или наличием опухолевых клеток по краю резекции. Все больные получали стандартную лучевую терапию в СОД 49,3 Гр (РОД 1,7 Гр, 29 фракций) в течение 5 недель. В группе химиолучевой терапии больные получали цисплатин в дозе 70 мг/м² 1 день и инфузию 5-фторурацила в суточной дозе 1000 мг/м² в течение 4 суток каждые 3 недели 4 курса, причем 1 и 2 курсы проводились на фоне лучевой терапии. Проведение химиотерапии достоверно улучшило отдаленные результаты лучевой терапии (4-летняя безрецидивная выживаемость составила 80% для химиолучевой терапии и 63% для лучевой, 4-летняя общая выживаемость 81% и 71% соответственно) за счет снижения частоты как рецидивов, так и отдаленных метастазов. Больные с плоскоклеточным раком и аденокарциномой в равной степени выигрывали от назначения химиотерапии. Показано, что улучшение отдаленных результатов наблюдается у больных, получивших не менее 3 курсов химиотерапии. Авторы сделали вывод, что химиолучевая терапия значительно улучшает результаты гистерэктомии и тазовой лимфаденэктомии у больных ранними стадиями РШМ.

Еще в одном исследовании у больных ранними стадиями РШМ проведение химиолучевой терапии предшествовало последующему хирургическому

вмешательству. В исследовании GOG-123 больные раком шейки матки I^B стадии с минимальным диаметром первичной опухоли 4 см и более (при наличии подозрения на увеличенные региональные лимфоузлы по данным компьютерной томографии требовалась пункционная биопсия) на первом этапе получали либо лучевую терапию, либо лучевую терапию совместно с цисплатином [KeysH.M.etal., 1999]. Суммарная доза облучения на параметрий составляла 75 Гр, и на стенки таза – 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводили еженедельно в течение 6 недель, одновременно проводилась лучевая терапия. Через 3-6 недель после окончания лечения всем больным выполняли гистерэктомию. В исследование были включены 183 больных, которые получали химиолучевое лечение, и 186 пациенток, которым проводили только облучение. Совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков обладало хорошей переносимостью и не привело к увеличению продолжительности лечения, которое составило 50 дней в обеих группах. Однако химиолучевое лечение значительно уменьшило частоту местного прогрессирования (9% по сравнению с 21% в группе лучевой терапии), что привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Показатели 3-летней выживаемости составили 83% и 74% в группе химиолучевого лечения и лучевой терапии соответственно ($p=0.008$). Совместное применение облучения и цитостатиков уменьшили риск прогрессирования и смерти от рака шейки матки на 49% и 46% соответственно.

В 4 других исследованиях лучевая или химиолучевая терапия применялись в качестве самостоятельного метода лечения у больных с местно-распространенным РШМ. В исследование RTOG были включены 386 больных раком шейки матки в стадии I^B-II^A (при диаметре первичной опухоли 5 см и более) и II^B-IV^A или при наличии морфологически подтвержденных метастазов в регионарные лимфоузлы. Больные получали дистанционную лучевую терапию на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр (разовая 1,8 Гр), и через 2 недели после ее окончания – брахитерапию радиоактивным цезием или радием так, что общая доза облучения на шейку матки (точка А) составила 85 Гр. [MorrisM.etal.,1999]. Лучевая терапия была проведена 193 больным, еще 193 пациентки одновременно получали химиотерапию цисплатином в дозе 75 мг/м² 1 день и 5-фторурацилом в дозе 4000 г/м² постоянная в/в инфузия с 1 по 5 дни, подобный курс повторяли на 22 день, и затем еще один – одновременно с проведением брахитерапии. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58% и 73% соответственно ($p=0.004$). Проведение химиотерапии значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе лучевой терапии) и риск смерти больных раком шейки матки

на 41% по сравнению с лучевой терапией. Токсичность сочетания двух лечебных методов была умеренной.

В исследовании GOG-120 526 больным IIIB, III, IVB стадиями РШМ проводилась лучевая терапия с одновременным назначением гидроксимочевины (Гидреа) 3 г/м² 2 раза в неделю внутрь 6 недель (1 группа) либо цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно 6 недель (2 группа), либо комбинации цисплатина 50 мг/м² 1 и 29 дни, 5-фторурацила в суточной дозе 1000 мг/м² в/в инфузия в течение 4 суток 1 и 29 дни и гидроксимочевины 2 г/м² внутрь 2 раза в неделю 6 недель (3 группа) [RoseP.G.etal.,1999]. Дистанционная лучевая терапия проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр (24 фракции) или 51 Гр (30 фракций) с последующим проведением через 3 недели брахитерапии в дозе 40 Гр при стадии IIIB или 30 Гр при стадии III-IVA. Таким образом суммарная очаговая доза на шейку матки и параметрий составила 80,8 Гр (стадия IIIB) или 81 Гр (стадия III-IVA) и на стенки таза 55 Гр и 60 Гр соответственно при общей продолжительности лечения 63 дня. 2-летняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группах больных, получавших цисплатин (67% и 64%), по сравнению с группой, получавшей гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших цисплатин в монотерапии или в комбинации, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе гидроксимочевины был принят за 1), т.е. был уменьшен на 39% и 42%. Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатина, 5-фторурацила и гидроксимочевины, следует считать предпочтительным назначение цисплатина совместно с облучением.

В исследовании GOG-85 368 больных РШМ IIIB-IVA стадий получали либо лучевую терапию с одновременным приемом Гидреа либо лучевую терапию с комбинацией цисплатина в дозе 50 мг/м² 1 и 29 дни и 5-фторурацил инфузионно в суточной дозе 1000 мг/м² в течение 4 суток начиная с 1 и 29 дни [WhitneyC.W.etal., 1999]. До начала терапии всем больным выполняли удаление забрюшинных, парааортальных лимфоузлов. Больные с метастазами в парааортальные лимфоузлы, брюшину или наличием опухолевых клеток в смыках с брюшиной в исследование не включались. Проведение химиолучевой терапии достоверно улучшило как безрецидивную, так и общую выживаемость. Показатели 9-летней выживаемости составили 55% для химиолучевой терапии с включением цисплатина и 5-фторурацила и 43% – для Гидреа.

Существует единственное исследование (NCIC), где не было получено убедительных свидетельств о преимуществе химиолучевой терапии [PearcyR. etal., 2002]. В этом исследовании 259 больных РШМ IB-IVA стадий с наличи-

ем первичной опухоли более 5 см или морфологически подтвержденными метастазами в регионарные лимфоузлы получали стандартную лучевую терапию отдельно или в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м² в 1, 8, 15, 22, 29 и 35 дни. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости в двух группах существенно не отличались (69% и 62% для химиолучевой терапии и 66% и 58% для лучевой терапии только). Риск смерти от РШМ при проведении химиолучевой терапии был уменьшен на 10%.

Итак, в 6 исследованиях более 1800 больных РШМ получали химиолучевую терапию. В 5 исследованиях отмечено уменьшение риска смерти от РШМ при использовании химиолучевой терапии на 30-50% по сравнению с лучевой терапией или лучевой терапией в комбинации с Гидреа. Даже в исследовании NCIC отмечено, хотя и недостоверное, но снижение риска смерти на 10% в группе химиолучевой терапии. Суммация результатов лечения всех 1800 больных в 6 исследованиях свидетельствует о достоверном снижении риска смерти от РШМ на 36% в группе химиолучевой терапии [RoseP., 2003].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности совместного назначения лучевой терапии и химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки. Трудно сказать, какой режим химиотерапии должен быть рекомендован. Очевидно, что гидроксимочевина значительно уступает цисплатину и комбинациям на его основе в потенцировании эффекта облучения. В отсутствии рандомизированных исследований о преимуществе какой-либо комбинации у этой группы больных может быть рекомендован режим еженедельного введения цисплатина в дозе 40-50 мг/м² как наименее токсичный. Следует продолжить поиск хорошо сочетающихся с лучевой терапией эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в том числе с включением таких препаратов как ифосфамид, блеомицин, таксаны и т.д.

Вероятно, при разных стадиях заболевания добавление химиотерапии должно преследовать различные цели. Если на ранних стадиях химиотерапия в первую очередь должна потенцировать местный эффект лучевой терапии, то при более поздних стадиях заболевания назначение химиотерапии предполагает цель подавления отдаленного метастазирования. Отсюда разница как в выборе цитостатиков, так и в интенсивности проведения химиотерапии. Предстоит еще много сделать, чтобы оптимизировать комбинацию этих двух лечебных подходов как с точки зрения эффективности при различных стадиях заболевания, так и переносимости лечения.

Совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков существенно снижает частоту местных рецидивов, что позволяет сделать вывод о возможности влияния химиотерапии на первичную опухоль [Горбунова В.В. и др.,

1995, 1996, 2005; Горбунова В.В., 2000]. Регрессия первичной опухоли рака шейки матки, является важным фактором в прогнозировании общего исхода лечения, а также метастатического поражения лимфатических узлов и др. органов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не достигнувших полной регрессии первичной опухоли после химиотерапии [Золотков А.Г. и др., 2005]. Ответ первичной опухоли на химиотерапию может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением в процесс параметральной клетчатки [Ашрафян Л.А., Е.Г. Новикова, 2001; Ашрафян Л.А. и др., 2006; Крикунова Л.И., 2006; Крикунова Л.И. и др., 1997].

По данным отчета Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO, основным методом, применявшимся при лечении РШМ II стадии в 1996-1998 гг., была лучевая терапия (ЛТ), применявшаяся у 65% больных; у 10% больных использовалось хирургическое лечение с последующей лучевой терапией, у 6% – ЛТ с последующей операцией и у 5% – химиолучевое лечение (ХЛЛ). При III стадии РШМ ЛТ как самостоятельный метод применялась у 75% больных, 9% больных получали ХЛЛ и 2% были прооперированы с последующей ЛТ [SardiJ.E.etal., 1998].

Лучевая терапия в настоящее время является основным методом лечения местнораспространенного РШМ. 5-летняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, при IIB стадии составляет 42-64,2%, при III стадии – от 36,7 до 44,4% [BenedetJ.L.etal., 2002, 2003; SardiJ.E.etal., 1998; SugiyamaT.etal., 1998]. Прогрессирование процесса в полости малого таза – наиболее частая причина смерти больных местнораспространенным РШМ. Лечебные возможности лучевой терапии при местнораспространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичного опухолевого очага неуклонно уменьшается показатель эффективности ЛТ: при объеме поражения в пределах 1 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют свыше 80%, при объеме более 15 см³ – менее 50% [Габелов А.А., Жаринов Г.М., 1981]. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы [Тюляндина С.А., Марьина Л.А., 2003].

В настоящее время в США и многих европейских центрах методом выбора при лечении РШМ IIB -III стадии является ХЛЛ с применением препаратов платины. J.E. Sardi et al. [SardiJ.E.etal., 1998] исследовали возможности неоадьювантной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией при местнораспространенном РШМ. 5-летняя выживаемость в основной группе состав-

ляла 54%, в контрольной – 48%. Частота рецидивов была значительно ниже в группе, получавшей ХТ, по сравнению с контрольной группой (25% и 41% соответственно).

M. Morris Lu et al. [Morris M. et al., 1999] провели сравнение эффективности ЛТ и ХЛЛ у 403 больных местнораспространенным РШМ (стадии IIB–IV A, а также стадии IB и II A с размерами опухоли 5 см и более или морфологически доказанными метастазами в регионарные лимфатические узлы). Больные I-й группы получали сочетанную ЛТ, больные 2-й группы – СЛТ и одновременно 3 курса химиотерапии цисплатином в дозе 75 мг/м² в первый день и 5-фторурацилом в дозе 4000 мг/м² в виде постоянной внутривенной инфузии с первого по пятый дни. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии, 5-летняя общая выживаемость – 58% и 73%. Проведение ХТ значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе ЛТ).

По данным разных авторов, наиболее эффективными при ХЛЛ РШМ являются схемы, составленные на основе препаратов платины [Rose P.G. et al., 1999; Whitney C.W. et al., 1999], при этом использование цисплатина в моно режиме не уступало по эффективности его комбинации с 5-фторурацилом и гидроксимочевиной при меньшей токсичности монохимиотерапии.

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местнораспространенного РШМ. Преимуществами хирургического лечения перед ЛТ являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища у молодых пациенток; при планировании адьювантной лучевой терапии может быть выполнена транспозиция яичников из зоны облучения. Во время операции диагностируется распространение раковой опухоли за пределы матки (метастазы в лимфатические узлы, инвазия в параметрий или распространение по брюшине); удаление метастатически измененных лимфоузлов может улучшить выживаемость после применения адьювантной терапии. Кроме того, появляется возможность удаления первично радиорезистентных опухолей.

В настоящее время радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методике Вертгейма–Мейгса в основном применяется только на ранних стадиях РШМ. В 1921 г. японский онколог Н. Okabayashi предложил модификацию операции Вертгейма. В Японии метод Н. Okabayashi является стандартной процедурой при инвазивном РШМ, в том числе при стадии IIB и считается более радикальным по сравнению с классической операцией, однако в западных странах эта техника не так известна, как операция Вертгейма–Мейгса и выполняется лишь в нескольких европейских центрах. Было по-

казано, что при ранних стадиях РШМ операция Н. Okabayashi приводит к лучшим результатам по сравнению с операцией Вертгейма-Мейгса, поскольку обладает большей радикальностью, особенно в отношении радикального удаления нижних параметриев и паракольпииев [VanderVeldenJ. et al., 1999].

Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения РШМ II В стадии (в комбинации с адьювантной лучевой терапией при наличии факторов высокого риска) варьирует от 55,2% до 76,9% [AokiY. et al., 2000; TrattnerM. et al., 2001]. Однако радикальная гистерэктомия обладает некоторыми ограничениями. По данным Т. Катига *et al.*, радикальная гистерэктомия была проведена у 77% больных раком шейки матки II В стадии, подвергшихся лапаротомии. У 13 из 107 больных радикальная гистерэктомия не была выполнена из-за невозможности отделить шейку матки и влагалище от мочевого пузыря. Другими причинами отказа от радикальной гистерэктомии были наличие метастазов в парааортальные лимфоузлы (у 5) и фиксация тазовых узлов на подвздошных сосудах (у 7).

Не существует единого мнения в отношении адьювантной терапии после радикальной гистерэктомии при РШМ II В стадии. Как правило, адьювантная лучевая терапия либо химиолучевое лечение назначается при наличии факторов высокого риска: метастазы в лимфатические узлы, инвазия в параметрий, опухолевый рост в резекционной линии [SuprasertP. et al., 2005].

Австрийская гинекологическая онкологическая группа провела проспективное, рандомизированное, мультицентровое исследование по сравнению эффективности адьювантной лучевой терапии, адьювантной химиотерапии и при отсутствии какого-либо адьювантного лечения у больных РШМ I A и II B стадий, имевших факторы высокого риска, выявленных при радикальной гистерэктомии. Было установлено, что адьювантная химиотерапия или лучевая терапия не приводят к улучшению показателей выживаемости или снижению частоты рецидивов после операции [LahousenM. et al., 1999].

Новым подходом в терапии РШМ является применение неоадьювантной химиотерапии. P. Benedetti-Panici *et al.* [Benedetti-PaniciP. et al., 2002] в мультицентровом рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности комбинированного метода лечения местнораспространенного плоскоклеточного РШМ (неоадьювантная ХТ с включением цисплатина + радикальное оперативное вмешательство) и общепринятой лучевой терапии при плоскоклеточном РШМ IB2 – III стадий. 5-летняя общая выживаемость составила 58,9% в группе неоадьювантной ХТ с последующей радикальной операцией и 44,5% в группе лучевой терапии. В подгруппе больных со стадией II B пятилетняя выживаемость составила 58,6% в первой группе и 42% – во второй группе, при III стадии – соответственно 41,6% и 36,7%.

T. Sugiyama et al. [Sugiyama T. et al., 1998] оценивали эффект неоадьювантной интраартериальной химиотерапии с последующей радикальной операцией и/или лучевой терапией у больных местнораспространенным РШМ. В исследование включено 48 больных с РШМ IIIB-IVA стадий по FIGO. Лечение заключалось в билатеральной инфузии во внутренние подвздошные артерии цисплатина и пепломицина двумя курсами через 3 недели. Радикальной гистерэктомии с тазовой ЛАЭ подверглись все пациентки со стадиями II и пациентки со стадией III и с положительной реакцией на ХТ. Пациенткам со стадией III, не ответившим на ХТ, и со стадией IVA проводилась ЛТ. Из 25 пациенток со стадией IIIB у 16 (64,0%) было возможным проведение хирургического лечения. 4-летняя безрецидивная выживаемость у пациенток со стадией IIIB составила 80,0%, III – 62,3%, IIIIB – 75,2% после хирургического лечения, 44,4% -после лучевой терапии.

A. Duenas-Gonzales et al. [Duenas-Gonzalez A. et al., 2003] приводят результаты исследования II фазы комплексного лечения местнораспространенного РШМ. В исследование включены 43 пациентки с РШМ стадий IB2-IIIIB, которым проводились 3 курса неоадьювантной ХТ карбоплатином и паклитакселом. Затем следовали радикальная гистерэктомия III типа и адьювантная ЛТ одновременно с цисплатином. Клинический ответ на ХТ был отмечен у 41 (95%) больной: полный – у 4 (9%) и частичный – у 37 (86%); последние были прооперированы. Прогнозируемая общая выживаемость составила 79%. Авторы отмечают, что ответ на ХТ не является единственным фактором, определяющим операбельность опухоли; важную роль играет также "агgressivность" хирургического вмешательства. В предыдущих исследованиях по неоадьювантной ХТ теми же авторами был получен процент операбельности от 60 до 70%. Высокий процент операбельности (95%) в данном исследовании авторы объясняют тем, что операбельность устанавливалась интраоперационно: некоторые случаи с частичным ответом на ХТ, которые до хирургического вмешательства при ректовагинальном исследовании производили впечатление неоперабельных, на деле оказались резектируемыми.

Y. Kornovski, G. Gorchev [Kornovski Y., Gorchev G., 2006] сравнивали результаты лечения в двух группах с РШМ IIIB-IVA стадий: больные первой группы получили только лучевую терапию, второй – 3 курса неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и послеоперационной лучевой терапией. 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,3% в первой группе и 76,7% – во второй.

К.Ю. Морхов и др. [Морхов К.Ю. и др., 2005] представили опыт комплексного лечения 42 первичных больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На первом этапе всем больным было проведено 2 курса химиотерапии (схема

включала цисплатин, блеомицин и циклофосфан), на втором – дистанционная ЛТ, на третьем – расширенная экстирпация матки с придатками. После операции при наличии факторов риска выполняли ЛТ. Для сравнения были изучены результаты комбинированного лечения 50 больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На первом этапе все больные этой группы получили предоперационную дистанционную ЛТ, на втором – выполнялась расширенная экстирпация матки с придатками, на третьем – дистанционная или сочетанная ЛТ. Были обследованы только те больные, которым после предоперационной ЛТ удалось выполнить хирургическое вмешательство. Пятилетняя общая выживаемость больных после комплексного лечения составила 88,3%, после комбинированного – 66,1%. В первые пять лет после лечения признаки местного прогрессирования РШМ были выявлены у 24% больных после комбинированного лечения и у 9,5% после комплексного, отдаленные метастазы – соответственно у 14% и 2,4% пациенток.

Выбор метода лечения РШМ IB2 – IIА стадий в Европе и США в настоящее время различается: в некоторых клиниках выполняется операция с последующей лучевой терапией с или без химиотерапии, а в некоторых – только химиолучевое лечение; в качестве возможной альтернативы для стадии IB2 изучается применение неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией.

Выбор метода лечения больных РШМ II б стадии составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами-гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [Чакалова Г.Б., Карагазов А.И., 1993]. По данным отчета FIGO, основным методом, применявшимся при лечении РШМ II стадии в 1996–1998 гг., была лучевая терапия (ЛТ), которая использовалась у 65% больных; у 10% больных применялось хирургическое лечение с последующей лучевой терапией, у 6% – ЛТ с последующей операцией и у 5% – химиолучевое лечение (ХЛЛ). При III стадии РШМ ЛТ, как самостоятельный метод, использовалась у 75% больных, 9% больных получали ХЛЛ и 2% были прооперированы с последующей ЛТ. Онкогинекологи Петербургской школы считают, что использование комбинированного лечения РШМ II стадии является неоправданно ограниченным и составляет 3,3%.

Для улучшения результатов лучевого лечения рака шейки матки применяются локальная и системная радиомодификация различными препаратами (метронидазол, курантил, аллопуринол).

В некоторых странах Европы и Азии, особенно в Японии, для лечения больных РШМ стадии II б, в основном, применяется радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методу Н. Okabayashi. Преимуществами хирургического метода перед лучевым являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища у молодых пациенток; при пла-

нировании адьювантной лучевой терапии может быть выполнена транспозиция яичников из зоны облучения. Во время операции диагностируется распространение за пределы матки (метастазы в лимфоузлы, инвазия в параметрий или распространение по брюшине); удаление больших метастатически измененных лимфоузлов может улучшить выживаемость после применения адьювантной терапии. Кроме того, появляется возможность удаления первичных радиорезистентных опухолей. Качество жизни больных раком шейки матки выше после комбинированного лечения, чем после лучевой терапии.

Таким образом, результаты лечения местно распространенного рака шейки матки улучшаются при применении химиолучевой терапии, однако остаются недостаточно удовлетворительными. Неудовлетворенность результатами лучевого и химиолучевого лечения вызвали попытки дополнения этих методов хирургическим лечением, что заметно по литературе последних лет, посвященной лечению местнораспространенного РШМ.

Наряду с химиолучевым лечением в настоящее время изучается применение при местнораспространенном раке шейки матки неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией или радикальной операцией, проводится работа по сравнению эффективности этих подходов. Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также было отмечено, что цитостатики уменьшают количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ клеток, находящихся в гипоксии. Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим, уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками.

J.E. Sardi, C. Sananes, A. Giaroli идр. (1998) в рандомизированном контролируемом исследовании изучали возможности неоадьювантной химиотерапии перед лучевой терапией при местнораспространенном РШМ. 72 больным РШМ II в стадии на первом этапе лечения проведено 3 курса химиотерапии (ХТ) по схеме PVB. На втором этапе проводилась сочетанная лучевая терапия. Контрольную группу составили 73 пациентки РШМ II в стадии, которым проводилась сочетанная ЛТ в тех же дозах. Пятилетняя выживаемость в основной группе больных составила 54%, в контрольной – 48%. При проведении радикальной гистерэктомии при РШМ II в стадии авторами были получены следующие результаты: пятилетняя выживаемость среди 75 больных,

которым была выполнена операция Вертгейма как первый этап лечения (с последующей сочетанной лучевой терапией), составила 41%, резектабельность опухоли – 56%; среди 76 больных, которым операция выполнялась после 3 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (также с последующей сочетанной лучевой терапией), 5-летняя выживаемость составила 65%, резектабельность опухоли – 80% [Sardi J.E. et.al., 1998].

Таким образом, комплексный подход к лечению группы больных с высоким риском прогрессирования позволяет рассчитывать на значительное улучшение показателей выживаемости.

В группу высокого риска прогрессирования входят больные РШМ:

1. с площадью опухоли равной или более 4 см³;
2. с метастазами в регионарные лимфатические узлы;
3. с метастазами в отдаленные лимфатические узлы;
4. с метастазами в яичник;
5. с наличием опухолевых клеток в смывах из брюшной полости;
6. с инвазией опухоли более 1/3 толщины миометрия шейки матки;
7. с наличием раковых эмболов в сосудах;
8. с гистологически неблагоприятными формами (аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный, мелкоклеточный, недифференцированный рак).

Сегодня при лечении рака шейки матки наибольший эффект достигнут при включении в схемы химиотерапии препаратов платины – карбоплатина и цисплатина, которые комбинируют с новыми цитостатиками [Добренький А.М., 2004].

Цитостатики используют с целью радиосенсибилизации опухоли на основании рандомизированных исследований, которые демонстрируют увеличение трехлетней выживаемости на 10% в группах больных после ХЛЛ по сравнению с режимами монорадиотерапии [Keys H.M. et.al., 1999; Morris M. et.al., 1999; Morris M. et.al., 2004; Rose P.G. et.al., 1999; Rose P.G., 2003].

Субъективный эффект оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменению массы тела. Статус больного оценивают до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5-степенной системе ВОЗ (EGOG/WHO).

Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функции органов используется следующая шкала:

0 – нет симптомов, 1 – умеренные симптомы, 2 – средней выраженности, 3 – тяжелые, 4 – особо тяжелые, угрожающие жизни.

В исследовании Zanetta G. и соавт. цисплатин в дозе 50 мг/м² вводился больным раком шейки матки, ранее получавшим лучевую терапию, а в дозе 75 мг/м² – больным, которым облучение не проводилось. Эффективность лечения больных после лучевой терапии составила – 52,1% по сравнению

с 75% во второй группе. Ряд пациенток с полной клинической регрессией в дальнейшем удалось оперировать, причем у 6 из 9 полная ремиссия была подтверждена морфологически [ZanettaG. et al., 1999, 2000].

Химиолучевое лечение является перспективным подходом к решению задачи повышения эффективности лечения больных раком шейки матки и внедрению в клиническую практику стандартизованных программ химиотерапии в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим лечением. Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов [Бойко А.В. и др., 1995; Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

SardiJ.E. и соавт. исследовали возможности неoadьювантной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией при местнораспространенном раке шейки матки. 72 больным раком шейки матки IIb стадии на первом этапе лечения проведено 3 курса химиотерапии по схеме PVB: винкристин 1 мг/м² в 1 день, блеомицин – 25 мг/м² с 1 по 3 дни, цисплатин 50 мг/м² в 1 день, интервал между курсами составил 10 дней. На 2-м этапе проводилась сочетанная лучевая терапия (дистанционное облучение малого таза до СОД -50 Гр, РОД – 1.5 – 2.0 Гр), затем внутриполостная терапия (СОД на точки А-35-40 Гр за 1 или 2 сеанса). Контрольную группу составили 73 пациентки раком шейки матки IIb стадии, которым проводилась сочетанная лучевая терапия до вышеуказанных доз.

В основной группе 5-летняя выживаемость составила – 54%, в контрольной – 48%. Частота возникновения рецидивов была значительно ниже в группе, получавших химиотерапию- 25%, по сравнению с контрольной группой – 41% [SardiJ.et.al.,1997, 1998]. Совместное применение лучевой терапии и цитостатиков хорошо переносилось больными и не приводило к увеличению продолжительности лечения. Совместное применение цисплатина с лучевой терапией, уменьшило риск смерти от рака шейки матки на 46%.

По данным различных авторов прослеживается определенная тенденция к улучшению результатов безрецидивной выживаемости для пациентов, имеющих распространенные формы рака шейки матки при включении системной полихимиотерапии в программы лучевого лечения с 40-63%, при самостоятельной лучевой терапии до 65,5% – 80%, при химиолучевом лечении. Одна-

ко остается значительный контингент больных с угрозой прогрессирования заболевания, в том числе в группах благоприятного прогноза у 39% больных, подвергавшихся лучевой терапии и в группах неблагоприятного прогноза – у 71% леченных [Кравец О.А. и др., 2002, 2006; Кравец О.А., 1997].

Symonds R.P. с соавторами обобщили опыт лечения 204 пациентов, разделив исследуемых больных на 2 группы: в первую группу вошло 100 пациенток, получивших лучевую терапию на малый таз до СОД40-43 Гр, затем контактную лучевую терапию на первичную опухоль СОД в точках А (парацервикальный треугольник) – 26-34 Гр. Вторая группа включала 104 больных, получивших на I этапе 3 курса химиотерапии с интервалом 2 недели по схеме: метотрексат – 100 мг/м²; цисплатин – 50 мг/м² в 1 день. На II этапе больным была проведена сочетанная лучевая терапия по выше указанной методике. 3-х летняя выживаемость в I группе больных составила – 40%, во второй группе – 48%, без статистически достоверных различий [Symonds R.P. et al., 1995].

В исследованиях Keys H.M. с соавт. 186 больных раком шейки матки на первом этапе получили только лучевую терапию и 183 – лучевую терапию в сочетании с цисплатином.

СОД составили на первичную опухоль – 75 Гр; на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводили еженедельно в течение 6 недель на протяжении всего курса лучевой терапии. Совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков не приводило к увеличению продолжительности лечения, которое не превышало 50 дней в обеих группах [Keys H.M. et al., 1999].

Многофакторный анализ, проведенный Бенедит и соавт. показал, что ответ на неоадьювантную химиотерапию может служить независимым прогностическим фактором выживаемости, наряду с такими факторами прогноза – как клиническая стадия, размер опухоли, степень инвазии и инфильтраты в параметриях [Benedetti – Panici P. et al., 1994, 1997].

Л. А. Ашрафян с соавт. констатировали, что оценка «чувствительности опухоли к неоадьювантной полихимиотерапии» по данным УЗ – мониторинга возможна и может служить косвенным фактором снижения эффективности второго курса ПХТ и неблагоприятного прогноза у больных, продемонстрировавших уменьшение объема визуализируемой опухоли менее 25% после первого курса [Ашрафян Л.А., Е.Г. Новикова, 2001; Ашрафян Л.А. и др., 2006].

Таким образом, противоопухолевые препараты с одной стороны усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы кле-

точного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшению числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, с другой - демонстрируют способность «девитализировать» резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии. Сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. По данным В. А. Титовой и соавт., расширение границ курабельности больных раком шейки матки II-IV стадий с объемом опухоли более 90 куб. см в последние десятилетия связывается с расширением показаний к комплексному лечению, т.к. результаты традиционной сочетанной лучевой терапии не превышают 30% [Горбунова В.В. и др., 2005; Крейнина Ю.М. и др., 2004; Титова В.А. и др., 1997].

При эндофитной форме роста опухоли по данным УЗИ у 36,4% больных констатирована низкая чувствительность к химиотерапии. Количество пациенток с такими морфологическими вариантами опухоли, как плоскоклеточный рак низкой дифференцировки, adenокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, демонстрирующими низкую чувствительность к химиотерапии, составило в I группе -7,1%, во второй группе – 18, 2%, в третьей группе – 27, 3% [Ашрафян Л.А., Е.Г. Новикова, 2001; Ашрафян Л.А. и др., 2006].

В отделении лучевой терапии в МНИОИ им. П. А. Герцена проводятся разработки по изучению новых подходов по направленному моделированию радиочувствительности опухоли и нормальных тканей, в т.ч. и у больных РШМ. При проведении у них сочетанной лучевой терапии, были использованы нетрадиционные режимы фракционирования и лекарственные препараты в качестве радиомодификаторов. Анализ неблагоприятных признаков прогноза, снижающих результаты лучевого лечения, показал, что объем опухолевого поражения рассматривается одуим из наиболее значимых факторов. Когда объем опухолевого поражения составляет более 90 куб. см, 5 – летняя выживаемость при традиционном режиме фракционирования лучевой терапии не превышает 7-10 % [Бойко А.В. и др., 1995; Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006; Телеус Т.А. и др., 2000].

Н.А. Ермакова подчеркивает, что трудности лечения метастатического рака шейки матки могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-S-трансферазы. Кроме того, сама проведенная на

этапе первичного лечения лучевая терапия является препятствием для последующей эффективной терапии при локализации рецидива в зоне предшествовавшего облучения [Ермакова Н.А., 2002]. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает фиброз мягких тканей и облитерация мелких сосудов таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение таза, особенно в условиях цитостатиков, значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования протекторов (этиол) [DeJonge M.J. et al., 1999; Minagawa Y. et al., 1997].

В рандомизированном исследовании GOG сравнивалась эффективность комбинации паклитаксела и цисплатина с монотерапией цисплатином при рецидивах РШМ. 280 пациенток с прогрессированием заболевания, получали или цисплатин $50\text{mg}/\text{m}^2$ (С) 1 раз в три недели, или цисплатин $50\text{mg}/\text{m}^2$ в сочетании с паклитакселом $135\text{mg}/\text{m}^2$ (СР) каждые 3 недели, всего 6 курсов. Оценивались динамика опухоли, время до возобновления заболевания и качество жизни. Из 280 пациенток результаты оценены у 264 (94%), 134 из них получали лечение цисплатином, 130 – по схеме СР. Большинству пациенток на этапе первичного лечения проводилось облучение (в группе С у 92%; в группе СР – у 91%). Комбинация СР (цисплатин и паклитаксел), продемонстрировала значительно большую частоту объективного ответа – 36.2%, чем монотерапия цисплатином – 19.4%. При этом отмечено увеличение периода до возобновления заболевания 4.8 мес. в группе СР и 2.8 мес. – в группе С, при удовлетворительном качестве жизни пациенток. При этом не было отмечено существенного различия в общей выживаемости больных обеих групп (8.8 мес. и 9.7 мес.) [Moore D.H. et al., 2004].

Таким образом, в настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения местнораспространенного РШМ. Результаты лечения, несмотря на определенные успехи, в целом пока неудовлетворительны. Применение хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приводит к улучшению показателей выживаемости. Однако существующие методы клинической диагностики при местнораспространенном РШМ не всегда отражают истинное распространение опухоли, что во многих случаях ведет к неоправданному отказу от хирургического лечения. Местнораспространенный РШМ остается проблемой, требующей разработки новых подходов к диагностике и лечению.

Будущее в лечении рецидивов и метастазов рака шейки матки, а также опухолей большого объема, связывают с химиолучевым лечением [Бойко А.В. и др., 1995; Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

Глава 9. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РОНЦ МЗ РУз

Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток fertильного возраста

На сегодняшний день рак шейки матки (РШМ) остается наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. Ежегодно в мире выявляется около 500.000 новых случаев РШМ и каждый год до 300.000 женщин умирает от этого заболевания. При этом 75% заболевших приходится на развивающиеся страны Африки, Латинской Америки и Азии, где РШМочно занимает 1-е место в онкологической заболеваемости женского населения, и только 25% – на экономически развитые страны Европы и Северной Америки. Ежегодно в странах Европейского союза диагностируется более 25.000 случаев возникновения РШМ и около 12.000 смертельных исходов от этого заболевания. В структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин Республики Узбекистан РШМ занимает 2-ое место после рака молочной железы и 4-ое место по заболеваемости от всех онкологических заболеваний в республике. В 2009 году интенсивный показатель заболеваемости составил 4,6 случаев на 100.000 населения (данные РОНЦ МЗ РУз).

Максимальные уровни заболеваемости РШМ фиксируются в группе женщин 45-55 лет. В мире отмечается повышение заболеваемости РШМ среди женщин моложе 50 лет, в среднем на 3% в год, с особенно заметным повышением заболеваемости в группе женщин до 29 лет, составляющим в России 2,1% в год. Подобная тенденция к увеличению заболеваемости у женщин репродуктивного периода отмечается и в других странах. Так, в США, по данным Американского онкологического общества, на 2002 г. 47% больных РШМ – это женщины до 35 лет. Повышение заболеваемости РШМ среди женщин до 30 лет связывают с акселерацией, более ранним половым созреванием и началом половой жизни.

На современном этапе лечения РШМ имеются следующие методы: хирургическое, сочетанная лучевая терапия, химиотерапия. Однако основными лечебными методами при РШМ остаются хирургический и лучевой, применяемые как отдельно, так и в различных комбинациях. В запущенных случаях приходится прибегать к расширенному хирургическому вмешательству, объ-

ем которого напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса. Больные РШМ после радикального лечения в большинстве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социальный статус, а также трудовую активность. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Молодым женщинам РШМ при выполнении радикальной операции целесообразно проводить транспозицию обоих яичников в латеральные каналы брюшной полости, удаляя их из области последующего лучевого воздействия с целью сохранения гормонопродуцирующей функции, с учетом тяжелых последствий посткастриционного синдрома. Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки – яичника и маточной трубы и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке.

Современные возможности комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки

Неуклонный рост запущенности РШМ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных РШМ. В настоящее время в различных клиниках мира активно проводятся исследования, касающиеся особенностей лечения РШМ в зависимости от стадии заболевания. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение заболевания по сравнению с гормонозависимыми опухолями, возникает необходимость максимально радикального терапевтического воздействия.

Показания к хирургическому лечению РШМ претерпели значительную эволюцию. Если в начале XX века это был единственный шанс на излечение, то в 30-60-е годы этот метод, в значительной мере, уступил свое место лучевой терапии. В последние десятилетия показания к операции вновь стали намного чаще. Это объясняется улучшением раннего выявления РШМ, что создало реальные возможности применения органосохраняющих и щадящих операций. С другой стороны, у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны, в то время как применение различных вариантов комбинированного лечения значительно улучшает прогноз. История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает

более 100 лет. Впервые операцию при РШМ предложил австрийский гинеколог Вертгейм в 1902 году, но с тех пор изменились как техника операции, так и показания к ее применению.

В некоторых зарубежных клиниках накоплен опыт такого обширного оперативного вмешательства, как экзентерация таза (задняя, передняя, тотальная). Однако в настоящее время имеет место тенденция отказа от ультракардикальных операций в связи с их малой эффективностью, неизменно большой послеоперационной летальностью и высокой частотой тяжелых осложнений.

К органосохраняющим операциям при РШМ относятся: конусовидная электроэксцизия, ножевая конизация и ампутация шейки матки, лазерная и ультразвуковая конусовидная эксцизия, радиохирургический метод («сургитрон»). При распространенных инвазивных формах применяется расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма-Мейгса, критериями радикальности которой являются: одноблочное иссечение тазовой клетчатки с заключенными в ней регионарными лимфатическими узлами, пересечение крестцово-маточных и кардинальных связок непосредственно у стенок таза и удаление матки с придатками с не менее 1/3 влагалищной трубы.

Стандартным хирургическим лечением РШМ IBI-IIa стадии является расширенная экстирпация матки с придатками. У больных репродуктивного возраста яичники могут быть сохранены и выведены за пределы таза. Преимуществами хирургического метода перед лучевым являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища у молодых пациенток. Транспозиция яичников может быть выполнена при плоскоклеточном раке высокой и умеренной степени дифференцировки и отсутствии опухолевой сосудистой эмболии.

Нами проанализированы данные обследования и поэтапного лечения 204 больных раком шейки матки. Диагноз РШМ у женщин установлен при комплексном обследовании с применением клинических, лабораторных, рентгенологических, КТ, ультразвуковых, иммунологических и морфологических методов исследования.

Все обследованные больные по проведенному лечению были разделены на 2 группы:

1. Основная группа – 112 больных, которым в комбинированной и комплексной терапии проводилось хирургическое лечение с органосохраняющим компонентом.

2. Контрольная группа – 92 больных, которым комбинированная и комплексная терапии проводилась традиционным способом.

Источниками информации служили следующие данные:

1. Данные жалоб, анамнестического и объективного статуса на момент обследования и лечения, анализ амбулаторной карты, истории болезни, операционного журнала, архивные данные, данные патоморфологической лаборатории.

2. Результаты динамических наблюдений, опроса больных, мониторинга эффективности лечения и качества жизни пациенток, запросы в онкологические диспансеры и онкологические кабинеты на местах.

Анализ возрастных особенностей показывает, что за последние 20-25 лет по Республике Узбекистан РШМ все чаще встречается у женщин молодого возраста. По данным ВОЗ молодым возрастом считается возраст от 18 до 45 лет. В наши исследования включены больные в возрасте от 23 до 45 лет, т.е. в самый работоспособный, репродуктивный период. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 31-45 лет. Из 204 больных 63 (30,8 %) больные жители города и 141 (69,2%) жители сельской местности. Средний возраст пациенток составил $36,7 \pm 4,4$ лет (табл.).

Таблица 12
Распределение больных РШМ по возрасту

Возраст больных	Женщин	
	абс	%
23- 30 лет	18	8,8
31-40	111	54,5
40-45	75	36,7
Всего	204	100,0

При поступлении больных в стационар тяжесть состояния больных определяли по 5 критериям:

1. Общее состояние и жалобы больных.
2. Степень выраженности симптомов.
3. Характеристика первичного опухолевого очага
4. Степень распространенности опухолевого процесса.
5. Характеристика гематологических показателей больной

Анализ полученных данных показал, что при первичном обращении жалобами у всех 204 больных были общая слабость, быстрая утомляемость, во-

дянистые или сукровичные выделения из половых путей, боли внизу живота и в пояснице. В зависимости от длительности первых признаков в той или иной степени были выражены симптомокомплексы, характерные для поражения шейки матки опухолевым процессом. Болевой синдром отмечался у 136 (66,7%) наблюдавших больных РШМ. Больных беспокоили боли различного характера: тупые, ноющие, умеренные или схваткообразные, различной продолжительности – постоянные, периодические или внезапные, различной локализации – внизу живота, в пояснице, в области промежности, при мочеиспускании или во время акта дефекации.

Состояние первичного очага и степ рас пространенности опухолевого процесса оценивали следующим образом: локализация опухоли (передняя губа, задняя губа, эктоцервикс или эндоцервикс, с/без перехода на соседние органы и ткани, размеры опухоли, форма роста, инфильтрация параметральной клетчатки, метастазирование в регионарные лимфатические узлы.

В наших наблюдениях преимущественно встречались больные с экзофитным – у 82 (40,2%) и эндофитным ростом – у 68 (33,3%) опухоли шейки матки (табл.).

Таблица 13

Распределение больных РШМ по форме роста (n=204)

№	Форма роста	абс	%
1	Экзофитный рост	82	40,2
2	Эндофитный рост	68	33,3
3	Смешанный рост	54	26,5

Диагноз морфологически верифицирован у всех 204 (100%) больных. Гистологически у 197 (96,6%) больных обнаружен плоскоклеточный рак шейки матки с или без ороговевания, у 7 (3,4%) – аденокарцинома шейки матки. По гистопатологической дифференцировке опухолевых клеток выделены G1 – высокой степени дифференцировки, G2 – умеренной степени дифференцировки и G3 – низкой степени дифференцировки. Гистологические варианты рака шейки матки у наблюдавших нами больных представлены в таблице.

Таблица 14

Распределение больных по гистологическим вариантам рака шейки матки (n=204)

Вид	G1		G2		G3		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Плоскоклеточный ороговевающий	42	20,6	55	26,9	11	5,4	108	52,9
Плоскоклеточный неороговевающий	23	11,2	47	23,0	19	9,5	89	43,7
Аденокарцинома	3	1,5	3	1,5	1	0,4	7	3,4

Все больные обследованы согласно стандартам диагностики. По данным гинекологического осмотра с биопсией из опухоли, УЗИ, УЗДГ, КТ, ректоскопии, цистоскопии, морфологического исследования у всех 204 больных диагностирован рак шейки матки.

Сводные данные о проведенных исследованиях больных РШМ по стандартам диагностики приведены в таблице.

Таблица 15

Методы обследования больных РШМ молодого возраста. (n=204)

Вид обследования	Абс	%
Гинекологический осмотр	204	100
Рентгеноскопия грудной клетки	204	100
Клинико-bioхимические исследования	204	100
Морфологические исследования	204	100
Ультрасонография	204	100
Допплерография	96	47,1
Компьютерная томография	28	13,7
Кольпоскопия	74	36,2
Консультация колопроктолога с ректороманоскопией	174	85,2

Консультация уролога с цистоскопией	123	60,2
Дополнительно		
Определение уровня половых гормонов (эстрадиол, прогестерон)	112	54,9
Определение уровня опухолевого маркера CA-125	112	54,9
Уровень кальция и фосфатов в крови	34	16,6

По системе TNM все больные распределены следующим образом (табл.)

Таблица 16

Распределение наблюдавших больных по группам и стадиям (n=204)

Стадия	Основная группа (n=112)		Контрольная Группа (n=92)		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
T1bNoMo	5	2,5	2	0,9	7	3,4
T2aN0Mo	18	8,8	19	9,1	37	17,9
T2bN0Mo	57	27,9	32	15,9	89	43,8
T2bN1Mo	11	5,5	17	8,3	28	13,8
T3aN0Mo	21	10,2	22	10,9	43	21,1
ВСЕГО	112	54,9	92	45,1	204	100,0

Учитывая молодой возраст больных основной группы помимо стандартных методов диагностики всем 112 больным с целью изучения функционального состояния яичников были определены уровень половых гормонов (эстрадиол, прогестерон). Для изучения органического состояния яичников и исключения наличия опухолевого процесса в яичниках выполнены УЗИ, УЗДГ, КТ и определяли уровень опухолевого маркера CA-125, а также у части больных (34 больных) определяли уровень кальция и фосфатов в крови. Общий анализ крови показал, что у большинства наблюдавших больных, как в основной, так и в контрольной группах чаще выявлялась анемия.

В зависимости от вида комбинированного (хирургическое лечение + СЛТ) и комплексного (НАПХТ + хирургическое лечение + СЛТ) лечения больные распределены следующим образом. (Табл.).

Таблица 17

**Распределение больных раком шейки матки по группам
в зависимости от вида лечения**

Под-группы	Вид терапии	Стадия по TNM	I группа (операция с транспозицией яичников), n=112		II (контрольная) группа (операция без транспозиции яичников), n=92	
			Абс.	%	Абс.	%
1	операция + СЛТ	T _{1b-2a} N ₀ M ₀	23	11,3	21	10,2
2	системная ПХТ + операция + СЛТ	T _{2b-3a} N ₀₋₁ M ₀	47	23,2	37	18,1
3	ЭАРДПХТ + операция + СЛТ	T _{2b-3a} N ₀₋₁ M ₀	42	20,6	34	16,6

В I группу вошли 112 (55,1%) пациентки, которым в составе комбинированной и комплексной терапии выполнялось хирургическое лечение с транспозицией яичников. Во II группу были включены 92 (44,9%) больные, которым в составе комбинированной и комплексной терапии выполнялось хирургическое лечение без транспозиции яичников.

Каждая из групп была разделена на 3 подгруппы:

В 1 подгруппу вошли больные со стадией процесса T_{1b-2a}N₀M₀, которым выполнялась операция + сочетанная лучевая терапия (СЛТ).

Во 2 подгруппу вошли больные со стадией процесса T_{2b}N₀₋₁M₀, которым выполнялась системная ПХТ + операция + СЛТ.

В 3 подгруппу вошли больные со стадией процесса T_{2b}N₀₋₁M₀, которым выполнялась эндоартериальная регионарная длительная полихимиотерапия (ЭАРДПХТ) + операция + СЛТ.

Методика проведения внутриартериальной регионарной длительной полихимиотерапии

Под местной анестезией по методике Сельдингера производилась катетеризация катетером типа «Кобра», размером 5f бедренной артерии. Затем катетер под рентгенологическим контролем продвигали до уровня бифуркации аорты. Ангиография подвздошных артерий производилась на аппарате SiemensMultiStar (Германия) и сериоскопе фирмы «Siemens». В дальнейшем катетер проводился через бифуркацию во внутреннюю подвздошную артерию. Сторона катетеризации устанавливалась в зависимости от выраженно-

сти параметральных инфильтратов, по показателям доплерографии (наибольшей стороны кровоснабжения). Проксимальный конец катетера подводили к передним ветвям внутренней подвздошной артерии. Контрастированием определяли маточную артерию. Катетер оставляли в этой зоне (рис.1). Катетер фиксировался к коже бедра шелковой нитью (для предотвращения смещения и выхода катетера из сосуда).

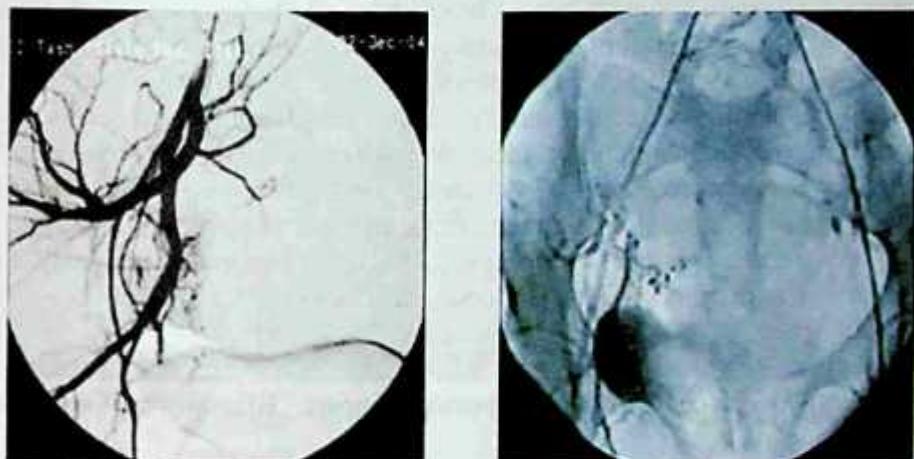


Рис. 51. Катетеризация внутренней подвздошной артерии слева

Для введения лекарственных веществ нами использован дозатор лекарственных веществ «ДШВ-1» (Россия), который подключался дистальному концу катетера при помощи специальной системы (рис.).



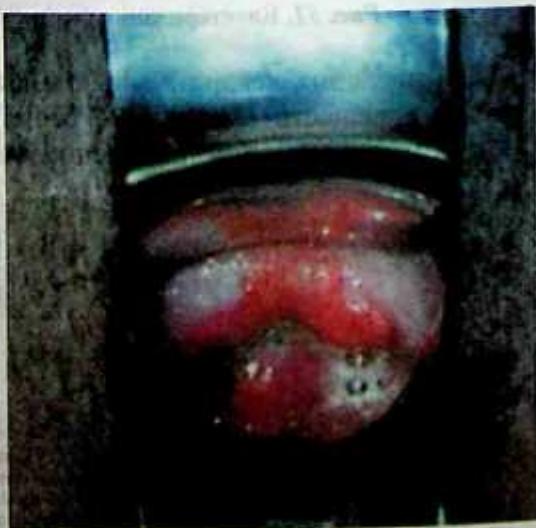
Рис. 52. Дозатор лекарственных веществ «ДШВ-1»

Химиотерапия проводилась по схеме: Метотрексат в суммарной дозе 50 мг/м² в течение первых 12 часов; 5 Фторурацил 1000 мг/м² в течение следующих 12 часов; Цисплатин 100 мг/м² в течение следующих 48 часов. Общая продолжительность введения химиопрепаратов составила 72 часа беспрерывно. Больные в течение 3 суток соблюдали постельный режим, при этом вставать или принимать положение, сгибающее эндоваскульярный катетер не разрешалось. Для предупреждения тромбирования катетера в течение суток больным под контролем времени свертываемости вводили через катетер Гепарин 5000ЕД по 1 мл. При превышении времени свертывания выше 5 минут от введения гепарина воздерживались. После окончания введения всей дозы химиопрепаратов, для предупреждения кровотечения из постпункционного отверстия и развития гематомы, удаление катетера осуществлялось сдавлением области пункции. После удаления катетера в течение 10-15 минут осуществлялась механическая компрессия. После остановки кровотечения накладывалась давящая асептическая повязка. Больные в течение 12 часов находились в лежачем положении(Ахмедов О.М., 2006)

Клинический пример Больная Ш.,43года. Клинический диагноз: Рак шейки матки Т2бNoMo.Экзо-эндофитная форма. Шеечно-параметральный вариант.



До лечения



В середине лечения



Рис. 53. Динамический контроль опухолевого процесса на этапах неоадьювантной эндоартериальной химиотерапии.

Методика хирургического лечения больных раком шейки матки с транспозицией яичников

Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки (яичника и маточной трубы) и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронкотазовой связке. Существуют несколько вариантов транспозиции яичников: в область крыла подвздошных костей, на задней стенке таза, по обе стороны от позвоночного столба, верхний этаж брюшной полости и другие.

Самым оптимальным вариантом является транспозиция яичника в верхний этаж брюшной полости. В результате транспозиции яичники перемещаются на питающей «ножке» в верхний этаж брюшной полости. При этом достигается их выведение из зоны послеоперационного облучения и предупреждение лучевой кастрации. (Рис.)

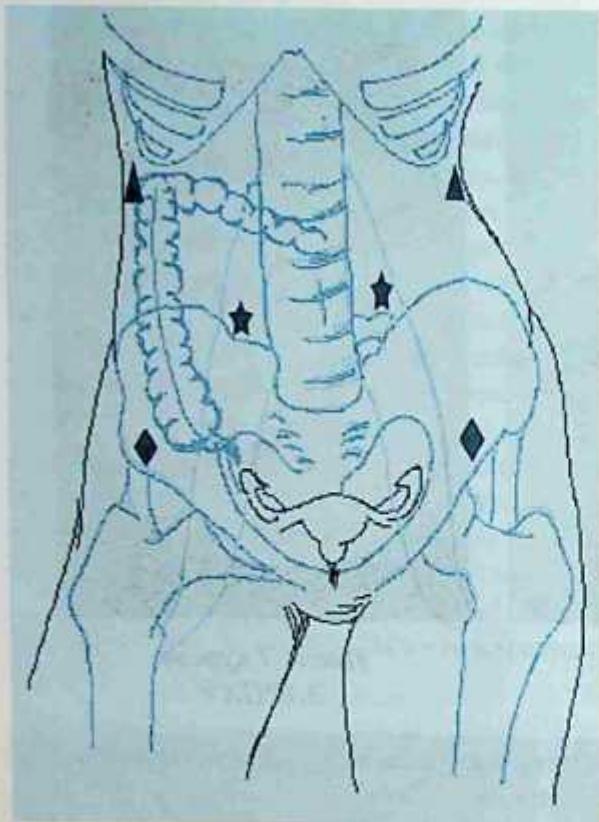


Рис. 54. Схематическое изображение вариантов транспозиции сохраненного яичника.

зорной рентгенограмме брюшной полости;

- тупым и острым путем осуществляется формирование правого и левого латеральных каналов с верхней и нижней апертурами;
- с помощью зажима придатки проводятся через забрюшинные латеральные каналы и выводятся в брюшную полость через верхнюю апертуру. Необходим тщательный контроль за сосудистой «ножкой» для исключения ее ротации, перегиба, чрезмерного натяжения и сдавления, что является недопустимым и может привести к ишемии и некрозу яичника в результате нарушения кровоснабжения;
- производится фиксация придатков отдельными шелковыми лигатурами к латеральным отделам брюшной стенки в области подреберья; этим достигается выведение яичников из зоны возможного облучения в послеоперационном периоде; при проведении топометрии их местоположение определяется

Важным аспектом при выполнении транспозиции является забрюшинное проведение сосудисто-нервного пучка и расположение самих придатков в брюшной полости, создающее благоприятные условия для их нормального функционирования.

Транспозиция осуществляется в несколько этапов:

- производится выделение по протяжению сосудистой «ножки» яичника и маточной трубы длиной 10-12 см; в зависимости от анатомических особенностей пациентки ее длина может быть изменена;
- верхний и нижний полюсы яичников маркируются tantalовыми скрепками, фиксация которых производится отдельными шелковыми лигатурами; в результате;
- появляется возможность легко визуализировать их на обзорной рентгенограмме брюшной полости;

на обзорной рентгенограмме брюшной полости. (Рис.). Данная последовательность хирургических действий обеспечивает сохранность яичников и их сосудистых «ножек».

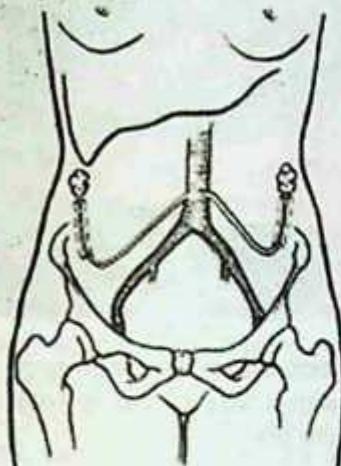


Рис. 55. Схема сохранения и латеральной транспозиции яичников на верхний этаж брюшной полости.



Рис. 56. Транспозиция яичника без маточной трубы.

Далее осуществляется основной этап – расширенная экстирпация матки, включающая в себя удаление матки с верхней третью влагалища и паракольпальной клетчаткой, а также двухстороннюю подвздошно-обтураторную лимфаденэктомию.

После удаления препарата в операционной ране четко визуализируются основные анатомические структуры: сосудисто-нервные пучки (общая, наружная и внутренняя подвздошная артерия и вена), мочеточники, запирательные нервы, культи влагалища, мочевой пузырь и прямая кишка. Петли тонкого кишечника фиксированы в верхнем этаже брюшной полости.

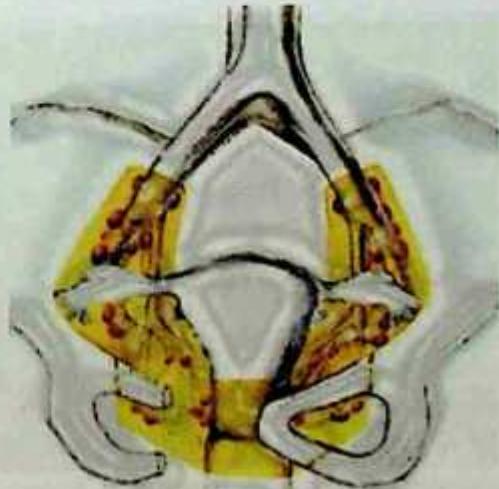


Рис. 57. Схематическое изображение объема радикальной лимфодиссекции при расширенной экстирпации матки.

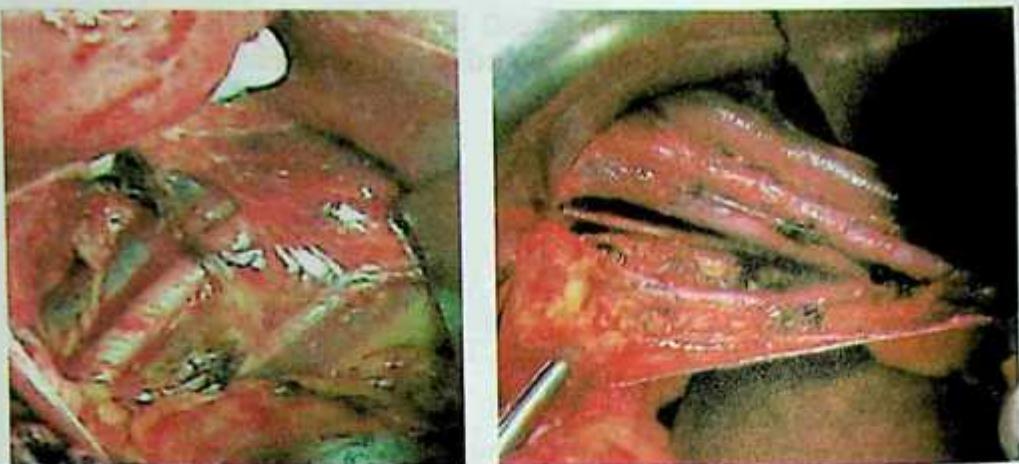


Рис. 58. Этапы лимфодиссекции: а) лимфодиссекция лимфоузлов по ходу наружных подвздошных сосудов, б) лимфодиссекция лимфоузлов по ходу внутренних подвздошных сосудов.

После восстановления целостности тазовой брюшины отделяющей органы брюшной полости от органов малого таза и анатомического положения петель кишечника осуществляется дополнительный визуальный контроль расположения придатков.



Рис. 59. Макропрепарат матки без придатков (а) и с кистозно измененным левым яичником (б).

Особенности лучевой терапии после транспозиции яичников

Двухэтапная СЛТ включала дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутриполостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р» расщепленным курсом при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате «Гаммамед» при РОД 5 Гр до СОД 45-55 Гр, через день. Предлучевая подготовка включала рентгенотопометрию органов малого таза. Проводилось выполнение снимков в прямой и боковой проекциях, составлялась индивидуальная топометрическая карта, проводилось дозиметрическое планирование.

Всем больным проводилась консервативная терапия сопутствующих заболеваний после консультации узких специалистов (терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога), и продолжалась на протяжении всего курса лучевой терапии.

С учетом модификации оперативного вмешательства (транспозиция яичников), послеоперационная лучевая терапия приобретает некоторые особенности, т.е. перемещенные яичники должны быть выведены из поля облучения. При этом эффективность лечебного процесса не может быть снижена в связи с уменьшением полей или редукцией дозы.

Известно, что для лучевой кастрации достаточной является доза в 15-18 Гр. Однако, даже проведение «высокой» транспозиции яичников и их экрализация не позволяет полностью избавить гонады от лучевой нагрузки. Последняя варьирует в зависимости от уровня фиксации придатков и в ряде случаев превышает толерантную дозу, приводя к выключению функции яичника. Так, если яичник фиксирован ниже крыла подвздошной кости, получаемая им доза дистанционного облучения составляет от 25-35 Гр вместо 1,5-5 Гр при высокой фиксации.

Результаты комбинированного и комплексного лечения РШМ

Оценка ближайших результатов лечения проводилась на трех этапах: в процессе проведения неоадьювантной химиотерапии, непосредственно после операции и после лучевой терапии.

Для оценки побочных эффектов системной и эндоартериальной химиотерапии проводилось систематическое (не менее 1 раза в неделю) обследование больных, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови для определения функционального состояния

печени и почек. По показаниям проводилось электрокардиографическое исследование и рентгенологическое исследование легких.

Эффективность лечения оценивали по: 1) степени токсичности химиотерапии по шкале Common Toxicity Criteria NCIC, 2) общему состоянию больного (Performance status) по шкале Карновского (активность, %) и ECOG (ВОЗ) по бальной системе [Ганцев Ш.Х., 2004; Переводчикова Н.И., 2005].

В послеоперационном периоде изучали эффективность проводимой терапии по данным патоморфологического анализа послеоперационного материала.

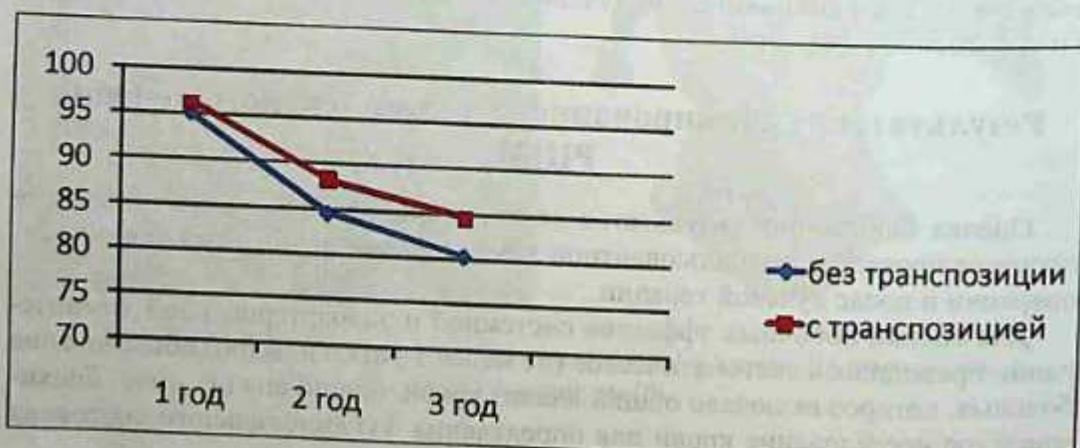


Рис. 60. IVст. Патоморфоз опухоли. Отек стромы, расширение капилляров, гиперхроматоз ядер, гибель клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ок.10х, об.40х.

Основными клиническими критериями эффективности противоопухолевого лечения остаются непосредственный объективный эффект, развитие побочных реакций, рецидивы и сроки их развития, выживаемость больных в течение 3-х наблюдения.

Анализ общей выживаемости больных показал, что эффективность лечения как в основной так и в контрольной группе почти одинаковое, в основной группе несколько выше чем в контрольной.

Общая выживаемость (%)



Выживаемость больных в зависимости от стадии (%)

	1 год	2 год	3 года
Стадия	100	100	100
T2aN0Mo	100	97,1	94,2
T2bN0Mo	98,5	95,5	92,5
T2bN1Mo	96,7	89,2	81,3
T3aN0Mo	96	76	72
T3aN1Mo	86	71,5	67,5

Уровень половых гормонов и СА-125 в динамике

Группы	До лечения			После лечения		
	эстрадиол	Прогестерон	СА 125	эстрадиол	прогестерон	СА 125
основная	182,4±18,7	0,91±0,12	5,9±1,2	164,7±29,3	0,82±0,17	6,7±1,8
контроль	176,2±21,5	1,03±0,16	11,8±2,8	74,3±8,6	0,06±0,01	6,1±1,7

В послеоперационном периоде у больных наблюдались следующие осложнения: киста транспозированного яичника (рис), которая наблюдалась у 1,5 % больных и после консервативной терапии полностью рассосалась.



Рис. 61. КТ брюшной полости: киста яичника после транспозиции через год.

У 11,4% больных во время динамического мониторинга были выявлены односторонний и/или двусторонний лимфатические кисты (рис), которые подвергались консервативной терапии или малоинвазивной хирургической коррекции- под контролем УЗИ выполнялась аспирация содержимой лимфо-кисты и ведение антибиотиков в полость.



Рис. 62. Лимфатические кисты подвздошной полости после лимфодиссекции.

У 0,8% больных послеоперационном периоде выявлено нагноение послеоперационной раны, которое подлежало консервативной терапии.

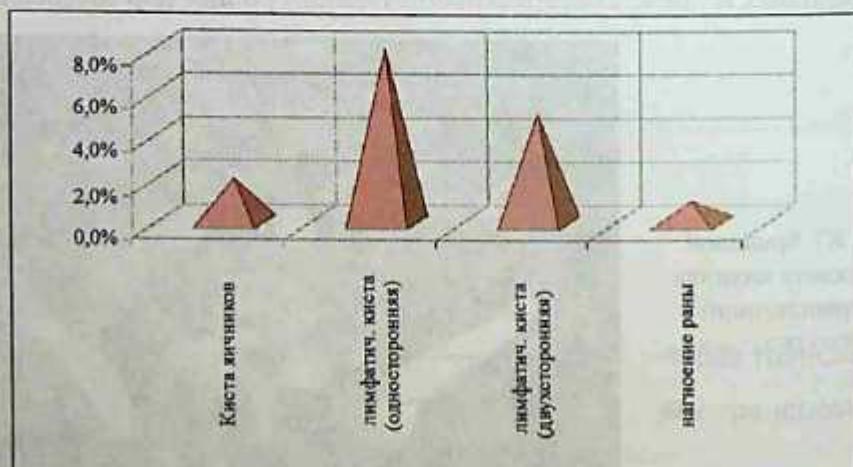


Рис. 63. Осложнения, наблюдавшиеся после операций.

Изучение качества жизни является сравнительно новой областью клинических исследований. Однако оно привлекает к себе все большее внимание при изучении онкологических заболеваний и может служить основным критерием клинической эффективности. Качество жизни считают одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения.

Качество жизни пациентов в динамике проведения наблюдения определяли по Американской системе MENQOL.

Оценка качества жизни (MENQOL)

Показатель	До лечения		После лечения		После 1 года		
	Осн.	Контр	Осн.	Контр.	Осн.	Контр.	
Вазомоторные симптомы	2,65±0,5	2,35±0,4	3,32±1,1	8,92±2,3	2,50±0,42	9,67±2,8	
Психоэмоциональное состояние	4,52±1,2	4,43±1,5	5,12±1,6	25,51±6,8	5,63±1,4	28,15±5,5	
Физическое состояние	7,82±2,3	7,32±2,2	6,35±2,2	21,93±5,7	10,14±2,4	24,12±4,7	
Сексуальная сфера	2,35±0,56	2,51 ±0,6	3,42±0,8	8,17±2,4	3,55±0,6	9,16±3,3	
Симптомы		Основная группа (n=204)				Контрольная группа (n=127)	
Приливы жара		2%				86%	
Нарушение сна		25%				36%	
Сексуальная дисфункция		27%				42%	
Потливость		5%				19%	
Боли в костях		12%				29%	
Увеличение массы тела		17%				38%	

Рис. 64. Жалобы наблюдавших больных.

Динамическое наблюдение за больными проводили с полным обследованием каждые 3 месяца в первый год после окончания лечения, в последующем – каждые 6 месяцев. Сроки наблюдения варьируют более 3-х лет.

Выводы:

- Технология функционально – щадящего лечения РШМ у женщин репродуктивного возраста является новым подходом без ущерба для результатов терапии онкологических больных.
- Сохранение функциональной активности яичников у молодых пациенток с благоприятными факторами прогноза (ранней стадии, высокая дифференциация опухоли, отсутствие поражения яичников, яичники с сохраненной функцией) позволит избежать появления нарушений, развивающихся в различные сроки после удаления гонад.
- Данные проведенных исследований свидетельствует о возможности сохранения матки и яичников у пациенток репродуктивного возраста при тщательном до- и интраоперационном обследовании
- Анализ полученных данных (за 3 года) показывают, что органосохраняющий объем оперативного вмешательства улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

В целом реализация органосохраняющих и функционально-щадящих подходов в лечении онкогинекологических больных является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим не только излечить пациентку, но и сохранить основные функции женского организма, значительно улучшить качество жизни, сократить сроки социальной и психологической реабилитации.

Радикальная абдоминальная трахелектомия в лечении рака шейки матки у молодых женщин

Злокачественные новообразования репродуктивной системы женщин являются наиболее частыми в структуре онкологических заболеваний. Их общая суммарная доля составляет более 38% в структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется 550 тысяч случаев впервые выявленного рака шейки матки (РШМ) и более половины смертей от этой патологии. В Республике Узбекистан в 2012 году зарегистрировано 1323 больных с РШМ и 623 смертей от этого заболевания. За последние годы отмечается рост заболеваемости среди женщин fertильного возраста. Все чаще заболевание встречается в возрасте от 28-45 лет. В Республике около 60% РШМ выявляется в I-II стадии заболевания.

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентке, одна-

ко приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию. Физиологические и психологические последствия бесплодия, вызванные лечением злокачественной опухоли чрезвычайно негативны. Помимо самого факта нереализованной репродуктивной функции, у большинства молодых пациенток этой группы наблюдаются депрессии различной степени тяжести, стрессовые расстройства и сексуальная дисфункция.

Особенности морфогенеза и канцерогенеза опухолей шейки матки, высокие показатели выживаемости при ранних стадиях и увеличение количества пациенток репродуктивного возраста ставят перед онкогинекологами задачу повышения качества жизни путем сохранения фертильности.

Рак шейки матки характеризуется преимущественно местным распространением опухолевого процесса. Наиболее часто наблюдается переход опухоли на верхние отделы влагалища, параметральную клетчатку и крестцово-маточные связки. Рост опухоли на верхние отделы матки наблюдается реже 13-15 % случаев. При начальных стадиях РШМ чаще всего опухоль поражает зону трансформации, у 28-34% пациенток опухоль локализовано в нижнем сегменте цервикального канала, у 15% в среднем и у 2% – верхнем сегменте. Средняя и нижняя треть влагалища поражается в распространенных стадиях РШМ и наблюдается редко.

Метастазы рака шейки матки зависят от гистологической структуры опухоли. При плоскоклеточном РШМ метастазы в яичниках по данным различных авторов варьируют от 0,2% до 2,2%, а приadenокарциноме 4-10%. Вопрос о необходимости удаления яичников при adenокарциноме шейки матки в начальных стадиях остается дискутабельным т.к. вероятность метастазирования в этот период невелик.

Лимфогенное метастазирование при РШМ поражает параметральные, обтураторные, подвздошные, крестцово-сакральные, пресакральные, латеральные, аортальные лимфатические узлы.

Наиболее значимыми прогностическими факторами при РШМ, влияющими на выбор тактики лечения являются размер опухоли, глубина инвазии, инфильтрация параметральной клетчатки, метастатическое поражение региональных лимфатических узлов, морфологические параметры опухоли. На основе этих обстоятельств возникла необходимость разработки и внедрения органосохраняющего оперативного вмешательства – радикальной абдоминальной трахелэктомии.

В гинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз выполнены органосохраняющие операции у женщин фертильного возраста с раком шейки матки в начальных стадиях. Возраст больных от 27 до 37 лет.

Больные обследованы клинико-инструментально. Тщательно собран анамнез больных включающий генитальные и экстрагенитальные заболевания и состояния. Объективный гинекологический осмотр который дает возможности определения объема опухоли шейки матки, форму роста и отношения к стенкам влагалища, состояние параметральной клетчатки и локорегиональных лимфатических узлов. Взяты биоптаты из пораженной зоны, и проведено морфологическое исследование материала. У всех больных плоскоклеточный РШМ. У 2 больных плоскоклеточный неороговевающий рак, у 5 больных плоскоклеточный ороговевающий рак. Анализ степени дифференцировки опухоли показал, что у 3-х больных выявлен высокодифференцированный, у 4-х – умеренно-дифференцированный РШМ.

Радикальная абдоминальная трахеэктомия включает в себя частичное или полное удаление шейки матки, верхней трети влагалища, тазовую клетчатку вокруг шейки матки и влагалища, пузирно-маточной, крестцово-маточной и кардинальных связок, общих, внутренних и наружных подвздошных сосудов.

Основным отличием РАТ от РЭМ с придатками является не только сохранение тела матки, яичников и маточных труб, но и в последующем детородная функция. Успех оперативного вмешательства зависит не только от знания топографо-анатомических особенностей малого таза, но и от уровня технической подготовки хирурга и выбора анестезиологического пособия.

РАТ выполняется в условиях общей комбинированной анестезии и начинается со срединной лапаротомии и установления расширителей раны для улучшения обзора операционного поля. Ревизия органов брюшной полости и малого таза дает возможность анализа состояния органов брюшной и тазовой полостей. Особое значение имеет наличие спаечных процессов после различных вспомогательных процессов или вмешательств в этих областях, что может сопровождаться с функциональными или органическими изменениями различного характера.

Производят тщательную ревизию и изучение топографо-анатомического строения матки и придатков, состояние сосудов, окружающих органов и тканей, забрюшинного пространства и мочеточников визуально и пальпаторно. При наличии свободной жидкости в малом тазу или боковых каналах ее аспирируют для срочного цитологического исследования. Для оценки состояния яичников обращают внимание на строение, наличие кист или образований кистозно-солидного характера, при необходимости резецируют со срочным гистологическим исследованием во время операции. Изучается состояние париетальной и висцеральной брюшины, наличие дисеминатов или каких либо изменений.

После завершения ревизии в положении Тренделенбурга петли кишечника перемещают в верхний этаж брюшной полости и изолируют от малого таза. Дно матки прошивается шелковым швом Z образно и фиксируется зажимом для свободного перемещения матки во время операции при необходимости. Эта процедура выполняется во избежание травматизации яичников, маточных труб и сосудов матки питающих эти органы.

Первым этапом операции является тазовая лимфодиссекция, которая дает возможность соблюдения принципов радикальности хирургического лечения при РШМ во избежание локально-регионарного распространения опухолевого процесса.

Рассекаются круглые связки поочередно с обеих сторон и открывается доступ в подвздошную область. Выполняется лимфодиссекция клетчатки вокруг общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов до обтураторной ямки, вокруг запирательного нерва, шейки матки и верхней трети влагалища. В ходе лимфодиссекции особое внимание уделяют тщательной коагуляции и перевязке лимфатических сосудов с целью уменьшения послеоперационной лимфореи. После лимфаденэктомии производится тампонада обтураторной зоны марлевыми салфетками, смоченными 96% этиловым спиртом с обеих сторон поэтапно.

После завершения лимфодиссекции с обеих сторон с отсутствием данных метастазов в лимфатических узлах начинается 2 этап операции. Этот этап включает в себя полное или частичное удаление шейки матки в зависимости от локализации и размеров первичного очага с верхней третью влагалища, околошеечной и паравагинальной клетчаткой, кардинальными, крестцово-маточными и пузырно-маточными связками.

Основной задачей на этом этапе операции является не только сохранение тела матки, яичников и маточных труб, но и сохранение сосудов адекватно питающих эти органы.

В связи с этим особое внимание уделяется осторожному и бережному отношению с маточными и яичниками сосудами.

После рассечения брюшины, пузырно-маточной складки острым и тупым путем отделяют от передней стенки шейки матки заднюю стенку мочевого пузыря до уровня начала средней трети влагалища. Под тщательным контролем мочеточников с обеих сторон иссекают задний листок брюшины покрывающий задний листок шейки матки, осторожно иссекая боковые листки широкой связки, не поранив мочеточники взятые на турникет. Осторожно выделяются маточные сосуды. На уровне перешейка матки бережно разделяют восходящие и нисходящие ветви маточных сосудов, пересекают и лигитируются нисходящие ветви маточных сосудов с обеих сторон.

Острым путем выделяются мочеточники на протяжении от входа в малый таз до места перекреста с маточными сосудами. Отводят шейку матки в проксимальном направлении, маточные сосуды латерально, мочевой пузырь вниз. Под строгим зрительным контролем положения мочеточников параметральную клетчатку пересекаются пузирно-маточные связки спереди и прямокишечно-маточные связки сзади, пересекаются, перевязываются и фиксируются на зажимы. Тупым путем задний листок брюшины отделяется от задней стенки влагалища, тем самым отодвигается назад передняя стенка прямой кишки на безопасном расстоянии. Пересекаются и лигируются кардинальные связки с обеих сторон фиксируются на зажимах. Удаление шейки матки выполняется наложением зажимов на паравагинальную клетчатку и влагалищную трубку на границе верхней и средней трети влагалища иссечением всех отделов.

Мягкие ткани удерживаемые зажимами прошиваются и перевязываются. Стенки влагалища фиксируются 6 лигатурами на зажимах.

После вышеописанных манипуляций матка с верхней третью иссеченной стенки влагалища бережно удерживается на руках приступая к резекции шейки матки. Уровень резекции шейки матки в каждом случае определяется индивидуально строго перпендикулярно к оси матки в зависимости от параметров опухоли. С помощью скальпеля шейка отсекается от тела матки, следя строго перпендикулярно к оси матки. Для оценки адекватности удаления шейки матки выполняется срочное гистологическое исследование линии разреза. После оставшаяся часть тела матки поэтапно ушивается атравматическими иголками и викриловыми нитями и фиксируется к средней трети влагалищной трубки. При необходимости с целью уменьшения просвета влагалища после адекватного сопоставления с телом матки боковыми швами ушиваются стенки влагалища. Осуществляется контроль кровоснабжения оставшейся матки и придатков. После завершения реконструктивного этапа и ревизии приступается к восстановлению целостности круглых связок после удаления салфеток из запирательных ямок. Восстанавливается целостность передних и задних листков брюшины, тем самым анатомически отделяется брюшная полость от малого таза.

На завершающем этапе операции перевязывают и иссекают Z-образный шов у дна матки. Повторно оценивается адекватность кровоснабжения матки и ее придатков, подвздошно-обтураторная зона остается неперитонизированной для оттока лимфы и профилактики образования лимфокист. Дугласово пространство дренируется силиконовыми дренажами. Передняя брюшная стенка ушивается послойно после ревизии и санации.

Радикальная абдоминальная трахеэктомия у женщин с РШМ фертильного возраста предполагает срочное гистологическое исследование линии разреза и удаленных лимфатических узлов. При наличии опухолевых клеток операция продолжается по стандартному методу лечения расширенной экстирпации матки без придатков и транспозицией яичников, средняя продолжительность операции $140 \pm 28,7$ мин, кровопотеря $420+50$ мл. Эпителиализация культи матки продолжается от 5 до 8 недель после операции. Необходимой процедурой на этом этапе являются мазевые тампоны грануляционного участка и периодическое осторожное бужирование цервикального канала. У наблюдавшихся пациенток менструальный цикл восстанавливается от 1 до 3 месяцев, у 1ой больной через 5 месяцев после операции наступила аменорея, что возможно связано с недостаточностью питающих сосудов. У 2ых больных в послеоперационном периоде образовались лимфатические кисты (лимфоцеле), у 1ой больной после консервативной терапии, у 2ой после пункции и эвакуации содержимого кисты патологический очаг был ликвидирован.

Динамическое наблюдение за больными показало, что субъективное состояние удовлетворительное, гинекологический и общий статус, цитологическое исследование мазков из культи матки и стенок влагалища без патологических изменений. По показаниям выполнялись УЗИ органов брюшной полости и малого таза, Р исследование легких, определение уровня половых гормонов и СА 125, уровень фосфора и кальция в крови.

Ни у одной больной рецидива и метастаза РШМ не выявлено (до 42 месяцев от первой операции). В послеоперационном периоде больными запланирована реализация репродуктивной функции, но из-за недостаточного периода еще не осуществлена.

Нами разработана и выполнена техника модифицированной РАТ, когда тотальная или частичная резекция пораженной части шейки матки выполняется после полной мобилизации шейки матки и иссечения верхней и средней трети влагалища.

По полученным на сегодняшний день результатам онкологическая эффективность РАТ не уступает стандартной расширенной экстирпации матки. Повышается не только качество жизни молодого организма, но и восстанавливается менструальная и детородная функция.

В заключении мы изложили полученные результаты нашего собственного опыта РАТ. Впереди у нас оценка не только субъективного, но и объективного состояния молодой пациентки, изучение репродуктивного поведения и качества жизни, а также отдаленных результатов лечения.

Лучевая и химиолечевая терапия РШМ. Общая характеристика больных местнораспространенным раком шейки матки

Основным направлением научного поиска в современной лучевой терапии является повышение противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных. С этой целью в радиологии в последние годы находят применение программы радикальной лучевой терапии с использованием различных химических и физических радиомодифицирующих агентов.

В нашей работе для повышения эффективности лечения была произведена сравнительная оценка эффективности химиолечевой и лучевой терапии, а также применена оптимизированная схема химиолечевого лечения с динамической интеграцией химиотерапевтических препаратов на различных этапах курса сочетанной лучевой терапии местнораспространенных форм РШМ. С клинических позиций были изучены уровни оптимальных доз химиотерапевтических препаратов, потенцирующих противоопухолевый и радиомодифицирующий эффект без риска увеличения лучевых осложнений (Мансурова Г.Б., 2012). Клиническую основу работы составили наблюдения за 94 больными РШМ с местнораспространенными опухолевыми процессами II-III стадий (55,7% – шеечно-параметральный вариант, 44,3% – влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли). Распределение больных местнораспространенным раком шейки матки по классификации TNM и по возрасту представлено в таблице.

Таблица 18

Распределение больных местнораспространенным раком шейки матки по классификации TNM и по возрасту

Стадия рака	Характеристика РШМ	Количество больных, возраст				
		Всего	20-30	31-40	41-50	51-60
		Абс., %	Абс., %	Абс., %	Абс., %	Абс., %
IIIB $T_{2b}N_0M_0$ $T_{2b}N_1M_0$	Опухоль инфильтрирует параметрий на одной или обеих сторонах, не переходя на стенку таза	42 (42,8)	5 (11,9)	11 (26,1)	19 (45,3)	5 (11,9)

III A $T_3 N_0 M_0$	Опухоль инфильтрирует нижнюю треть влагалища и/или имеются метастазы в придатках матки; регионарные метастазы отсутствуют	24 (24,4)	5 (20,8)	10 (41,6)	8 (33,3)	1 (4,2)
III b $T_3 N_0 M_0$	Опухоль инфильтрирует на одной или обеих сторонах до стенки таза, и/или имеются метастазы в лимфатических узлах таза, и/или определяется гидронефроз и нефункционирующая почка, обусловленная стенозом мочеточника с одной или двух сторон	28 (28,5)	3 (10,7)	9 (32,1)	10 (35,7)	6 (21,4)

Анализ характера роста опухоли и ее распространения показал, что в трех группах встречались следующие соотношения: эндофитная форма опухолевого роста – у 11 (33,7%); 12 (40,0%); 10 (28,1%) больных. Экзофитная форма 10 (30,7%); 9 (30,0%); 11 (33,0%) и смешанная форма отмечены у 12 (35,7%); 9 (30,0%); 12 (35,7%) по группам больных соответственно.

Экзофитная форма рака характеризовалась разрастанием опухоли, внешне очень напоминающей цветную капусту, с неровными краями. При эндофит-

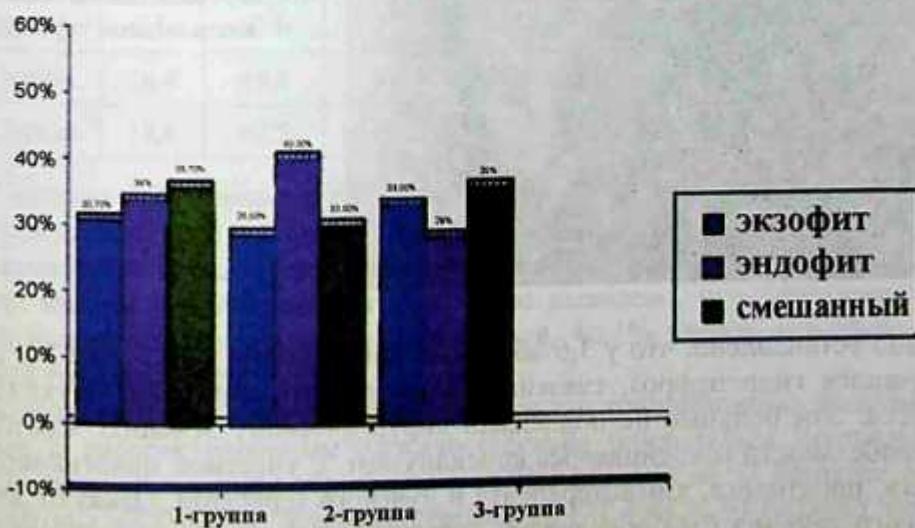


Диаграмма 1. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от характера роста опухолевого процесса.

ной форме раковый процесс имел вид язвы («кратерообразно»), с неровными краями, легко кровоточащей при прикосновении. Для смешанного типа опухоли характерны черты присущие этим двум основным формам рака.

Анализ распространения опухолевого процесса показал, что параметральный вариант наблюдался в 61,0% случаев в первой; в 53,3% – во второй и в 43,78% третьей группе больных, а параметрально-вагинальный вариант – у 39,2%; 36,6% и 59,4% по группам соответственно.



Рис. 65. Макроскопическая картина экзофитной формы роста опухоли шейки матки: шейка матки превращена в опухоль в виде «цветной капусты», легко кровоточит, с неровными краями, переходящая на все своды влагалищной трубы.

Было установлено, что у 3,6% больных 1-й группы и у 10,7% во 2-й группе развился гидронефроз, связанный с распространностью опухолевого процесса. Эти больные не подлежали хирургическому лечению. Состояние неоперабельности расценивалось консилиумом с участием онкогинеколога, уролога, проктолога, химиотерапевта и лучевого терапевта. Отказ от хирургического лечения был обусловлен степенью распространенности опухолевого процесса, наличием сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхательной и выделительной системы.

Рис. 66. Эхотомограмма больной Т., 43 года, до лечения. Клинический диагноз: рак шейки матки

T₃N₂M₀. На картине отмечается увеличение размеров шейки матки, неровность и нечеткость контуров за счет наличия опухоли, низкая эхогенность, акустически неоднородность структуры, с деформацией цервикального канала, инфильтрацией и сдавлением окружающих тканей.



Опрос гинекологического анамнеза показал, что большинство больных имели более 4 беременностей и более 4 родов, что играет большую роль в травматизации и риске развития РШМ (таблица).

Таблица 19

Распределение больных в зависимости от гинекологического анамнеза

Группы	Беременность, %			АбORTы, %		Роды, %	
	до 4	до 9	более 10	менее 3	нет	до 4	более 10
I Группа	7,0	57,0	21,4	32,1	32,3	50,0	7,1
II Группа	36,6	48,6	13,3	20,0	26,6	70,0	0
III Группа	18,8	62,5	15,6	3,25	31,25	56,0	3,1

К моменту обращения в специализированное учреждение более 50% пациенток не получали какого-либо лечения. Противовоспалительную терапию по назначению врача общей практики получали 32,1% пациенток первой, 37,2%) второй и 6,6% третьей групп. Было выявлено, что нетрадиционный метод лечения был проведен у 22% первой, 46,1% второй и 6,6% больных третьей групп соответственно.

До начала лечения все больные предъявляли традиционные жалобы, связанные с распространенным злокачественным опухолевым процессом на шейке матки. К моменту обращения в РОНЦ МЗ РУз из 33 больных основной группы 27 (81,0%), и соответственно 20 (71,4%) и 30 (90,0%) женщин двух контрольных групп имели слизисто-кровянистые выделения из половых путей, у 6 (18,0%) больных основной группы и соответственно у 8 (28,5%)- 1 контрольной и 3 (9,0%)- 2 контрольной групп беспокоили кровянистые вы-

деления. Более половины пациенток жаловались на интенсивные боли в области малого таза и внизу живота.

В качестве критериев эффективности лечения оценивались результаты клинического осмотра (динамика изменения размеров первичной опухоли, инфильтрации параметральной клетчатки), цитологический, морфологический и эхографический мониторинг.

Характеристика распространенности опухолевого процесса включала комплекс результатов специальных исследований и клинических проявлений заболевания.

Изучение морфологической структуры опухоли показала, что у всех больных основной и двух контрольных групп выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В зависимости от выраженности митотической активности в ядрах определена степень дифференцировки опухолевых клеток, различают высокодифференцированные – единичные случаи митоза в клетке, умеренно-дифференцированные – небольшая активность митоза и низкодифференцированные – с признаками высокой митотической активности ядер опухолевых клеток.

Распределение больных в зависимости от метода проведенного лечения и гистологической структуры опухоли представлено в таблице.

Таблица 20

Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли и проводимого лечения

Вид проводимого лечения	Всего больных		Плоскоклеточный рак					
	Абс.	%	Высокодифференцированный		Умеренно-дифференцированный		Низкодифференцированный	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пероральная ХТ (кселода) + СЛТ по радикальной программе с локальной радиомодификацией метронидазолом	33	35,1	12	36,4	13	39,3	8	24,4
Системная ХТ (цисплатин, фторурацил) + СЛТ по радикальной программе	28	29,8	8	28,5	12	42,9	8	28,5

СЛТ по радикальной программе	33	35,1	9	27,3	17	51,5	7	21,2
Всего	94	100	29	30,8	47	44,6	23	24,4

Из таблицы можно увидеть, что встречаемость различных степеней дифференциации во всех группах почти в идентичном соотношении: высокая дифференциация опухолевых клеток наблюдалась в 36,4%, 28,2% и 27,3% соотношениях, соответственно, умеренная – в 39,3; 42,9 и в 51,5% случаев. Низкодифференцированная карцинома выявлялась в более 22,0% случаев в 3-х исследуемых группах.

Гистологическая структура опухоли представляла с собой плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения.

Ороговевающий тип плоскоклеточного рака состоит из периферических слоев мелких базофильных клеток, изначально более крупных эозинофильных клеток в центре. Выработанный ими кератин, который находится в вакуолях, напоминает картину в виде т. н. «роговых жемчужин». Хронические воспалительные клетки, в основном мелкие лимфоциты, расположены возле выступающего края опухолевого комплекса.

Неороговевающий рак плоскоклеточного рака представляет собой комплекс опухолевых клеток имеющих крупные, округлые ядра с четкими, центрально расположенными ядрышками, обильной эозинофильной цитоплазмой. В этом поле зрения митозы не видны, а в остальных наблюдается небольшая активность. Клетки собраны в группы: характерно, что они не проявляют тенденцию к кератинизации или образованию гнезд. Строма между группами опухолевых клеток инфильтрирована малыми лимфоцитами, орогование отсутствует.

В результате проводимого химиолучевого лечения отмечалось изменение характера жалоб. Объединяющим большее число больных по субъективным признакам, было нарастание ноющего характера болей внизу живота и усиление выделений из половых путей. Появление или усиление интенсивности болевого синдрома было отмечено в конце первой недели, а заметное снижение интенсивности, ниже исходной, на третьей неделе проводимой терапии. Причем, более чем у половины этих больных период усиления болей сопровождался и усилением выделений из влагалища.

Наибольшее число больных были в возрасте от 30 до 55 лет. У 36,0% больных была выявлена сопутствующая патология (заболевания сердечно-сосудистой системы – 19,0%, желудочно-кишечного тракта – 10,0% и около 7% другие), что показало необходимость более адекватного подхода к выбору метода лечения и проведения соответствующей корректирующей терапии.

Одним из главных факторов, ограничивающих эффективность лучевой терапии рака шейки матки, являются размер опухоли. В частности, эффективность лечения связана с распространением и объемом опухоли. Очевидно, что чем больше объем опухоли, тем больше шансов выживания клеток опухоли при лучевом и химиотерапевтическом воздействии, прежде всего за счет наличия очагов гипоксии из-за недостаточного кровоснабжения опухолей. Этот вариант устойчивости опухоли определенной мере преодолевается путем использования дополнительных средств, усиливающих повреждающее влияние химиолучевого воздействия на опухолевую ткань, например, гипертермии и гипергликемии. Учитывая эти возможности модификации опухолевой ткани с помощью дополнительных средств, например, применение метронидазола в качестве радиомодифицирующего агента наиболее целесообразно по следующим пунктам:

1) Свойство ЭАС, действующее подобно кислороду – акцептируют электрон со свободных радикалов молекул – мишени (по-видимому, с ДНК), индуцированных облучением, окисляют их, переводя в состояние, неспособное к репарации. С уменьшением концентрации степень радиосенсибилизации падает катастрофически. Этот основной или первоначальный механизм радиосенсибилизации увеличивает химическое повреждение ДНК, по-прежнему играет главную роль в повышении радиочувствительности клеток, интерпретации эффекта радиосенсибилизации, оценке их эффективности терапии.

2) Цитотоксический эффект – оказалось, что длительный контакт в гипоксии ЭАС (включая метронидазол) с клетками приводит к радиосенсибилизации, степень которой существенно выше той, которая предсказывается на основе электроноакцепторной способности. Цитотоксический механизм, т.е. возрастание при длительном облучении степени радиосенсибилизации может иметь большое значение: в клинической ситуации период момента введения препарата до облучения может оказаться слишком малым для развития обоих механизмов радиационно-химического («быстрого») и цитотоксического («медленного»).

3) Биохимический механизм – в его основе также лежит значительное уменьшение в клетках опухоли содержания БНсоединений, наблюдаемое при воздействии ЭАС только в гипоксических условиях и при длительном воздействии.

В литературе последних лет показано, что гипоксические клетки часто резистентны не только к облучению, но и к химиотерапевтическим препаратам по следующим причинам: а) отмечается плохая доставка препаратов в гипоксические зоны; б) в связи с гипоксией клетки переходят в состояние покоя, а покоящиеся клетки более резистентны к химиотерапии; в) гипоксия делает

клетки более резистентными. Поэтому комбинация химиотерапевтических препаратов с ЭАС, специфически действующими на гипоксические клетки и хорошо диффундирующими в бессосудистые зоны, может оказаться перспективным. В настоящее время можно считать, что эффективность хемосенсибилизации и радиосенсибилизации, выше в опухолях, чем в нормальных клетках. Наиболее детально изучены комбинации метронидазола с циклофосфаном, менее четкие результаты получены с 5-фторурацилом, производными платины, винкристином и др. Это и толкнуло нас на применение комбинации хеморадиосенсибилизаторов в лечении МРШМ.

Рак шейки матки, особенно в отношении первичного очага имеет довольно устойчивые области распространения. Опухоль, инфильтрировав шейку матки, распространяется на своды влагалища и его стенки, тело матки, параметральную клетчатку по основаниям широких связок, крестцово-маточных связок, везиковагинальное, а также ректовагинальное пространство. В связи с этим, в конце 70-годов, учитывая устойчивость направлений распространения первичной опухоли и относительную стабильность размеров женского таза, был разработан клинический метод определения объема первичного опухолевого очага у больных. При решении этой задачи применен принцип макетного моделирования, который мы и использовали в нашей работе.

В определенной мере уточнить степень местного распространения рака шейки матки позволяет оценка объема первичной опухоли. Усредненные результаты этих измерений приведены в таблице.

Таблица 21

Объем опухоли шейки матки с учетом особенностей их распространения

Локализация опухоли или область распространения	Объем см ³
Шейка матки	28
Параметральная клетчатка (от матки до середины расстояния между маткой и стенкой таза)	17
Параметральная клетчатка (от матки до стенки таза)	36
Все стенки влагалищной трубки	60
Один из сводов влагалища	5
Пузирно-влагалищное пространство	10
Прямокишечно-влагалищное пространство	40

Примечание. 1. Объем шейки матки 28 см³ соответствует нормальным ее размерам. При гипо- или гипертрофии шейки матки значение объема соответственно корректируется. 2. В случаях, когда шейка матки разрушена опухолью, объем 28 см³ все равно прибавляется к общему объему опухолевого очага. 3. Инфильтрация клетчатки от матки до стенки таза может локализоваться по основанию широкой связки, либо по крестцово-маточной связке. Объем 36 см³ соответствует одной зоне поражения. 4. Другие варианты объемов опухолевого поражения органов и тканей могут быть составлены из основных.

Современные диагностические методы (рентгеновская и/или магнитно-резонансная, компьютерная томография) позволяют оценивать объем опухолей шейки матки объективно и с высокой точностью. Однако описанный метод помогает уточнить степень местного распространения рака шейки матки с помощью рутинного двуручного исследования.

Так, измерение объема опухоли больных по вышеуказанным методам указывает на то, что у большинства больных объем опухоли шейки матки был более 120 см³. Распределение больных по объему опухоли представлено в таблице.

Таблица 22
Распределение больных по объему опухоли

Объем опухоли (в см ³)	1 группа	2 группа	3 группа
M±m	123±4,4*	122,4±3,66*	128,8±5,8*

Примечание. * (P<0,05)

Таким образом, анализ полученных данных показал следующие характерные особенности течения местнораспространенного рака шейки матки. Средний возраст больных МРРШМ составил 44,4±1,4 лет. Большинство было в возрасте 40 лет, с объемом опухоли более 120 см, характер роста опухоли во всех трех группах встречался в идентичном соотношении, с плоскоклеточной структурой опухоли.

Клинико-лабораторные инструментальные методы исследования

Исследование выполнено с применением клинико-лабораторных ультразвуковых, эндоскопических, рентгенологических, радионуклидных, гистологических, цитологических и иммунологических методов исследования. У всех обследованных изучены жалобы, анамнестические данные, проведены общий и гинекологический осмотр, пальпация и аускультация.

Лабораторные исследования, включающие общий анализ крови и мочи, определение белковых фракций крови, общего, прямого и непрямого билирубина, ферментов крови проводились в клинической и биохимической лаборатории РОНЦ МЗ РУз.

У всех больных проводилось электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях.

Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось всем больным. Эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта, ректоскопия, цистоскопия и другие выполнены всем больным местнораспространенным раком шейки матки по общепринятым методикам. Радионуклидное исследование с помощью J^{131} проводилось 13 больным для изучения состояния почек по известным стандартным методикам.

Всем больным помимо гинекологического осмотра, проводилось цитологическое и гистологическое исследование биоптатов опухоли в динамике (таблица).

Таблица 23
Количество проведенных методов исследований

Методы исследования	Количество исследований	
	Абс.	%
Клиническое обследование (изучение жалоб, анализа, осмотр, пальпация и др.)	188	100
Гинекологическое исследование	564	100
Лабораторные исследования	564	100
Биоптаты для гистологического исследования опухоли шейки матки	156	100
Рентгенологическое исследование	188	100
Радионуклидное исследование с помощью J^{131}	13	33,5

Выполненное обследование дало нам возможность проанализировать следующие факторы, способные оказывать влияние на эффективность лечения: 1) распространенность опухолевого процесса; 2) характер роста опухоли; 3) объем опухоли; 4) гистологический тип опухоли.

Гинекологический осмотр и УЗИ органов малого таза были успешно использованы для диагностики и динамического наблюдения за изменениями

локального статуса, как до проведения лечения, так и в процессе контрольного наблюдения.

Визуальные исследования завершались взятием пробы на цитологический и гистологический анализ с опухоли шейки матки. Взятые кусочки биоптатов фиксировали в растворе формалина, осуществляли проводку и заливали парафином. Готовили срезы толщиной в 0,5 микрон и окрашивали гематоксилином-эозином по общепринятой методике с помощью световой микроскопии на аппарате «LeicaGalen III» (Германия, 2001).

Методы лечения местнораспространенного рака шейки матки

Перед проведением лечения были тщательно разработаны критерии его назначения. Общеклиническими комплексными обследованиями (клинико-эхографическим, морфологическим) определяли топографию опухоли, размеры, наличие или отсутствие метастазов, объем опухоли, а также морфологию новообразования. Показанием для проведения химиолучевого лечения на фоне радиомодификации являлось относительно большой объем опухоли, неблагоприятный рост опухоли (эндофитная или экзо-эндофитная), относительно молодой возраст больной. Схема лечения назначалась путем консилиумного решения, методом случайного выбора, которое фиксировалось в истории болезни, а само ее решение сообщалось больной и, реализовалась только при ее согласии.

До лечения и в процессе проводилось эхографическое исследование органов малого таза, которое включало изучение размера и распространенности опухолевого процесса. Исследование проводили на аппаратах «sonoScope-30» KRANZBUXLER (Германия) и «LOGIQ-400» MD (США).

Эхографическая картина рака шейки матки была довольно характерной и формировалась в основном появлением в зоне сканирования акустически неоднородного образования с нечеткими границами, инфильтрацией и сдавлением окружающих тканей.

Здесь мы отмечаем увеличение размеров шейки матки, неровность и нечеткость контуров за счет наличия опухоли, низкая эхогенность, неоднородность структуры, с деформацией цервикального канала.

Методика комбинированного химиолучевого лечения с радиомодификацией метронидазолом примененная в лечении больных основной группы была унифицирована и состояла из трех знаков:

А) Больные получали сочетанную лучевую терапию по радикальной программе, которая осуществлялась по принципу чередования дистанционной и

внутриполостной гамма-терапии. Для равномерного облучения всей анатомической зоны роста опухоли (первичный очаг, области опухолевых инфильтратов в тканях параметриев и зона регионарного метастазирования) использовались Два противолежащих поля (надлобковое и крестцовое) размерами от 14x15 до 16x18 см.

Дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) проводили на аппарате THERATRON (Канада), АГАТ (Россия) РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 16-18 Гр, далее по общепринятой методике подключали внутриполостное облучение – брахитерапию на аппарате «Гамма-мед» (Германия), РОД-5 Гр по радикально принятой схеме 2 раза в неделю до СОД-50-55 Гр. В дни, свободные от внутриполосного облучения, продолжали дистанционную телегамматерапию до СОД 48-50 Гр.

Б) Параллельно с лучевой терапией больные перорально принимали Кселоду (карецитабин) через 30 минут после еды в течение 14 дней по схеме. Суммарные дозы препарата на 2 курса в среднем составляли 112-126 мг. Кселода – пероральный препарат, способный представляющий собой удобный и ориентированный на больного метод лечения. Активация преимущественно в ткани опухоли, что может: 1) улучшить эффективность лечения; 2) уменьшить токсичность. Он позволяет использовать схемы лечения, которые имитируют непрерывную инфузию 5-ФУ – самый эффективный метод назначения препарата при раке шейки матки. Тем самым позволяет одновременно избегать необходимости применения постоянных сосудистых катетеров или инфузоров/дозаторов, а также исключения тревожности и дискомфорта пациентов, сопутствующих внутривенному введению препаратов.

Предпочтительная активация препарата в ткани опухоли обеспечивает более высокие концентрации 5-ФУ в клетках опухоли по сравнению со здоровыми тканями, что позволяет избежать избыточного системного воздействия и может улучшить переносимость при сохранении высокой противоопухолевой активности. Чтобы добиться селективной активации Кселоды, при ее разработке было учтено уникальное распределение фермента тимидилатфосфорилазы (ТФ). Кселода и ее промежуточные метаболиты 5'-дезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦР) и 5'-дезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) не обладают цитотоксическим действием. Они становятся активными только после быстрого превращения в активное вещество – 5-ФУ и его цитотоксические анabolиты.

По структуре и функции ТФ идентична присутствующим в опухолевой ткани ангиогенному фактору и тромбоцитарно-эндотелиальному ростовому фактору. Активность ТФ высока в большинстве солидных опухолей и коррелирует с быстрым злокачественным ростом и агрессивной инвазией опухоли. Кроме того, ТФ препятствует переходу опухолевых клеток на этап апоптоза.

В) В зависимости от объема опухоли шейки матки перед брахитерапией мы проводили локальную радиомодификацию метронидазолом: за 15-30 минут перед сеансом проводили локальную радиомодификацию: 0,5% раствор метронидазола (метрогила, метрида) вводили интра- (непосредственно в опухоль шейки матки) паратуморально (параметральные инфильтраты) в первые 3-4 сеанса в дозе 2 мг на 1 см³ объема опухоли, который измеряли по методу макетного моделирования. В среднем около 40-60 мл раствора радиомодификатора вводили в опухоловую ткань в первые 3-4 сеанса путем обкалывания.

Для купирования болевых ощущений больным проводилась соответствующая терапия анальгетиками и спазмолитиками (анальгин, барабин, но-шпа).

Далее сочетанную лучевую терапию проводили по применяемой методике без использования радиомодификаторов.

При разработке методики лечения была рассчитана средняя масса тела и рост больных. Исходя из рекомендаций по назначению химиопрепараторов, с учетом уровней доз, потенцирующих противоопухолевый эффект без риска увеличения частоты и степени выраженности лучевых реакций и осложнений, выбраны дозы лекарственных средств. При невозможности продолжения лечения у одной больной, из-за выраженной интоксикации организма, нам пришлось скорректировать дозу кселоды.

Системная химиотерапия на фоне СЛТ включала в себя следующие схемы:

А) Цисплатин 100 мг/м² внутривенно на фоне гидратационной дезинтоксикационной терапии 1 день, 5- фторурацил 750 мг/м² внутривенно на фоне дезинтоксикационной и общеукрепляющей терапии 1,2,3 дни.

Б) цисплатин 50 мг/м² внутривенно на фоне гидратационной и дезинтоксикационной терапии 1 раз в неделю. Лучевую терапию больные получали по традиционной вышеуказанной программе.

Больным третьей контрольной группы проводили только сочетанную лучевую терапию по традиционной радикальной программе.

Во время применения химиотерапии обращали внимание на субъективные ощущения больных – тошнота, рвота, чувство дискомфорта.

Общее состояние и эффект от проводимого лечения оценивался по шкале Карновского и в соответствии с критериями ВОЗ.

При оценке непосредственных результатов лечения всех групп мы пользовались комплексом клинических, эхографических и морфологических данных по следующим критериям:

1. полный эффект: полное отсутствие опухолового поражения к концу лечения;

2. частичный эффект: – оценивалось уменьшение всех опухоловых образований более чем на 50% от исходного размера;

3. стабилизация-уменьшение размеров опухоли менее 50% и увеличение их более 25% от исходного размера;

4. прогрессия-увеличение размеров опухоли более чем 25%.

При комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки нами применены следующие схемы иммунокорригирующей терапии:

1. В случае низких показателей клеточного иммунитета рекомендуется прием иммунала по 30 капель 3 раза в день ежедневно в течении 2 месяцев.

2. Также в вышеуказанных случаях применяется тимоген или тималин по 2,0 внутримышечно вечером в течении 10 дней. Курс лечения повторяется через 3 недели.

3. В случае затянувшейся или некорригируемой лейкопении и лимфопении целесообразно аутогемотерапию с иммуностимуляцией тимогеном или иммунотерапию с ультразвуковой стимуляцией.

У всех больных в зависимости от методов основного лечения активно применялась сопроводительная терапия. Учитывая токсичность применяемых препаратов, общие реакции организма, а также атоинтоксикацию продуктами распада и метаболизма опухоли, наряду со специфическими иммунновосстановительными мероприятиями, с целью профилактики возможных осложнений рекомендуется применять общеизвестные детоксикационные мероприятия, включающие переливание растворов, ликвидирующих состояние ацидоза – дисоль, 5% раствор глюкозы, растворы солей, аскорбиновой кислоты, введение кардитропной (рибоксина) и гепатотропной (сирепара) терапии, а также для профилактики иммунодепрессии препараты тимоген, тималин, Т-активин и др.

Комбинация лучевой и химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки с локальной радиомодификации метронидазолом

В сравнительном аспекте нами была изучена эффективность различных методов лечения больных местнораспространенным РШМ в двух группах, где в 1 группе 33(33,6%) больным проведена химиолучевая терапия с локальной радиомодификацией метронидазолом, в контрольную группу(III группу) вошли 33 (33,6%) больных, получавшие традиционную сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

В основу схемы предлагаемого нами комбинированного радикального лечения входило проведение химиолучевой терапии с применением локальной радиомодификации метронидазолом (Умарова Н.А.2007). Хотя методика локальной радиомодификации метронидазолом была разработана и применяется

ся в лечении рака шейки матки II-III стадии, по данным литературы последних лет применение этой методики в комбинации с химиопрепаратами для улучшения результатов лечения изучено мало.

При выборе лечения мы ориентируемся на некий групповой прогноз, не имея возможности получить характеристику опухоли у каждого пациента. Это заставило нас учитывать универсальные параметры и процессы, происходящие в опухоли до начала и в процессе лучевой терапии. Безусловна опухолевая гетерогенность по целому ряду показателей, в том числе по фазам клеточного цикла. Поэтому весьма заманчивым представляется использование в клинике синхронизаторов. В частности, теоретико-экспериментальные предпосылки позволяют отнести к синхронизирующем агентам 5-фторурацил. Под воздействием этого препарата клетки, находящиеся в различных фазах цикла, тормозятся в фазе S и поэтому, предположительно вместе доходят до фазы митоза, наиболее чувствительной к облучению. Помимо этого известно, что опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК резистентные к облучению, проявляют чувствительность к 5 фторурацилу. Это усиливает повреждающий эффект при сочетанном применении противоопухолевого лекарства и ионизирующего излучения.

Ожидаемый эффект 5-ФУ наблюдается только при применении больших доз и длительной внутривенной инфузии препарата, которая проявляется выраженными токсическими симптомами, а также создает некоторые неудобства для больной. Учитывая эти обстоятельства, мы решили использовать один из новых антиметаболитов – Кселоду (капецитабин).

Еще одним универсальным способом повышения эффективности лучевой терапии, является воздействие во время облучения на гипоксические клетки опухоли, достигая этим сенсибилизации последних. Степень радиосенсибилизации, как показывают исследования, зависит от величины дозы облучения и снижается с увеличением числа фракций. Уже в условиях эксперимента и клиники установлено, что разовые дозы метранидазола должны быть большими – до 10-12 г, а фракции облучения – крупными. При этом наибольший радиосенсибилизирующий эффект прослеживается в первые два – три сеанса.

Помимо изолированного воздействия, в преклинических исследованиях, высказано предположение об усилении противоопухолевого эффекта метранидазола, который проявляется при использовании в дозах, вызывающих торможение роста опухоли.

Все больные получали сочетанную лучевую терапию по общепринятой радикальной программе в среднем на точку А 80 Гр и на точку В 65 Гр.

При анализе характера роста опухоли и ее распространения мы определили следующее: все три формы роста опухолевого процесса на шейке матки встречалась в идентичном соотношении в всех группах (30,7%, 32,4%

и 33% соответственно), эндофитная (33,7%, 31,8% и 28,1% соответственно), и следовательно смешанная форма процесса (35,7, 31,3% и 35,7%). Шеечно-параметральный вариант распространения наблюдали в соотношении – 61,8%, 56,8 и 41,7%, влагалищно-параметральный вариант – 38,2%, 43,2% и 58,3% соответственно.

Таким образом, можно сказать, что для всех исследуемых групп больных был характерен местно-распространенный опухолевый процесс шейки матки, который имеет наиболее неблагоприятное течение.

Базируясь на этих данных, мы применили оригинальную схему химиолучевого лечения и радиомодификации местнораспространенного рака шейки матки, включающую в качестве лекарственного компонента оба вышеуказанных препарата.

I группа больных местнораспространенным раком шейки матки принимали peros Кселоду (капецитабин) по $2500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки поверхности тела больной через 30 минут после еды в течении 14 дней по схеме. Суммарные дозы препарата на 2 курса в среднем составляли 112-126 мг.

Этой группе пациенток непосредственно за 15-30 минут перед сеансом проводили локальную радиомодификацию: 0,5% раствор метронидазола (метрогила, метрида) вводили интра-(непосредственно в опухоль шейки матки путем обкалывания) и паратуморально (параметральные инфильтраты) в первые 3-4 сеанса в дозе 2мг на 1 см^3 объема опухоли. В среднем около 40-60 мл раствора радиомодификатора вводили в опухолевую ткань в первые 3-4 сеанса. Для купирования болевых ощущений больным проводилась соответствующая терапия анальгетиками и спазмолитиками (аналгин, барапгин, но-шпа).

Далее сочетанную лучевую терапию проводили по применяемой методике без использования радиомодификаторов.

При разработке методики лечения была рассчитана средняя масса тела и рост больных. Исходя из рекомендаций по назначению химиопрепараторов, с учетом уровней доз, потенцирующих противоопухолевый эффект без риска увеличения частоты и степени выраженности лучевых реакций и осложнений.

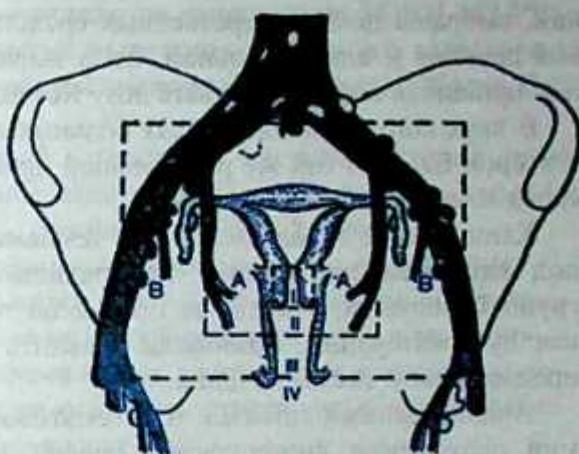


Рис. 67. Схема классификации рака шейки матки по стадиям (A и B точки учета доз при лучевой терапии).

ний, выбраны дозы лекарственных средств. При невозможности продолжения лечения у одной больной, из-за выраженной интоксикации организма, нам пришлось скорректировать дозу Кселоды.

В двух контрольных группах больных получали: в первой химиолечевую и второй СЛТ по той же радикальной программе, но без химиотерапевтического компонента.

Клинические наблюдения за темпами регрессии первичной опухоли под влиянием применения хеморадиомодификаторов и сравнение их с группой больных, у которых проведена только химиолечевая или сочетанная лучевая терапия, позволили сравнить переносимость и эффективность предложенной схемы лечения.

Анализ данных показал, что гематологическая токсичность в виде анемии, лейкопении, лимфопении в первой группе наблюдали в 41,0% случаев, а во второй и третьей 45,8% и 43,8% соответственно.

Степень токсичности примененных схем со стороны органов желудочно-кишечного тракта проявляющиеся тошнотой, рвотой встречали в идентичном соотношении 22,0%, 26,5% и 24,5% соответственно, хотя мы ожидали более выраженную реакцию в 1 исследуемой группе. В редких случаях после окончания лечения мы наблюдали преходящую алопецию. При невозможности продолжения лечения у одной больной, из-за выраженной интоксикации организма, нам пришлось скорректировать дозу кселоды. Нужно отметить, что ладонно-подошвенный синдром являющийся побочным действием Кселоды, в нашем исследовании мы не наблюдали ни у одной пациенток.

Больным в процессе терапии трижды осуществляли забор биопсийного материала: 1-й – до начала лучевого лечения, 2-й – в середине, а в конце лечения мы брали трехкратные контрольные мазки.

Все больные, подвергнутые лечению по радикальной программе, находились под наблюдением и периодически получали общее поддерживающее лечение, которое включало в себя антибактериальную, симптоматическую, иммуностимулирующую терапию.

Анализ полученных данных показал, что сочетанная лучевая терапия с применением кселоды и метронидазола в качестве хемосенсибилизаторов, обеспечивала более заметное уменьшение исходного объема опухоли, чем при только лучевом воздействии: 50 см^3 (группа исследования) против 77 см^3 (контрольная группа). В итоге, по окончании первого этапа лечения исходная разница первичного очага между основной и контрольной группами составила 17 см^3 соответственно.

Приводим клинический пример непосредственных результатов химиолечевого лечения с локальной радиомодификацией.

Больная Т., 43 года поступила в отделение гинекологии РОНЦ МЗ РУз с жалобами на кровянистые, водянистые выделения ихорозного характера из половых путей на фоне кратковременной аменореи, на общую слабость, боли внизу живота и в пояснице.

Из анамнеза считает себя больной в течение 7 месяцев. Лечение не получала. Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное. По шкале Карновского составляет 70%, по критериям ВОЗ 2 балла.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Осмотр в зеркалах: На шейке матки определяется огромное образование в виде «цветной капусты», с неровными краями, красного цвета, некротическим налетом на местах, размерами 8x8 см, которое при контакте кровоточит. Образование переходит на верхнюю треть стенки влагалища. Выделения кровянисто-гнойные, ихорозного характера.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки увеличено до 7 недель беременности. Яичники отдельно не пальпируются. Параметральная клетчатка инфильтрирована справа не до стенок тазовых костей, слева до стенок костей таза. Объем опухоли – 150 см³.

УЗИ – печень не увеличена паренхима однородная, почки, селезенка без патологических изменений. Тело матки размерами 75x48x62 мм, однородной структуры. В зоне шейки матки деструктивное образование размером 62x65 мм, неоднородной структуры, сдавливающее заднюю стенку мочевого пузыря. Слизистая мочевого пузыря ровная, содержимое однородное. В левой паховой области имеется увеличенный лимфатический узел размером 21x20 мм, справа также имеется лимфатический узел размером 15x9 мм неоднородной структуры (рис).



Рис. 68. Эхотомограмма больной Т., 43 года, клинический диагноз: рак шейки матки Т_{3a} N₁M₀. До лечения.

Консультация проктолога - жалоб не предъявляет. Ректоскопия - на протяжении до 10 см от ануса на слизистой прямой кишки органических изменений признаков и инфильтрации не обнаружено. Больной проведена ирригоскопия - органические изменения не выявлены

Консультация уролога - жалоб не предъявляет. Цистоскопия - слизистая мочевого пузыря, не измененная признаков инфильтрации не обнаружено. Задняя стенка мочевого пузыря куполообразно деформирована за счет сдавления из вне.

Клинический диагноз: Осн.: Рак шейки матки $T_{3a}N_2M_0$. Экзофитная форма. Шеечно-влагалищно-параметральный вариант. Осложнение: Анемия 1 степени.

Гистологический анализ-Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак шейки матки (№840).

Больной начата химиолучевая терапия с использованием локальной радиомодификации.

В динамике больная обследована повторно: жалобы на общую слабость, боли внизу живота. Общее состояние по шкале Карновского составляет 90% и по критериям ВОЗ 1 балла.

Генитальный статус в середине лечения: Наружные половые органы развиты по женскому типу.



Рис. 69. Больная Т. 43 года. Клинический диагноз: Рак шейки матки $T_{3a}N_1M_0$ в середине лечения (ХЛЛ+РМ).

Осмотр в зеркалах: на шейке матки определяются остатки экзофитной опухоли размером 2x2 см, поверхность неровная, стенки влагалища чистые, опухоль регрессирована, местами отмечается гиперемия слизистой. Выделения слизистые (Рис.).

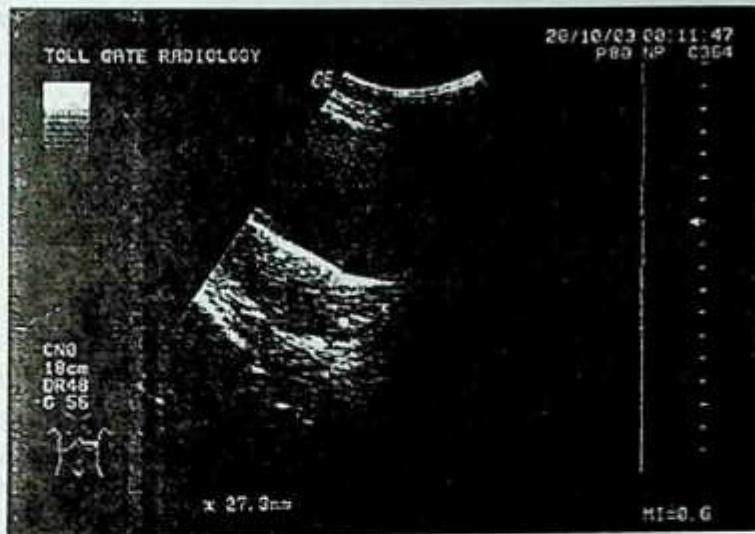
Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки несколько увеличено, до 7 недель беременности. Яичники отдельно не пальпируются. Параметральная клетчатка слева пастозна, справа инфильтрирована не до стенок костей таза. Объем опухоли - 45 см³.

УЗИ в динамике (к середине лечения): Печень не увеличена, паренхима однородная. Почки селезенка без патологических изменений. Тело матки 72x65x56 мм, контуры ровные,

структура однородная. В зоне шейки матки образование размерами 42x23мм. Паховые – подвздошные лимфатические узлы не визуализируются(Рис).

Рис. 70.

Эхотомограмма
больной Т-вой
43 года,
Клинический
диагноз: Рак шейки
матки Т3aN2M0.
Состояние в
середине курса
ХЛЛ+РМ.



Больная закончила полный курссочетанной химиолучевой терапии по схеме: кселода 2500 мг/м² в сутки перорально (2 курса по 14 дней) СД- с локальной радиомодификацией метронидазолом (в первые 3 сеанса по 55-60 мл интра-, паратуморально) + СЛТ по радикальной программе до СОД= 80 Гр на точку А, и СОД = 60 Гр на точку В. В процессе лечения явления интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта и показателей крови не наблюдались. Регресс опухоли 100%.

Через 2 месяца после окончания лечения больная явилась на контрольный осмотр. Общее состояние удовлетворительное. Жалобы на незначительную слабость.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально. Больная закончила полный курссочетанной химиолучевой терапии по схеме: кселода 2500 мг/м² в сутки перорально (2 курса по 14 дней) СД- с локальной радиомодификацией метронидазолом (в первые 3 сеанса по 55-60 мл интра-, паратуморально) + СЛТ по радикальной программе до СОД= 80 Гр на точку А, и СОД = 60 Гр на точку В. В процессе лечения явления интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта и показателей крови не наблюдались. Регресс опухоли 100%.

Через 2 месяца после окончания лечения 13.01.04 больная явилась на контрольный осмотр. Общее состояние удовлетворительное. Жалобы на не-

значительную слабость. В зеркалах: шейка матки несколько гиперемирована, признаков опухоли нет. Стенки влагалища чистые. Выделения светло-розовые. Взят контрольный мазок с шейки матки

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка пастозна с обеих сторон. Признаков инфильтрации нет.

Гистологический ответ биопсии с шейки матки № 52426/04 – клетки плоского эпителия с признаками лучевого патоморфоза 3-4 степени (№ 5242)

Через год на очередном контрольном осмотре общее состояние больной удовлетворительное. Жалоб нет. Данных за рецидив и метастазов не выявлены.

Больная находится под наблюдением более 6 лет. Жива, рецидивы и метастазы не выявлены.

Анализ морфометрических параметров показал различную степень изменений, обнаруживаемых у пациентов в конце ХЛЛ с радиомодификацией МЗ и выявленных в группе больных с химиолучевой и лучевой терапией. По истечении любого варианта лечения, отмечено подавление митотической активности в опухолевых клетках, однако в исследуемой группе (ХЛЛ с РМ) на этом этапе зафиксировано наиболее заметное ее снижение и даже отсутствие – более чем в 3 раза по сравнению с данными контрольной группы.

Важным критерием оценки эффективности использованных нами различных схем терапии служили также данные лечебного патоморфоза. Реакция клетки на различные воздействия является результатом большого числа событий. Часть из них обратима, некоторые зависят от метаболических и физиологических условий в клетке, другие не зависят. Для выявления критических структур, обусловливающих поведение клеток, необходимо изучать все типы повреждений, обладающие вероятностью вызвать гибель клетки, и все условия, влияющие на вероятность этих повреждений стать летальными.

При оценке биологического действия обучения, химиотерапии, а также сочетания их с модифицирующими агентами (локальная), мы различаем условно 4 степени лечебного патоморфоза:

При I степени заметных изменений в общей структуре опухоли не отмечалось. Заметным был лишь некоторый полиморфизм и дистрофические изменения.

При II степени основная масса паренхимы опухоли сохранена, отчетливо просматривались очаги регрессированных изменений в сочетании с выраженным дистрофическим состоянием опухолевой ткани.

При III степени структура опухоли резко нарушена, отмечаются фиброзные замещения, обширные поля некроза, иногда кругло клеточная инфильтрация.

трация различной степени, остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток, обычно с резкими дистрофическими изменениями.

При IV степени полное исчезновение паренхиматозных элементов, лишь следы бывшей опухоли, либо в виде гранулемы вокруг роговых масс, очаги некроза, лишенные клеточных элементов (детрит), либо «озера» слизи и т.д.

Нами в частности установлено, что при морфологическом исследовании у больных основной группы частота развития лучевого патоморфоза 3 степени к середине лечения был высок (86%), митотическая активность опухолевых клеток снижалась в большинстве случаев, а в некоторых случаях отсутствовала.

Установлено, что при использовании химиотерапии с локальной радиомодификацией метронидазолом к середине лечения более чем у половины больных наблюдается лучевой патоморфоз III и IV степени (64,2% и 14,2% соответственно). Когда как для лучевой терапии к этому сроку были свойственны начальные периоды деструкции опухоли, а III степень лечебного патоморфоза наблюдали лишь у 22,5% случаев.

Включение в схему лечения химиорадиосенсибилизаторов достоверно ($P<0,05$) усиливает поражение опухолевой ткани вплоть до разрушений 4 степени.

Большое значение в качестве проводимого лечения имеет естественная резистентность организма, нормальный уровень которой позволяет провести весь курс лечения без выраженных токсических явлений, влияющих на качество жизни больных.

Сопоставление показателей иммунитета по данным реакции спонтанного розеткообразования свидетельствуют о том, что у большинства больных, получавших противоопухолевую терапию, показатели клеточного иммунитета были снижены.

Так, установлено, что независимо от вида проводимого лечения, количество розеткообразующих клеток менее 58% имело практически у всех больных и это косвенно указывало на развитие иммунодепрессии под влиянием растущей опухоли.

Сопоставление количественного изменения показателей розеткообразующих клеток (РОК) под влиянием противоопухолевой терапии, обнаружило различную направленность иммунологической резистентности в зависимости от вида примененного лечения.

В группах больных, получавших только лучевую и химиолучевую терапию с радиомодификацией, исходные показатели примерно одинаковы и указывают на снижение иммунитета в более 28% наблюдений. После проведения лечения регистрируется усугубление иммунодепрессии, на которое

указывает практическое отсутствие больных, где определялось более 30% РОК. У всех больных количество РОК было менее 10% в 30% и менее 20% в 55% наблюдений при лучевой терапии и, соответственно, в 40% и 55% при химиолучевой терапии (таблица).

Таблица 24

Изменение состояния резистентности организма при различных видах терапии местнораспространенного рака шейки матки, оцениваемое по количеству розеткообразующих клеток

Группа больных	Лимфоциты, %	T-лимфоциты, %	B-лимфоциты, %	T-хелперы, %	T-супрессоры, %
Основная группа до лечения	21,0±0,41	58,0±2,0	12,6±1,0	56,3±1,9	10,0±0,7
В середине лечения	21,0±0,5	60,0±1,9	13±1,1	52,0±2,87	9,5±1,0
Контрольная группа до лечения	20,5±0,5	58,6±2,58	11,0±0,9	55,3±2,6	12,0±2,3
В середине лечения	20,4±0,38	67,2±1,79	12,0±0,8	56,0±3,1	9,1±0,9

Динамика изменений клеточного иммунитета совершенно иная в основной группе наблюдений. Несмотря на то, что исходные показатели в этой группе наблюдений были также снижены как и в контрольной, то после лечения 20% РОК и более отмечался у 60% и даже более 30% РОК у 20,7 %. Сопоставление результатов лечения показывает таким образом, на высокую достоверность ($P>0,001$) активации клеточного иммунитета при использовании в схеме лечения полирадиомодификацию.

При анализе непосредственных результатов мы видим ситуацию, которая также указывает на более выраженный эффект химиолучевой терапии с радиомодификацией в отношении регресса опухоли. Так, к концу лечения больные с полной регрессией опухоли преобладали в первой группе 96,4% (32) и 78,1% (26) соответственно. Частичная регрессия опухоли к концу лечения наблюдалась у 3,6% (1) основной и у 18,8% (6) больных контрольной группы.

Важным критерием оценки эффективности лечения служили динамика изменений объема опухоли. Как показано в таблице, положительная динамика наблюдалась как в плане регресса опухоли, так и в уменьшении объема опухолевого поражения в пользу основной группы.

Таблица 25

Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от объема опухоли к середине лечения

Группы	Объем опухоли до лечения, см ³	Объем опухоли в середине лечения, см ³
1-группа (n=33) (M±m)*	123,1±4,41	49,7±3,18
2,3- группы (n=66) (M±m)*	122,4±3,66	77,7±2,08

Из этой таблицы мы видим, что объем опухоли, уменьшился к середине лечения в первой группе в 2,4раза, а в контрольной – в 1,6соответственно.

У 6 (18,2%) больных контрольной группы с полной регрессией опухоли в течение 1-1,5 года развился рецидив, в связи с чем больным проводились дополнительно лучевая или химиотерапия по месту жительства.

Приводим клинический пример рецидивирования проведенной СЛТ у больной MP РШМ T3aN0M0 стадии (контрольная группа)

Больная Э-ва, 51 лет поступила в отделение гинекологии РОНЦ МЗ РУз с жалобами на кровянистые, водянистые выделения из половых путей на фоне кратковременной аменореи, на общую слабость, боли внизу живота и в пояснице.

Из анамнеза считает себя больной в течение 6 месяцев. Лечение не получала. Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное. По шкале Карновского составляет 70%, по критериям ВОЗ 2 балла.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Осмотр в зеркалах: На шейке матки определяется язва в виде кратера «кратера», с неровными краями, размерами 5x7см, переходящее на переднюю и боковые своды влагалищной стенки, границы неровные, при контакте кровоточит, с признаками распада. Выделения кровянисто-гнойные, ихорозного характера.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки нормальных размеров, немного болезненная при пальпации. Яичники отдельно не пальпируются. Параметральная клетчатка инфильтрирована с обеих сторон до стенок костей таза. Объем опухоли-152см³.

УЗИ – печень не увеличена паренхима однородная, почки, селезенка без патологических изменений. Тело матки размерами 51x47x41мм, однородной структуры. Шейки матки размером 50x53мм, неоднородной структуры, с нечеткими контурами.

Консультация проктолога – жалоб не предъявляет. Ректоскопия – на протяжении до 20 см от ануса на слизистой прямой кишки органических изменений признаков и инфильтрации не обнаружено.

Консультация уролога – жалоб не предъявляет. Клинический диагноз: Осн.: Рак шейки матки Т_{3a} N₁ M₀. Эндофитная форма. Шеечно-влагалищный вариант. Осложнение: Анемия 2 степени.

Гистологический анализ – Умерренодифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки с ороговением (№5394) Больной начат радикальный курс сочетанной-лучевой терапии по традиционному методу.

В динамике к середине лечения больная обследована повторно: жалобы на кровянистые выделения из половых путей, общую слабость, боли внизу живота. Общее состояние по шкале Карновского составляет 90% и по критериям ВОЗ 1 балла.

Генитальный статус в середине лечения: Наружные половые органы развиты по женскому типу.

Осмотр в зеркалах: на шейке матки определяются остатки эндофитной опухоли размером 3x4 см, с признаками распада с переходом на правую боковой свод влагалища. Остальные своды гиперемированы. Выделения водянисто-гнойные/

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка пастозна с обеих сторон. Объем опухоли – 30 см³.

УЗД органов брюшной полости и малого таза: Печень, почки обычных размеров. Тело матки 59x51x48 мм, структура миометрия однородная, полость не расширена. Шейка матки размером 34x38мм, контуры неровные, структура неоднородная. Пахово-подвздошные лимфатические узлы не визуализируются.

Больная закончила полный курс сочетанной терапии по радикальной программе до СОД 82 Гр на точку А и СОД 60 Гр на точку В. В процессе лечения явлений интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта и показателей крови не наблюдалось.

Через месяц после окончания лечения больная явилась на контрольный осмотр. Общее состояние удовлетворительное. Жалобы на незначительную слабость.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально. В зеркалах: шейка матки не определяется за счет кольпоклезиса, стенки влагалища гиперемированы, признаков опухоли нет. Выделения светло-розовые. Взят контрольный мазок с шейки матки. Цитологический ответ – в мазке лейкоциты и клетки плоского эпителия с дистрофическими изменениями и лучевым патоморфозом (№ 9008).

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка несколько пастозна с обеих сторон. Признаков инфильтрации нет.

Через 18 месяцев на очередном контрольном осмотре общее состояние больной относительно удовлетворительное. Жалобы на водянистые выделения ихорозного характера, частые позывы.

Консультация уролога – жалобы на частые позывы. Цистоскопия – задняя стенка мочевого пузыря инфильтрирована, гиперемирована, при контакте кровоточит. Заключение: Инфильтрация мочевого пузыря извне.

УЗИ органов малого таза и брюшной полости: печень, селезенка без патологических изменений. Правая почка обычных размеров ЧЛС не расширена, слева умеренно расширена. Тело матки 67x65x54мм, структура однородная. Зона шейки матки инфильтрирована с признаками прорастания в заднюю стенку мочевого пузыря, без четких границ. Слева определяются увеличенные подвздошные лимфатические узлы. Заключение: Левосторонний обструктивный гидронефроз (рис). Метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов. У больной выявлен рецидив заболевания и рекомендован паллиативный курс химиотерапии. Исход летальный.

Рис. 71. Эхотомограмма больной Э-вой

51 год, Клинический диагноз: Рак шейки матки $T_{3a} N_1 M_0$.
Эндофитная форма.
Шеечно-влагалищно-параметральный вариант. Состояние через 18 месяцев после лечения (СЛТ).
Рецидив заболевания.
Осложнение:
гидронефроз.



Частота и сроки рецидивов и метастазов группах больных были различными в зависимости от метода проведенного лечения. Из представленных данных в таблице 12, по появлению рецидивов и метастазов после различных методов лечения видно, что наиболее часто развивались после СЛТ (57,6%),

чем после ХЛЛ + РМ (33%). При этом после СЛТ рецидивы развились у 14 (42%), а метастазы 6 (20,3%), а после ХЛЛ+РМ соответственно у 9(32,1%) и 2(7,2%) больных.

Анализ полученных данных по срокам появления рецидивов и метастазов показал, что после СЛТ рецидивы и метастазы чаще развивались в сроки 1-3 года (соответственно 34,0% и 10,7%), причем они проявлялись уже в 1-год после начала лечения в 26% и 6% случаев, достигая максимума к 1-2 годы (36,7% и 16,7%), уменьшаясь к 3 году 6% и 3,6% соответственно. В группе больных, получивших комбинированное лечение с радиомодификацией, наибольшая численность больных с рецидивами и метастазами отмечена в течение первого года после начала лечения (соответственно 17,8% и 3,6 %), в сроки до 2 лет развились в 10,7% и 3,6% соотношении, а к 3 году мы наблюдали только рецидивирование процесса в 3,6% случае(таблица).

Таблица 26

Частота и сроки развития рецидивов и метастазов в основной и в контрольной группах больных МРРШМ

Группа больных и метод лечения	Число больных Абс., %	Рецидивы (Абс., %)			Метастазы (Абс., %)			Всего Абс., %
		до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	
1. ХЛЛ+ РМ	33 (100,0)	5 (17,8)	3 (10,7)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)	-	11 (33,3)
2. СЛТ	33 (100,0)	8 (26,0)	3 (10,7)	2 (6,0%)	3 (10,7)	2 (6,0)	1 (3,6)	19 (57,6)

При анализе по годам отмечено, что в первый год в основной группе было меньше рецидивов и метастазов в 1,5 раза (17,8% и 26% соответственно), в сроки 1-3 лет – рецидивов было 1,3 раза меньше по сравнению с СЛТ (32,1% и 42% соответственно) Также метастазы выявлены в основной группе до 1 года 2 раза больше в группе с СЛТ чем ХЛЛ+РМ (10,7% и 3,6% соответственно).

Таким образом, комбинированное применение цитостатиков и радиомодифицирующего агента позволяет существенно (в 1,5 раза) сократить развитие рецидивов и метастазов рака шейки матки на протяжении 1 лет после начала лечения. Анализ полученных данных показывает наибольшая частота рецидивов отмечается при смешанных (по 12,2% случаев в обеих группах) и эндофитных (24,2% и 9,1% соответственно) формах опухолевого процесса.

Приводим клинический пример развития метастазирования МРШМ на 2-й год после ХЛЛ+РМ (1-группа).

Больная А-ва, 31 год, поступила в отделение гинекологии РОНЦ МЗ РУз с жалобами на кровянистые, водянистые выделения из половых путей, на общую слабость, боли внизу живота и в пояснице.

Из анамнеза считает себя больной в течение 6 месяцев. Месяц назад была проведена электроконизация шейки матки по поводу эрозии шейки матки. После чего у больной кровянистые выделения из влагалища не прекращались.

Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное. По шкале Карновского составляет 80%, по критериям ВОЗ 2 балла.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Осмотр в зеркалах: Шейка матки гипертрофирована, определяется опухоль смешанного характера, с неровными краями, размерами 6x8 см, при контакте кровоточит. Выделения кровянисто-водянистые, в большом количестве.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки нормальных размеров несколько болезненна. Яичники отдельно не пальпируются. Параметральная клетчатка инфильтрирована с одной стороны не до стенок костей таза, с другой до стенок. Объем опухоли – 137 см³.

Консультация проктолога – жалоб не предъявляет. Ректоскопия – на протяжении до 20 см от ануса на слизистой прямой кишки органических изменений признаков и инфильтрации не обнаружено.

Консультация уролога – жалоб не предъявляет. Клинический диагноз: Оси.: Рак шейки матки T_{3a}N₀M₀. Экзо-эндофитная форма. Шеично-параметральный вариант. Состояние после электроконизации. Осложнение: Анемия 2 степени.

УЗИ- печень не увеличена паренхима однородная, почки, селезенка обычных размеров, без патологических изменений. Тело матки размерами 56x52x42 мм, однородной структуры. Полость матки не расширена. Шейки матки размером 59x46 мм, неоднородной структуры, с нечеткими контурами. Яичники не увеличены (Рис.).

Гистологический диагноз: Высокодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак шейки матки (№1004)

Больной начата химиолучевая терапия с локальной радиомодификацией на фоне антибактериальной, общеукрепляющей, иммуностимуляционной терапии.

Больная получила 2 курса химиотерапии: Кселода СД – 168 г. и локальную радиомодификацию метронидазолом в первые 3 сеанса брахитерапии: метронидазол по 50-55 мл.

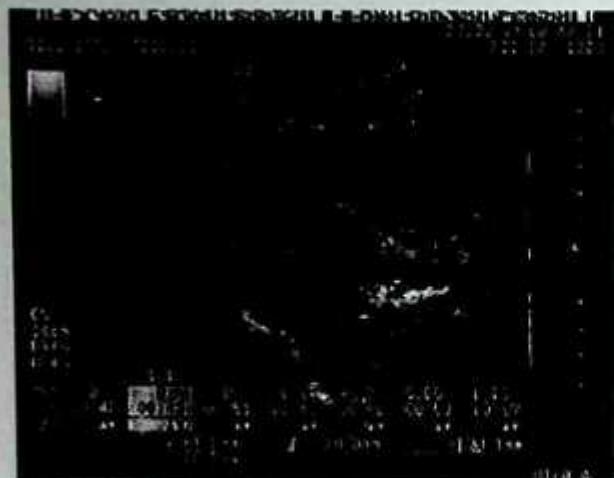


Рис. 72. Эхотомограмма.

Больной А-вой, 31 лет.

Клинический диагноз: Рак шейки матки $T_{3a} N_0 M_0$. Экзо-эндофитная форма. Шеечно-влагалищно- параметральный вариант.

До лечения.



Рис. 73. Эхотомограмма. Больной

А-вой, 31 лет. Клинический
диагноз: Рак шейки матки
 $T_{3a}N_0M_0$. Состояние после
проведённого лечения.

В динамике больная обследована повторно: жалобы на водянистые желтые выделения из половых путей, общую слабость. Общее состояние по шкале Карновского составляет 90% и по критериям ВОЗ 1 балла.

Генитальный статус в середине лечения: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Осмотр в зеркалах: на шейке матки определяются остатки эндо-экзофитной опухоли размерами в пределах $2 \times 1,5$ см, контактной кровоточивости. Стенки влагалища чистые. Выделения водянистые.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка имеет пастозность с обеих сторон. Объем опухоли – 50 см^3 .

УЗИ в динамике – печень, желчный пузырь, почки обычных размеров. Тело матки размерами 54x48x52 мм, однородной структуры. Зона шейки матки 34x28мм структура неоднородная, контуры относительно нечеткие. (Рис). Пахово-подвздошные лимфатические узлы не визуализируются.

Больная закончила полный курс лечения до СОД 82 Гр на точку А и СОД 60 Гр на точку В. В процессе лечения явлений интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта не было. Наблюдали лишь лейкопению легкой степени, которая легко поддавалась коррекции.

У больной к концу отмечен полный регресс опухолевого поражения.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально. **Осмотр в зеркалах:** шейка матки сформирована, чистая, стенки влагалища чистые. Выделений нет. Взяты трехкратные контрольные мазки с шейки матки. Цитологический ответ – в мазке лейкоциты и клетки плоского эпителия с дистрофическими изменениями лучевым патоморфозом (№4699от 24.04.04).

На контролльном осмотре через 8 месяцев после окончания лечения. Общее состояние удовлетворительное. Жалобы не предъявляет.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально. **Осмотр в зеркалах:** шейка матки гиперемирован, чистая, стенки влагалища чистые. Выделений нет. Взят контрольный мазок с плоского эпителия с дистрофическими изменениями лучевым патоморфозом.

Вагинальное и ректальное бimanualное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка без инфильтративных изменений.

Через 14 месяцев на очередном контролльном осмотре общее состояние больной относительно удовлетворительное. Жалобы на водянистые выделения, боли в левой ноге.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально.

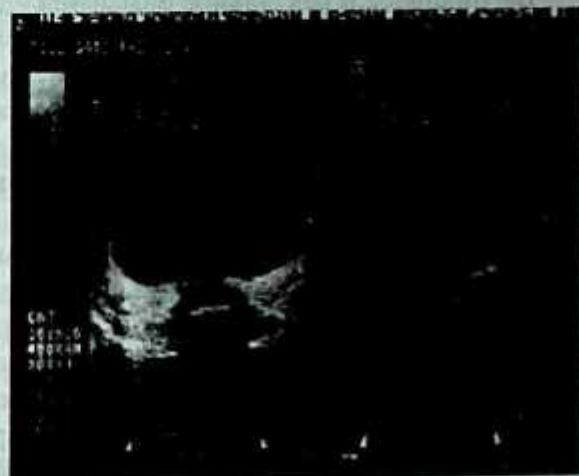


Рис. 74. Эхотомограмма шейки матки больной А-вой, 31 лет. Клинический диагноз: Рак шейки матки Т₃N₀M₀. Экзо-эндофитная форма. Шеечно-параметральный вариант. Состояние в середине лечения (ХЛЛ+РМ).

Осмотр в зеркалах: во влагалище кольпоклезис, выделения гнойные.

Взят контрольный мазок. Цитол.ответ (№ 9665 от 26.08.05)-в мазке лейкоциты, обильные бактерии и клетки плоского эпитея с дистрофическими изменениями, атипические клетки не найдены.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Параметральная клетчатка укорочена.

УЗИ – тело матки 61x40x43мм. В левой паховой области определяется лимфатический узел размером 12x9мм, однородной структуры. Больной рекомендована противовоспалительная терапия и наблюдение. Через месяц на осмотре. Жалобы на общую слабость, боли в левой паховой области и левой ноге.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально.

Осмотр в зеркалах: во влагалище кольпоклезис, стенки влагалища несколько гиперемированы.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки не увеличено, подвижность ограничена. Яичники не пальпируются.

Параметральная клетчатка инфильтрирована. В левой паховой области пальпируется болезненный лимфатический узел размером 2x2см.

У больной выявлен рецидив заболевания и рекомендован паллиативный курс химиотерапии.

Изучение погодовой выживаемости больных после СЛТ и ХЛТ на фоне радиомодификации

Выживаемость больных МРШМ T₃N₀M₀ после противоопухолевого лечения зависела от метода проведенного лечения (табл.).

Таблица 27

Выживаемость больных местнораспространенным раком шейки матки после проведенного лечения

Группа больных и метод лечения	Число больных (Абс., %)	Выживаемость больных, (Абс., %)		
		1-год	2-год	3-год
1.ХЛЛ+РМ	33 (100)	31 (93,9)	23 (69,7)	20 (60,6)
2.СЛТ	33 (100)	30 (90,9)	18 (54,0)	17 (51,5)

Из таблицы видно, что 1-годичная выживаемость в группе больных с СЛТ при сравнении с группой больных, получивших ХЛЛ+РМ, достоверно выше –

93,9 % и 90,9 % соответственно. За год умерло 2 (6,1%) больных из 1-й и 3(9,1%) из второй группы.

Однако, выживаемость больных во все последующие сроки наблюдения оказалась достоверно выше ($P<0,05$) в группе больных с ХЛЛ+РМ. Так, 2-летняя выживаемость больных при СЛТ составила 54%, тогда как при ХЛЛ+РМ – 69,7 %. При этом этот срок наблюдения в I группе умерло 18% больных, что составляет наибольшее число по сравнению с другими сроками наблюдений: во II группе умерло 8 (24%).

3-летняя выживаемость больных при СЛТ составила соответственно 51%, а при ХЛЛ+РМ значительно выше – 60%. В эти сроки в I группе умерло 2 (6,1%) больных, во II группе на 3-й год умерло 2 (6,1%) больных.

Таким образом, только 1-й год после радикального лечения выживаемость больных с СЛТ оказалась достоверно ниже (90,9%, чем в группе больных, получивших ХЛЛ+РМ (93,9%) 2-, 3-годы выживаемость оставалась достоверно выше в группе больных с ХЛЛ+РМ. Наибольшая смертность у больных с СЛТ отмечалась на 1 и 2 год после лечения, а у больных с ХЛ+РМ – на 2 год.

На основании полученных данных можно заключить, что при проведении химиолучевого лечения с локальной радиомодификацией метронидазолом, число умерших больных превалирует к 2 году после окончания лечения, однако, при этом общая смертность за 3 года наблюдения по сравнению с группой больных, получивших СЛТ остается меньшей в 1,5 раза. Численность больных переживших 3-летний рубеж группе с ХЛЛ+РМ на 10% больше, чем в группе с СЛТ, что указывает на высокую выживаемость в I группе больных с РМ.

Резюме. Следует отметить, что по возрастному составу обе исследуемые группы были в общем одинаковыми. Основной контингент находился в возрастном периоде 25-65 лет.

По характеру роста опухоли выявлено, что все три формы роста опухолевого процесса на шейке матки встречалась в идентичном соотношении в обеих группах (30,7% и 33,0% соответственно), эндофитная (33,7% и 28,1% соответственно), и следовательно смешанная форма процесса (35,7 и 35,7%). Шеечно-параметральный вариант распространения наблюдали в соотношении – 61% и 43,78%, влагалищный вариант – 39,2% и 59,4% соответственно.

По степени распространенности и метастазирования большинства больных метастазы отсутствовали (87,8%).

Непосредственные результаты лечения в обоих группах значительно отличались между собой, что основано в различии числа больных с полной регрессией опухоли (96,4% и 78,1%).

Таким образом, комбинированное химиолучевое лечение местнораспространенных форм рака шейки матки с локальной радиомодификацией метронидазолом в первые 3-4 сеанса брахитерапии способствует достижению полной регрессии опухоли в 96,4% наблюдений, что достоверно выше результатов лечения в контроле (78,1%).

Применение разработанной схемы позволяет добиться наиболее альтернативных изменений в опухоли, о чем свидетельствует развитие тяжелых степеней лечебного патоморфоза.

Она также не влияет на качество жизни этих больных, легко выполнима и может быть использована в любом онкологическом стационаре. Кроме того, позволяет сократить в 1,5 раза развитие *рецидивов и метастазов* с 57,6 до 33,3%, на протяжении первых 2-х лет после начала лечения; увеличить 3-летнюю *выживаемость* больных, (60,0% и 51,0% соответственно) по сравнению с чисто СЛТ; снизить общую смертность в 1,5 раза (с 48,5%) до 30,3%.

Полученные данные показывают значительную эффективность.

ХЛЛ+РМ в улучшении результатов лечения больных МРРШМ по сравнению с СЛТ и ХЛЛ.

Представленные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности сочетанного химиолучевого лечения применением радиомодификаторов в комбинированном лечении местнораспространенных форм рака шейки матки.

Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки

В сравнительном аспекте нами изучена эффективность химиолучевого и сочетанно-лучевого методов при местнораспространенном раке шейки матки.

Исследование проведено в двух группах больных, из них во II группе 28 (29,7%) больным проведена традиционная сочетанная лучевая терапия на фоне системной химиотерапии с препаратами цисплатин и 5-ФУ, а в группу сравнения вошли 33 (33,3%) больных получавших только СЛТ по радикальной программе.

Характеристика исследуемых (ХЛЛ и СЛТ) групп больных показало, что наибольшая численность больных наблюдалась в возрастном периоде 25-65 лет.

При анализе данных групп по объему опухоли отмечено, что у большинства больных (57,2% и 54,5% соответственно) объем опухоли был более 120 см³(табл.).

Таблица 28

Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от объема опухолевого поражения

Группы	Количество больных	Объем опухоли до лечения, см ³
2 группа	33	124,3±4,5*
3 группа	28	129±5,9*

Характеристика обоих исследуемых групп больных по характеру роста опухоли и ее распространения показало, что преобладало число больных с эзофитной формой (40,0% и 50,0%) с местным распространением (шеечно-параметральный вариант и соответственно 45,0% и 42,3%, влагалищно-параметральный вариант распространения – 40,0% и 55,0% соответственно).

По степени распространения метастазов у большинства больных исследуемых групп метастазы отсутствовали (89,3% и 96,0% соответственно 96%). Одиночные метастазы в регионарных лимфоузлах ($T_1N_1M_0$) отмечались у (10,7%) больных III группы и у (3,8%) – контрольной группы.

Как уже было отмечено, у большинства обследованных больных определяли плоскоклеточный рак с ороговением и без него, в то время как высокая дифференциация опухолевых клеток встречалась в одинаковом соотношении в основной и контрольной группах (28,5% и 27,3% соответственно) умеренная дифференцированность была свойственна почти половине (47,9% и 51,5% соответственно), а низкая дифференцированные клетки опухоли встречались несколько меньше – в среднем 25 % случаев. Все эти данные указывали на наиболее неблагоприятное течение заболевания и требовали дифференцированного похода к выбору лечения.

Для предупреждения явлений интоксикации организма во время введения химиопрепараторов, таких как тошнота, рвота мы применяли антимиметические препараты (церукал, осетрон) и дезинтоксикационную терапию с водной нагрузкой.

Результаты лечения больных местнораспространенным раком шейки матки после химиолучевой и сочетанной лучевой терапии

Комбинированное лечение местнораспространенного рака шейки матки с системным введением противоопухолевых препаратов по сравнению с традиционно применяемой методикой сочетанной лучевой терапии имело свои особенности как в динамике заболевания, так и в полученных данных.

При сравнительном анализе непосредственных результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки установлено, что они несколько отличаются от тех, которые были получены нами в предыдущих исследованиях.

Так полная регрессия к концу лечения наблюдалась 19 (67,9%) больных, частичная 8 (28,6%) и в 1 (3,5%) случае стабилизация процесса. Несколько отличительную ситуацию мы видим в результатах контрольной группы: полный регресс опухоли имеет место у 25 (78,8%), частичная регрессия 4 (15,2%) и стабилизация процесса составляла 2 (6,0%) случаев.

Специально изучался характер побочных действий, наблюдавшихся при системной химиотерапии в комбинации с лучевой. Оказалось, что при этой схеме лечения имело место преимущественно явления интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, потеря аппетита, ухудшение общего состояния): 1 степень – 31,0%, 2 степень – 25,0% больных. В связи с этим, мы включили вышеуказанные препараты в схему лечения.

Возникающие нарушения со стороны крови в виде умеренной лейкопении (54,0%) и тромбоцитопении корректировались при использовании иммуномодуляторов и аутогемотерапии с иммуностимуляцией.

Таким образом, данное исследование позволяет считать, что включение в схему традиционного лучевого лечения противоопухолевых препаратов значительно улучшает результаты лечения при эндофитной и смешанной типах опухолевого роста.

Для иллюстрации приводим клиническое пример, характеризующее результаты комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки с применением системной химиотерапии.

Больная Б., 45 лет, история болезни № 2913/3850, поступила в отделение радиологии РОНЦ МЗ РУз с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота и в пояснице, общую слабость.

Из анамнеза болеет в течение 8 месяцев, ранее лечение не получала. Гинекологический анамнез: Беременность – 10, Роды – 5, АбORTы – 5. Менструальный цикл нерегулярный.

Объективно: Общее состояние по шкале Карновского 70%, по критериям ВОЗ – 2 балла.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально, по женскому типу.

Осмотр в зеркалах: на шейке матки определяется эндофитная опухоль в виде «кратера», поверхность бугристая, переходит на заднюю 2/3 влагалищной трубки, при контакте кровоточит. Выделения сукровично-кровянистые ихорозного характера, в большом количестве.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки несколько увеличена, болезненна при пальпации, поверхность относительно

гладкая. Придатки не пальпируются. Параметральная клетчатка имеет инфильтрацию слева до стенок тазовых костей, справа не до стенок таза. Признаков инфильтрации в прямую кишку не определяется. Объем опухоли – 169 см³.

УЗД органов малого таза и брюшной полости до лечения: Печень не увеличена, паренхима однородная. Почки, селезенка без патологических изменений. Стенки мочевого пузыря ровные, содержимое однородное. Тело матки размерами 62x38x45мм, структура однородная. Шейка матки размером 55мм, неоднородной структуры, с нервными контурами. Пахово-подвздошные лимфатические узлы не увеличены.

Клинический диагноз: Рак шейки матки Т_{3a} N₀ M₀. Эндофитная форма. Шеечно-влагалищный вариант.

Гистологический диагноз: высокодифференцированный неороговевающий плосколеточный рак (№972)

Консультация проктолога и уролога- патологических изменений не выявлено.

По решению консилиума больная начала сочетанную лучевую терапию по традиционной радикальной программе с системной химиотерапией по схеме: цисплатин СД 50 мг/м² внутривенно раз в неделю с водной нагрузкой и премедикацией.

Динамическое наблюдение в середине лечения: общее состояние больной по шкале Карновского 90%, по критериям ВОЗ 2балла. Жалобы: на общую слабость, водянистые выделения из половых путей, незначительную тошноту и снижение аппетита. Генитальный статус вдинамике:

Наружные половые органы развиты нормально, по женскому типу.

Осмотр в зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, гиперемирована, почти сформирована. Зев щелевидной формы. Стенки влагалища чистые опухоль регрессирована на 60%. Выделения водянистые, желтоватые.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. В параметральной клетчатке справа инфильтрация не докостей таза, сева пастозна. Объем опухоли 68 см³.

УЗД органов малого таза и брюшной полости: печень, почки, селезенка без изменений. Тело матки 42x38x30 мм, структура однородная. Шейка матки тощиной 24 мм, структура уплотнена.

Больная закончила полный курс химиолучевой терапии (ДТГТ-5Гр Брахитерапия-50Гр + цисплатин СД 200 мг/м²). Лечение перенесла относительно удовлетворительно. Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта и показателей крови 2 степени.

Через 3 месяца после лечения на контрольном осмотре больная жалоб не предъявляет.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Осмотр в зеркалах: Шейка матки не определяется из-за кольпоклазиса, стенки влагалища чистые. Выделения водянистые в малом количестве. Цитологический ответ (5679 от 10.03) – в мазке клетки плоского эпителия без изменений, единичные клетки с дистрофическими изменениями.

Вагинальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Имеется пастозность с обеих сторон параэмтральной клетчатки.

УЗД органов малого таза и брюшной полости – тело матки размерами 48x47мм, структура повышенной плотности. Шейки матки толщиной 27 мм, уплотнена. Почки обычных размеров. ЧЛС без деформаций.

Больная в течение 2-х лет наблюдалась у онколога по месту жительства. На 3год после лечения больная на контрольном осмотре жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально.

Осмотр в зеркалах: Шейка матки не определяется из-за кольпоклазиса, стенки влагалища чистые. Выделений нет. Взят контрольный мазок.

Цитологический ответ(№ 1345) – в мазке лейкоциты в малом количестве и клетки плоского эпителия с дистрофическими изменениями.

Вагинальное бимануальное исследование: Тело матки и придатки не увеличены. Имеется пастозность с обеих сторон. Больная жива, находится под наблюдением 3,5 года.

Сочетанное лечение местнораспространенным раком шейки матки сопровождалось также значительным улучшением клинических проявлений заболевания. Установлено, что при использовании системной химиотерапии и облучения обнаруживалось уменьшение объема опухоли 1,5 раза больше по сравнению с только лучевой терапией.

Параллельно с вышеуказанными изменениями мы наблюдали за изменением жалоб пациенток: так у подавляющего большинства больных основной (85,8%) и контрольной групп (77,5%) отмечалась тенденция к уменьшению жалоб, таких как боли внизу живота и в пояснице, кровянисто-гнойные выделения и усиление водянистых выделений.

При анализе результатов проведенного лечения в зависимости от морфологической структуры, мы отметили некую связь. Так, при низкой дифференцировке опухолевой структуры у больных контрольной группы непосредственные результаты в плане регрессии опухоли были намного ниже: в среднем регресс опухоли составлял 38%. Тогда как в основной группе (ХЛЛ) такой четкой зависимости от дифференциации мы не отмечали. Вероятно, под воздействием химиопрепаратов опухоль в проявляет некоторой степени чувствительность, тем самым, может привести к увеличению эффективности лучевой терапии.

Нужно отметить, что низкие показатели резервов кроветворения не только не позволяют вводить цитостатики в максимально эффективных дозах, но и отрицательно влияют на эффективность лечения. Так, наши наблюдения показали, что положительная реакция опухоли на проводимое лечение прямо пропорциональна гематологическим показателям организма больной приводило к снижению чувствительности опухолевых клеток (таблица).

Таблица 29

Зависимость результатов лечения от гемоглобина крови больных местнораспространенным раком шейки матки

Регресс опухоли	Гемоглобин >90	Гемоглобин >80	Гемоглобин 80<
более 50%	11 (39,3%)	4 (14,3%)	-
менее 50%	7 (25,0%)	6 (21,4%)	-

Лучевой патоморфоз, изученный в динамике проведенного лечения показал наиболее выраженные альтернативные изменения в опухолях. Установлено, что II и III степени патоморфоза имеет место в 50% и 39,3% случаев в основной 39% и 22,5% случаев в контрольной группе соответственно.

Результаты исследования показали, что частота и сроки развития рецидивов и метастазов после лечения отличаются в зависимости от метода проведенного лечения (табл.).

Таблица 30

Частота и сроки развития рецидивов и метастазов в II и III группах

Группа больных и метод лечения	Число больных Абс. (%)	Рецидивы			Метастазы			Всего Абс (%)
		до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	до 1 года	до 2 лет	до 3 лет	
1. ХЛЛ	28 (100)	6 (21,4)	4 (14,2)	-	1 (3,6)	2 (7,2)	-	13 (46,4)
2. СЛТ	33 (100)	8 (26,0)	3 (10,7)	2 (6,0)	3 (10,7)	2 (6,0)	1 (3,6)	19 (57,6)

Как видно из таблицы, рецидивы и метастазы больше всех развились после традиционной СЛТ (57,6%) и несколько меньше – после ХЛЛ (46,4%). При этом после СЛТ больше развились рецидивы метастазы – у 13(42,7%) больных, чем метастазы – у 6(20,3%).

После ХЛЛ с системной химиотерапией развитие метастазов уменьшилось до 10,8 % случаев, а рецидивы развились 35,6%.

Приводим клинический пример развития рецидива МРРШМ III стадии в сроки до года после лечения СЛТ (III группа).

Больная К., 65 лет, история болезни № 953/1848, поступила в отделение гинекологии РОНЦ МЗ РУз с жалобами на кровянистые-водянистые выделения из половых путей на фоне 19 летней менопаузы, боли внизу живота и пояснице, общую слабость

Из анамнеза считает себя больной в течение 3-4 месяцев, ранее лечение не получала.

Гинекологический анамнез: Беременность – 8, Роды – 8, Аборт – 0. Менопауза в 46 лет.

Объективно: Общее состояние по шкале Карновского 70%, по критериям ВОЗ-2 балла.

Генитальный статус: наружные половые органы развиты нормально, по женскому типу.

Осмотр в зеркалах: Шейка матки деформирована, определяется эндофитная опухоль, с неровными границами и с переходом на переднюю и боковые своды влагалища. Опухоль покрыта некротическим налетом. Выделения водянистые-сукровичные в большом количестве.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки гипоплазировано, безболезненно при пальпации. Придатки не пальпируются. Параметральная клетчатка инфильтрирована с обеих сторон до стенок тазовых костей. Размеры опухоли – 15x8 см.

УЗД органов малого таза и брюшной полости до лечения: печень не увеличена, паренхима однородная. Левая почка гидронефrotически изменена. Справа обычных размеров. Тело матки размерами 40x30x25 мм. С обеих сторон в парацервикальных и параметральных областях множественные лимфатические узлы 26-38 мм. Шейка матки размером 46 мм, структура неоднородная, контуры неровные.

Клинический диагноз: Рак шейки матки $T_{3b}N_1M_0$. Эндофитная форма. Шеечно-влагалищный вариант. Осложнение: Гидронефроз справа. Анемия I степени.

Гистологический диагноз: умереннодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак. (№ 11000).

Консультация проктолога и уролога – патологических изменений не выявлено.

По решению консилиума больная начала сочетанную лучевую терапию по традиционной радикальной программе.

Динамическое наблюдение в середине лечения: Общее состояние больной по шкале Карновского 90%, по критериям ВОЗ 2балла. Жалобы: на общую слабость, боли внизу живота, повышение температуры тела.

Генитальный статус в динамике: Наружные половые органы развиты нормально, по женскому типу. Осмотр в зеркалах: Шейка матки деформирована, имеются остатки опухоли размером 2x2 см, границы неровные, с некротическим налетом, стенки влагалища гиперемированы. Выделения водянистые, желтоватые.

Вагинальное и ректальное бимануальное исследование: Тело матки несколько увеличено, безболезненно, придатки не определяются. В параметральной клетчатке с обеих сторон имеется инфильтрация не до костей таза.

УЗД в динамике: - печень, левая почка, селезенка без изменений. ЧЛС правой почки гидронефrotически трансформирована. Тело матки 34x28x31мм, структура однородная. В зоне шейки матки неоднородность размером 58x47 ммс мелкими зернистыми включениями. Паховые лимфоузлы не определяются.

Больная закончила лечение по плану. Регресс опухоли в конце лечения достигает 95%. Контрольные мазки №5073 от 05.04 – в мазке клетки плоского эпителия с лучевым патоморфозом.

Через 2 месяца год после лечения 6.07.04. больная госпитализирована по поводу осложнения кишечной непроходимости.

Генитальный статус: Наружные половые органы развиты нормально. Осмотр в зеркалах: шейка матки «кратерообразно» изменена имеется язва глубиной 4x5 см, покрытая некротическим налетом, своды влагалища заняты опухолью, с признаками распада. Рецидив опухоли.

Больной в экстренном порядке произведена лапаротомия, назоэнтеральная интубация. Дренирование. После улучшения состояния больная выписана домой под наблюдение. Больная умерла через 8 месяцев.

Изучение погодовой выживаемости больных после ХЛТ и СЛТ

При анализе выживаемости больных в группах сравнения было отмечено статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов, в схемы, лечения которых входила химиотерапия (табл.).

Таблица 31

Погодовая выживаемость больных МРРШМ зависимости от вида проводимого лечения

Группа больных и метод лечения	Число больных (Абс., %)	Выживаемость больных (Абс., %)		
		1 год	2 год	3 год
1.ХЛЛ	28 (100)	24 (85,7)	19 (67,9)	16 (57,0)
2.СЛТ	33 (100)	30 (90,9)	18 (54,0)	17 (51,5)

Из таблицы видно, что 1-годичная выживаемость в группе больных с СЛТ при сравнении с группой больных, получивших ХЛЛ, достоверно выше – 90,9 % и 85,7% соответственно. За год умерло 4 (14,3%) больных из основной и 3 (9,0%) – из контрольной группы.

Однако, выживаемость больных во все последующие сроки наблюдения оказалась достоверно выше ($P<0,05$) в группе больных с ХЛЛ.

Так, 2-летняя выживаемость больных при СЛТ составила 54%, тогда как при ХЛЛ – 67,9 %. При этом в этот срок наблюдения в основной группе умерло 9(32%) больных, что составляет наибольшее число по сравнению с другими сроками наблюдений: во II группе умерло 15 (45,5%).

3-летняя выживаемость больных при СЛТ составила соответственно 51,5%, а при ХЛЛ значительно выше – 57%. В эти сроки в I группе умерло 3 (10,7%) больных, во II группе на 3-й год умерло 1 (3,0%) больных.

Таким, образом, только 1-й год после радикального лечения выживаемость больных с СЛТ оказалась достоверно выше, чем в группе больных, получивших ХЛЛ (85,7%) 2-, 3-годы выживаемость была достоверно выше в основной группе (67,9 и 57,0%) и (54,0% и 51,5%) Наибольшая смертность у больных с СЛТ отмечалась на 1 и 2 год после лечения, а у больных с ХЛЛ – на 2 год.

Полученные данные позволяют заключить, что проведении химиолучевого лечения в качестве кобинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки приводит к увеличению 3 летней выживаемости больных этой локализации, снизить общую смертность в 1,5 раза по сравнению только с СЛТ (39% и 48,8% соответственно).

Резюме. По возрастному составу, по характеру роста опухоли выявлено, по степени распространенности и метастазирования обе исследуемые группы были идентичны, что позволяет утверждать о сопоставимости этих групп по основным клинико-морфологическим показателям. Основной контингент больных находился в возрастном периоде 25-65 лет. В обеих группах были определены объемы опухоли более 120 см³.

Добавление в схему комбинированного лечения местнораспространенных форм рака шейки матки препаратов платины и 5-ФУ обеспечивает значительную эффективность у большинства пациенток с МРРШМ III стадии; позволяет сократить 1,5 раза (с 46,0% до 57,0%), а в некоторых случаях предупредить развитие рецидивов и метастазов на протяжении 3 лет после начала лечения; увеличить 3-хлетнюю выживаемость больных (57,0% и 51,0% соответственно); снизить общую смертность в 1,4 раза (с 39,0% до 48,8%).

Полученные данные показывают значительную эффективность ХЛЛ в улучшении результатов лечения больных МРРШМ по сравнению с СЛТ.

Анализ выживаемости больных местнораспространенным РШМ после различных методов лечения

Статистический анализ результатов различных методов лечения МРРШМ мы проводили по основному критерию оценки эффекта лечения онкологических больных – выживаемости. Изучение показателя выживаемости имеет важное значение в оценке эффективности новых методов лечения с применением лучевого и химиолучевого лечения.

Прямой метод вычисления показателей выживаемости в виде процента проживших определенный период времени после лечения больных, являющийся основным при изучении эффективности лечения острых заболеваний, недостаточно надежен для злокачественных новообразований. Поэтому в настоящее время, лучшим методом вычисления показателей выживаемости больных с онкологическими заболеваниями является метод построения таблиц дожития. Если ко времени завершения наблюдения все больные умерли, то данные таблицы дожития полностью совпадают с показателями выживаемости, вычисленными прямым методом как отношение выживших больных к общему числу леченных.

Из существующих нескольких модификаций расчета таблиц дожития, мы применили интервальный метод построения таблиц дожития, где наряду с учетом длительности наблюдения за больными, исчезнувших из-под наблюдения, умерших, больных подразделяют на группы в соответствии с принятым для построения таблиц дожития интервалом (в нашем исследовании погодовым). Нами поставлена задача, провести анализ вероятности дожития больных МРРШМ в зависимости от различных методов лечения.

Результаты расчетов показателей выживаемости 1 группы больных МРРШМ показали значительные их отличия по годам наблюдения (таблица).

Таблица 32

Показатели выживаемости больных МРРШМ после ХЛЛ+РМ

Годы наблюдений (x)	Больные					Вероятность в интервалах		Кумулятивная выживаемость (I _x %)
	Состоали под наблюдением в начале года (N _x)	Умерли в интервале x (n _x)	Исчезли из-под наблюдения в интервале x (u _x)	Остались живыми из леченых в интервале x (w _x)	Находились под риском умереть (N _x)	Умереть (q _x)	Выжить(p _x)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	26	2	3	21	14	0,143	0,86	86±8*
2	21	2	-	19	11,5	0,17	0,83	71±10,3*
3	19	1	-	18	10	0,1	0,9	64±9,4*

Как видно из таблицы 18, показатель 1-годичной кумулятивной выживаемости достигал максимума – 86±8% в группе больных после ХЛЛ+РМ, в отличие от группы больных после СЛТ (67,4±7,3).

Показатель 2-хлетней выживаемости после ХЛЛ+РМ составил 71,0±10,3%, что оказалось лучше, чем после СЛТ (34,8±5,7) и ХЛЛ (30,0±6,1). Показатель 3-хлетней выживаемости после ХЛЛ+РМ снижался до 64,0±9,4, примерно так и оставаясь выше чем группе после СЛТ (30,9±5,0%).

Полученные данные показали, что больные после ХЛЛ+РМ имели значительно лучшие показатели 3-х летней выживаемости (64±9,4%), чем больные после СЛТ (30,9±5,0%) и ХЛЛ (30,0±6,1%).

При анализе выживаемости больных в зависимости от формы роста опухоли мы отметили некоторую зависимость: больные с экзофитной формой роста опухоли имели максимальную кумулятивную выживаемость к 1 году – 100%, но этот показатель снижался к 2 году до 77,7%, к 3-хлетнего выживаемости достигли 58,3% больных. Эти показатели несколько отличались от по-

казателей группы больных после СЛТ. Так, при вышеуказанной форме роста опухоли после СЛТ 1 годичная выживаемость 68,4%, далее имела тенденция к снижению 2-х годичная – 50,0%, 3-хгодичная 41,8%. При эндофитных опухолях в группе больных после ХЛЛ+РМ отмечалась в 77,7% 1-3 годы. Тогда как после СЛТ при эндофитной форме опухоли 1 годичная выживаемость достигла 53,6% и снизилась последующие годы до 8%. При смешанных формах роста максимальные показатели выживаемости до 80,0% отмечались к 1 году, и стабильно проявлялись в последующие годы (62,2%).

Таблица 33

**Выживаемость больных МРРШМ после СЛТ и ХЛЛ+РМ
в зависимости от формы роста опухоли**

Группа больных	Форма роста опухоли, %								
	экзофитная			эндофитная			смешанная		
	1 год	2 год	3 год	1 год	2 год	3 год	1 год	2 год	3 год
ХЛЛ+РМ (M±m)	100	77,7±15,4	58,3±17,03	77,7±15,2	77,7±15,2	77,7	80,0	62,2±6,5	62,2±12
СЛТ (M±m)	68,4±10,3	50,2±11	41,8±9,3	53,8±10,5	8,9±2,2	8,97±1,36	100	66,6±18,1%	66,6±18,1

Примечание: Р<0,05.

Анализ показателей выживаемости больных 2 группы СЛТ показал наличие значительных отличий от значений 1 группы

Как показано в таблице 20, больные после СЛТ имели значительно худшие показатели 1 годичной кумулятивной выживаемости – 67,4±7,3%, чем больные в этот срок наблюдения, получившие ХЛЛ+РМ (86,0±8,0%).

В этом случае у этой группы имелась тенденция к плавному снижению показателей выживаемости больных по годам (2-год 34,8±5,7% и 3-год 30,9±5,0%). Таким образом, больные 2 группы после СЛТ имели худшие показатели как 1-годичной так и 2-х и 3-х годичной выживаемости(таблица).

Таблица 34

**Показатели выживаемости больных МРРШМ после проведения
сочетанной лучевой терапии**

Годы наблюдений (x)	Больные				Находились под риском умереть (N _x)	Вероятность в интервалах		Кумулятивная выживаемость (1 _x %)
	Состояли под наблюдением в начале года (N _x)	Умерли в интервале x (n _x)	Исчезли из-под наблюдения в интервале x (u _x)	Остались живыми из леченых в интервале x (w _x)		Умереть (q _x)	Выжить(p _x)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	31	6	-	25	18,5	0,33	0,67	67,4±7,3
2	25	8	-	17	16,5	0,45	0,5	34,8±5,7
3	17	1	-	16	9	0,11	0,88	30,9±5

Расчет показателей выживаемости III группы больных МРРШМ после ХЛЛ показал, стабильность показателей погодам наблюдения по сравнению с контрольной группой больных. Как видно из таблицы, показатель 1-годичной кумулятивной выживаемости больных после ХЛЛ оказался относительно ниже по сравнению с двумя предыдущими группами, но в отличие от группы больных после СЛТ к 2-3 годам наблюдения показатели не снижались ($30,0\pm6,0\%$ и $130,0\pm5,5\%$ соответственно) и равнялись, несмотря на то что эта группа была более с неблагоприятным прогнозом.

Таблица 35

Показатели выживаемости больных МРРШМ после проведения химиолечевого лечения

Годы наблюдений (x)	Больные					Находились под риском умереть (N _x)	Вероятность в интервалах		Кумулятивная выживаемость (I _x %)
	Состояли под наблюдением в начале года (N _x)	Умерли в интервале x (n _x)	Исчезли из-под наблюдения в интервале x (u _x)	Остались живыми из лечившихся в интервале x (w _x)	Умереть (q _x)		Выжить (p _x)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	23	8	-	15	15,5	0,51	0,5	50±6,1	
2	15	4	-	11	9,5	0,42	0,6	30±6,1	
3	11	0	-	11	5,5	0	1	30±5,5	

Несмотря на то, что эта группа больных состояла из больных более неблагоприятным прогнозом заболевания, чем СЛТ, 1 годичная выживаемость равнялась 50%. В последующие сроки наблюдения показатель 2-хлетней выживаемости снизился до $30,0 \pm 6,1\%$, 3-хлетней – до $30,0 \pm 5,5\%$. Эти данные указывают на очень низкую вероятность 4- и 5-летнего выживания больных этой категории.

Анализ выживаемости больных в зависимости от формы роста опухоли показал, что несмотря на максимальную выживаемость в 1 год наблюдения (100%) при смешанной форме роста, у больных этой категории к 2- и 3-му году идет снижение этих показателей до $27,3 \pm 5,2\%$ (таблица).

Таблица 36

Выживаемость больных МРРШМ после проведения СЛТ и ХЛЛ в зависимости от формы роста опухоли

Группа больных	Форма роста опухоли, %								
	экзофитная			эндофитная			смешанная		
	1 год	2 год	3 год	1 год	2 год	3 год	1 год	2 год	3 год
ХЛЛ (M±m)	50	50± 10,2	50	41,2± 6,9	41,2± 6,9	42	100	27,3± 5,2	27,3± 5,2
СЛТ (M±m)	68,4± 10,3	50,2± 11	41,8± 9,27	53,8± 10,5	8,9± 2,2	8,97± 1,4	100	66,6± 18,1	66,6± 18,1

Примечание: Р<0,05.

Это в 2,5 раза ниже, чем после СЛТ (66,6±18,1%). При экзофитной форме роста хотя в 1- годичная выживаемость достигает всего 50% при ХЛЛ и 68,4±10,3% после СЛТ, при ухудшении показателей 2-х и 3-х годичной выживаемости после СЛТ (50,17±11% и 41,8±9,27% соответственно) больных после ХЛЛ наблюдается стабилизация (50%). Те же показатели мы видим при эндофитной форме роста. Хотя выживаемость по годам при этой форме не очень высокая (41,2±6,9%) и стабильная, то по сравнению с группой больных после СЛТ (8,97±2,2% и 8,9±1,4%), мы видим относительно лучшие показатели.

При сравнении вероятности 3-хлетней выживаемости больных после примененных новых схем лечения с данными больных других групп получены статистически достоверные различия (Р<0,05). Как видно из таблицы 22, вероятность 3-хлетней выживаемости в группе больных с ХЛЛ+РМ была достоверно выше (64,0±9,4%), чем в группе с чисто СЛТ (30,0±5,5%) и ХЛЛ (30,9±5%), что указывает на высокую эффективность предлагаемого метода (таблица).

Таблица 37

Показатели 3-летней кумулятивной выживаемости больных МРРШМ в зависимости от методов лечения

Группа больных и методов лечения	Число больных, Абс (%)	Кумулятивная выживаемость M±m, %
		3-летняя
I.ХЛЛ+РМ (1-группа)	33 (100)	64±9,4*

2. ХЛЛ (2-группа)	28 (100)	$30,9 \pm 5^*$
3.СЛТ (3-группа)	33 (100)	$30 \pm 5,5^*$

Примечание: * $P < 0,05$.

Резюме. Вероятность 1- годичной, 2-х, 3-хлетней выживаемости больных МРРШМ, леченных по радикальной программе проведением СЛТ(ДТГТ+Брахитерапия) составили соответственно – $67,4 \pm 7,3\%$, $34,8 \pm 5,7\%$, $30,9 \pm 5\%$; ХЛЛ+РМ – соответственно $86,0 \pm 8,0\%$, $71,0 \pm 10,3\%$, $71 \pm 10,3\%$; ХЛЛ – соответственно $50 \pm 6,1\%$, $30 \pm 6,1\%$, $30 \pm 5,5\%$.

Отмечалась некоторая зависимость выживаемости от формы роста опухоли во 2- и 3-й группах. Так, экзофитной форме вероятность 1-годичной, 2-х и 3-хлетней выживаемости в группе больных после СЛТ составили соответственно – $68,4 \pm 10,3\%$, $50,2 \pm 11\%$ и $41,8 \pm 9,3\%$. Наиболее неблагоприятный прогноз имела эндофитная форма показатели которого снижались очень резко, соответственно – $53,8 \pm 10,5\%$, $8,9 \pm 2,2\%$, $8,9 \pm 1,4\%$. И относительно благоприятное течение наблюдалось при в этой группе при смешанных опухолях соответственно – 100%, $66,6 \pm 18,1\%$, $66,6 \pm 18,1\%$ ($P < 0,05$).

Несколько иную корреляцию показателей выживаемости мы наблюдали в группе больных с ХЛЛ. В этой группе больных, хотя в 1-годичная выживаемость была максимальной -100% при смешанных опухолях, то ко 2-му и 3-им годам отмечалась резкое снижение этого показателя до $27,3 \pm 5,2\%$. Результаты выживаемости при эндофитной и экзофитной форме роста опухоли существенно не отличались по годам и составили соответственно 1-, 2- и 3- годы – 50% и 42%.

Нужно отметить, что у больных после ХЛЛ+РМ хотя показатели выживаемости в 1 году максимально (соответственно 100%, 77,7% и 62%) оказалась при экзофитной форме роста опухоли, то последующие в этих показателях резко выраженной разницы мы не отмечали: $77,7 \pm 15,2\%$, $77,7 \pm 15,2\%$, $62,2 \pm 16,0$. Все это указывает на высокую эффективность предлагаемой нами схемы химиолучевой терапии.

Выводы:

1) Химиолучевая терапия с использованием Кселоды и локальной радиомодификации метронидазолом по сравнению с традиционной сочетанной лучевой терапией и химиолучевой терапией с системным введением цитостатиков Цисплатина и 5-ФУ наиболее эффективна как в плане регресса и уменьшения объема опухоли. Так, уменьшение объема опухоли к середине лечения при использовании химиолучевой терапии с локальной радиомо-

дификацией в 2,4 и 1,5 раза больше чем при СЛТ соответственно. При этом полный регресс опухоли I в группе с ХЛЛ+РМ наблюдался в соответственно в 96,4% (32) против 78,1% (26).

2) Применение наиболее оптимальных схем цитостатической терапии в сочетании с лучевой терапией у больных раком шейки матки на фоне радиомодификации привело к снижению рецидивирования и метастазирования. Наиболее часто рецидивы и метастазы развивались после СЛТ – у 19 (57,6%), чем после ХЛЛ-РМ – у 11 (33,3%) и после ХЛЛ – у 13 (46,4%) больных.

3) С помощью клинических, а также морфологических методов исследования выявлено улучшение состояния пациенток в динамике, не отмечалось также нарастания явлений иммунодепрессии, свойственной при лечении этой категории больных, уменьшение объема и регрессия опухоли, увеличение частоты тяжелых степеней лучевого патоморфоза опухолевых клеток при использовании предлагаемой нами схемы по сравнению с СЛТ.

4) Изучение показателей выживаемости больных показало: вероятность 1- годичной, 2-х и 3-хлетней выживаемости больных МРРШМ, леченных по радикальной программе с проведением СЛТ (ДТГТ+брехитерапия) составила соответственно – 67,4±7,3%, 34,8±5,7%, 30,9±5,0%; с ХЛЛ-РМ – соответственно 86,0±8,0%, 71,0±10,3%, 71,0±10,3%; с ХЛЛ – соответственно 50,0±6,1%, 30,0±6,1%, 30,0±5,5%.

5) Проведенный сравнительный анализ эффективности различных видов комбинированной терапии МРРШМ показал преимущества нашей методики над СЛТ. Так, использование химиорадиосенсибилизации независимо от формы роста, гистологической дифференцировки и объема опухоли имеет наибольшую эффективность по сравнению с СЛТ, улучшая непосредственные и ближайшие результаты, а также позволяет использовать данные схемы при различных формах местнораспространенного рака шейки матки.

Глава 10. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РШМ

Рецидивы после лечения рака шейки матки

В результате недостаточно эффективного хирургического и/или лучевого воздействий на первичную опухоль у 10–40% пролеченных больных возникают местные рецидивы, а у 35% – отдаленные метастазы. По частоте отдаленного метастазирования у больных РШМ первое место занимают метастазы в парааортальные лимфатические узлы (31,2%), второе – легкие (16,1%), третье – кости (12,9%).

В связи с неуклонным ростом показателей запущенности рака шейки матки и, как следствие, возникновением рецидивов и метастазов, изучаются возможности широкого внедрения системной химиотерапии (платиносодержащие схемы) в программы комбинированного и сочетанного лучевого лечения первичного и метастатического рака шейки матки. Уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии не только приводит к увеличению эффективности лучевой терапии, но и обеспечивает избирательную возможность хирургического лечения локализованных рецидивов и метастазов РШМ для увеличения продолжительности и качества жизни.

Несмотря на то, что в настоящее время проводится совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов, отдаленные результаты лечения РШМ практически мало изменились [Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л., Антонова И. Б., 2007]. От 30% до 45% больных погибают в течение первых лет от прогрессирования и метастазирования основного заболевания [Мкртчян Л. С., 2001; Бохман Я. В., 2002].

По последним опубликованным данным в отечественной и зарубежной литературе 5-летняя выживаемость у больных РШМ составляет 65% и варьирует от 15 до 80%, в зависимости от распространения опухолевого процесса [Вишневская Е. Е., 2002; Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002; Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., 2004; Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2008]. При этом пятилетняя выживаемость при II В стадии составляет 48–63%, при III А – 35–44%, при III В – 12–31,5% [Киселева М. В., Крикунова Л. И., 2000; Урманчева А. Ф., Мерабишвили В. М., 2001; Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., 2003].

По данным отделения гинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РШМ IV1 стадии по-

сле комбинированного лечения составляет 94,8% и 93,6% соответственно, IB2 стадии – 86,2% и 85,7% соответственно. 5-летняя выживаемость больных РШМ IB стадии достоверно ниже при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов таза, опухоловой инфильтрации параметральной клетчатки, глубокой инвазии опухоли. Проведение предоперационной лучевой терапии достоверно улучшает отдаленные результаты лечения больных РШМ IB стадии с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов таза и размерами опухоли более 4 см. [Кузнецов В.В. и др., 2000].

По данным мировой литературы отдаленные результаты комбинированного лечения РШМ IB стадии варьируют от 92 до 70,2%, II стадии – от 80 до 52,9%. Необходимо отметить, что ряд авторов не находят достоверных отличий 5-летней выживаемости больных IB-IIA стадий РШМ, перенесших только хирургическое или комбинированное лечение.

Наиболее частой причиной смерти больных распространенным РШМ является прогрессирование процесса в области малого таза, развитие почечной недостаточности за счет обструкции и сдавления мочеточников, примерно у 4,4% больных распространенным РШМ определяются метастазы в легких, селезенке, мозге.

Основным способом лечения местнораспространенных процессов рака шейки матки по-прежнему является сочетанная лучевая терапия, находящаяся в процессе постоянного совершенствования. Все направления развития обусловлены неудовлетворенностью ее отдаленными результатами. Имеющийся на сегодняшний день арсенал средств и вариантов методик лучевого лечения не гарантируют женщин от развития рецидивов и метастазов этого заболевания. Проблемы отдаленной выживаемости больных и процессов рецидивирования злокачественных новообразований тесно взаимосвязаны.

В исследованиях Мансуровой Г.Б., Каххарова Ж.Н. было показано, что наиболее точными прогностическими факторами рецидивирования, отражающими потенцию злокачественного роста и влияющие на биологическое поведение клеток в самой опухоли, являются морфологические формы опухолей, рост опухоли, ее распространенность и ее объем. Исследование основано на обследование и лечение 160 больных с РШМ, госпитализированных в отделение радиологии РОНЦ в период с 2002 по 2008 годы. Прогностическое значение риска развития заболевания позволяет критически оценить медицинскую информацию для принятия рациональных клинических решений. При плоскоклеточном неороговевающим раке, экзофитном росте, распространение его на верхнюю треть влагалища и объеме опухоли до 50 см^3 , прогноз – низкий риск рецидивирования. При плоскоклеточном ороговевающем раке шейки матки, смешанном росте опухоли, распространении на тело мат-

ки или метастатическом поражении парааортальных лимфоузлов и объеме опухоли от 51 см³ до 100 см³ риск рецидивирования – умеренный. Высокий риск рецидивирования характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки или adenокарциномой с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным и объемом выше 101 см³ [Мансурова Г.Б., 2010; Каххаров Ж.Н. и др., 2012].

По данным Международной Федерации акушеров и гинекологов более 25% женщин умирают от прогрессирования заболевания на первом году после лечения, что обусловлено первичной неизлеченностью опухоли, или в результате возникновения регионарных и удаленных метастазов [Гильзутдинова З.Ш., Михайлова М.К., 2000; Martinez-Monge R. et al, 1994]. На основе ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у 240 из 915 больных раком шейки матки Т.Ф. Девятченко и соавт. (1995) показали, что рецидивы заболевания в 36,2% случаев локализовались в параметральной и околоматочной клетчатке, у 23% больных – в области первичной опухоли, переход на тело матки отмечался у 11%, удаленное органное метастазирование наблюдалось в 21,4% случаях и, соответственно, в а регионарные лимфоузлы – в 8,7%.

Несмотря на безусловный прогресс в диагностике и лечении рака шейки матки – одной из наиболее распространенных опухолей у женщин в России, частота рецидивов и метастазов после специального лечения остается на уровне 40-52%. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена частота рецидивов рака шейки матки после традиционной сочетанной лучевой терапии достигает 6,7%; удаленных метастазов – 5,8% и их сочетания – 3,3 % (при общей частоте неудач – 15,8%) [Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

При раке шейки матки наиболее часто в опухолевый процесс вовлекается влагалище, параметральная клетчатка, лимфатические узлы таза, значительно реже – тело матки и лимфатические узлы парааортальной и надключично-подключичной групп.

В отсутствии специального лечения в области первичной опухоли наблюдается поражение полостных органов – прямой кишки и мочевого пузыря. Поражение же собственно влагалища может происходить путем метастазирования по лимфатическим сосудам, а также – развития ретроградных метастазов и раковых эмболов в венах, имплантационных метастазов в местах соприкосновения шейки матки со стенками влагалища. О частоте поражения влагалища при раке шейки матки говорят нередко обнаруживаемые рецидивы рака во влагалище после хирургического и лучевого лечения [Козаченко В.П., 2000]. Поражение параметральной клетчатки при раке шейки матки наблюдается рано и происходит чаще всего путем непосредственного распространения опухоли.

При первичном лечении рака шейки матки чередование дистанционного и внутривенного компонентов является обязательным условием, т.к. за время лечения только первичной опухоли внутривенным методом, может наблюдаться значительный рост метастазов и, наоборот, при воздействии только на параметрии дистанционным методом, возможен активный рост первичной опухоли, что является, еще одной важной причиной рецидивирования и метастазирования рака шейки матки [Козаченко В.П., 2000, 2005].

По данным О.Б Дубовицкой, средний исходный уровень маркера БСС у больных раком шейки матки III стадии, находящихся в ремиссии более двух лет, составил 6,6 нг/мл, а в случае возникновения рецидива – 13,9 нг/мл. При уровне БСС более 20 нг/мл вероятность возникновения рецидива в течение первых двух лет после окончания первичного лечения (вне зависимости от его вида) оказалась близкой к 100%. Наиболее высокие концентрации БСС встречаются чаще в случае смешанного рецидива -56,2 нг/мл, а наиболее низкие – 7,1 нг/мл, в случае возникновения локорегионарного рецидива [Дубовецкая О.Б., 2005].

По мнению многих авторов, прогноз при рецидивах после хирургического и особенно после лучевого лечения – неблагоприятный [Бохман Я.В. и др., 1997].

При рецидиве рака шейки матки после хирургического лечения в культе влагалища или нижней трети влагалища сохраняется возможность проведения сочетанной лучевой терапии (дистанционной – на параметральную клетчатку и лимфатические узлы таза и внутривенной – непосредственно на «рецидивную опухоль»). Рецидивы после радикальной сочетанной лучевой терапии чаще проявляются в виде параметральных инфильтратов или метастазов в лимфатические узлы таза. В этих случаях применяется тормозное излучение высокой энергии фигурными пучками с направленным модулированием интенсивности и коллимацией пучка или дистанционная гамма – терапия в статическом режиме с решетчатыми диафрагмами или подвижным методом очаговой дозой 30-40 Гр по резерву толерантности [Лучевая терапия рецидивов рака шейки матки: методические рекомендации НИИ им. Н.Н. Петрова, 1978].

Сроки появления рецидивов и метастазов и их частота существенно не зависят от возраста больных – показатели возникновения рецидивов в различных возрастных группах (до 30 лет, от 30 до 45 лет, от 45 до 60 лет, и старше 60 лет), были практически одинаковыми. Решающее значение в развитии рецидивов и метастазов имели стадия заболевания и морфологическое строение опухоли [Лучевая терапия рецидивов рака шейки матки: методические рекомендации НИИ им. Н.Н. Петрова, 1978]. У больных плоскоклеточ-

ным раком шейки матки, частота рецидивов достигала 20,6%; железистым с умеренной дифференцировкой и железисто-плоскоклеточным – 52, 5%, с низко дифференцированным раком – 95, 2%; т.е. возрастала в 4,6 раза по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим раком шейки матки. Рецидивы заболевания в период от 6 до 12 мес. после специального лечения диагностируют у 40, 4% больных; 12-24 мес. – у 16,7 %. Таким образом, в сроки до 2-х лет рецидивы заболевания развиваются у 57,1% больных, от 2-5 лет – у 22, 1% и после 5 лет – у 20, 8% больных [Важенин А.В. и др., 2001; Жаринов Г.М., 1993].

По данным MorrisM. и соавт. [MorrisM. et al., 1999] среди 388 больных раком шейки матки II-IV ст. безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 67 и 40%.

Сочетание химиотерапии с лучевой терапией улучшает результаты лечения, уменьшает объем опухолевого процесса для рациональной подготовки к лучевому лечению; уменьшает диссеминацию и снижает потенциальные возможности метастазирования опухоли в локо-региональные лимфатические узлы и появление удаленных метастазов. Однако, несмотря на эволюционное развитие методов лечения и общее улучшение результатов, рецидивы рака шейки матки встречаются достаточно часто -32-45% случаев (местные рецидивы в области шейки матки и влагалища- 3,4-12,8%; рецидивы в параметральной клетчатке – 5,3%; удаленные метастазы в лимфатических узлах и др. органах – 7,4%) – [Лебедев А.И. и др., 1995]. В алгоритме диагностического исследования при подозрении на рецидив и метастазы рака шейки матки, наряду с клинико-диагностическим исследованием, у 41 больной использован опухолевый маркер SCC (squamouscellcarcinoma antigen).

В группах лучевой терапии (ЛТ) и химиолучевого лечения (ХЛЛ) 5-летняя общая выживаемость составила соответственно 58 и 73%. Частота развития удаленных метастазов в группе ХЛЛ была значительно меньше – 13% по сравнению с 33% в группе ЛТ, что привело к снижению риска смерти больных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ.

Проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, но лучевые повреждения тканей и органов малого таза лимитируют возможности увеличения результативных очаговых доз [Жаринов Г.М., 1993].

Таким образом, будущее в лечении рецидивов и метастазов рака шейки матки, а также опухолей большого объема, связывают с химиолучевым лечением [Бойко А.В. и др., 1995; Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

Совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков существенно снижает частоту местных рецидивов, что позволяет сделать вывод о возмож-

ности влияния химиотерапии на первичную опухоль [Горбунова В.В. и др., 1995, 2005; Горбунова В.В., 1996, 2000]. Регрессия первичной опухоли рака шейки матки, является важным фактором в прогнозировании общего исхода лечения, а также метастатического поражения лимфатических узлов и др. органов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не достигнувших полной регрессии первичной опухоли после химиотерапии [Золотков А.Г. и др., 2005]. Ответ первичной опухоли на химиотерапию может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением в процесс параметральной клетчатки [Ашрафян Л.А., Е.Г.Новикова, 2001; Ашрафян Л.А. и др., 2006; Крикунова Л.И., 2006; Крикунова Л.И. и др., 1997].

При проведении неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением, по сравнению с группой больных, получивших лучевое лечение с последующей адьювантной химиотерапией было отмечено, что меньшее число метастазов в лимфатических узлах и опухолевых эмболов в сосудах имелось в группе больных, подвергавшихся неоадьювантной химиотерапии [Кузнецов В.В. и др., 2004, 2005]. В работе Демидовой Л.В. и Бойко А.В. показано, что при традиционной сочетанной лучевой терапии полная регрессия опухоли была достигнута у 41,6% больных, при укрупнении разовых фракций -у 74,1% и химиолучевом лечении – у 62,4% [Демидова Л.В. и др., 1997; Демидова Л.В., 2006].

Zanetta и соавторы использовали для терапии диссеминированного или рецидивного РШМ комбинацию TIP (таксол 175мг/м², 1 день, ifosfamid 5г/м², 2 день и цисплатин 50мг/м² во 2 день). Из 40 больных у 14 (35%) отмечен полный эффект, у 15 (37%) -частичный и в 5 (12%) случаев – стабилизация. Эффект наблюдали в 79% случаев у больных, не подвергавшихся ранее облучению, и в 62% случаев у больных, получавших ранее лучевую терапию. Средняя выживаемость составила для больных с полным эффектом 13мес., с частичным- 11 мес., со стабилизацией – 6 мес. [ZanettaG. et al., 1999, 2000]. Перспективным представляется и использование сочетания цисплатина с гемцитабином. По данным MabfoufH., Lorvidbaya и соавторов, комбинация цисплатина 70мг/м² 1 раз в неделю и гемцитабина 1250мг/м² в 1 и 8 дни цикла обеспечили общий ответ у 69% из 16 больных, получавших ранее лучевую терапию [Lorvidbaya et al., 2000; MabfoufH., BouzidK., 2001].

В исследовании BurnettA. 19 пациенток с рецидивами и метастазами рака шейки матки после лучевого и химио-лучевого лечения, получали гемцитабин 1250мг/м² в 1,8 дня цикла, каждые 3 недели, всего 5 циклов, в сочетании с цисплатином 50мг/м² в 1 день после гемцитабина. Общий ответ составил 41%, зафиксирована 1 (5,2%) полная, 6 (31,6%) – частичных регрес-

сий, у 4 пациенток – стабилизация. Медианавыживаемость составила 12 мес. [BennettA.F. et.al., 2000].

Кроме того, имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о радиосенсибилизирующем действии гемцитабина в концентрациях ниже цитотоксических, высокий уровень симптоматического эффекта у больных рецидивами и метастазами рака шейки матки, осложненными вагинальными кровотечениями (92%), болевым синдромом (79%), дизурическими явлениями (90%), позволяют признать гемцитабин одним из наиболее перспективных цитостатиков для повторной терапии РШМ [McCormackM., ThomasH., 2000].

Интерес вызывают и данные об эффективности сочетания цисплатина с винорельбином при лечении рецидивов и метастазов РШМ. Так, в исследовании Goedbals с соавторами цисплатин 100мг/м² в 1 день в комбинации с винорельбином 30мг/м² в 1,8 дни), в среднем 4 цикла каждые 4 недели, вызвал объективное улучшение у 52,7% больных [Goedbalsetal., 1999]. MorrisM. с соавторами опубликовали результаты II фазы исследования GOG с применением цисплатина и винорельбина в лечении РШМ. В исследование было включено 73 больных, результат оценен у 67 (92%). Использовали сочетание цисплатина 75мг/м² каждые 4 недели с винорельбином 30мг/м² еженедельно. Общий ответ составил 30,2%, из них 5 (7,5%) полных и 15 (22,7%) частичных ответов. Общее время до возобновления заболевания составило 5,5 месяцев [MorrisM.et.al., 1999, 2004].

В исследовании LongH.J. с соавторами представлены первые данные III фазы рандомизированного исследования, продемонстрировавшего преимущества схем химиотерапии с топотеканом над монотерапией цисплатином у больных рецидивным раком шейки матки. Отобранные в исследование пациенты получали лечение по схемам C, CT и MVAC. В группе C больные получали только цисплатин 50мг/м² каждые 3 недели, в группе CT – цисплатин в той же дозе в день 1 плюс топотекан 0,75мг/м² с 1 по 3 дни каждые 3 недели, группа MVAC получала метотрексат 30мг/м² 1,15,22 дни, винblastин 3мг/м² 2,15, 22 дни, доксорубицин 30мг/м² 2 день и цисплатин 70мг/м² 2 день каждые 4 недели. Оценивалась общая выживаемость, уровень ответа и время до возобновления заболевания, качество жизни. MVAC – группа исследования была закрыта после 4 смертей, связанных с проводимым лечением, из 63 пациенток, входивших в группу. Остальные 294 пациентки лечились в группах C и CT, 146 и 147 больных в группах соответственно. У пациенток в группе с топотеканом получены достоверно лучшие результаты: общая выживаемость составила в среднем в группе CT 9,4 мес. против 6,5 мес. в группе C ($P=0,017$, безрецидивная – 4,6 до 2,9 мес. ($P=0,014$), общий ответ 27% до 13% [LongH.J.et.al., 2005].

В тоже время ряд исследователей, сопоставляя эффективность специального и симптоматического лечения, высказываются в пользу последнего как обеспечивающего удовлетворительное качество жизни пациенток при отсутствии существенного выигрыша в общей продолжительности жизни и времени до возобновления заболевания в случае использования цитостатиков [RoseP.G. et al., 1999; RoseP.G., 2003].

С сочетанием системной химиотерапии и облучения связывают увеличение непосредственного объективного эффекта и улучшение качества жизни но, в большинстве случаев, радикально улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости у больных с рецидивами и распространенными формами рака шейки матки не удается [Демидова Л.В., 2006; Денисов Л.Е. и др., 2000].

Таким образом, сочетание традиционной лучевой терапии с полихимиотерапией, расширение границ «операбельности», благодаря использованию цитостатиков, приводят к определенному улучшению результатов лечения, но заметно не сокращает частоту рецидивов и метастазов опухоли.

Факторы прогноза

Клиническая практика показывает, что у разных пациентов злокачественные опухоли одного морфологического типа, размера и локализации не одинаково реагируют на лучевую терапию, что проявляется разной степенью их регрессии – от полного излечения до прогрессирования во время лечения. Очевидно, это зависит от индивидуальной радиочувствительности. В последние годы выявление факторов прогноза неуклонно интегрируется в диагностический процесс, и характеристика опухоли становится неотъемлемой частью клинического диагноза. Среди используемых в настоящее время факторов прогноза РШМ наибольшее значение имеют степень распространения опухолевого процесса, поражение регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, а также сопутствующие изменения периферической крови в сочетании с нарушениями функции органов мочевыделительной системы, возраст, продолжительность курса лечения [Бохман Я.В., 1089; Косенко И.А. и др., 1999; Chen R.J., 1999, 2003; ; Nag S. Et al., 2000; Kubicky C.D. et al., 2008]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако часто не дает возможности предсказать течение заболевания с необходимой точностью.

Известно, что РШМ в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение [Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Клиническая онкогинекология/ Под ред. В.П. Козаченко – М.,

2005]. Появление метастазов в лимфатических узлах при РШМ прогностически неблагоприятно. У значительной части больных при первичном обращении выявляются метастазы в регионарные лимфатические узлы. Частота таких метастазов при РШМ IБ стадии составляет 15-18%, II стадии - 25-30%, III стадии - 50-60% [Морхов К.Ю. и др., 2005], частота метастазирования в тазовые лимфоузлы при РШМ IIБ стадии варьирует от 35 до 45,8%, в паравертебральные лимфоузлы - от 4,5 до 7,2% [SakuragiN. et al., 1999; SugiyamaT. et al., 1998].

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ. Так, если 5-летняя выживаемость оперированных больных РШМ IБ - IIБ стадий без метастазов в лимфоузлы составляет 83-93%, то с метастазами в лимфоузлы она снижается до 57-59%, при поражении 4 и более лимфоузлов - до 24-38,5% соответственно [InoueT., MoritaK., 1990; KawagoeT. et al., 1999]. При наличии метастазов в лимфоузлах основным неблагоприятным прогностическим фактором является их двустороннее поражение [KodamaJ. et al., 2006].

Другим важным прогностическим фактором является размер опухоли [Benedetti-PaniciP. et al., 2002; KawagoeT. et al., 1999; TrattnerM. et al., 2001; WinterR. et al., 2002]. Большой размер опухоли (>4 см) коррелирует с более частыми метастазами в лимфатических узлах и значительным снижением выживаемости, чем объясняется худшая выживаемость при стадии IБ2, чем при стадии IIА [TrattnerM. et al., 2001]. 5-летняя выживаемость при размере опухоли не более 3 см³ составляет 96%, более 3 см³ - 63%. При adenокарциноме выживаемость почти на 20% ниже, чем при плоскоклеточном раке [KawagoeT. et al., 1999; KodamaJ. et al., 2006]. Отмечено, что вовлечение параметрия при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость пациенток [KodamaJ. et al., 2006; WinterR. et al., 2002].

Выживаемость больных после хирургического лечения рака шейки матки зависит от ряда факторов:

1. Наличие метастазов в лимфатических узлах.
2. Размер опухоли.
3. Наличие опухолевого инфильтрата в параметрии.
4. Глубина инвазии.
5. Наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях.

Метастазы в лимфатических узлах. Наибольшее влияние на выживаемость больных РШМ оказывает состояние лимфатических узлов. 5-летняя выживаемость в отсутствии метастазов в лимфатических узлах составляет 85-90%. При наличии метастазов, в зависимости от их числа, локализации

и размеров, колеблется от 20 до 74%. Остальные данные о прогностическом значении метастазов в лимфатических узлах при РШМ:

1. При поражении наружных или внутренних подвздошных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 65%, при поражении общих подвздошных снижается до 25%.
2. Двустороннее поражение тазовых лимфатических узлов характеризуется более неблагоприятным прогнозом, чем одностороннее: 5-летняя выживаемость составляет 22-40% и 59-70%, соответственно.
3. При поражении 1-3 лимфатических узлов прогрессирование наступает у 30-50% больных, 4 и более лимфатических узлов – у 68%.
4. При наличии опухолевых эмболов в лимфатических узлах 5-летняя выживаемость составляет 82,5%, микрометастазов – 62,1%, макрометастазов – 54%.

Размер опухоли. Это независимый прогностический фактор при РШМ. 5-летняя выживаемость при опухолях менее 2 см составляет 90%, 2-4 см – 60%, более 4 см – 40%. Онкогинекологической исследовательской группой проведено крупное проспективное исследование, в котором приняли участие 645 больных. Показано, что 3-летняя безрецидивная выживаемость при опухолях до 3 см составляет 88,1%, при опухолях более 3 см – 67,6%

Опухолевая инфильтрация параметрия. При наличии опухолевых инфильтратов в параметрии 5-летняя выживаемость при РШМ составляет 69%, в отсутствии инфильтратов – 95%. При сочетании опухолевой инфильтрации параметрия с метастазами в тазовых лимфатических узлах 5-летняя выживаемость снижается до 39-42%.

Глубина инвазии. При глубине инвазии менее 1 см 5-летняя выживаемость больных раком шейки матки составляет 90%, при более глубокой инвазии она снижается до 63-78%.

Опухолевые эмболы в лимфатических щелях. Мнения о прогностическом значении опухолевых эмболов в лимфатических щелях при раке шейки матки противоречивы. Некоторые авторы указывают, что при наличии опухолевых эмболов 5-летняя выживаемость снижается с 90% до 70-50%. Однако при стандартизации по другим факторам риска влияние опухолевых эмболов в лимфатических щелях на выживаемость исчезает. Возможно, опухолевые эмболы не являются независимым прогностическим фактором, а лишь свидетельствуют о высоком риске метастазов в лимфатических узлах.

Изучение уровня SCC. Маркером выбора при раке шейки матки является SCC. SCC может быть использован в дополнение к прогностическим факторам, принятым при отборе пациенток для различных протоколов или чтобы идентифицировать лиц с умеренным риском для назначения адьювантной

терапии. Повышенные сывороточные уровни SCC на момент диагноза в клинической стадии IБ или ПА РШМ связаны с 3-кратно более высоким риском рецидива, вне зависимости от диаметра опухоли, градации или наличия метастазов в л/узлах.

Мониторинг. Регулярное определение SCC каждые 3 месяца способствует выявлению рецидива в преклинической фазе – за 2-6 месяцев до появления симптомов. Это может иметь значение при отборе пациенток для лучевого или оперативного лечения. Повышение уровня SCC, регистрируемое в 2 последовательных определениях, означает прогрессирование или рецидив в 76% случаев, при этом частота ложноположительных результатов составляет 2,8-5%. SCC не является маркером, специфичным для РШМ. Его повышенные уровни наблюдаются при различных плоскоклеточных неоплазмах.

Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Так, если 5-летняя выживаемость оперированных больных РШМ IБ-IIБ стадий без метастазов в лимфоузлы составляет 83-93%, то с метастазами в лимфоузлы она снижается до 57-59%, при поражении 4 и более лимфоузлов выживаемость падает до 24-38,5% [Inoue T., Morita K., 1990; Kawagoe T. et al., 1999; Nogushi H. et al., 1987]. При наличии метастазов в лимфоузлах основным неблагоприятным прогностическим фактором является двустороннее поражение лимфоузлов [Kodama J. et al., 2006]. Частота лимфогенных метастазов при РШМ IБ стадии составляет 15-18%, II стадии – 25-30%, III стадии – 50-60% [Морхов К.Ю. и др., 2005]. Частота метастазов в тазовые лимфоузлы при РШМ IIБ стадии по данным хирургического вмешательства, составляет от 35 до 45,8% [Kamura T. et al., 1993; Kawagoe T. et al., 1999; Takeda N. et al., 2002], в парааортальные лимфоузлы – от 4,5 до 7,2% [Sa-kuragi N. et al., 1999; Sugiyama T. et al., 1998].

Другим важным прогностическим фактором является размер опухоли [Benedetti-Panici P. et al., 2000; Kawagoe T. et al., 1999; Tra-ttner M. et al., 2001; Winter R. et al., 2002]. Большой размер опухоли (>4 см) коррелирует с более частыми метастазами в лимфоузлах и значительным снижением выживаемости. 5-летняя выживаемость при размере опухоли не более 3 см³ составляет 96%, при размере опухоли более 3 см³ – 63% [Kawagoe T. et al., 1999].

Отмечено, что вовлечение параметриев при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость [Kodama J. et al., 2006; Winter R. et al., 2002].

Удаление параметриев является наиболее сложным аспектом хирургического лечения рака шейки матки, а также основной причиной послеоперационных осложнений. В течение последних 20 лет появилось несколько

публикаций по детальному исследованию удаляемых при радикальной гистерэктомии параметриев с помощью техники «giant section», позволяющей выявить раковые эмболы в сосудах параметриев и метастазы в параметральные лимфоузлы, которые при рутинном патогистологическом исследовании обнаружить очень трудно [Benedetti-Panici P. et al., 1996, 2000; Burghardt E. et al., 1988; Girardi F. et al., 1989]. Авторами этих исследований было выявлено, что вовлечение параметриев при РШМ I стадии (которое выявлялось у 13–39% пациенток) обусловлено микрометастазами в параметральные лимфоузлы. На основании этих данных авторы предполагают, что и более массивное поражение параметриев является результатом прогрессирования опухоли в параметральных метастазах, а не следствием ее прямой инвазии. По данным R. Winter et al. (2002), при отсутствии метастазов в тазовые лимфоузлы микроскопическая инвазия в параметрий выявлена только у 17% больных со стадией II В. Основным типом вовлечения параметриев были вовлечение лимфатических сосудов и микрометастазы в лимфоузлы параметрия. Авторы подчеркивают, что их данные подтверждают представление о том, что при клиническом обследовании невозможно оценить вовлечение параметриев.

В лечении больных РШМ основную роль играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Выбор метода лечения больных РШМ II–III стадий составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами и гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [Морхов К.Ю. и др., 2005].

Лечебные возможности лучевой терапии при местнораспространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что эффективность лечения зависит от размеров опухоли: при объеме поражения более 15 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ – выше 80% [Габелов А.А., Жаринов Г.М., 1981]. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы [Тюляндина С.А., Марьина Л.А., 2003]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, составляет при II В стадии от 42 до 64,2% [Benedet J.L. et al., 2003; Benedetti-Panici P. et al., 2002; Sardi J.E. et al., 1998], при III стадии – от 36,7 до 44,4% [Benedet J.L. et al., 2003; Benedetti-Panici P. et al., 2002; Sugiyama T. et al., 1998].

Спорным является вопрос об эффективности лучевой терапии при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах. D. Dargent et al. (2005) сравнивали две группы больных РШМ стадий IB–IVA, получивших лучевую терапию: в первой группе была произведена тазовая лимфаденэктомия до начала лечения,

во второй – после его окончания. Метастазы в лимфатические узлы были обнаружены в 39,6% случаев в первой группе и в 17,6% случаев – во второй, что говорит о частичной эффективности лучевой терапии при метастазах в тазовые лимфоузлы.

Качество жизни

Благодаря современным методам лечения, достигнуты стабильные и достаточно высокие показатели выживаемости пациенток с локализованными формами злокачественных опухолей шейки матки. Так при IB-PA стадиях 5-летняя выживаемость составляет в среднем 88,8% вне зависимости от способа лечения [Чиссов В.И., Дарьялова., 2006].

Основными вариантами лечения больных злокачественными опухолями шейки матки являются: хирургический, лучевой, либо их комбинация, а в последние годы в сочетании с химиотерапией. Однако в результате обширных радикальных операций, длительного облучения возможны различные осложнения, нередко приводящие к утрате качественных характеристик жизни (физических, функциональных, психологических и социальных), с возможной инвалидизацией женщин.

Анализ материалов литературы исследователей стран СНГ показал, что в настоящее время вопросы качества жизни у онкологических больных, в частности больных раком шейки матки, после радикального лечения остаются неисследованными.

Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии.

Качество жизни – категория, включающая в себя сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации. Изучение качества жизни больных в гинекологии и онкологии приобретает особое значение при различных видах оперативного вмешательства [Доброхотова Ю.Э., 2000; Кулавский В.А. и др., 2009; Кулавский Е.В., 2008]. Заболевания репродуктивной системы, приводящие к развитию поствариоэктомического синдрома, оказывают системное воздействие на организм женщины. Следует отметить, что в понятие “качество жизни” у женщин с поствариоэктомическим синдромом после противоопухолевого лечения укладывается широкий спектр этиологических факторов, требующих выяснения уровня их влияния на состояние здоровья пациентки [Ульрих Е.А., 2008].

Изучение психосоматического статуса женщин с гинекологическим раком рассматривается в основном с точки зрения динамики эмоциональных

состояний [Менделевич В.Д., 2002; Ульрих Е.А., 2008; Suriano K. et al., 2000]. Надо признать, что значимость коммуникаций “врач – пациент” отмечается во многих работах [Бондарчук И.И., Малыгин В.П., 2008; Коршунов Н.И. и др., 2007; Харди И., 1981; Чазова А.А., 1998; Ясько Б.А., 2005].

На совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 1990 году постулировано, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ.

Изучение качества жизни онкологического больного до лечения, в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимое лечение, на осложнения терапии. Динамическое исследование качества жизни после завершения лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг состояния больного в период реабилитации, своевременно диагностировать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты лечения.

Качество жизни становится основным критерием, когда не выявлены достоверные различия в выживаемости между различными видами лечения, и на основании данных качества жизни может быть сделан выбор оптимальной программы лечения.

Общие принципы лечения рака шейки матки

Основные методы лечения рака шейки матки – хирургический, комбинированный и сочетанный лучевой. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки I и II стадий одинаковы.

Вместе с тем хирургический компонент лечения позволяет удалить регионарные лимфатические узлы и определить их состояние. С другой стороны, большинство пациенток, подвергнутых операции, подлежат дополнительному лучевому воздействию, что увеличивает число осложнений. Поэтому при выборе метода лечения следует учитывать размеры первичной опухоли и другие прогностические факторы, отдавая предпочтение хирургическому методу в тех случаях, когда дополнительная лучевая терапия, скорее всего, не понадобится.

В 2007 г. хирургический комитет Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (GCG of the EORTC) одобрил следующую классификацию гистерэктомий:

- простая гистерэктомия (тип 1), при которой мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, удаляется небольшой отрезок влагалищной манжетки. Данный тип применяется у больных раком шейки матки *insitu*, IA1 стадии без лимфососудистой инвазии (LVSI-);
- модифицированная радикальная гистерэктомия (тип 2) предполагает выделение мочеточников до места их впадения в мочевой пузырь, удаление медиальной половины параметрия, резекцию 1-2 см влагалищной манжетки. Данный тип используется у больных раком шейки матки IA1 стадии с лимфососудистой инвазией (LVSI+), IA2 стадии, IB1 стадии (при стромальной инвазии менее 1 см);
- радикальная гистерэктомия (тип 3) предполагает удаление *en bloc* матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируются от места их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрии удаляются на всю ширину, максимально удаляются маточно-крестцовые связки. Этот тип применяется у больных IB1-IIA1 стадии;
- расширенная радикальная гистерэктомия (тип 4). Отличается от типа 3 резекцией % влагалища и паравагинальной клетчатки. Используется исключительно редко у больных IIА2 стадии;

- частичная экзентерация (тип 5). Вместе с маткой и параметриями удаляются терминальный отдел мочеточника, и/или участок мочевого пузыря, и/или толстой кишки (супралеваторно). Используется при центральных или изолированных рецидивах опухоли в малом тазу либо при неизлечимости опухоли вследствие лучевой либо химиолучевой терапии.

Гистерэктомия 2-5 типов предполагает выполнение систематической тазовой лимфаденэктомии, начиная от половины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и обтураторные лимфоузлы (минимум до уровня обтураторного нерва).

Удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистерэктомии.

Экзентерация может рассматриваться для первичных больных с стадией заболевания, если опухоль не распространяется на стенку таза, особенно при наличии пузирно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища.

Лечение рака шейки матки *in situ*

Выбор метода лечения больной зависит от возраста, необходимости сохранения репродуктивной функции и общесоматического состояния. Хирургическое лечение преинвазивного рака включает: конизацию (электро-диатермоконизация, радиоволновая); ножевую ампутацию шейки матки; простую гистерэктомию (тип 1).

Поскольку ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции и позволяет получить наиболее полную и неизмененную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки, в сомнительных случаях ей отдается предпочтение.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяженность поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли (при выявлении инвазивного рака), состояние краев отсечения.

Простая гистерэктомия (тип 1) показана при:

- технических препятствиях к проведению органосохраняющей операции: слаженные влагалищные своды и атрофичная шейка у женщин в постменопаузе, грубая рубцовая деформация шейки с вовлечением влагалищных сводов;
- атипическая кольпоскопическая картина слизистой влагалищных сводов;
- при сочетании опухоли с миомой матки, кистой яичников, аденомиозом (при отсутствии необходимости в сохранении репродуктивной функции);
- локализация рака *in situ* в слизистой цервикального канала;
- при рецидиве рака *in situ* и отсутствии условий для реконизации.

У женщин репродуктивного возраста яичники сохраняют.

При общесоматических противопоказаниях к операции либо отказе пациентки от хирургического вмешательства проводится внутривенное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

Лечение рака шейки матки IA стадии

При раке шейки матки IA1 стадии с отсутствием лимфососудистой инвазии (LVSL-) выполняют простую гистерэктомию (тип 1) с сохранением яичников у женщин репродуктивного возраста.

При необходимости сохранения репродуктивной функции или при наличии общесоматических противопоказаний к операции допустима конизация либо ампутация шейки матки.

В конусе шейки матки при патоморфологическом ответе должны быть учтены следующие критерии: протяженность поражения, глубина инвазии, вовлечение лимфоваскулярного пространства, степень дифференцировки опухоли (при выявлении инвазивного рака), состояние краев отсечения.

Конизация (ампутация) может быть выполнена при инвазии опухоли в шейке матки до 3 мм, отсутствии инвазии опухоли в сосуды, отсутствии опухоли в проксимальном крае отсечения конуса и при возможности тщательного последующего наблюдения. В случае обнаружения большей степени распространения опухоли по результатам гистологического исследования удаленных тканей эта операция носит диагностический характер и радикальная операция выполняется через 3-4 недели.

При общесоматических противопоказаниях к операции либо отказе от хирургического вмешательства у больных микроинвазивным раком IA1 стадии (до 3 мм, без LVSL-) проводится внутриполостное облучение в режиме фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной поглощенной дозы 50-55 Гр в точке А.

При раке шейки матки IA1 стадии с признаками лимфососудистой инвазии (LVSL+), IA2 стадии, а также наличии признаков инвазивного роста в краях отсечения конуса показано выполнение модифицированной гистерэктомии 2 типа. При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах целесообразно выполнение забрюшинной лимфаденэктомии.

При наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению при IA1(LVSL+)-IA2 стадиях проводится сочетанная лучевая терапия (лечение больных РШМ IB2-IVA стадий).

Лечение рака шейки матки IB1-IIA1 стадий

Хирургическое лечение рака шейки матки IB1-IIA1 стадий предполагает выполнение радикальной гистерэктомии (тип 3) и взятие материала из забрюшинных лимфоузлов для морфологического изучения. При наличии метастазов в тазовых лимфоузлах целесообразно выполнение забрюшинной лимфаденэктомии.

У молодых пациенток возможно сохранение яичников и их транспозиция при необходимости проведения послеоперационной лучевой терапии.

При наличии общесоматических противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от операции у данной категории больных проводится сочетанная лучевая терапия (лечение больных РШМ IB2-IVA стадий).

Лечение больных раком шейки матки B1-IIA1 стадий (преимущественно при размерах опухоли более 2 см) предполагает использование комбинированного метода.

В рамках комбинированного метода применяется предоперационная внутриполостная гамма-терапия для повышения абласичности операции, что способствует уменьшению возможности развития местных рецидивов. Рекомендуемые дозы: РОД 10 Гр 1 раз в неделю, СОД до 20 Гр или однократное облучение в дозе 13,5 Гр в точке А. Операция осуществляется в 1-е или 2-е сутки после внутриполостного облучения.

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия назначается пациенткам промежуточного риска развития рецидива заболевания при наличии хотя бы двух из нижеперечисленных факторов:

- опухолевые эмболы в лимфатических сосудах;
- глубокая инвазия стромы ($> 1/3$ толщины шейки матки);
- низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак (G3);
- размеры опухоли > 3 см.

У больных групп высокого риска в послеоперационном периоде проводится одновременная химиолучевая терапия при: метастазах в тазовых лимфоузлах; и/или опухолевых клетках по краю резекции;

– и/или близости края резекции к опухоли (неуверенность в радикальности операции);

– и/или распространении на параметрий, выявленного интраоперационно.

Дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования осуществляется в режиме традиционного фракционирования дозы до СОД 45-50 Гр.

При облучении малого таза используется конформная лучевая терапия в условиях 3D планирования на линейных ускорителях или на гамма-терапевтических установках с учетом дозы, полученной за счет предоперационной брахитерапии.

При поражении наружных и общих подвздошных лимфатических узлов дополнительному лучевому воздействию подвергается группа парааортальных лимфатических узлов от верхних границ тазового поля (нижний край IV поясничного позвонка) до уровня XII грудного позвонка (РОД 1,8-2 Гр, СОД до 44-45 Гр). В случае удовлетворительного состояния больной предпочтительно одновременное облучение области малого таза и парааортальной зоны.

При наличии неудаленных опухолевых образований в области параметриев или неудаленных метастатически пораженных парааортальных лимфоузлов дозу лучевой терапии локально (boost) на очаг подводят до 60 Гр в условиях 3D планирования.

Лечение рака шейки матки IB2-IVA стадий

При IB2-IVA стадиях наибольшее применение имеет конкурентная химио-лучевая терапия.

При облучении малого таза используется конформная лучевая терапия в условиях 3D планирования на линейных ускорителях или на гамма-терапевтических установках.

Дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного фракционирования дозы (РОД 1,8-2 Гр, СОД до 44-50,4 Гр).

Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных лимфузлов и/или парааортальных лимфузлов проводится облучение малого таза и зоны парааортальных лимфузлов в РОД 1,8-2 Гр, СОД 45 Гр. Также используется параметриальный boost на оставшиеся пораженные лимфузлы (РОД 1,8-2 Гр, СОД 10-15 Гр).

Внутриполостная гамма-терапия присоединяется без перерыва в лечении после завершения наружного дистанционного облучения. Схемы облучения:

ДЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр или РОД 2 Гр, СОД 44 Гр) + брахитерапия (РОД 5 Гр 2 раза в неделю, СОД до 30 Гр);

ДЛТ (РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр или РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) + брахитерапия до СОД 20-25 Гр по вышеописанному режиму.

Дозовое ограничение на мочевой пузырь и прямую кишку менее 70% от дозы на точку А.

Больным раком шейки матки, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии непрерывным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли, общего состояния организма или возникновения ранних лучевых реакций, можно проводить сочетанную лучевую терапию с перерывом в традиционном варианте.

Противопоказаниями к сочетанному лучевому лечению по радикальной программе являются осумкованный пиосальпинкс, острый эндометрит, паретрит; острый нефрит, пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и прямой кишки с частыми обострениями и изменениями их слизистой оболочки; атрезия, стеноз влагалища или пороки развития наружных половых органов, не позволяющие провести внутриполостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров.

При наличии противопоказаний к проведению полного курса сочетанной лучевой терапии больным раком шейки матки IB2-IVА стадий назначается комбинированное лечение.

В таких случаях на I этапе лечения проводят дистанционную лучевую терапию на область таза в СОД до 30 Гр в режиме обычного фракционирова-

ния, РОД 1,8-2 Гр (5 сеансов в неделю). Радикальная операция — через 3-4 недели. Вопрос о проведении послеоперационного облучения должен решаться индивидуально.

Больным IB1-IIA1 стадии в группе высокого риска (метастазы в регионарных лимфатических узлах, и/или опухолевые клетки по краю резекции, и/или близость края резекции к опухоли, и/или распространение на параметрий) и больным IB2-IVA стадий показана радиосенсибилизация химиопрепаратами и при радикальном курсе сочетанной лучевой терапии, и при комбинированном лечении. Рекомендуются следующие ее варианты:

- еженедельное введение перед сеансом лучевой терапии цисплатина (30-40 мг/м²) в течение 4 часов с пред- и постгидратацией (6 недель);
- ежедневное введение 250 мг фторурецила (до суммарной дозы 4000-5000 мг) за час до сеанса облучения.

Лечение рака шейки матки IVB стадии, рецидивов и прогрессирования заболевания

Стандартных методов лечения данной категории больных не существует. Выбор метода зависит от состояния пациентки, локализации рецидива и/или метастазов, характера диссеминации и ранее проведенного лечения.

При наличии небольшой рецидивной опухоли (менее 2 см в диаметре), не распространяющейся за пределы шейки матки, после лучевой терапии возможно выполнение расширенной экстирпации матки, хотя частота осложнений при этом высокая.

При возникновении рецидива после лучевой терапии, вовлекающего мочевой пузырь и/или прямую кишку, не переходящего на стенку таза, при отсутствии удаленных метастазов и диссеминации возможно выполнение экзентерации таза.

При наличии триады симптомов, включающей односторонний отек конечности, ишалгию и блок мочеточника в большинстве случаев диагностируется переход опухоли на стенку таза, не подлежащий хирургическому лечению. Таким больным показано паллиативное лечение.

При возникновении рецидивов в тазовой области после хирургического лечения возможно проведение лучевой терапии или химиолучевого лечения. Используются индивидуальные схемы лекарственного, лучевого и химиолучевого лечения по паллиативной программе.

Химиотерапия назначается при хирургически нерезектабельных, удаленных частично (R1, R2), метастатических, неизлеченных после химиолучевой терапии и рецидивных опухолях как паллиативное лечение.

Схемы химиотерапии

1. Цисплатин + фторурацил: цисплатин 75 мг/м² в 1-й день; фторурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов. Курсы повторяют каждые 28 дней.
2. Паклитаксел + цисплатин: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день; цисплатин 50-75 мг/м² во 2-й день (интервал – 21 день).
3. Цисплатин + гемцитабин: цисплатин 75 мг/м² в 1-й день; гемцитабин 800-1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни (интервал – 21 день).
4. Цисплатин + винорельбин: цисплатин 80 мг/м² в 1-й день; винорельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни (интервал – 21 день).

Таблица 38

Лечение по стадиям

Pak <i>in situ</i> , стадия IA1 (LVSL-)	Стандарт: конизация, ампутация шейки матки, гистерэктомия (тип 1); внутриполостная гамма-терапия ¹ . Индивидуализировано: ампутация шейки матки при необходимости сохранения репродуктивной функции (при инвазии опухоли до 3 мм, отсутствии лимфососудистой инвазии, отсутствии опухоли в краях отсечения и возможности последующего наблюдения)
Стадия IA1 (LVSL+), IA2	Стандарт: гистерэктомия (тип 2); сочетанная лучевая терапия ¹
Стадия IB1-IIA1	Стандарт: гистерэктомия (тип 3) + послеоперационная дистанционная лучевая либо химиолучевая терапия (по показаниям); сочетанная лучевая терапия ¹
Стадия IB2-IVA	Стандарт: химиолучевая терапия; при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах показано облучение парааортальных лимфоузлов. Индивидуализировано: гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией + варианты неоадьювантной и адьювантной химио- и/или лучевой терапии ²
Стадия IVB и рецидивы	Индивидуализировано: гистерэктомия (при центральном рецидиве < 2 см); экзентерация таза (если нет распространения на стенку таза); паллиативная дистанционная лучевая терапия; паллиативная химиолучевая терапия; паллиативное лечение

Примечания:

¹ При общесоматических противопоказаниях к операции и отказе от операции.

² При противопоказаниях к проведению полного курса лучевой терапии.

Наблюдение, сроки и объем обследования

Режим наблюдения: первые два года – 1 раз в 3 месяца; второй, третий и пятый годы – 1 раз в 6 месяцев; в последующем (пожизненно) – 1 раз в год.

Объем обследования:

- клиническое обследование;
- ректовагинальное гинекологическое исследование;
- лабораторное исследование;
- цитологическое исследование материала из культуры влагалища или экто- и эндоцервикса;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям); УЗИ органов брюшной полости (при наличии жалоб); КТ (по показаниям).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М., «Медицина», 1980, 256с.
2. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей. Москва, «Медицина»-1980. 5-98 с.
3. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А., Сафонникова Н.Р. и соавт. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопр. Онкол.- 2000.- 46.- 2.- С. 175-179.
4. Андреев В.Г., Шаимбетов Б.О., Лопатин В.Ф. и соавт. Лечение рака горлани с использованием локальной гипертермии// Вопросы онкологии. – 1990. – №2. – С.210-215.
5. Андрияничева ЕН. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии и трехмерной эхографии в стадировании и выборе метода лечения рака шейки матки // Дис. ... канд. мед. наук. -М., 2006. – 128с.
6. Аносов А.А., Гаврилов Л.Р. Восстановление пространственного распределения глубинной температуры биообъектов с помощью фазированных решеток // Сборник материалов 2-го Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2005».
7. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 112 с.
8. Атдуев В.А., Строганов А.Б., Любарская Ю.О. и др. Результаты создания артифициального мочевого пузыря после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря. Саратовский научный медицинский журнал, (2009) 5(4): 615-619.
9. Афанасьев Б.П., Ушакова ГЛ. Радиобиологическая оценка дозных режимов внутриполостной лучевой терапии онкогинекологических больных // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Материалы конф., посвященной 80-летию РНЦРР. -Москва, 2004. – С.12-13.
10. Ашрафян Л.А. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (ПВ-ШВ стадии) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 4. – С. 63-71.
11. Ашрафян Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрофян, В. И. Киселев. – М.: Димитрейд График Групп, 2008. – 216 с.
12. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешкова О.И. и др. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (ПВ-ШВ стадии) // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – 5. – С 17-22.

13. Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Огрызкова В.Л. и др. Возможности современной УЗ-Томографии в дифференцировании различных вариантов опухолей яичников. Тезисы. Материалы VII Всероссийского научного форума. Радиология – 2006. 25 – 28 апреля. -Москва: ЦМТ. стр. 9-10.
14. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности рака органов репродуктивной системы. // Журн. акушерства и жен. болезней.-2001.-50, N 1. С. 28.
15. Ашрафян, Л.А. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb-IIIb стадии / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешникова и др. // Рос. онкол. журн. 2007. – № 3. – С. 21-25.
16. Байназарова А.А., Тумабаева С.Д. Папилломавирусная инфекция у женщин с патологией шейки матки // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе, – 2010. – С.250.
17. Бардычев М.С. Лучевые повреждения // В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований / под ред. Е.С.Киселевой. – М.: Медицина. – 1996. – С.437-459.
18. Бардычев М.С., Кацалап С.М., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед. радиол., 1992, т.37, №11, с. 12-14.
19. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М. : Медицина, (1985) 239 с.
20. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. Полирадиомодификация в комбинированном и комплексном лечении больных раком прямой кишки. //Материалы X Российского Онкологического конгресса, М,2006, с.95-98.
21. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Тамразов Р.И. и соавт. Результаты неоадьювантного лучевого воздействия в комбинированном лечении рака ампулярного отдела прямой кишки. // Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее», 9-12 апреля 2003 г. -Спб, 2003. – С.331-332.
22. Баткаев, Э. А. Урогенитальный хламидиоз : пособие для врачей / Э. А. Баткаев, Е. В. Липова. – М., 2004.
23. Баузэр Г. Цветной атлас по колпоскопии. Пер. с нем. Под ред. СИ. Роговской М: ГЭОТАР-МЕД 2006: 288.
24. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция (Пособие для врачей) Москва, 2003.
25. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Consilium medicum (гинекология) 2001; 1: 3.
26. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001. – Т. 01, № 3.
27. Белецкая А.В., Бернбейн Б.А., Райхлин Н.Т. и др. Базальноклеточный перекрестно-реагирующий антиген в нормальных и опухолевых тканях человека // Архив патологии. 1982. Т. 1. С. 330-334.
28. Беляев А.М., Доманский А.А., Захаренко А.А. и др. Результаты применения нерво-сохраняющих операций в хирургии осложненного рака прямой кишки. Биомедицинский журн. Medline.ru, (2011) 12: 495–510.
29. Беляев А.М., Манихас Г.М., Доманский А.А., Братов О.З. Возможность выполнения нервосохраняющих операций у различных категорий больных раком прямой кишки. Биомедицинский журн. Medline.ru, (2010) 11: 597–610.

30. Бен-Суссан Е, AntoniettiM, G Савой, Эрве S, P. Ducrotte, Lerebours E. Аргон-плазменная коагуляции в лечении геморрагических проктитов. // EurJ. Gastroenterol. Hepatol 2004; 16 (2): 131.
31. Березовская Т.П., Валькова В.Н., Дьячков А.А., Спицин А.Ф. Возможности МРТ в мониторинге рака матки после лучевого лечения. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия». Москва. 13-16 июня 2000г. С.77-78.
32. Березовская Т.П., Дьячков А. А., Валькова В.Н. Магнитно-резонансная томография опухолей матки и придатков.- Архангельск.-2002.- 110 с.
33. Березовская Т.П., Дьячков А.А., Казаков А.А. Лучевая диагностика солидных опухолей внутренних репродуктивных органов у женщин: сравнение эффективности УЗИ и МРТ // Материалы Невского радиологического форума-2005. – СПб, 2005. – С.7-8.
34. Березовская Т.П., Спицин А.Ф., Фирсов Ю.Е., Золотков А.Г. Применение магнитно-резонансной томографии в планировании сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. // Материалы межрегионарной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». Челябинск. 1997. С.63.
35. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука. – 2000. – 199 с.
36. Бехтерева С.А., Важенин А.В., Яйцев С.В. Роль ВПЧ-инфекции при раке шейки матки. // Сборник материалов VII съезда онкологов России. М., 2009. – Т.2 – С.48-49.
37. Боженко В.К., Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова и др. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интразиптических неоплазиях и раке шейки матки.// Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. N4x.72-76.
38. Боженко В.К., Л.А. Ашрафян, Н. В. Мельникова и др. Особенности экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальной интразиптической неоплазии и раке шейки матки // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. N12. С.54-58.
39. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев СВ. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Сб. тез. докл. IV Всероссийского съезда онкологов. -Ростов-на-Дону, 1995. – С. 98-100.
40. Бойко А.В., Демидова Л.В., Телеус Т.А., Дунаева Е.А. Возможности радиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки // Материалы 5го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».-Казань, 2000.-т.2.- с.335-336.
41. Бондарчук И.И., Малыгин В.П. Характерологические свойства больных как факторы формирования уровня комплайнса // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции: в 2 ч. – Казань, 2008. – Ч. 1. – С. 136-137.
42. Борисов В.И. Обсуждение докладов и дискуссия // Протокол заседания московского общества онкологов «Рак шейки матки профилактика и ранняя диагностика» 29 марта 2012 г..
43. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 544 с.
44. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. -464 с.
45. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и соавт. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы // Вопр. онкол. – 1997 – Т. 43, № 1. – стр. 39-46.

46. Бахман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. и др. Новые подходы к лечению гинекологического рака. -Спб., 1993.
47. Бахман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиинца, 1991, – 254с.
48. Бахман Я.В., Рыбин Е.П., Волкова А.Т. Патогенетические подходы к профил. и лечению гормонозависимых опухолей / Под ред. Я.В. Бахмана. Спб., 1993. – с. 164 – 171.
49. Браме А. Последние достижения в оптимизации планирования и проведения лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность, (1995) 5: 70–81.
50. Булгакова С.В., Цурцумия М.З., Соловьева А.Г., Макацария А.Д. Состояние репродуктивной функции после органосохраняющих операций у больных раком шейки матки //Врач» №3\\ Москва 2007г. стр. 103-106.
51. Вагнер О.Е. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. – Ростов-на-Дону, 1999. – С. 185.
52. Важенин А.В., Ваганов Н.В., Чернова О.Н. и др. Возможности обеспечения современного уровня топометрического дозиметрического планирования лучевой терапии. Тез. УШ Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва. 2001.-С. 106-107.
53. Важенин А.В., Киприянов Е.А., Карнаух П. А. Гипертермия в комплексном лечении рака предстательной железы I, II, Штадии. // Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – Челябинск, 2006.
54. Важенин А.В., Савельев А.В., Семиков К.В. и соавт. Неоадьювантное применение терморадиомодификации при лечении опухолей желудочно-кишечного тракта. // Материалы 7-го Всероссийского научного форума «Радиология 2006», 25-28 апреля 2006г. – М.,2006. – С.37.
55. Важенин, А.В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А.В. Важенин, А.В. Жаров, И.Г. Шимоткина. М: ООО Фирма «Стром», 2010.-128 с.
56. Васильевская Л.Н. Колпоскопия. – М., 1986. – 232 с.
57. Васильева Т.А. Индукционная полихимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки /Т.А. Васильева, Е.Ю. Кандакова, В.В. Квеладзе и др. // Медицина в Кузбассе. 2004. – №11. – С. 33-34.
58. Вернер П., Зедерль Ю. Радикальная операция Вертгейма при раке шейки матки. – М.: Медицина, 1960.
59. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // Вопр. Онкологии, 1990, т. 36, №9, с. 1119-1120.
60. Вишневская Е.Е. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии / Е.Е. Вишневская, Н.И. Океанова, О.П.Матылевич // Вопр.онкологии. 1999.1. Т.45 (№4). С.416-419.
61. Вишневская Е.Е. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом/ Е.Е.Вишневская, И.А.Косенко//Вопр. онкол. – 1999. -Т. 45, № 4. – С. 420-423.
62. Вишневская Е.Е. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки по расщепленному курсу. Медицинская радиология, (1989) 1: 57-59.
63. Вишневская Е.Е., Наливайко Т.Н. Лучевые повреждения прямой кишки при лечении рака шейки матки. Медицинская радиология, (1975) 4: 42-16.

64. Вознесенский В.И., Новикова Е.Г., Кадиева Э.А. Возможности сохранения гормональной функции яичников у молодых пациенток с местно-распространенными формами рака шейки матки // Онкология журнал имени П.А. Герцена, I/2013, стр. 68-72.
65. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Подмарникова Л.Ф. и др. Нервосохраняющие операции в хирургии рака прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, (2005), 8, 22-28.
66. Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли // Медицинская радиология. - 1981. - 26. - 363. - С.33-36.
67. Габелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки // Метод. рекомендации Минздрава СССР. Л., 1978, 18 стр.
68. Гажонова В.Е., Мамаев В.В., Андрияничева Е.Н. Сравнительная оценка диагностической ценности УЗИ и МРТ в визуализации инвазивных форм рака шейки матки. // Медицинская визуализация. 2006. №2. С56-64.
69. Гажонова Е.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. 3Д. / Е.В. Гажонова. М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 262 с.
70. Ганцев Ш.Х. Онкология. Учебник для студентов медицинских вузов. - 2-е издание, исправленное и дополненное. -Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. -488с.
71. Ганцев, Ш.Х. Заболевания шейки матки / Ш.Х. Ганцев, Р.В. Орлова, И.Р. Рахматуллина. Уфа, 2005. - 144 с.
72. Гарина А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. -Москва, 2006.
73. Гилязутдинова З.Ш. Злокачественные новообразования органов репродукции у женщин / З.Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлов, Р.Ш. Хасанов- Казань, 2007. 500 с.
74. Глебовская В.В. Терморадиотерапия больных с первичным и рецидивным злокачественным десмондом: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 2004.
75. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. - М., 2002. - С. 349-368.
76. Годобенко Г.В. Проблемы лучевой терапии больных злокачественными опухолями и современные пути их решения // Вестник Российской Академии Медицинских наук, 2001, №9, с.38-43.
77. Годобенко Г.В., Дурнов Л.А., Кныш В.И., Ткачев С.И. и соавт. Опыт терморадиотерапии злокачественных опухолей. // Мед. Радиология, 1987, №1, с.36-38.
78. Годобенко Г.В., Чехонадский В.Н. Прогнозирование результатов лучевой терапии онкологических больных с использованием математических моделей / Материалы к докладу на Ученом Совете НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РОНЦ. - Москва, 2001. - 40с.
79. Голованова В.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально-активных девушек подростков. В.А. Голованова, В.И.Новик, Ю.А.Гуркин// Вопр. Онкол. - 1999. - Т.45, №6 - С.623-626.
80. Гончарук И.В., Воробьева Л.И., Неспрядько С.В., Пузырная И.Н. Ретроспективный анализ лечения больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки. // Сборник материалов VII съезда онкологов России. М., 2009. - Т.2. - С.49.

81. Горбунова В.В. Индивидуализация специализированного лучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: Дисс. кан. мед. наук. М.- 1996. -С. 123.
82. Горбунова В.В. Оптимизация сочетанной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки и рецидивов рака яичников с химиотерапией в терапевтическом режиме // Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002. -190 с.
83. Горбунова В.В., Болтенко А.И., Шевченко Л.Н. Оптимизация лучевой терапии в программах химиолучевого лечения первичного рака шейки матки и рецидивов. Тезисы. Материалы VII Всероссийского научного форума. Радиология – 2005. Москва: ЦМТ. стр. 95-96.
84. Горбунова В.В., Глатко С.Б., Коршунова Н.П. и др. Индивидуализированный подход к лучевому лечению распространенных форм рака шейки матки // Сб. тез. докл. юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня открытия радиоактивности. – Омск, 1995. – С. 36-37.
85. Горбунова В.В., Коршунова Н.П., Десятова М.В. и др. Результаты сочетано-лучевого лечения рака шейки матки // Сб. тез. докл. юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня открытия радиоактивности. – Омск, 1995. – С. 36-37.
86. Городецкий Е.А. Факторы развития урологических осложнений у больных раком шейки матки / Е.А. Городецкий, А.Г. Косников, С.Я. Максимов // Рос.биомед.журнал 2003. – Т.4. – С. 137-140.
87. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии // СПб. – 2002. – 349 с.
88. Григоренко С.В., Лукьяненко Е.А., Витюк Н.В., Григоренко А.Н. Эффективность модифицирующего действия фторафура в лучевом лечении рака шейки матки II-III стадии // Клиническая онкология 2012 №5 (1).
89. Григорьева, И.Н. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки / И.Н. Григорьева, А.Г. Кедрова, О.А. Глазкова и др. // Опухоли женск. репродукт. системы. 2007. – Т. 1, № 3. – С. 54-57.
90. Гурцевич В.Э. Информационный бюллетень «Первичная профилактика рака» № 1(3), 2006 г.
91. Гурцевич В.Э. Рак шейки матки: Причины, следствия, профилактика // СПИД, рак и общественное здоровье. – 2007. - Т. 11, № 1.-С. 34-37.
92. Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2-III стадий. // Дис. ... канд. мед. наук. С-Петербург. 2003. 116 с.
93. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки: Автореф. дисс.канд. мед. наук. Ростов/нД. – 2009. – 23 с.
94. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010.- Т.21. – №2 (прил.1). – С.55.
95. Данилова Н.В., Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина и др. Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 116 с.

96. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Борисов В.И. и др. 5-Фторурацил и препараты платины как радиосенсибилизаторы при лучевом лечении больных местно-распространённым дифференцированным раком лёгкого // Рос. онкол. ж. – 1999. – №1. – С. 20-24.
97. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. и др. Современная лучевая терапия: анализ достигнутого и взгляд в будущее // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1995. – №6. – С.39-45.
98. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Дис.. докт. мед. наук. – М., 2006. – 341с.
99. Демидова Л.В., Бойко А.В., Борисов В.И., Телеус Т.А. Химиолучевое лечение местно-распространенных форм рака шейки матки // Сб. материалов межрегиональной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». -Челябинск, 1997. – С.91-92.
100. Денисов Л.Е., Одинцов СВ., Портнова Н.И. Причины смерти больных раком яичников, получавших лучевую терапию// Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия: Тезисы докладов конференции, проводимой в рамках 1-го Российского научного форума с международным участием – Радиология 2000,1316 июня. – М.: МОРАГ-ЭКСПО. -2000. -С.173.
101. Деражне А.Б., Иока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш. Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги // Всесоюзный симпозиум «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения». - Л., 1985.- С. 84-85.
102. Джемирова, Е.Н. Роль ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки / Е.Н. Джемирова, С.А. Величко, І.А. Коломиец и др. // Матер. науч.-практ. конф. НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Томск, 2003. – С. 87.
103. Дильтман В. М. Эндокринологическая патология. -М., 1994. -332 с.
104. Димант И.Н., Платонова Л.Б., Локтионов Г.М. Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на опухолевый рост и reparативные процессы при оперативном удалении опухоли (экспериментальное исследование) // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. -№ 1-2. – С. 73.
105. Дмитриенко Ю.О. Пространственно-временная оптимизация лучевой терапии местно-распространенного рака гортани с применением локальной УВЧ-гипертермии: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1994. – 112с.
106. Добренький А. М. Сравнение эффективности трех программ химиолучевого лечения рака шейки матки П-ГУ клинической стадии. Автореф. дисс. на соискан. учен. степени к. м. н. Москва. 2004. 19 стр.
107. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака лёгкого // Сибир. онкол. ж. – 2006. – №4. – С. 63-67.
108. Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции) : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 32 с.

109. Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Беренда М. А. Эффективность изопримозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией // Фарматека. 2009; 14: 73–76.
110. Дубенская Л.И., Баженов С.М. Белки, ассоциированные с зонами ядрышкового организатора: практическое применение в онкоморфологии и связь с биологическими особенностями опухоли. Арх. патол., (1992) 54(4): 40–43.
111. Дубовецкая О.Б., Диагностический алгоритм использования серологического опухолевого маркера БСС у больных раком шейки матки. Автореферат дисс. на соиск. учен. степени к. м. н. Москва – 2005. 30с.
112. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004., С. 272.
113. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза: Автореф. дис...д-ра мед. Наук / Н.П. Евстигнеева.– Москва, 2007.– 42 с.
114. Евстигнеева, Л.А. Иммунологический статус у больных карциномой *in situ* и инвазивным раком шейки матки / Л.А. Евстигнеева, Е.В. Бахидзе, В.В. Семиглазов // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. – С. 93.
115. Елисеева М. Ю., Мынбаев О. А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации // Гинекология. 2009; 11 (5): 22–33.
116. Ермакова Л.А., Доброхотова С.Г., Дерий Л.Н. и др. Значение цитологического скрининга в диагностике рака шейки матки. Новости клин. цитол. России, (2003) 7(3–4).
117. Ермакова, Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н.А. Ермакова // Практ. онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчеевой и др. СПб., 2008. – С. 181–191.
118. Жаринов Г.М. «Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей». // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, СПб, 1993, 30 с.
119. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // Мир медицины. – 2000. – №7. – С. 8–11.
120. Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Мироновская Н.В. Продолжительность жизни больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе, 2010. -С.255.
121. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. – М.: Медицина. 1993. – С. 198–263.
122. Жолкивер К.И. «Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии». // Мед. радиол. 1986, №3, с. 2–9.
123. Забелев А. В., Долматова О. К., Сивоконева Е. Н. и соавт. Результаты колпоскопического скрининга и опыт применения изопримозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки // Фарматека. 2005; 3: 72–75.

124. Золотков А.Г., Спицын А.Ф., Ворошилов Ю.А. и др. Лучевая терапия неоперабельного рака прямой кишки посредством различных методик фракционирования дозы. Тезисы: Материалы VII Всероссийского научного форума. Радиология – 2005. Москва: ЦМТ. стр. 144-146.
125. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. М.: Реальное время, 1999. – С.83-943.
126. Зыкин Б.И., Буланов М.Н., Проскурякова О.В. и соавт. Рак шейки матки-результаты эхографического и допплерографического обследования. // Эхография. 2002. №4. С.32.
127. Иванкова В.С. Эффективность химиолучевой терапии распространенных форм рака шейки матки / В.С. Иванкова, Г.Е. Курило, Г.Н. Шевченко и др. // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008.-С.382.
128. Иванкова, В.С. Влияние кселоды на эффективность сочетанной лучевой терапии рака шейки матки / В.С Иванкова, Т.Н. Шевченко, Г.Л. Горелина и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. – С. 198.
129. Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Тью Дж. Репродуктивное здоровье (в 2-х томах). Т. 2. Редкие инфекции. Пер. с англ. Под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. М: Медицина 1998: 390-402.
130. Избранные лекции по клинической онкологии / Под ред. акад. РАМН В. И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – М., 2000., с. 130-131.
131. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутузева Ф.Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей, 2007, СПб-Великий Новгород, 64 с.
132. Кайдарова Д.Р. Опыт применения системной полихимиотерапии в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки / Д.Р. Кайдарова, Г.А. Дуненова, С.М. Акимжанова // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. – С.383.
133. Кайраев, М.Р. Факторы прогноза местнораспространенного рака шейки матки / М.Р. Кайраев // Сиб. онкол. журн. 2009. – № 4(34). -С. 32-35.
134. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Авакумова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Актуальные вопросы медицинской радиологии: Мат. научной конференции. – СПб, 1998. -С 271.
135. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. Клиническая оценка конформной брахитерапии в лечении рака женских половых органов // Высокие технологии в онкологии: Мат. 5-го Всероссийского съезда онкологов.- Казань, 2000. – 2. – С.339-341.
136. Кандакова Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии. // Автореф. дисс.канд. мед. наук. М., 2001, 28с.
137. Капацинский Е.В. (под ред.) Выявление, диагностика и лечение рака шейки матки. Первые итоги кооперированных научных исследований в РСФСР по онкогинекологии. – М.,1982. – 43с.
138. Каплан М. А., Курсова Л.В., Елхов М.П. и др. Попытка использования сверхмощного инфракрасного лазерного излучения для лечения злокачественных новообразований // Физическая медицина.-1993.-Т.3.- №1-2.- С.38-40.

139. Карнаух П.А. Многокомпонентное лечение больных раком предстательной железы: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
140. Касимова Г.Ш.; Поздеев Н.М.; Белоусов Е.Л.; Костромина К.Н.; Разумова Е.Л.; Рябов Н.В. Способ лечения больных с распространенным раком шейки матки: Патент Российской Федерации Яи2205619 / Опубл. 25.05.2007.
141. Каххаров Ж.Н., Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Прогнозирование, диагностика и лечение больных рецидивом рака шейки матки: Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. – 22 с.
142. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, 2009; 84–88.
143. Квеладзе, В.В. Многокомпонентное лечение больных с местнораспространенным раком шейки матки в условиях индукционной полихимиотерапии: дис. . канд. мед. наук / В.В. Квеладзе. Челябинск, 2005. – 136 с.
144. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. 2005; 7 (3): 170–174.
145. Киприянов Е.А. Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
146. Киселев В.И. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний уrogenитального тракта / В. И. Киселев, Г. А. Дмитриев, А. А. Кубанова // Вестн. дерматологии. – 2000. – № 6. – С. 20–23.
147. Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Латыпова М.Ф. Полимеразная цепная реакция в диагностике уrogenитальных инфекций: Пособие для врачей. – М. 2000.
148. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев // М.; 2004.– с.184.
149. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // Цитокины и воспаление, 2003, том 2, №4, стр. 31–38.
150. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174–180.
151. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л. и др. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. М., – 2008. – С.87–94.
152. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. и др. Consilium medicum. (гинекология) 2004; 6: 4. Кондратьева Е.А. Consilium medicum (гинекология) 2003; 5: 4.
153. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов, монография, 2005, 346 стр.
154. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности // Вестник «Лаборатории ДНК-диагностики» №4(13), 2011.

155. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки / Ф.Л. Киселев // Вестн. Росс. АМН. – 2007. – №11. – С.25–32.
156. Киселев Ф.Л. Вакцинация против рака шейки матки // Протокол заседания московского общества онкологов «Рак шейки матки профилактика и ранняя диагностика» 29 марта 2012 г.
157. Киселев Ф.Л. Молекулярные маркеры рака шейки матки / Ф.Л.Киселев, Н.Н.Мазуренко, Н.Ф.Киселева и др. // Вестник РАМН. – 2002. – №1. – С.8–14.
158. Киселев Ф.Л. Статус ДНК вируса папиллом человека в карциномах шейки матки / Ф.Л.Киселев, Н.Ф.Киселева, О.Кобзева и др. // Мол. биол.– 2002. – №35. – С.470–476.
159. Киселев Ф.Л., Киселева Н.Ф. Эпигенетические изменения в опухолевых клетках. В кн.: Канцерогенез. М.: Научный мир; 2001. – С.93–106.
160. Киселева Е.С. 30-летний опыт сочетанной лучевой терапии рака шейки матки / Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: руководство для врачей / под ред. В.И.Чиссова. М. : Медицина, (1989) 377 с.
161. Киселева М.В., Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». - Казань, 2000.-т.2.- с.344-345.
162. Киселева, М.В. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки / М.В. Киселева, Л.И. Крикунова // V Всерос. съезд онкологов: сб. тез. докл. Казань, 2000. – С. 344-345.
163. Клеппер Л.Я. Синтезированные математические модели расчета вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях как функции от дозы, объема облучения и метода фракционирования дозы // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол. -Р-и-Д., 1995. – 2. – С. 168-169.
164. Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Замятин О.А. и др. Методы математического моделирования и планирование фракционированных схем облучения злокачественных опухолей // Радиационная физика, техника и дозиметрия. - 1999. – С. 73-79.
165. Клинышкова Т. В., Карапюк Т. И., Турчанинов Д. В. и соавт. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования // Гинекология. 2009; 13 (4): 40–44.
166. Козаченко В.П. – Рак шейки матки. Журнал «Современная онкология», Т.2, №2, 2000, с.40-44.
167. Козаченко В.П. «Клиническая онкогинекология», Москва, Медицина, 2005. – 316с.
168. Козаченко В.П. Рак шейки матки / В.П. Козаченко // Соврем. онкология. 2000. – Т.2(№2). – С. 40-44.
169. Козаченко В.П. Роль вирусной инфекции в возникновении рака шейки матки // Популярная гинекология / под ред. В. Н. Прилепской. – М., 2004. – С. 105-110.
170. Коломиец Л.А. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения / Л.А. Коломиец, А.В. Важенин, О.Н. Чуруксаева, О.А. Гладков // Соврем. онкология. 2005. – Т.7(№4). – С. 197202.
171. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопр. Онкол.- 2002. - 48.- 1.- С. 43-46.

172. Коломиец, Л.А. Оценка качества жизни больных с местнораспространенным раком шейки матки на фоне паллиативной химиолучевой терапии / Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева // Актуальные проблемы онкогинекологии: матер, межрегион, конф. -Кемерово, 2004. С. 41.
173. Комплексная борьба с раком шейки матки: краткое практическое руководство. – Женева : ВОЗ, 2008. – 290 с.
174. Кондриков Н.И. Значение иммуногистохимического определения биомаркеров плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки / Н. И. Кондриков, М. В. Шамаракова, Ю. В. Горбачева // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 44-48.
175. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
176. Коноплянников А.Г., Деденков А.Н., Курпешев О.К., Лопатин В.Ф., Успенский В.А. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных новообразований. // М, ВНИИМИ, 1983, 73 с.
177. Коноплянников А.Г., Деденков А.Н., Курпешев О.К., Лопатин В.Ф., Успенский В. А. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных новообразований. // М, ВНИИМИ, 1983, 73 с.
178. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) / Б. П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 1. – С. 5-33.
179. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии: Практическая медицина. – М., 2006. – С. 94.
180. Короленкова Л.И. Вирусы папилломы человека, предрак и рак шейки матки. Научные и практические аспекты // Протокол заседания московского общества онкологов «Рак шейки матки профилактика и ранняя диагностика» 29 марта 2012 г.
181. Коротких Н.В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации: дис... канд. мед. наук. Москва, 2005. – 89 с.
182. Коршунов Н.И., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. и др. Оценка больным некоторых личностных качеств ревматолога и эффективность терапии // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 77-80.
183. Косенко, И.А. Оптимизация комбинированного и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом / И.А. Косенко. Минск, 2004. – 203 с.
184. Косников А.Г., Барапов СБ., Зельдович Д.Р. Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки T1N0M0/ Косников А.Г., Барапов СБ., Зельдович Д.Р //Актуальные вопросы онкологии. Материалы Междунар. симп. – СПб, 1996. – С. 193-195.
185. Костромина К.Н. Методика сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации / К.Н.Костромина, Е.Л. Разумова, Н.В. Коротких и др. // Соврем. онкология. 2004. – Т.6(№2). – С.61-62.
186. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака// Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – 46. -№1. – С. 48-51.

187. Костромина К.Н., Разумова Е.Л. Современные стратегические подходы к лучевому лечению больных раком шейки матки // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Мат. конференции, посвященной 80-летию РНЦРР МЗ РФ. – Москва, 2004. – С.118-121.
188. Костромина К.Н., Разумова Е.Л., Фадеева М. А. Использование линейно-квадратичной модели для оценки режимов фракционирования внутривлагоместного облучения при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Мед. радиология. – 1999. – 3. – С. 54-59.
189. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В., Кольпощервикоскопия. Атлас. Киев: 1997; 49.
190. Кравец О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза): Автореф. дис. . д-ра мед. наук. -М., 2010. – 47 с.
191. Кравец О. А. Сравнительная оценка эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с внутривлагоместным облучением источниками 60 Со и 137 Сб// Автореф. дис... канд. мед. наук. – М.,1997.-24с.
192. Кравец О. А., Марынина Л. А., Нечушкин М.И. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. Тезисы. Материалы VII Всероссийского научного форума. Радиология – 2006. 25 – 28 апреля. – Москва: ЦМТ. стр. 134.
193. Кравец О. А., Марынина Л. А., Чехонадский В. Н., Русанов А. О. Сочетанная лучевая терапии рака шейки матки с использованием иридия – 192./Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина.-2002. – №2.-С.11.
194. Кравченко, Г.Р. Совершенствование многокомпонентной терапии больных местнораспространенными формами рака шейки матки: дис. . канд. мед. наук / Г.Р. Кравченко. Челябинск, 2010. – 159 с.
195. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика современной лучевой терапии в многокомпонентном лечении больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом /Ю.М. Крейнина, В.А. Титова // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. С.385.
196. Крейнина Ю.М., Шепилова А.Н., Титова В. А., Болтенко А.И. Индивидуализация лучевой терапии в программах комплексного лечения рака шейки матки. Тезисы. Материалы конференции, посвященной 80-летию РНЦРР. МЗ РФ. Москва. 2004. с. 131-133.
197. Крейнина, Ю.М. Современные подходы к терапии рецидивов и метастазов рака шейки матки / Ю.М. Крейнина // Мед. радиология и радиоц. безопасность. 2007. – № 5. – С. 36-45.
198. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки / Л.И. Крикунова//Практ.он-кол. 2002. – №3. – С. 194-199.
199. Крикунова Л.И. Оценка интоксикационного синдрома при химиолучевой терапии рака шейки матки. Тезисы. Материалы VII Всероссийского научного форума. Радиология. – 2006. 25 – 28 апреля. – Москва: ЦМТ. стр. 136-137.
200. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия: Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск. 1999г., с.70-76.

201. Крикунова Л.И., Гусева Л.И., Карпицкая В.С. Роль гипертермии в лучевом лечении рака эндометрия. // Материалы конференции «Гипертермия в онкологии», Минск 30-31 мая 1990г. Обнинск, том 1, стр. 71-72.
202. Крикунова Л.И., Иванов В.Н., Иванова Л.Ф., Сидоркина Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки с контактным облучением МОЯ Сб – 137 на аппарате «Селектрон»// Медицинская физика – 97, Научн. конференция с междунар. участием: Тезисы докл. -Обнинск. -1997. – С. 25 – 26.
203. Крикунова Л.И., Mkrtchan L.C., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. Рак шейки матки // В гл.: Лучевая терапия в онкогинекологии: В кн.: Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / под ред. АФЦыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК», 2010. – С. 369-378.
204. Крутилина Н.И. Общие принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей. Методические рекомендации. – Минск: БелМапо, 2008. – 35 с.
205. Куевда Д.А. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папилломы человека / Д. А. Куевда, О. Ю. Шипулина // Генодиагностика инфекционных болезней – 2007: сб. тр. VI Всероссийской науч.-практ. конф. – 2007. – Т. 3. – С. 108–119.
206. Куевда Д.А. и др. Разработка и апробация тест-системы для генотипирования вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска на основе мультипри мерной ПЦР в реальном времени // Молекулярная диагностика инфекционных болезней: матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17–18 мая 2007. – Мин.: Услуга, 2007. – С.78–79.
207. Кузнецов В.В. Хирургия инвазивного рака шейки матки / В.В. Кузнецов, К.Ю. Морхов А.И. Лебедев, А.Н. Грицай // Практ. онкология. -2002.-Т.3 (№3). С. 178-182.
208. Кузнецов В.В., Козаченко В.П. Баринов В.В. и др. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы // В кн.: Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практических врачей. – М.: РЛС-2005. – С.398-454.
209. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки // Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.-С. 101-154.
210. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. Пятилетние результаты комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки. // Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология 2005». Москва. 2005. С.219-220.
211. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю., Грицай А.Н.Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая Онкология. Т. 3, № 3 – 2002. – С.178-182.
212. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. Диагностика и лечение рака шейки матки в России // Вестник Рос. онкологич. научн. центра им. Н.Н.Блохина. 2006. – Т. 17. – №2. – С.27-28.
213. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Лебедев А.И., Нечушкина В.М., Усманова Л.Ш. Радикальные операции при раке шейки матки // VIII Российский онкологический конгресс 24 ноября 2004 г.
214. Кузнецова М.Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии : автореф. дис. . канд. мед. наук: 14.00.14. – СПб., 2008. – 25 с.

215. Кулавский В.А., Голешева Ю.М., Кулавский Е.В. Качество жизни у больных с миомой матки после хирургического лечения // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 4. – С. 41-45.
216. Кулавский Е.В. Реабилитация женщин, перенесших оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы // Актуальные вопросы оздоровления и реабилитации беременных и гинекологических больных в санаторно-курортных условиях : матер. межрегионал. науч.-практ. конф. -Пермь, 2008. – С. 49-61.
217. Кулаков В.И. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология. – 2000. – №2. – С. 4-8.
218. Курпешев О.К. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани: Дис. ... докт. мед. наук. – Обнинск, 1989. – 372с.
219. Курпешев О.К., Зубарев А.Л. Результаты химио – и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся оперативному вмешательству. // Онкология. - 2006. - Т. 8. - № 3. - с.255-259.
220. Курпешев О.К., Крикунова Л.И., Коноплянников А.Г. Терморадиотерапия рака эндометрия. // Мед. радиология. – 1993. – №3. – С.7-9.
221. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Лопатин В.Ф., Чушкин Н.А. Термолучевая терапия злокачественных опухолей. //Методич. рекомендации, 2-е издание, 2003г.
222. Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки // Практическая онкология. 2009. -Т. 10. – №2. – С.62-70.
223. Лазарев А.Ф., Клинический В., Бобров И.П. и др. Характеристика ядрышкового аппарата опухолевых клеток при раке желудка. Арх. патол., (2002) 64(6): 30–32.
224. Лазарев И.М., Софони М.Ф., Ботнарь Э.Р. и др. К вопросу о цитологической верификации предраковых процессов шейки матки. Новости клин. цитол. России, (2001) 5(3-4): 139–141.
225. Лебедев А.И. и соавт. Сравнительные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки IB стадии с применением предоперационной дистанционной и внутриполостной гамма-терапии.// Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.- 2002. - №2. – С.12-14.
226. Лебедев А.И. и соавт. Сравнительные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки IB стадии с применением предоперационной дистанционной и внутриполостной гамма-терапии.// Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.- 2002. - №2. – С.12-14.
227. Лебедев А.И., Козаченко В.П., Ахметов М.Ш. и др. Комбинированное лечение больных раком шейки матки I в стадии // Сб. тез. докл. IV Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 1995.-С. 1S4-1S5.
228. Левченко Н.Е., Крузе П.А. Органсохраняющее и функционально-щадящее лечение в онкогинекологии // Тез. докл. Российской конференции по онкогинекологии. М., 2009. – С.20.
229. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е., Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин // Русский медицинский журнал. 2008; 16 (19): 1-4.

230. Липова Е.В. Клинико-диагностическое обследование женщин на инфекции, передаваемые половым путем, с учетом анатомо-физиологических особенностей мочеполовой системы : пособие для врачей / Е. В. Липова. – М., 2004.
231. Лолор Г. – младший, Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология (перевод с английского).– М.: «Практика», 2000.– 806.
232. Лолор-мл. Г., Фишер Т., Адельман Д. К.. Клиническая иммунология а аллергология: Пер. с англ. – М.: Практика, 2000, – 19-37.
233. Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки у больных раком шейки матки в связи с использованием мегавольтной лучевой терапии. // Автореф. дис. .. канд. мед. наук, Л., 1973, 15с.
234. Лучевая терапия в лечении рака // Практическое руководство, ВОЗ, М.:Медицина, 2000, 338 с.
235. Лучевая терапия рецидивов рака шейки матки: методические рекомендации НИИ им. Н.Н. Петрова. Л. 1978г. – 11 стр.
236. Магдеева Н.И. К вопросу о диспансеризации больных с предраком шейки матки / Н.И. Магдеева, А.И. Юрьевич, Л.П. Лелявина // II Захарыинские чтения : сб. работ научно-практической конференции. – Пенза, 1995. – С. 129-130.
237. Магдеева, Н. И. Клинико-морфологические параллели у молодых женщин, оперированных по поводу миомы матки / Н. И. Магдеева, О. М. Маркова : сб. работ областной детской больницы им. Н. Ф. Филатова. – Пенза, 1995. – С. 178-181.
238. Магдеева, Н. И. Некоторые эндокринные аспекты дискератозов шейки матки и оценка традиционных методов лечения / Н. И. Магдеева, А. Д. Мерзликин, М. П. Панфилова // II Захарыинские чтения : сб. работ научно-практической конференции. – Пенза, 1995. – С. 129-130.
239. Магдеева, Н.И. Предрак гениталий. Диагностика и лечение заболеваний шейки матки : методическое пособие / Н. И. Магдеева. – Пенза, 1998].
240. Мазуренко Н.Н. Потеря гетерозиготности на хромосоме 6 как маркер ранних генетических нарушений в интраэпителиальных неоплазиях шейки матки и микроинвазивных карциномах / Н.Н.Мазуренко, Ю.Блиев, Б.Биджиева и др. // Мол. Биол.– 2006.– 40.– 436–447.
241. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки / Н.Н.Мазуренко // Соврем. онкология.– 2003.– Т.05.– №1.
242. Макаров И. О., Шеманаева Т. В., Шешукова Н. А. Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии // Consilium Medicum. 2010; 13 (6): 16–18.
243. Максимов С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов // Практическая онкология: избранные лекции Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. 2004.- С.676-688.
244. Максимов С.Я. Комбинированные хирургические вмешательства при злокачественных новообразованиях гениталий у женщин / С.Я. Максимов, А.Г. Баженов // Материалы V съезда онкологов и радиологов СИГ. – Ташкент, 2008.-С.388.
245. Максимов С.Я., Гусейнов Л.Д., Баранов С.Б. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки // Практ. онкол. – 2008. – Т. 9, №1. – С. 39-46.
246. Малихов А.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. // Дисс.канд. мед. наук. М., 2003.

247. Малюта Е.Г., Ищенко А.И. Современные методы и механизмы термодеструкции. // Лазерная медицина 2000, Т.4, вып.4, стр.67-71.
248. Мамадалиева Я.С. Результаты лечения местнораспространенных форм рака шейки матки / Я.С. Мамадалиева // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. – С.390.
249. Мансурова Г.Б., Бабаева Н.Г. Результаты применения динамического и мультифракционирования в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть II, Минск, 25-28 мая, 2004г. С. 339.
250. Мансурова Г.Б., Каахаров Ж.Н. Сочетанная лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки // Врач-аспирант. – 2010. – №6(43) – С. 33-37.
251. Манухин И.Б. Микробиоценоз влагалища и патология шейки матки. Возможности коррекции дисбиотических состояний / И. Б. Манухин, Н. Г. Минкина, В. С. Калинина // Поликлиническая гинекология / под ред. В. Н. Прилепской. – М., 2004. – С. 37-46.
252. Мардынский Ю.С., Марьина Л. А., Кравец О. А. и др. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки: методические рекомендации. – М., 1999. – 24с.
253. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия: клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение – Обнинск, 2002. -104с.
254. Мартынова Н.В., Нуднов Н.В., Головина И.А и соавт. Определение диагностической эффективности современных методов визуализации // Медицинская визуализация. 2005. №1. С. 140-144.
255. Марьина Л. А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки. – М: Медицина, 2008. – 144с.
256. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Кравец О. А. Использование источников с высокой мощностью дозы для внутриполостного облучения онкогинекологических больных. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16 июня 2000г.- с.384.
257. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Кравец О.А. Использование источников с высокой мощностью дозы для внутриполостного облучения онкогинекологических больных. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16 июня 2000г.- с.384.
258. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Терморадиохимиотерапия рака глотки и горлани – осложнения превышают терапевтический выигрыш. // Материалы Невского радиологического форума «Наука – клинике», 9-12 апреля 2005г. – Спб, 2005 – С.365.
259. Матылевич, О.П. Непосредственные результаты многокомпонентного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом / О.П. Матылевич, И.А. Косенко, Е.Е. Вишневская и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. – С. 209.
260. Махмудова М.Т. Дифференциальный подход к лечению местнораспространенного рака шейки матки / М.Т. Махмудова, Ш.Б. Ахмедова, Т.Г. Кравченко // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008.-С.392.
261. Махсон А.Н., Сдвижков А.М., Евтягин В.В., Цыганкова Н.Г., Кропачева Т.Д., Васильева И.Д., Борисов В.И. Скрининг для выявления рака шейки матки в Москве //

Протокол заседания московского общества онкологов «Рак шейки матки профилактика и ранняя диагностика» 29 марта 2012 г.

262. Мелехова Н.Ю., Иванян А.Н., Харитонова Л.И. и др. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. – Т.LVI. – Вып.3. – С.61-64.
263. Мельникова Н.В., Боженко В.К., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешникова О.И., Бурменская О.Н., Трофимов Д.Ю., Кудинова Е.А., Хунова Л.З., Двинских Н.Ю. Оценка экспрессии мРНК гена p16 при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Журнал: Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2012 Том: 4. -№ 12.
264. Менделевич ВД. Клиническая и медицинская психология : практическое руководство. – М., 2002. – 592 с.
265. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М., 2001.
266. Минкина, Г.Н. Вакцины для профилактики рака шейки матки / Г.Н. Минкина // XI Рос. онкологический конгресс: матер., конгр. М., 2007. – С. 88-90.
267. Минько Б.А., Михайлова Е.А., Ушакова Г.А и др. Значение ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. Невский радиологический форум. 2005. С. 11-12.
268. Минько Б.А., Михайлова Е.А., Ушакова Г.А., Винокуров В.Л., Прозоровский К.В. Значение ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки // Медицинский журнал «SonoAcee-Ultrasound» N14, 2006 г.
269. Мкртян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2001.-22с.
270. Монсеенко В.М., Телетаева Г.М., Орлова Р.В. Современные возможности лекарственного лечения больных диссеминированным раком шейки матки / Монсеенко В.М., Телетаева Г.М., Орлова Р.В. // Вопр. онкол.- 2004.- Т.50, №3.- С.304-310.
271. Молчанов Д. Вирус папилломы человека и рак шейки матки: уникальная взаимосвязь и вызов современной медицине / Д. Молчанов // Здоровье Украины. – 2007.- №1.– С.3.
272. Морхов К.Ю. Современные подходы к лечению рака шейки матки / К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев и др. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. 2005. – №1. – С. 16-20.
273. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Нечушкина В.М., Захарова Т.И., Тюляндина С.А. Современные подходы к лечению рака шейки матки // Онкогинекология. 2005. – №1. – С. 16-20.
274. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки // Практическая онкология. -2009. №2. – Т. 10.- С.93-100.
275. Назарова Н.М., Костава М.Н. Роль цитологического исследования в диагностике заболеваний шейки матки // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. – 2005. – № 7. – С. 44-47.

276. Напалков Н.П., Мерабишвили В.М. Злокачественные опухоли в СССР // Злокачественные опухоли (по данным стран-членов СЭВ): Сб. науч. работ.- Л., 1986.- С. 74-102.
277. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. // Материалы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии» . – Москва, 2009. – С.11-27.
278. Нейштадт Э.Л., Крулевский В.А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. Руководство. СПб: «КультИнформПресс», 2012. – С. 196 – 203.
279. Нестерова И. В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом//Вестник МЕДСИ, -2009, №3, – С. 24-32.
280. Никитина Т.П. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки на гамма-установках «Рокус» и «Селектрон» в условиях различного фракционирования дозы. // Автoref. дисс.канд. мед. наук. М., 1999.- 25с.
281. Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) // Вопр. онкол.- 1990.- 36.- 12.- С. 1411-1418.
282. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология.- 2002.- 3.- 3.- С. 156-165.
283. Новик В.И., Вишневский А.С., Сафонникова Н.Р., Иванченко О.Г. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами // Новости клин. гинекологии России.- 2000.- 4.- 3-4.- С. 86-87.
284. Новик В.И., Сафонникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р. Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // В материалах всероссийского симпозиума «Новые информационные технологии в онкологической статистике», под ред. проф. Мерабишвили В.М.- СПб, 2001.- С.195-197.
285. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки // В кн.: Онкология: национальное руководство/ под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М. : ГЭОТАР -Медиа, 2008. – С. 819-826.
286. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. -М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Ромедтехнологии». -2009. -17 с.
287. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В., Ронина Е.А., Антипов В.А. Органсохраняющее лечение в онкогинекологии. – М.: Видар М, 2000. -18 с.
288. Новикова М.Ю. Лейкоплакия шейки матки (особенности клинического течения и функционального состояния репродуктивной системы) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Ю. Новикова. – М., 1995.
289. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. -М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Ромедтехнологии». -2009. -17 с.
290. Одинцова А.С. Новые режимы химиотерапии распространенного и рецидивирующего рака шейки матки: Автореф. дис. . канд. мед. наук. -Москва, 2010.-29 с.
291. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. И.В.Поддубной. -М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 768с., с.15, с.458-472.
292. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблемы. // Онкология -2002.- Т.4 № 4 С.288-292.
293. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки. Лучевая терапия. Москва: «Медицина». 1983. 160с.

294. Павлов А.С., Костромина К.Н., Симакина Е.П. Опыт лучевой терапии злокачественных опухолей в условиях радиомодифицирующего влияния 5-фторурацила // Материалы 7-го Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва, 2001.- с.99-100.
295. Падутов, В. Е. Методы молекулярно-генетического анализа / В. Е. Падутов, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев. – Мн.: Юнипол, 2007. – 176 с.
296. Панкратова И.Б., Крикунова ЛИ., Киселева М.В. и др. Ультразвуковая допплерография в оценке регрессии опухоли шейки матки в процессе лучевой терапии // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии: Мат. науч.-практ. конф. – Обнинск, 2002. – С. 159-161.
297. Панов А.В., Бурмистров М.В., Рагинов И.С., Бердников А.В., Миндубаев Э.Ю., Маниненков П.М., Габитова С.Е. Опыт использования полирадиомодификации с применением озон-кислородной смеси в комплексном лечении плоскоклеточного рака шейки матки // Казанский медицинский журнал. – 2012 Том: XCII -№6.
298. Папилломавирусная инфекция и злокачественные новообразования. Интегрированная система надзора и профилактики: материалы междунар. симпозиума, Санкт-Петербург, 2009. – СПб., 2009. – 149 с.
299. Пархоменко А.А. Ферромагнитная гипертермия в лечении злокачественных новообразований некоторых локализаций: Дисс.канд. мед. наук. М., 1995.
300. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005. – 697 с.
301. Петров С.В. Экспрессия клеточных онкогенов в нормальном, метапластическом, диспластическом эпителии и плоскоклеточном раке шейки матки / С. В. Петров, Н. Н. Мазуренко, Н. М. Сухова и др. // Архив патологии. – 1994. -№ 4. – С. 22-31.
302. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки (обзор литературы). Клин. лаб. диагностика, (2003) 3: 15–24.
303. Полонская Н.Ю., Юрасова И.В. Преимущества и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии. Клиническая лабораторная диагностика 2004; 11:47.
304. Потапов В.А., Демченко Т. В., Стрельцова Т. Р. и соавт. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Репродуктивное здоровье женщины. 2006; 1 (25).
305. Привалова Е.С., Квеладзе В.В., Веремиенко Е.Ю. Термотерапия в лечении рака шейки матки. // Материалы 7-го Всероссийского научного форума «Радиология 2006», 25-28 апреля 2006г. – М.,2006. – С.199.
306. Прилепская В. Н., Костава М. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009; 17 (1): 16–19.
307. Прилепская В. Н., Роговская С. И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ. 2007; 16 (3): 14.
308. Прилепская В.И., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вирусов папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. – 2000. Т. 02, № 3.

309. Прилепская В.Н. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Клинические лекции / В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова. – Омск: ИПЦ ОмГМА, 2004. – 212 с.
310. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепская. – М.: МЕД пресс-информ, 2005. – 432 с.
311. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии / В. П. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т 9, № 1. – С. 12–14
312. Прозоров А.С. Роль латентной вирусной инфекции в этиопатогенезе лейкоплакии шейки матки / А. С. Прозоров, А. М. Торчинов и др. // Вестник РААГ. -1996. – № 1. – С. 50.
313. Разумова Е.Л. Оценка результатов сочетанной гамма и нейтронной терапии больных с распространенными формами рака шейки матки // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000. -27c.
314. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Пробатова Н.А. и др. Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов – маркеры скорости клеточной пролиферации. Арх. патол., (2006) 3: 47–51.
315. Ратнер Т.Г., Фадеева М. А. Техническое и дозиметрическое обеспечение дистанционной гамматерапии // М: Медицина. – 1982. – 117с.
316. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011, 22 с.
317. Роговская С.И. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изоприноцина / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 4–7.
318. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении ИППП. Гинекология 2003; 5 (5):195–8.
319. Родионова О.Г. Лечение рецидивов рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии с использованием параметрального введения смесей цитостатиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д, 2005. – 24 с.
320. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Особенности изменения параметров антиокислительного статуса крови больных раком шейки матки в динамике противоопухолевого лечения // Вопросы онкологии. -1999. -Т.45. №6. – С. 630-635.
321. Рошка С.П. Сочетанная лучевая терапия больных раком эндометрия с использованием внутривенной СВЧ-гипертермии: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1993. – 129с.
322. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Антипов В.А., Пузаков К.Б. МРТ при планировании и оценке результатов радикальной абдоминальной трахелэктомии у больных раком шейки матки // Журнал: Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2011. -№1.
323. Рудакова Е.Б. Псевдоэррозия шейки матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., 1996.
324. Рудакова, Е. Б. Пролиферативная активность эпителия шейки матки при инфекциях, передаваемых половым путем / Е. Б. Рудакова, А. В. Кононов, И. Г. Ваганова // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 48-50.

325. Румянцева Ю.Я. Локальная высокочастотная гипертермия в комплексном лечении рака шейки матки II-Шст.: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -Нижний Новгород, 2007 – 33с.
326. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Выш. школа, 2000. – 367 с.
327. Русанов А.О. Планирование внутривостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки : Дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 160с.
328. Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е. Цитологический скрининг рака шейки матки // Вестн. ОНЦ АМН России.- 1992.-4.- С.43-48.
329. Самойлова Э.В. Молекулярные маркеры рака шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Самойлова Э. В. – М., 1997. – 27 с.
330. Саргсян С.А., В.В. Кузнецов, М.А. Шабанов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, А.В. Налбандян. Аденокарцинома шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 17, №3, 2006.
331. Свиницкий В.С., Воробьева Л.И., Стаховский Э.А., Лигирда Н.Ф., Дерменжи Т.В., Яцина А.И. Расширенная гистерэктомия (C₁, perve-sparing dissection) у больных инвазивным раком шейки матки // Клиническая онкология. 2013 №2 (10).
332. Свешников П.Г., Шемчукова О.Б. и др. Ранняя диагностика рака шейки матки, ассоциированного с вирусами папилломы человека. Диагностическая система и моноклональные антитела для определения белка E7 // Молекулярная медицина, 2004 №2, стр. 32-38.
333. Сельков С.А., Веденеева Г.Н., Баскакова И.А.. и др. Определение репродуктивной фазы ПВИ в алгоритме наблюдения пациентов с цервикальной дисплазией // Ж. акушерства и женских болезней.- 2002.- вып. 4, Т. LI.- С.61-63.
334. Сельков С.А., Рищук С.В., Костючек Д.Ф., Веденеева Г.Н. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки // Акушерство и гинекология. 2005. – №3. – С. 17-19.
335. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршугина Н.В. Использование серологического опухолевого маркера SCC в мониторинге больных раком шейки матки: практическое пособие. -М., 2005. С. 22.
336. Сергеева Н.С., Маршугина Н.В. Серологические опухолевые маркеры // Онкология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправ. и доп. М.: Издательская группа «ГЭОТАР Медиа», 2009. С. 83-134.
337. Сидоренко Е.Г., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Арсланова Д.Р., Абакумова Т.В. Молекулярные маркеры рака шейки матки // Журнал: Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. -№1.
338. Сидоренко Ю.С. Нейроэндокринный статус больных раком шейки матки.- Ростов/ н/Д: ЗАО «Ростиздат», 2010. 240 с.
339. Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Новые подходы к эндодимфатической терапии на модели местно-распространенного процесса рака шейки матки. -Ростов-н/Д.: ЛаПО, 2004. 225 с.
340. Скрыпкин Ю.Л., Титова В.А., Горбунова В.В. и соавт. Возможности чрескожной и чрезвлагалищной эхографии в индивидуальном планировании автоматизирован-

- ной внутривеной гамма-терапии рака матки. // Материалы межрегиональной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». Челябинск. 1997. С.229-230.
341. Сметник В.П., Зайцева Я.З., Чернуха Г.Е. и др. Информационный обзор материалов VI Всемирного конгресса по гинекологической эндокринологии (Швейцария, 1998). // Проблемы репродукции. – 1999. – №1, С. 15-18.
342. Смирнов Ю.А., Богачёва Т.М., Валеев Р.Г. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространённости рака шейки матки // Журнал: Казанский медицинский журнал. – 2012 Том: 93. -№5.
343. Сопко Н.И., Максимов В.В. Современные представления о папилломавирусной инфекции // Медицинские аспекты женского здоровья. – 2006. – № 3.
344. Стабблфилд Ф. Планирование семьи. / В кн. Гинекология по Эмилю Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши и П. Хиллард. Пер. с англ. – М., Практика, 2002. – С. 157-61.
345. Столяров И.В., Винокуров В.Л. «Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение осложнений)». // Практическая онкология, т.3, №3, 2002, 220-227.
346. Столярова И.В. Современные технологии лучевой терапии больных раком шейки и тела матки // Онкология сегодня. Успехи и перспективы: Материалы Всероссийской научно-практ. конференции. -Казань, 2006. С.230-231.
347. Сухин В.С. Опухольассоциированный маркер SCCA в мониторинге лечения при раке шейки матки // Онкология. 2009. – Т. 11, № 1. - С. 50-54.
348. Сухова С.Н. Локальная ВЧ-гипертермия с токопроводящей жидкостью в лечении местно-распространенного рака шейки матки: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2004.
349. Таусенд С. Потенциальная польза и риск оральных контрацептивов / С. Таусенд // Network. FamilyHealthInternational. – 1993. – Т. 1. – № 1. – С. 9.
350. Телеус Т.А., Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова Л.В. Возможности радиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки – 2000. (Высокие технологии в онкологии Т.2. стр. 335-336.
351. Тимофеев Ю.М., Ткачев С.И., Малихов А.Г. и др. Роль терморадиохимиотерапии в лечении эпидермоидного рака анального канала. // Материалы V!! Онкологического конгресса. М., 25-27 ноября 2003г., с. 223.
352. Титова В. А., Клеппер Л.Я., Горбунова В.В. и др. Индивидуальное планирование сочетанной лучевой терапии местно распространенного рака шейки и тела матки// Сб. материалов межрегиональной конференции “Актуальные вопросы медицинской радиологии”. – Челябинск, 1997. -С.126.
353. Титова В.А., Горбунова В.В., Харченко Н.В. Современные аспекты лучевой терапии гинекологического рака. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16 июня 2000 г.- с.570-571.
354. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия. Москва-Санкт-Петербург: Фолиант. 2012. 168с.
355. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия. Москва-Санкт-Петербург: Фолиант. 2012. 168с.

356. Титова В.А., Харченко Н.В., Котляров П.М., Егорова Е.В. Рентгеновская компьютерная томография в планировании и контроле лучевой терапии рака матки и яичников. Москва: Молодая гвардия. 2005г. 80с.
357. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы.- Москва, Медицина, 2006. – 160с.
358. Титова Л.Н. Терморадиотерапия больных раком прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1994. – 127с.
359. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Дисс. док. мед. наук. М., 1994.
360. Ткачев С.И., Назаренко А.В. Техническое оснащение-основа прогресса лучевой терапии // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Мат. конф., посвященной 80-летию РНЦРР. – Москва, 2004. – С. 226-227.
361. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность).- М.- 2001.
362. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году. Москва, ОНЦРАМН, 1997, 192 с.
363. Трофимова О. П. Терморадиотерапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы: Дисс. канд. мед. наук. М., 2002.
364. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45-52.
365. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Фотодинамическая терапия новый подход в органо-сохраняющем лечении вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки // XI Рос. онкологический конгресс: матер, конгр. – М., 2007. – С. 93-96.
366. Туганова Т.Н., Болгова Л.С., Алексеенко О.И. и др. Ложноотрицательный результат при цитологической диагностике поражений цервикального канала. Новости клин. цитол. России, (2008) 12(3-4): 11-12.
367. Туганова Т.Н., Болгова Л.С., Алексеенко О.И. и др. Причины цитогистологических расхождений в определении степени дисплазии эпителия шейки матки. Клин. лаб. диагностика, (2009) 2: 46–50.
368. Туганова Т.Н., Болгова Л.С., Алексеенко О.И. и др. Ретроспективный пересмотр цитогистологических расхождений в определении степени дисплазии эпителия шейки матки и цервикального канала. Материалы науч.-практ. конф. «Цитологічний скринінг раку шийки матки» 25–26 вересня 2007 р. Репродуктивное здоровье женщины, (2007) 3 (32), ч. 1: 234–235.
369. Тукенбаев Ч.А., Мирошниченко Г.Г. Феномен гипертермии рака- следствие перехода 1рода закиси азота://Сборник материалов 2-го Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2005».
370. Туркевич В.Г., Баранов С.Б., Авакумова В.В. Современные подходы при проведении брахитерапии гинекологического рака // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». -Казань, 2000.-т.2.- с.361-362.

371. Тюляндин С.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / С.А. Тюляндин, Л.А. Марьина // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. – С. 111-115.
372. Ульрих Е.А. Качественные характеристики жизни у молодых больных раком шейки матки после радикального лечения / Е.А. Ульрих, З.А. Тамбиеva, Г.Ф. Кутушева и др. // Сиб.онкол.журнал. 2007. – №1. – С. 17-22.
373. Ульрих Е.А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2008. -45 с.
374. Ульрих Е.А., Тамбиеva З.А., Урманчесева А.Ф., Моисеенко В.М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения. Вопросы онкологии 2007; т.53: 5: 717-721.
375. Урманчесева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки / Журнал акушерства и женских болезней.- 2001- т. XLX.- вып. 1.- С. 80-86.
376. Фадеева М.А., Калякина Н.Ф. Модификация линейно-квадратичной модели в расчета изоэффективных доз в лучевой терапии // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Мат. конф., посвященной 80-летию РНЦРР. – Москва, 2004. – С. 229-230.
377. Федорова Е.В., Липман А.Д. Применение цветового дошилеровского картирования и дошилерометрии в гинекологии. – М.: Видар, 2002. – 100 с.
378. Фрадкин С.З. Гипертермическая онкология: современное состояние и тенденции развития. // Материалы Международного международного семинара по диагностической и терапевтической радиологии, Минск, 20-21 октября 2003 г.
379. Фрадкин С.З., Жаврид Э.А., Журавкин И.Н. Гипертермия в лечении злокачественных опухолей. Анnotatedный библиографический указатель иностранной литературы за 1980-1983гг., Минск, 1984, 265с.
380. Фролова Е.Л., Семко В.Ф., Никитина Т.П., Виноградова Л.В. Эффективность дистанционной и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки 3-4 стадиями заболевания. Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16 июня 2000г.- с.606.
381. Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. – М.: Издательский Дом «Династия», 2004. – 88 с.
382. Хансон К.П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Практическая онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчесовой и др.-СПб., 2008.-С. 101-114.
383. Харди И. Врач, сестра, больной: психология работы с больными : 4-е изд. – Будапешт, 1981. – 286 с.
384. Харитонова Т.В. Возможности лекарственной терапии рака шейки матки // Современная онкология. 2005. – Т. 7. – №3. – С. 135-141.
385. Харитонова, Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения / Т.В. Харитонова // Соврем. онкология. 2004. -Т. 6, №2.-С. 51-54.
386. Херд В. Менопауза. / В кн. Гинекология по Эмилю Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши и П. Хиллард. Пер. с англ. – М., Практика, 2002. – С. 627-32.

387. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки // СОТИС, 2000. – СПб. – 336с.
388. Холин В. В. «Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей». // Л., Медицина, 1979, 224 с.
389. Холин В.В., Жаринов Г.М., Вершинина С.Ф., Дранькова О.И. Методы прогнозирования, профилактики и учета лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки у больных раком шейки матки // Метод. рекомендации, Л., 1985, 22 с.
390. Хоружик С.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в клиническом стадировании рака шейки матки // Российская конференция по онкогинекологии: тез. докл., Москва, 8-9 апреля 2009 г. – Москва, 2009. – С. 48.
391. Хоружик С.А. и др. Диагностические возможности МРТ при оценке остаточной опухоли у больных раком шейки матки после химиотерапии / // Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности: материалы науч.-практ. конф., Минск, 13 ноября 2009 / Под ред. Ю.Ф. Полойко. – Минск: БелМАПО, 2009 – С. 156-158.
392. Хоружик С.А., Косенко И.А., Матылевич О.П., Дулинец И.С., Литвинова Т.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии // Онкологический журнал. – 2010. – Т.4, № 1. – С. 54-60.
393. Цурцумия М.З. Особенности течения беременности и родоразрешения женщин, перенесших заболевания шейки матки // Автореф. дис... канд. мед. наук. -Москва – 2007. -27 с..
394. Цурцумия М.З., Булгакова С.В., Соловьева А.Г., Макацария А.Д. Беременность и роды после органосохраняющего хирургического лечения начальных форм рака шейки матки // «Врач» №6\\ Москва 2007г.- стр. 79-81.
395. Чазова А.А. Копинг-поведение врача и больного в процессе преодоления болезни : автореф. дис. ... докт. психол. наук. -СПб., 1998. – 47 с.
396. Чакалова Г.Б., Карагозов А.И. Метастазы в костях у больных раком шейки матки // Онкология. 1993. – 30. – №11. – С. 1372- 1375.
397. Чекалова М.А., Зуев В.М. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. – М: Русский врач, 2004. – 92с.
398. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. – М.: МИА, 2008. – 840 с.
399. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. / Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – М., 2000., с. 130-131.
400. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. – М.: РИИС ФИАН, 2012. – 240 с.
401. Юзаков В.В., Каплан М.А., Кветной И.М. Функциональная морфология опухолей при действии лазерного и ионизирующего излучения. Перспективы применения низкоинтенсивных лазеров в комплексной противоопухолевой терапии // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. – № 1-2. – С. 5-13.
402. Юлдашева Н.Ш. Применение внутриартериальной регионарной длительной полихимиотерапии в комплексном лечении рака шейки матки // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. – С.402.
403. Ярмоненко С.П. «Радиобиология человека и животных»: // Изд. 3-е, М.: Высшая школа, 1988, 424 с.

404. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 2004. – 317 с.
405. Ackerman, A.I. Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens / A.I. Ackerman, P. Cresswell // Nat. Immun. 2004. -Vol. 5, №7.-P. 678-84.
406. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin // No. 109: Cervical cytology screening. 2009 Dec; 114:1409.
407. Adab P., VcGhee S.M., Yanova J. et al. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical screening: comparison with organized screening // Med Care- 2004- 42- 6- P. 600-609.
408. Ahamed A., Jhingran A. New radiation techniques in gynecological cancer // Int J Gyn Oncol. – 2004. -14(4). – P. 569-79.
409. Alarcon-Romero Ldel C., Illades-Aguiar B., Flores-Alfaro E. et al. AgNOR polymorphism association with squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma with HPV infection // Salud Publica Mex., (2009) 51(2): 134–140.
410. Alkazar J.L. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma / J.L. Alkazar, G. Castillo, R. Martinez-Monge, M. Jurado // J.Clin.ultrasound. -2004.-32(6).-P.267-72.
411. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer O Clin 2002; 52:342-62.
412. Amichetti M., Romano M., Cristoforetti L., Valdagni R. Hyperthermia and radiotherapy for inoperable squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site // International Journal of Hyperthermia 2000 Jan-Feb;16(1): P.85-93.
413. Amthauer H., Denecke T., Hildebrandt B., Ruhl R., Miersch A., Nicolaou A., Ruf J., Plotkin M., Hanninen E.L., Stroszczynski C., Gutberlet M., Langrehr J., Riess H., Ricke J.. Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. // Nuklearmedizin. 2006; 45(4): P.177-184.
414. Anderson G.H., Benedet J.L., Le Riche J.C. et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988 // Obstet. Gyn.- 1992- 80- 1- P. 1-4.
415. Annual report of the results of treatment of Gynecology Cancer 2003 // Int J Gynecol Obstet. 2003. – oct. 83, suppl. 1. – P. 41 – 77.
416. Antonsson A., Karanfilovska S., Lindqvist P.G., Hansson B.G. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy // J Clin Microbiol.- 2003.-№41. –P.2509–2514.
417. Anttila and al. Cervical cancer screening programs and policies in 18 European Countries // Br J Cancer. 2004 Aug 31;91(5):935-41.
418. Aoki Y. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation / Y. Aoki, M. Sasaki, M. Watanabe et al. // Gynecol.Oncol. 2000. -V. 77.-P.305-9.
419. Arai T., Nakano T., Morita S. et al. High-Dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer uterine cervix. A 20 year experience //Cancer.- 1992.- 69.- P. 175-180.

420. Armstrong G. L. et al. // Am J Epidemiol. 2001; 153: 912–992.
421. Arseneau J., Blessing J.A., Stehman F.B. et al. A phase II trial of carboplatin squamous cell carcinoma of the cervix: GOG study // Invest new drugs. – 2006. – 4(2). – P. 187–91.
422. Assenholt M.S., Petersen J.B., Nielsen S.K., et al. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MDIbased brachytherapy in locally advanced cervical cancer // Acta Oncol. 2008. №47(7). P. 1337 – 1343.
423. Atzpodien, J. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon-alpha and interleukin-2 based home therapy inpatients with advanced renal cell carcinoma / J. Atzpodien, R. Hoffmann, M. Franzke et al. // J. Clin. Oncol. -2004. – Vol. 22, № 7. – P. 7-8.
424. Auborn K., Abramson A. et al Estrogen metabolism and laryngeal papillomatosis a pilot study on dietary prevention, Anticancer research, 1998, 18,4574-4589.
Austin R.M. Too much emphasis on screening interval, too little on safety // College of American Pathologists 2003. Available at: www.cap.org/apps/docs/cap_today/feature_stories/opinion_screening_interval.htm
Averette H.E. et al. Pelvic exenteration: a 150-year experience in a general hospital // Am. J. Obstet. Gynecol. 150:179-84, 1984.
- Ayhan A., Reed N., Gultekin M., Dursun P. Textbook of gynaecological oncology // (2012) 106: 635–639.
425. Aymon P. Cervical cancer screening: some evidence coming from the north // Cancer J. 1987- 1- P.342.
426. Azria D, Coelho M, Larbouret C, et al. Concomitant use of radiotherapy and gemcitabine: preclinical findings and clinical practice // Cancer Radiother. – 2004. – Vol. 8, suppl. 1. – P. 106-113.
427. Bais, A.G. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions / A.G.- Bais, I. J. Beckmann-et al. // J. Clin. Pathol-- 2005.-- Vol. 58, № 10. – P. 1096-100.
428. Baker, L., Boutsehs J., Alberts D. et al // Proc ASCO. – 1985. – 4. – P. 120.
429. Barillot I., Reynaud-Bougoux A. The use of MRI in planning radiotherapy for gynaecological tumours // Cancer Imaging. 2006. №6(1). P. 100 -106.
430. Barnard P., Payne E. & McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-. Virology, 2000, 277, 411-419.
431. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist. Ed. G. Gordon Steel. London, 1993, 233 p.
432. Behbahani, H. Proinflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection / H. Behbahani, L. Walther-Jallow, E. Klareskog et al. // Acquire Immune Defic Syndr. 2007. – Vol.45, №1. -P.9-19.
433. Bekesi J., Tsang P., Wallace J. et al. Immunorestorative properties of Isoprinosine in the treatment of patients at high risk of developing ARC or AIDS // J Clin Lab Immunol. 1987; 24: 155–161.
434. Bernardini M., Barrett J., Seaward G. et al. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy // Am J Obstet Gynecol 2003;189:1378-1382.
435. Benedet J.L. Carcinoma of the cervix uteri / J.L. Benedet, F. Odicino, P. Maisonneuve et al. // J.Gynecol.Obstet. 2003. – V. 83. – Suppl.1. – P.41-78.

436. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited // *Obstet Gynecol*. – 1996;87:1052-1059.
437. Benedetti-Panici P., Bellati F., Manci N. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – 14(9). – P. 2643-8.
438. Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo N et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study // *Journal of Clinical Oncology.* – 2002. – 20(1). – P.179-188.
439. Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo N et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study // *Journal of Clinical Oncology.* – 2002. – 20(1). – P.179-188.
440. Benedetti-Panici P., Greggi S., et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factor // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – vol. 41. – P. 212.
441. Benedetti-Panici P., Landoni F., et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study. *Int. J.Gynecol. Cancer.* 1997. 7-18.
442. Benjapibal M., Benjapibal M., Thirapakawong C., Leelaphatanadit C. et al. A pilot phase II study of capecitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent carcinoma of the cervix // *Oncology.* – 2007. – 72(1-2). – 33-8.
443. Bensouda Y., Errihani H., Elghissassi H. et al. Phase II of capecitabine and cisplatin in advanced, persistent or recurrent carcinoma of the cervix // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26 (May 20 suppl.) – Abs. 5574.
444. Bensouda, Y. Phase II of capecitabine and cisplatin in advanced, persistent or recurrent carcinoma of the cervix /Y. Bensouda, H. Errihani, H. Elghissassi et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26 (May 20 suppl.) – Abs. 5574.
445. Bentzen S.M. Radiation therapy: intensity modulated, image-guided, biologically optimized and evidence based // *Radiat Oncol.* – 2005. – 77. – P.227-30.
446. Beral V., Hermon C., Kay C. et al. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000. // *Brit. Med. J.* – 1999. – V. 318, P. 96-101.
447. Berek J. S., Hacker N. F., Lagasse L. D. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of primary and recurrent gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol.* 64:715-20,1984.
448. Berg, M. Cross-presentation of antigens from apoptotic tumor cells by liver sinusoidal endothelial cells leads to tumor-specific CD8+T cell tolerance / M. Berg, G. Wingender, D. Djandji et al. // *Eur. J. Immunol.* -2006. Vol. 36. – P. 2960-2970.
449. Bergeron C., Ordi J., Schmidt D. et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia.// *Am J Clin Pathol.* 2010. V.133. N3.P.395-406.
450. Berlett B.S., Stadman E.R. Protein oxidation and aging // *J. Biol. of Chem.* -1997. V 272. – N 33. – P. 2313-2316.

451. Bernier J., Hall E.J., Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements // Nat Rev Cancer. – 2004. – 4.-P. 737-47.
452. Berrino F., Capocaccia R., Estive J. et al. Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare-2 Study // IARC Sci Publ. No. 151. Lyon, 1999.
453. Berskov S., Kanter L., Holgersson A. et al Expression of DNA damage response proteins and complete remission after radiotherapy of stage IB-IIA of cervical cancer // Brit J Cancer. – 2006. – 94. – P. 1683-9.
454. Blackstock A.W., Richards F., White D., Lesser G. Twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for advanced non small-cell lung cancer // Clin. Lung. Cancer. – 1999. – Vol. 1, N 2. – P. 153-154.
455. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. // Pediatrics. – 2006; 118: 2135-45.
456. Bloss J.D., Blessing J.A., Behrens B.C., et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a gynecology oncology group study // J Clin Oncol. 2002. – 20. – P. 1832-1837.
457. Bonomi, P. A phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a GOG group study /P. Bonomi, J. Blessing, H. Ball / Gynecol Onco. – 1999. – 34(3). – P. 357-9.
458. Bonomi, P. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: the Gynecologic Oncology Group study /P. Bonomi, J.A. Blessing, F.B. Stehman et al. // J Clin Oncol. – 1985. – 3. – P. 1079-85.
459. Boonpongmanee, C. Predictors of Papanicolaou testing in working women in Bangkok, Thailand / C. Boonpongmanee, P. Jittanoon // Cancer Nurs. 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 384-389.
460. Borras, G. SCC antigen in cervical cancer / G. Borras, R. Molina, J. Xercavins et al. // Eur. Gynaecol. Oncol. 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 414418.
461. Bosch F.X. Epidemiology of human papillomavirus infection: New options for cervical cancer prevention // Salud Publica Mex.- 2003- 45- Suppl 3- S326-339.
462. Bosma, P.J. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronyltransferase 1 in Gilberts syndrome. /P.J. Bosma, J.R. Chowdhury, C. Bakker et al. /N Engl J Med. – 2003.
463. Bosma, P.J. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronyltransferase 1 in Gilberts syndrome. /P.J. Bosma, J.R. Chowdhury, C. Bakker et al. /N Engl J Med. – 2003.
464. Boss EA, Barentsz JO, Massuger LFAG and Boonstra H. The Role of MR imaging in invasive cervical carcinoma (review). // Eur. Radiol. – 2000 – №10 – P.256-270. Lien HH. MR imaging of invasive carcinoma of the uterine cervix (review). // Acta Radiologica – 1999 – №40 – P.236-245.
465. Boulet G. et al. Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening: ImpoLant Role as Biomarker // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. – 2008. – №17(4). – P. 810 – 817.

466. Bouzide, K. A phase II study of gemcitabine (G) and cisplatin (C) combination in the treatment of recurrent cervical squamous cell carcinoma (RCSCC) /K. Bouzide, H. Ma-houf // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2003. – 22: A1900.
467. Braga E. Critical Tumor suppressor gene regions on chromosom 3p in major humanepithelial malignancies: allelotyping and quatitative real-time PCR / E.Braga, V.Chernenko, I. Bazov et al. // Cancer. – 2002. – 100. – P.534–551.
468. Brewer, C.A. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamosus cell carcinoma of the cervix:phase II study of GOG / C.A. Brewer, J.A. Blessing, R.A. Nagourney et al. // Gynecol Oncol. – 2006. – 100(2). – P. 385–8.
469. Brewer, C.A. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamosus cell carcinoma of the cervix:phase II study of GOG / C.A. Brewer, J.A. Blessing, R.A. Nagourney et al. // Gynecol Oncol. – 2006. – 100(2). – P. 385–8.
470. Brinton L.A., Herrero R., Reeves W.S. et al. Risk Factors for Cervical Cancer by Histology. // Gynec. Oncol. – 1993. – V. 51, No. 3, P. 301-306.
471. Broccolo, F. Frequency and clinical significance of human beta-herpesviruses in cervical samples from Italian women / F. Broccolo, G. Cassina, S. Chiari et al. // J. Med. Virol. 2008. – Vol. 80, № 1. – P. 147153.
472. Brown D., Shew M., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papilloma-virus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182-192.
473. Brown D.R., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of qadrivalent human papillo-mavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. // J. Infect. Dis. – 2009; 199: 926-35.
474. Bulk, S. The contribution of HPV 18 to cervical cancer is underestimated using high-grade CIN as a measure of screening efficiency / S. Bulk, J. Berkhof, L. Rozendaal et al. // Br. J. Cancer. 2007. – Vol. 96, № 8. – P. 1234-1236.
475. Burger, M.P. Human papillomavirus type influences the extent of chromosomal lag during mitosis in cervical intraepithelial neoplasia grade III / M.P. Burger // Int. J. Gynecol. Pathol. 2007. – Vol. 1. – P. 10-14.
476. Burnett A.F. Phase II in patients with advanced, persistent or recurrent squamosus cell carcinoma of the cervix /A.F. Burnett, L.D. Roman, A.A. Garsia et al. // Gynecol Oncol. – 2000. – 76. – P. 63-6.
477. Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT et al. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation 1 .of fertility in early cervical carcinoma // Gynecol Oncol 2003;88:419-423.
478. Cadron, I. Chemotherapy for recurrent cervical cancer /I. Cadron, T. Van Gorp, F. Amant, K. Leunen et al. // Gynecol Oncol. – 2007. – 107(1Suppl.1). – S113-89-73.
479. Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis Cervical Cancer control, priorities and directions. Int O Cancer 2004; 108: 329-333.
480. Cancer Incidence in Five Continents, vol VII / Ed. By D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Fer-lay et al. / IARC Sci Publ. No. 143- Lyon, 1997.
481. Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging / K. Togashi et al. // Radiology. – 1989. – Vol. 171. – P. 245-251.

482. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P. et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. //J. Infect Dis. – 2000; 181: 1911-9.
483. Carvalho J.P. Wertheim-Meigs radical hysterectomy / J.P. Carvalho, J.S. Souen, S. Carrao Sda et al. // Sao Paulo Med.J. 1994. – V. 112(2). -P.539-42.
484. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking// J Natl Cancer Inst Monogr.– 2003.- №31.-P. 20–28.
485. Castellsague, X. Natural history and epidemiology of HPV infections and cervical cancer / X. Castellsague // Genicol. Oncol. 2008. – Vol. 11093, Suppl. 2.-P.4-7.
486. Castle P.E., Wacholder S., Lorincz A.T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. // J. Natl. Cancer Inst. – 2002; 94 (18): 1406-14.
487. Castro-Jimenez, M.A. Use and determinants of Pap smear in a rural Colombian municipality 1998-1999 / M.A. Castro-Jimenez, P. A. Londono-Cuellar, L.M. Vera-Cala // Rev. Salud. Publica (Bogota). 2006. -Vol. 8, № 3. – P. 248-257.
488. Cavin, S.J., Geisler H. Gynecol Oncol. – 1978. – 6. – P. 256-60.
489. Celorio A. Angiogenesis ee cancer del cervix uterine // Clin. Invest. Ginecol. y Obstetric. 2000. – 27 (9). – P. 343-355.
490. Cervellino, J.C. Cisplatin and ifosfamide in patients with advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix.Phase II trial /J.C. Cervellino, C.E. Araujo, O. Sanchez et al. // Acta Oncol. – 1995. – 34(2). – P. 257-9.
491. Cervical Cancer Rates in Europe: An ECCA Guide Electronic resource. 2009-2010. – Mode of Acess: <http://www.ecca.info/cervical-cancer/cervical-cancer-rates.html>.
492. Cetina L. Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results / L. Cetina, L. Rivera, J. Hinojosa et al. // BMC Womens Health 2006. – V. 6. – P.3.
493. Cetina L., Rivera L., Hinojosa J. et al. Routine Management of Locally Advanced Cervical Cancer With Concucurrent Radiation and Cisplatin. Five-year results // Biomedica. – 2010 <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/6/3/prepub>.
494. Chan Y.M., Luesley D.M. Screening, diagnosis, and staging of cervical cancer. Gynecologic Cancer: Controversies in Management / Ed Gershenson D.M., McGuire W.P., Gore M et al Philadelphia PA, Elsevier Churchill Livingstone; 2004: 31-45.
495. Chan, P.K. Profile of viral load, integration, and E2 gene disruption of HPV58 in normal cervix and cervical neoplasia / P.K. Chan, J.L. Cheung, T.H. Cheung et al. // Infect. Dis. 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 868-875.
496. ChautemsRC, DelgadilloX, Rubbya-BrandtL, DelevalJP, Marti M-CL, RocheB. Применение формальдегида при лечении геморрагического пострадиационного проктита: клинические и гистологические исследования. // Колосекальные болезни, 2003; 5 (1): 24-28.
497. Chemberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer // Screening for the cancer of the uterine cervix // IARC Sci. Publ. No. 76- Lyon, 1986- P.161-168.

498. Chen S.W. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer / S.W. Chen, J.A. Liang, S.N. Yang, F.J. Lin // J. Clin. Oncol. 2003. – V. 33(5). – P.221-228.
499. Chen SW., Liang JA., Yang SN., et al. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer // Jpn J Clin Oncol. 2003. May, №33(5). P. 221-228.
500. Cheng X, Cai S.M., Li Z.T. et al. Concurrent chemotherapy and adjuvant extended field I irradiation after radical surgery for cervical cancer patients with lymph node metastasis // Int J Gyn Cancer. – 2007. – 17(5). -P.268.
501. Chernenko V. Deletion mapping using quantitative real-time PCR identifies two distinct 3p21.3 regions affected in most cervical carcinomas / V.Chernenko, N.Mazurenko et al. // Oncogene. –2003. – 22. – P.2984-2992.
502. Chin-Peuckert L., Pippi Salle J.L. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-year experience. J. Urol., (2001) 166: 1470-75.
503. Chitaparanux, J. Phase II clinical study of irinotecan and cisplatin at first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer /J. Chitaparanux, A. Tonusin et al. // Gynecol Oncol. – 2003. – 89. – P. 402-7.
504. Choi H.J. et al. 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 // Cancer. – 2006. – Vol. 106, № 4. – P. 914-922.
505. Choi S.H. et al. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2004. – Vol. 28. – P. 620-627.
506. Chou C.Y., Huang K.E., Tzeng C.C. et al. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma // Gynecol Oncol. – 1997. – 66(1). – P. 89-93.
507. Chung H.H. et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 37, № 5. – P. 370-375.
508. Cillari E., Diell M., Lo Campo P. et al. Protective effect of Isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with Leishmania major // Immunology. 1991; 74: 25-30.
509. Clark BG, Souhami L, Roman TN, Chappell R, Evans MDC, Fowler JF. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997; 38:989-993.
510. Coker, A.L. What predicts adherence to follow-up recommendations for abnormal Pap tests among older women? / A.L. Coker, K.S. Eggleston, T.E. Meyer et al. // Gynecol. Oncol. 2007. – Vol. 105, № 1. – P. 74-80.
511. Coleman D.V. The dynamics of the cervical screening programme // "Screening of cervical cancer for whom, why and how?" Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J. Monsonego- Paris- EUROPIN Sci. Publ.- 1994- P.21-25.
512. Coleman R.E. A phase II study of ifosfamide and cisplatin chemotherapy for metastatic or relapsed carcinoma of the cervix /R.E. Coleman, J.M. Clarke, M.L. Slevin et al. // Cancer Chemother Pharmacol. – 1999. – 27(1). – P. 52-4.

513. Coleman, R.E. A phase II study of ifosfamide and cisplatin chemotherapy for metastatic or relapsed carcinoma of the cervix /R.E. Coleman, J.M. Clarke, M.L. Slevin et al. // Cancer Chemother Pharmacol. – 1999. – 27(1). – P. 52–4.
514. Cooper, N.S. Cancer screening behaviors among Canadian women living with physical disabilities / N.S. Cooper, K.K. Yoshida // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2007. – Vol. 88, № 5. – P. 597–603.
515. Covens A, ShawP, MurphyJ et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage 1A-B carcinoma of the cervix? Cancer 1999; 86: 2273-2279.
516. Crentzberg C., Althol V., de Hoog M/ et al. «Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields». // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1996; 34(3): 697-708.
517. Crochet JJ, Gnyawali SC, Chen Y, Lemley EC, Wang LV, Chen WR. Temperature distribution in selective laser-tissue interaction. // J Biomed Opt. 2006 May-Jun;11(3): P.34031.
518. Cytologic screening in the control of cervical cancer: technical guidelines // Geneva, WHO, 1988- 52 P.
519. Daghestani, A.N. Cervix carcinoma: treatment with combination with cisplatin and bleomycin /A.N. Daghestani, T.B. Hakes, G. Lynch // Gynecol Oncol. – 1999. – 16(3). – P. 334–9.
520. Daghestani, A.N. Cervix carcinoma: treatment with combination with cisplatin and bleomycin /A.N. Daghestani, T.B. Hakes, G. Lynch // Gynecol Oncol. – 1999. – 16(3). – P. 334–9.
521. Dale R.G. The use of small fraction numbers in HDR gynecological afterloading: some radiobiological considerations // Brit J Radiol. – 1990. – 63. – P.290-294.
522. Dallenbach-Hellweg G., Knebel Doeberitz M. v., Trunk M.J. Color atlas of histopathology of the cervix uteri. Second edition. – Springer, 2006. – P. 165 – 168.
523. Daniels I.R., Woodward S., Taylor F.G. et al. Female urogenital dysfunction following total mesorectal excision for rectal cancer. World J. Surg. Oncol., (2006) 4: 6.
524. Dargeni D, BrunjL, Roy M et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 52:105, 1994.
525. Dargent D. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2-IVA: a retrospective analysis of two comparative series / D. Dargent, G. Lamblin, P. Romestaing et al. // J.Gynecol.Cancer. 2005. – V. 15(3). -P.468-474.
526. Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2-IVA: a retrospective analysis of two comparative series. J.Gynecol.Cancer.2005; V. 15 (3): 468-474.
527. Dawson L.A., Sharpe M.B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations // The Lancet. – 2006.-17.-P. 848-59].
528. De Gonzalez A.B., Sweetland S., Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: a meta-analysis. // Br. J. Cancer. – 2004; 90 (9): 1784-91.
529. De Jonge M.J., Verweij J., Planting A.S. et al. Drug-administration sequence does not change pharmacokinetics and kinetics of CPT-11 and cisplatin// Clin. Cancer Res. – 1999. – vol. 5.-p.2012-2017.
530. De Villiers E.M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. // Int. J. Cancer. – 2003; 103 (6):705-8.

531. Deligeoroglou E., Michalidis E., Creatsas G. Oral Contraceptives and Reproductive System Cancer. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003; 997: 199-208.
532. Denton K.J., Bergeron C., Klement P. et al. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results.// Am J Clin Pathol. 2010. V.134. N1. P.12-21.
533. Derenzini M., Trerè D. Silver-stained nucleolar organizer regions (AgNOR). Pathologica, (2001) 93(2): 99–105.
534. Descamps D., Hardt K., Spiessens B. et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Human Vaccine, 2009; 55: 1–9.
535. Diaz-Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A. et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine // J Chron Fatig Syn. 2003; 11 (2): 1–17.
536. Dimopoulos J., Lang S., Kirisits C. et al. Combined MRI-based intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer with a modified tandem ring applicator – clinical feasibility and preliminary results // Radiother Oncol. – 2004. – 77(2). – P.10.
537. Dimopoulos J.C.A., De Vos V., Berger D. et al. Inter-observer comparison of target delineation for MRI-assisted cervical cancer brachytherapy: Application of the GYN GEC-ESTRO recommendations // Radiotherapy and Oncology. 2009. – 91. – P. 166 – 172.
538. Dose D., Symonds R.P., Deehan C. et al. Comparison of CRE and LQ Models in Gynecological Brachytherapy // 8th Int Brachytherap Conf. – Nice, 1995. – P.144.
539. Dranoff, G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy / G. Dranoff// Nat. Rev. Cancer. 2004. – Vol. 4. – P. 11-22.
540. Duenas-Gonzalez A. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma / A. Duenas-Gonzalez, C. Lopez-Graniel, A. Gonsalez et al. // Ann oncol. – 2001. – 12(4). – P. 541–7.
541. Duenas-Gonzalez A. Weekly cisplatin\low dose gemcitabine combination for advanced and recurrent cervical carcinoma /A. Duenas-Gonzalez, L.M. Hinojosa-Garsia, C. Lopez-Graniel et al. //AmJClinOncol. – 2001. – 24(2). – P. 201–3.
542. Durand R.E., Aquino-Parsons C. Predicting response to treatment in human cancers of the uterine cervix: sequential biopsies during external beam radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. – Feb 1, 58(2). – P. 555 -560.
543. Durst M., CroceCM., Gissmann L., Schwarz E., Huebner K. Papillomavirus sequences integrate near cellular onco genes in some cervical carcinomas. Proc Nati Acad Sci USA 1987; 84:1070-1076.
544. Dursun P., Ayhan A., Kuscu E. Nerve-sparing radical hysterectomy for cervical carcinoma // Crit. Rev. Oncol. Hematol., (2009) 70(3): 195–205.
545. Dyson N., Howley P.M., Munger K., Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Sciece 1986; 243:934-7. Gtannini S. et al. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. Clin.Exp.Immunol., 1998,113,183-189.

546. Eaker S., Adami H.O., Granath F. et al. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2004- 13- 3- P. 346-354.
547. Eaton D.K., Kann L., Kinchen S. et al. Youth risk behavior surveillance – United States, 2005. // *MMWB Surveill. Summ.* – 2006; 55: 1-108.
548. Ebner F, Tamussino K, Kressel HY (1994) Magnetic resonance imaging in cervical carcinoma: diagnosis, staging, and follow-up. *Magn Reson Q* 10:22-42.
549. Eichhorn J.H., Young R.H. Neuroendocrine tumors of the Genital tract // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 115 (Suppl.). – S. 94 – 112.
550. Eifel P. The uterine cervix // In: Cox J., Ang K. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results.* -2003. – P. 698-801.
551. Eifel P., Winter K., Morris M., Levenback Ch. et al. Pelvic Irradiation with Concurrent Chemotherapy versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01// *J Clin Oncol.* – 2004.- 22(5). -P. 872-880.
552. Eifel P.J. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer /P.J. Eifel // *Semin.RadiatOncol.* 2006. – V. 16(3). – P. 177-185.
553. Eralp Y., Saip p., Sakar B., et al Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of uterine cervix // *Int J Gynecol Cancer.* 2003. – Jul-Aug, 13(4). – P. 497 – 504.
554. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology // *International Journal of Hyperthermia* 2001; 17: P.1-18.
555. Farley J.H., Hickey K.W., Carlson J.W., et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma // *Cancer.* 2003. – May 1, 97(9). – P. 2196 -2102.
556. Fatehi D, van der Zee J, de Bruijne M, Franckena M, van Rhoon GC. RF-power and temperature data analysis of 444 patients with primary cervical cancer: deep hyperthermia using the Sigma-60 applicator is reproducible // *International Journal of Hyperthermia.* 2007 Dec; 23(8):623-43.
557. Fatehi D, van der Zee J, van der Wal E, Van Wieringen WN, Van Rhoon GC. Temperature data analysis for 22 patients with advanced cervical carcinoma treated in Rotterdam using radiotherapy, hyperthermia and chemotherapy: a reference point is needed.// *International Journal of Hyperthermia.* 2006 Jun; 22(4): P.353-363.
558. Fateh-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers // J. Hartman (ed). Basel, Switzerland: Springer Verlag. Elitiones Roche. 1993. 78 p.
559. FDA VRBPAC Background Document: Gardasil HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf.
560. Feldman, J.D. Immunological enhancement: a study of blocking antibodies//*Adv. Immunol.* 1972. – Vol. 15. – P. 167-214.
561. Ferency A., Robitaille J., Franco E. et al. Conventional cervical cytology smears vs. thin prep smears. A paired comparison study on cervical cytology // *Acta Cytol.* 1996- 40- P. 1136-1142.

562. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynecologic cancers // Int. J. Gynecol. Obst. – 2000. – Vol. 70. – P. 207-312.
563. Fontana X., Lagrange J., Francois E. et al. Assesment of SCC antigen as a marker of epidermoid carcinoma of the anal canal // Dis-Colon-Recrum. 1991. Vol. 34, N 2. P. 126-131.
564. Fowler J., Tome W., Fenwick J. et al. A challenge to traditional radiation oncology // Int J Radiat oncol Biol Phys. – 2004. – 60. – P.1241-56.
565. Fracasso, P.M. Phase II evaluation of oxaliplatin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study /P.M. Fracasso, J.A. Blessing, J. Wolf et al. //Gynecol Oncol. – 2003 Jul. – 90(1). – P. 177-80.
566. Franckena M, Lutgens LC, Koper PC, Kleynen CE, van der Steen-Banasik EM, Jobsen JJ, Leer JW, Creutzberg CL, Dielwart MF, van Norden Y, Canters RA, van Rhoon GC, van der Zee J. Radiotherapy and Hyperthermia for of Primary Locally Advanced Cervix Cancer: Results in 378 Patients // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2008 Nov; 4, p.2813-2818.
567. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferency A. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of century // Salud Publica Mex.- 2003- 45- Suppl 3- S367-375.
568. Fraser C., Tomassini J.E., Xi L. et al. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. //Vaccine. – 2007; 25:4324–33.
569. French. *Plante M, Renaud MC, Francois H et al.* Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. Gynecol Oncol 2004;94:614-623.
570. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 Jan;97(1):125-33.
571. Fujii S., Takakura K., Matsumura N. et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. Gynecol. Oncol., (2007) 107: 4-13.
572. Fuks Z., Kolesnick R. Engaging the vascular component of tumor response. – Cancer Cell. – 2005. – 8. -P.89-91.
573. Gaffney D.K., Du Bois A, Narayan K. et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among groups of the gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) // Int. J. Radiat. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 68. – P. 485-490.
574. Gaffney D. Gynecological Radiotherapy Toxicity: Promises and Perils // 2009 ABS School of GYN Brachytherapy. – Chicago, 2009. www.americanbrachytherapy.org/meetings/index.cfm.
575. Gaffney D., A. du Bois, Narayan K., Reed N. et al. Practice patterns of radiotherapy in cervix cancer among member groups of the gynecologic cancer intergroup (GCIG) // NCI Workshop on Advanced Technologies in Radiation Oncology: Cervix.-2006.
576. Garcia M., Jemal A., Ward E.M. et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. – Atlanta, GA : American Cancer Society, 2007. – 52 p.

577. Garcia-Carranga A. Vaccines against human papillomavirus and perspectives for the prevention and control of cervical cancer // Salud Publica Mex.- 2003- 45- Suppl 3- S437-442.
578. Garin, A. Randomized phase II study of irinotecan or irinotecan in combination with cisplatin or cisplatin in first line in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix /A. Garin, V.M. Moiseenko, A. Rosznak et al. //Proc ASCO 20. – 2001. – Abs. 826.
579. Gelfand, M.D., Tepper, M., Katz, L.A. et al.: Acute irradiation proctitis in man,development of eosinophilic crypt abscesses. // Gastroenterology, 1968; 54: 401-411.
580. Georgala S., Katoulis A. C., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condilomata acuminate: a randomized placebo-controlled trial // BJOG. 2006; 113 (9): 1088-1091.
581. Gerbaulet A., Potter R., Mazeron J., Meertens H., van Limbergen E. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy // Leuven, Belgium. – 2002. – 680 p.
582. Gibson L., Spiegelhalter D.J., Camilleri-Ferrante C., Day N.E. Trends in invasive cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993 // J Med Screen- 1997- 4- 1- P. 44-48.
583. Goedbals et al. Vinorelbine in combination with cisplatin in South Africa patients with advanced cervical cancer // Proc. ECCO. – 1999. – 10. – ab 919.
584. Goedhals L. A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: final data /L. Goedhals, W.R. Bezwoda // 31st annual meeting of the ASCO. – 1195. – Abs. 819.
585. Goedhals, L. A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: final data /L. Goedhals, W.R. Bezwoda // 31st annual meeting of the ASCO. – 1195. – Abs. 819.
586. Goldie S.J., Kim J.J., Kobus K.E. et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic human papillomavirus vaccination and screening in Brazil. Poster presentation. // 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1-7 September – 2006, Prague.
587. Goldie S.J., Kohli M., Grima D., Weinstein M.C., Wright T.C., Bosch F.X., Franco E. Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine // J. Nation. Cancer Inst. 2004; 96 (8).
588. Gong B, Bell B, Boor PJ, Albrecht TB, Asimakis GK, Motamedi M. Cardiac preconditioning with local laser-induced hyperthermia. // J Surg Res. 2008 Oct; 149(2): P.177-183.
589. Gonzalez, C. Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cytological abnormalities in imprisoned women / C. Gonzalez, J. Canals, M. Ortiz et al. // Epidemiol. Infect. 2008. – Vol. 136, № 2. – P. 215-2121.
590. Grayson W., L.F. Tailor, U. Allard et al. Detection of human papillomavirus in large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a study of 12 cases /– J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 108 – 114].
591. Greco P., Cormio G., Vimercati A. et al. Transvaginal color Doppler sonography in predicting the response to chemotherapy in advanced cervical cancer // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol.9. N1. – P.49-52.

592. Green J.A. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney et al. // Lancet. 2001. – V. 358. – P.781-786.
593. Green, J.A. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and metaanalysis / J.A. Green, J.M. Tierney, J.F. Symonds et al. // Lancet. -2001. Vol. 358. P. 781-786.
594. Gregg, S. Gemcitabine is ineffective in recurrent, preradiated cervical cancer /S. Gregg, G. D'Agostino, D. Smaniotto et al. // Gynecol oncol. – 2000. – 78. – P. 76–7.
595. Gtannini S.I. et al. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. Clin.Exp.Immunol, 1998,113,183-189.
596. Guilherme Cotti, Victor Seid, Sergio Araujo, Afonso Henrique Silva e Souza Jr., Desiderio Roberto Kiss and Angelita Habr-Gama. «Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review». // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 2003; 58(5):284-292.
597. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM et al. «Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis».// World J Surg., 2002; 26:1499-1502.
598. Gulgur E. Cervical cancer: MR imaging findings before, during, and after radiation therapy//Eur radiol. 2006;16:313-314.
599. Gupta R, Srinivasan R, Nijhawan R et al. Protein p 16INK4A expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix// Indian J Pathol Microbiol. 2010. V.53.N1.P.7-11].
600. Haie C., Pejovic M.H., Gerbaulet A., et al. Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of controlled clinical trial of EORTC radiotherapy group // Radiother Oncol. – 1988. – 11. – P.101-112.
601. Hainsworth, J.D. 3rd. Paclitaxel, Carboplatin and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced of advanced squamous and other selected carcinomas: result of a phase II trial /J.D.3rd. Hainsworth, 3rd. H.A. Burris, A.A. Meluch et al. // Cancer. – 2001. – 92(3). – P. 642–9.
602. Hanna N.N., Guillem J., Dosoretz A. et al. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. J. Am. Coll. Surg., (2002) 195: 506–512.
603. Haraldsdottir KH, Ivarsson K, Gotberg S et al. Interstitial Laser Thermotherapy (ILT) of breast cancer. // European Journal of Surgery Oncology, 2008 Jul; 34(7): P.739-745. Issels RD Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas// Curr Opin Oncol. 2008 Jul;20(4): P.438-443.
604. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko V. V., Tanaka Y., Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma// International Journal of Hyperthermia, 2001 March; 17(2) ; 97 – 105.
605. Harima Y, Nagata K, Harima K, Tanaka Y. et al. Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. // Cancer 2000; 88:132-138.
606. Harima Y, Nagata K, Harima K, Tanaka Y. et al. Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. // Cancer 2000; 88:132-138.

607. Harman M.L., Cooper K. Cervical Neoplasia / Gynecologic pathology / M.R. Nucci, E. Oliva. – Elsevier Churchill Livingstone, 2009. – P. 141 – 194.
608. Harper D.M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. // Expert. Rev. Vaccines. – 2009; 8 (12):1663-79.
609. Harper D.M. Currently approved prophylactic HPV vaccines. // Expert. Rev. Vaccines. – 2009; 8 (12):1663-79.
610. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. – 2006; 367:1247–55.
611. Harris AL. Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. // Nat. Rev. 2002; 2: 38-47.
612. Hatch K.D., Fu Y.S. Cancer cervical and vaginal // In: Novak editor. Gynecology. 12th edition- New York: Williams&Wilkins, 1996.- P.1111-1144.
613. Haung C. The Risk and Benefits of HPV Vaccination. // JAMA. – 2009; 302 (7):795-96.
614. Havenga K., Maas C.P., DeRuiter M.C. et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. Semin. Surg. Oncol., (2000) 18: 235–243.
615. Havrilesky L.J. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer / L.J. Havrilesky, C.A. Leath, W. Huh et al. // Gynecol.Oncol. 2004. – V. 93(2). – P.429-434.
616. Heideman D.A., Snijders P.J., Berkof J. et al. Vaccination against HPV: indication for women and the impact on the cervical screening programme. // BJOG. – 2008; 11: 938-46.
617. Herfkens R., Davis PL., Crooks LE. et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the abnormal live rat and correlations with tissue characteristics. // Radiology 1981, – №141. -P.211-218.
618. Heron D.E., Gerszten K., Selvaraj R.N. et al. Conventional, 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dosevolume histograms // Gynecol Oncol. – 2003. – 91. – P. 39-45.
619. Hersey P., Bindon C., Bradley M. et al. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells // Int J Immunopharmacol. 1984; 6: 321–328.
620. Hersey P., Edwards A. Effect of Isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo // Int J Immunopharmacol. 1984; 6: 315–320.
621. Hildesheim A., Herrero R., Wacholder S. et al. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infections. // JAMA. – 2007; 298:743-753.
622. Hoffman M.S. Extent of radical hysterectomy: evolving emphasis /M.S. Hoffman//Gynecol. Oncol.-2004.-V. 94.-P. 1-9.
623. Hopkins M.P. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix / M.P. Hopkins, G.W. Morley // Cancer. 1993. – V. 72(8). -P.3289-3293.
624. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. // Int. J. Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48:1111-1117.

625. Hubbert N.L., Sedman, S.A., Schiller, J.T. // J. Virology. – 1992. – Vol.66. – P.6237–6241.
626. Huibregtse J.M., Scheffner, M., Howley, P.M. // Mol.Cell. Biol. – 1993. – Vol.13. – P.775–784.
627. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. – London and New York: Martin Dunitz Taylor & Francis group. 2004; P.256.
628. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper // Wkly Epidemiol. Rec. – 2009; 84: 118-31.
629. Hutchinson M.L., Insenstein L.M., Goodman A. et al. Homogenous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the thin Prep processor // Amer. J. of Clin. Path.-1994.-Vol. 101.-P. 215-219.
630. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // Human Papillomaviruses. – 1995. – Vol. 64. – 146 c.
631. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2007. – vol. 90 – Human Papillomaviruses.
632. Ikeda K. Clinical and fundamental study of a SCC antigen for esophageal squamous cell carcinoma // Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. 1991. Vol. 92, N 4. P. 387–396.
633. Innocenti, F. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. /F. Innocenti, S.D. Undeva, L. Iyer et al. //J Clin Oncol. – 2004. – 22. – P. 1382–88.
634. Inoue T. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB /Inoue T., Morita K. // Cancer 1990. -V. 65. -P.1923-1927.
635. Inoue T. The trail of the development of high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer in Japan // Jpn J Clin Oncol. 2003. – Jul, 33(7). -P. 327-330.
636. International Collaboration of Epidemiological Studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008, 371: 303–14.
637. Issels RD Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas// Curr Opin Oncol. 2008 Jul;20(4): P.438-443.
638. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C-M, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study// Eur.J.Cancer2001; Eur Cancer 2001; 37: P.1599-1608.
639. Jhingran A., Eifel P., Ramirez P. Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer // In: Gynecological Cancer/ editor Eifel P., Gershenson D., Kavanagh J. – Springer, 2006. – P. 87-125.
640. Jhingran, A. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I-III carcinoma of the cervix / A. Jhingran, P.J. Eifel // Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. – Vol. 46. – P. 1177-1183.
641. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial tumors. //Journal of Clinical Oncology 2005;V3;№13; P.3079-3085.
642. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against

- high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. // Lancet. – 2007; 369:1693–1702.
643. Kaern, J. A phase II study of 5-fluorouracil/cisplatin treatment of recurrent cervical carcinoma: a phase II study with long-term follow-up / J. Kaern, C. Trope, V. Abeler et al. // Acta Oncol. – 2000. – 29(1). – P. 25–8.
644. Kaern, J. Cisplatin/5-fluorouracil treatment of recurrent cervical carcinoma:a phase II study with long-term follow-up / J. Kaern, C. Trope, K. Sundfoer et al. // Gynecol Oncol. – 2006. – 60(3). – P. 387–92.
645. Kalapurakal JA, Mittal BB, Sathiaseelan V. Re-irradiation and external Hyperthermia in locally advanced, radiation recurrent, hormone refractory prostate cancer. // The British Journal of Radiology, 2001, vol.74; P.745-751.
646. Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmanns TD et al. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? // Gynecol Oncol. – 2004. – 94(2). – P. 249-55.
647. Kanato, M. Early experience of sexual intercourse-a risk factor for cervical cancer requiring specific intervention for teenagers / M. Kanato, K. Saranrittichai // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 151-153.
648. Kane M.A., Sherris J., Coursaget P. et al. HPV vaccine use in the developing world. // Vaccine. – 2006; 24: 132-9.
649. Kato H. Expression and function of SCC antigen // Anticancer Res. 1996. Vol. 16, N 48. P. 2149–2153.
650. Kaufman L., Crooks LE., Margulis AR. et al. NMR imaging in medicine. // Igaku-Shoin, New York, 1981 – P.11-52.
651. Kaufman R.N., Adam E., Vonka N. HPV-infection and cervical carcinoma. // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. –v.43(2).–P.363–380.
652. Kaur H. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma / H. Kaur, P.M. Silverman, R.B. Iyer et al. // Am.J.Roentgen. 2003. – V. 180. -P.1621-1631.
653. Kawagoe T, Tsukamoto N., Tsurushi N. et al. // Int.J. Gynecol.Cancer. – 1999. – Vol. 9. – P.421-426.
654. Kenneth D., Hatch Yao S. *Fu Cancer cervical and vaginal* // In: Novak editor. *Gynecology. 12th edition.* – New York: Williams&Wilkins, 1996. – P1111-1144.
655. Kesic, V. Management of cervical cancer /V. Kesic // Eur J Surg Oncol. – 2006. – 32(8). – P. 832–7.
656. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999, 340:1154-1161.
657. Kim J.J, Goldie S.J. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. // N. Engl. J. Med. – 2008; 359:821-32.
658. Kim MS, Seong J, Lee IJ et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. // Liver Int. 2009 Feb; 29(2); P.147-52.
659. King M.M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R.C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using 32P-postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use. // Carcinogenesis. – 1994. – V. 15, P. 1097-1100.

660. Kirisits C., Potter R., Lang S. et al. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. Jul 1, №62(3). P. 901 – 911.
661. Klaes, R. Overexpression of pl6ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic cells in cervical cancer / R. Klaes // Int J. Cancer. -2001. Vol. 92. – P. 276-284.
662. Klanner E, Rack B, Janni W, Strobl B et al. Incidence and prognostic significance of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer. // Acta Med Austriaca Suppl. 2002; 59; P.36-41.
663. Klostergaard J, Tomasovic ST. Hyperthermia and biological response modifiers.// Hyperthermia and Oncology, eds. By Urano M and Douple E. Utrecht: VSP, 1994; 4: P.219-258.
664. Kob D, Lilieutal A., Bauhardt H. et al. The radiation-sensitizing effect of isometronidazole following its intravesical application in bladder carcinoma. A clinical phase-II study // Strahlenther. Oncol. – 1991. – Vol. 167. -P. 530-533.
665. Koch C.A., N. Azumi., M.A. Furlong et al. Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix // The Journal of Clin. Endocrinol & Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – № 11. – P. 4209 – 4213.
666. Koch T., Eiffert H., Spindler M. Relevance of the new tumor marker SCC for the diagnosis and follow-up control of squamous epithelial carcinoma of the head and neck // HNO. 1999. Vol. 37, N 11. P. 454–459.
667. Kochhar R., Sriram P.V., Sharma S.C. et al. « Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension». // Dig Dis Sci 1999; 44:973-978.
668. Kodama J. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB-IIIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / J. Kodama, N. Seki, Y. Ojima et al. // J.Gynaecol.Obstet. 2006. – V. 93(2). -P.130-5.
669. Kohler M., Creasmann W. Radiation Therapy in Gynecology // -2008. – emedicine.medscape.com. Van Limbergen.
670. Kornovski Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB IV A / Y. Kornovski, G. Gorchev // J.BUON. – 2006. – V. 11(3). – P.291-297.
671. Kreinina J.M., Titova V.A. The 3-year results of different multicomponent programs in advanced cervical cancer treatment: one-centre experience // International Journal of Gynecological Cancer. – Vol. 15, № 5. – September / October 2005. – P. 142.
672. Kreinina J.M., Titova V.A. The Particular Conditions of Radiotherapy in Patients with Ovarian Transposition during Invasive Cervix Cancer Treatment // International Journal of Gynecological Cancer. – Vol. 15, № 5. – September / October 2005. – P. 141.
673. Kreinina J.M., Titova V.A. The results of pre-radiotherapy phases in multimodal treatment of advanced cervical cancer: radiotherapist's view. // International Journal of Gynecological Cancer. – Vol. 15, № 5. – September / October 2005. – P. 137.
674. Kuo, D.Y. Oxaliplatin plus paclitaxel for recurrent and metastatic cervical cancer: New York Cancer Consortium Trial P5840. JCO./D.Y. Kuo, S.V. Blank, Kobrinsky et al. // ASCO Annual Meeting Proceedings PI. – 2007. – Vol. 25, N18S (June 20Suppl). – Abs. 5549.

675. Kurjak A, Kupesic S. Transvaginal color Doppler evaluation in the uterine cervix. Kurjak A, Kupesic S., (Ed.) An atlas of second edition. The Parthenon publishing group. New York. London. 2000. P 187-189.
676. Lacey J.V., Brinton L.A., Barnes W.A. et al. Use of Hormone Replacement Therapy and Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. // Gynecol. Oncol. – 2000. – V. 77, No. 1, P. 149-154.
677. Lahousen M. Chemotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial / M. Lahousen, J. Haas, H. Pickel et al. // Gynecol.Oncol. 1999. – V. 73. – P. 196-201.
678. Lanciano R.M. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer / R.M. Lanciano, K. Martz, L.R. Coia, G.E. Hanks //J. Radiat. Oncol. biol. Phys. 1991. -V. 20(1). – P.95-100.
679. Lang S., Nulens A., Briot E. et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GEC-ESTRO recommendations // Radiotherapy and Oncol. -2006. – 78(2). – P.185-194.
680. Lee J.-M., K.-B. Lee, J.-H. Nam et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multicenter retrospective Korean study // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19. № 2. – P. 321 – 326.
681. Lehman DS, Landman J. Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor. // Curr Urol Rep. - 2008 .-March, 9(2).- P.128-134.
682. Leminen A., Paavonen J., Forss M. et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix // Cancer. – 1990 – Vol. 65, N 1. – P. 53-59.
683. Lepock JR Cellular effects of hyperthermia: Relevance to the minimum dose for thermal damage.// International Journal of Hyperthermia 2003; 19: P.252-266.
684. Leung, B. S. Evidence of an EGF/TGF-alpha-independent pathway for estrogen-regulated cell proliferation / B. S. Leung, L. Stout, L. Zhou // J. Cellular Biochemistry. -1991. – V. 46. – P. 125-133.
685. Levickis J., Boucher N.R., Parys B.T. et al. Bladder and erectile dysfunction before and after rectal surgery for cancer. Br. J. Urol., (1995) 76: 752–756.
686. Lhomme C., Vermorker J., Miskiewicz E. et al. Europ J Cancer. – 2000. – 36 (2). – P. 194-99.
687. Li B., Zhang R., Wu L.Y. (2008) A prospective study on nerve-sparing radical hysterectomy in patients with cervical cancer. Chin. J. Gynecol. Oncol., 43: 606–610.
688. Li J.-D., Y. Zhuang, Y.-F. Feng et al. A clinicopathological aspect of primary small-cell carcinoma of the uterine cervix: a single-centre study of 25 cases // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 1102 – 1107.
689. Lira-Puerto, V. Phase II trial of carboplatin and iproplatin in cervical cancer /V. Lira-Puerto, A. Silva, M. Morris, R. Martinez et al. // Cancer Chemotherapy Pharmacol. – 1991. – 28. – P. 391–6.
690. Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ/ Dynamics of tumor hypoxia measured with bioreductive hypoxic cell markers. // Radiat. Res. 2007; 167: P.127-145.
691. Lancaster J.A., Carrington B.M., Sykes J.R. et al. Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced MRI of carcinoma of the cervix. // Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. 2002. Nov1. V.54(3). P.759-767.

692. Long H.J., Bundy B.N., et al Randomized Phase III Trial of Cisplatin with or without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // Journal of Clinical Oncolog.-, vol 2. – № 21 (July 20), 2005. – p. 4626-4633.
693. Long, H.J. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature/ H.J. Long // J Clin Oncol. – 2007. – 25. – P. 2966–74.
694. Long, H.J. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of uterine cervix: a GOG group study /H.J. Long, B.N. Bundy, Jr.E.C. Grendys et al.// J Clin Oncol. – 2005. – 23. – P. 4626–33.
695. Look, K.Y. Phase II evaluation of capecitabine in refractory nonsquamous cell carcinoma of the cervix: GOG study /K.Y. Look, J.A. Blessing, C.M. Michener et al. / Int J Gynecol Cancer. – 2008. – Jul-Aug; 18(4). – P. 773–8.
696. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: New alternatives and research // Salud Publica Mex.- 2003- 45- Suppl 3- S376-386.
697. Lorvidbaya et al. Gemcitabin and cisplatin in patients with metastatic cervical cancer// Proc. Am. Soc. Oncol. – 2000. – 19. – A 1554.
698. Lorvidhaya V. Gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic cervical cancer /V. Lorvidhaya, I. Chitaparanux et al. / ASCO. – 2000. – Abs. 1554.
699. Lowery A.E., Holland J.C. Screening cancer patients for distress guidelines for routine implementation. Community oncology, (2011) 8(11): 502–505.
700. Maas C.P., Moriya Y., Steup W.H. et al. A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands. Eur. J. Surg. Oncol., (2000) 26(8): 751–757.
701. Mabfouf H., Bouzid K. Gemcitabin and cisplatin in recurrent, advanced or metastatic cervical squamous cell carcinoma. – Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – 20. A 824.
702. Maduro J.H., Pras E., Willemse P.H., et al. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer // Cancer Treat Rev. 2003. – Dec, 29(6). – P. 471 -488.
703. Magnetic resonance imaging of the cervix / K.R Zand et al. // Cancer Imaging. – 2007. – Vol. 7. – P. 69-76.
704. Mahfouf, H. Gemcitabine and cisplatin in recurrent, advanced or metastatic cervical squamous cell carcinoma /H. Mahfouf, K. Bouzid / ASCO. – 2001. – Abs. 824.
705. Makrantonakis P., Pectasides D., Aggouridakis C. et al. SCC in squamous cell cancer of head and neck // Am-J-Clin-Oncol. 1999. Vol. 22, N 6. P. 542–549.
706. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciai N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. // International Journal of Hyperthermia 2007; Aug;23(5): P.451-456.
707. Mandic A., Novacovic P., Mihajlovich O. et. al. Clinical Staging and histopathological finding after radical hysterectomy in FIGO stage IIB cervical cancer. J.BUON. 2008; 13: 51-54.
708. Maneo A. Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy / A. Maneo, A. Colombo, F. Landoni et al. // Minerva Ginecol. -2005-V. 57(2) – P.141-152.

709. Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). // MMWR Recomm. Rep. – 2007; 56: 1-24.
710. Marquardt K., Broschweitz U., Büttner H.H. et al. Zervixkarzinome trotz Früherkennungsprogramm. Cyto-Info, (2006) 25(2): 46-51.
711. Mathevet P., Laszlo de Kaszon E., Dargeni D. Fertility preservation in early cervical cancer.] Gynecol Obstet Fertil 2003;31:706-712.
712. Matulonis, U. A phase I study of cisplatin and gemcitabine for recurrent cervix cancer following primary radiotherapy /U. Matulonis, S. Campos, M. Seiden et al. // ASCO. – 2000. – Abs. 1571.
713. Matulonis, U. Phase I/II dose finding study of combination cisplatin and gemcitabine in patients with recurrent cervix cancer /U. Matulonis, S. Campos, L. Duska et al. / Gynecol Oncol. – 2006. – 103(1). – P. 160-4.
714. Maurer C.A., Z'graggen K., Renzulli P. et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Brit. J. Surg., (2001) 88: 1501-05.
715. Mayr N., Yuh W., Jajoura D. Ultra Early Predictive Assay for Treatment Failure Using Functional MRI and clinical Prognostic Parameters in Cervical Cancer. A. J. R. 2010; V. 116: P.903-912.
716. Mazurenko, N. High resolution mapping of chromosome 6 deletions in cervical cancer / N. Mazurenko, M. Attaleb, T. Gritzko // Oncol. Rep. -1999.-Vol. 6.-P. 321-328.
717. Mc Cormack M., Thomas H. A phase Ib studi of gemcitabine and concurrent radiotherapy in carcinoma of the cervix // Annual oncology. – 2000. – 11 (suppl. 4) – p. 88.
718. Meigs J.V. Carcinoma of the cervix the Wertheim operation / J.V. Meigs // Surg.Gynecol.Obstet. – 1944. – V. 78. – P. 195-199.
719. Meijer L.M. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older // International Journal of Cancer. – 2009. – № 124(3). – P. 516-520.
720. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-induced thermotherapy. // Recent Results Cancer Res. 2006;167: P.69-75.
721. Merrill, R.M. Impact of hysterectomy and bilateral oophorectomy on race-specific rates of corpus, cervical, and ovarian cancers in the United States / R.M. Merrill // Ann. Epidemiol. 2006. – Vol. 16, №> 12. – P. 880887.
722. Micke O., Prott F., Schafer U. et al. The impact of SCC antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer // Anticancer-Res. 2000. Vol. 20, N 6. P. 5113-5115.
723. Minagawa Y., Kigawa J., Itamochi H. The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer // Int J Gyn and Obst 58(1997) 305-309.
724. Minagawa Y., Kigawa J., Itamochi H. The outcome of radiation therapy in elderly patient with advanced cervical cancer // Int. J. Gyn. Obst. – 1997. – vol.58. – p.305-309.
725. Misra J.S., Das V., Srivastava A. et al. AgNOR counts in cervical smears under normal and other cytopathologic conditions. Anal. Quant. Cytol. Histol., (2005) 27(6): 337-340.
726. Moberg M., Gustavsson I., Wilander E. Et al.High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma // Br J Cancer. – 2005.–№92.–P.891–894.

727. Moberg, M. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ / M. Moberg, I. Gustafsson // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 112, № 5. – P. 854–859.
728. Mokhtari-Dizaji M, Gorji-Ara T, Ghanaeati H, Kalbasi M. Ultrasound monitoring of temperature change in liver tissue during laser thermotherapy: 10 degrees C intervals // Conf Proc Eng Med Biol Soc., 2007: P.2130-2133.
729. Monsonego J. Spontaneous screening of cervical cancer: facts and arguments // "Screening of cervical cancer for whom, why and how?" Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J. Monsonego- Paris-EUROGIN Sci. Publ.- 1994- P.32-45.
730. Monteiro, D.L. Pre-invasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors / D.L. Monteiro, A.J. Trajano, K.S. da Silva et al. // Cad. Saude Publica. 2006. – Vol. 22, № 12. – P. 2539-2548.
731. Moore D.H. Phase III of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a GOG group study /D.H. Moore, J.A. Blessing, R.P. McQuellon et al. // J Clin Oncol. – 2004. – 22. – P. 3113–9.
732. Moore D.H., Blessing J.A., Mc Quellon R.P., et al. Phase III Study of Cisplatin with or without paclitaxel in Stage IV b, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. – Journal of Clinical Oncology. Vol22. – № 15 (August 1), 2004. – p.3113-3119.
733. Moore, D.H. A randomized phase III study of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in stage IV B, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecology Oncology Group study /D.H. Moore, R.P. McQellon, J.A. Blessing et al. // ASCO. – 2001. – Abs. 801.
734. Moreland, S. Papanicolaou testing among Native American and Hispanic populations / S. Moreland, K. Engelman, K.A. Greiner et al. // Ethn. Dis. 2006. – Vol. 16, № 1. – 223-227.
735. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. // Lancet. – 2002; 359 (9312): 1085-92.
736. Moriya Y., Sugihara K., Akasu T. et al. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. Eur. J. Cancer, (1995) 31A: 1229–32.
737. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1175-1178.
738. Morris M., Blessing J.A., Monk B.J., et al. Phase II Studi of Cisplatin and Vinorelbine in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study//Journal of Clinical Oncology, vol22. – № 16 (August 15), 2004. – p. 3340-3344.
739. Morris M., Eifel P.J. Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para – aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1175-1178.
740. Morris, M. Phase II study of cisplatin and vinorelbine in squamous cell carcinoma of the cervix: GOG study. /M. Morris, J.A. Blessing, B.J. Monk et al. //J Clin Oncol. – 2004. – 22 (16). – P. 3340-4.

741. Moscicki AB. HPV vaccines: today and in the future // J.Adolesc.Health. -2008. 43(4 suppl.) S.26 -S40.
742. Muggia F.M., Blessing J.A., McGehee R., Monk B.J. Cisplatin and irinotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group // Gynecol. Oncol. 2004. – 94(2). – P. 483-487.
743. Muir C, Waterhouse J., Mack T., Powell J., Whelan S., ets. Cancer incidence in five continents. Lyon, France:International Agency for on Cancer, 1987, Vol. 5. Publ. n. 88.
744. Muir C, Waterhouse J., Mack T., Powell J., Whelan S., ets. Cancer incidence in five continents. Lyon, France:International Agency for on Cancer, 1987, Vol. 5. Publ. n. 88.
745. Munger K. et al.// Oncogene. – 2001. – Vol.20. – P. 7888–7898.
746. Munoz N., Bosch F., Sanjos S. Et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associatedwith cervical cancer // N Engl J Med. .–2003.–V6, №348.–P. 518–527.
747. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N Engl. J. Med.– 2003.–Vol.348.–P.518–52.
748. Munstedt K., Johnson P., Bohlmann M.K., et al. Adjuvant radiotherapy in carcinomas of the uterine cervix: prognostic value of hemoglobin levels // Int J Gynecol Cancer. 2005. – Mar-Apr, 15(2). – P. 285 – 291.
749. Muskato, M.S., Perry M.C., Yarbo J.N. Semin Oncol. – 1982. – 9. – P. 373–87.
750. Muwonge, R. Assessing the gain in diagnostic performance when two visual inspection methods are combined for cervical cancer prevention / R. Muwonge, S.D. Walter, R.S. Wesley et al. // J. Med. Screen. 2007. -Vol. 14, №3.- 144-150.
751. Nagao S. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. /S. Nagao, K. Fujiwara, T. Oda et al. /Gynecol Oncol. – 2005. – 96(3). – P. 805–9.
752. Nakano E. How feasible the carboplatin and irinotecan combination therapy is for advanced or recurrent cervical cancer /E. Nakano, N. Katsumata, M. Yunokawa et al. // Medical Oncol Department National cancer center. – 2007.
753. Naraev B., M.J. Goodheart, T.M. Dorisio et al. High grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: Outcomes and the role of chemotherapy // ASCO Meeting Abstracts, May, 2011. – 29. – e1512.
754. Nees M. et al. Papillomavirus type16 oncogenes downregulate expression of intereron-responsive genes and upregulate proiferation-associated and NF-kB-responsive genes in cervical keratinocytes. J. Vrd., 2001, 75, 4283-4296].
755. Nori S. A phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) as palliative chemotherapy in patients with recurrent and metastatic cervical cancer / S. Nori, N. Katsumata, M. Andoh et al. // ASCO. – 2002. – Annual Meeting 21. – Abs. 835.
756. Omura G.A. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamosus cell carcinoma of the cervix:a GOG group study / G.A. Omura, J.A. Blessing et al. // J Clin Oncol. – 1997. – 15. – P. 165–71.
757. Osinsky S, Shindia H. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience // Exp. Oncol. 2000; 22; P.95-96.

758. Osinsky S, Shindia H. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience. // Exp. Oncol. 2000; 22; P.95-96.
759. Owada M. Phase II study of combination chemotherapy using irinotecan and nedaplatin for patients with primary advanced or recurrent cervical cancer / M. Owada, S. Machida, H. Fujiwara et al. // J Clin Oncol. – 2004. – ASCO Annual Meeting Proceedings. – Vol. 22(14). – Abs. 5088.
760. Panici P. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24. – P. 467–470.
761. Papadimitriou, C.A. Phase II trial of Paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix / C.A. Papadimitriou, K. Sarris, L.A. Moulopoulos et al. // J Clin Oncol. – 1999. – 17 (3). – P. 761–6.
762. Park HC., Suh CO., Kim GE. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer // Yonsei Med J. 2002. – Dec, 43(6).-P. 737-748.
763. Park W. et al. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 35, № 5. – P. 260-4.
764. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers// Vaccine.– 2006.–24 (Suppl 3).-P.11–25.
765. Parslov M., Lidegaard O., Klintorp S. et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000; 182 (1): 23-9.
766. Patel FD., Rai B., Mallick I., et al. High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. – May 1, 62(1). -P. 125-130.
767. Pearcey R., Brundage M., Drouin P. et al: Phase III trial comparing radical radiation therapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. J. Clin. Oncol. 2002, 20:966–972.
768. Pearl M., Johnson C., Frank T. et al. // IntJ. Gynaecol. Obstet. – 1993. – v.43. – #3. – p. 305 – 312.
769. Pectasides D. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer / D. Pectasides, Papaxoinis, E. Pectasides, N. Xiros et al. // Int J. Gynecol Cancer. – 2008.
770. Pedersen D, Bentzen S, Overgaard J. Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. // Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1994; 5:941-952.
771. Perez C.A., Breaux S., Made-Jones H., et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence // Cancer.- 1983.-51.-P. 1393-1402.
772. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel M, Purdy JA, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. // Cancer, 1984;54:235-246.
773. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al: Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study // J. Clin. Oncol. 2000, 18:1606–1613.

774. Peto J., Gilham C., Deacon J. et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004; 91: 942-953.
775. Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N., Silfversward C. «Cohort study of long-term effects of radiation for cancer of the cervix. The second major malignancies in the pelvic organs of women irradiated for cervical cancer at Radiumhemmet 1914-1965» // *Acta radiol. Oncol.*, 1985, 24 (2) :145-51.
776. Pignata, S. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of uterine cervix. /S. Pignata, G. Silvestro, E. Ferrari et al. // *J Clin Oncol.* – 1999. – 17(3). – P. 756–60.
777. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet. Gynecol.*, (1974) 44: 265–272.
778. Piver, M.S. First-line therapy with paclitaxel and platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix – a phase II study /M.S. Piver, S.A. Ghamande, G.H. Eltabbakh et al. // *Gynecol Oncol.* – 1999. – 75(3). – P. 334–7.
779. Plante M. New opportunities to preserve fertility in cancer treatment. *J Soc Obstet Gynecol Can* 24 (2):115-7, 2002.
780. Postema S., Pattynama P., van Rijswijk C., Trimbos B. Cervical Carcinoma: Can Dynamic Contrast-enhanced MRI Help Predict Tumor Aggressiveness? *Radiology* – 1999; №210 – P.217-220.
781. Potter, M.E. Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin /M.E. Potter, K.D. Hatch, H.M. Shingleton, V.V. Baker // *Cancer*. – 2000. – 63(7). – P. 1283–6.
782. Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Exclusive use of radiotherapy in cancer of the cervix: prevention of late pelvic complications // *Cervix*, 1990; 8:61-74.
783. Practice patterns of radiotherapy in cervix cancer among member groups of the gynecologic cancer intergroup (GCIG) // NCI Workshop on Advanced Technologies in Radiation Oncology: Cervix.-2006.- www.cancer.gov/crp/workshop.
784. Product approval information: human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) vaccine, recombinant. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2008.
785. Prorok P.C. Mathematical models and natural history in cervical cancer screening // Screening for Cancer of the Uterine Cervix // IARC Sci. Publ. № 76- Lyon, 1986- P. 185-196.
786. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy. *LancetOncol.*, (2008) 9: 297–303.
787. Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183 / H. Hricak, G. Gatsonis, D.S. Ghi et al. // *J. Clin. Oncol.* 2005. – Vol. 23, № 36. – P. 9329-9337.
788. Rao G.G., Rogers P., Drake R.D., et al. Phase I clinical trial of weekly pacli-taxel, weekly carboplatin and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer // *Gynecol Oncol.* 2005. – Jan, 96(1). – P. 168 – 172.
789. Raspagliosi F., Ditto A., Fontanelli R. et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol. Oncol.*, (2004) 93: 307–314.
790. Raspagliosi F., Zanaboni F., Ditto A. et al. Systematic radical pelvic and paraaortic lymphadenectomy in stage Ib-IIb cervical cancer // *Int J Gyn Cancer*. – 2007. – 17(5). – P.747.

791. Reichelderfer M, Morrissey JF. Colonoscopy in radiation colitis. // Gastrointest Endosc 1980; 26:41-43.
792. Renaud M.C., Plante M. Medical treatment of endometrial carcinoma for the premenopausal patient wanting to preserve her ability to have children // J Soc Obstet Gynecol Can 23 (3):213-9, 2001.
793. Reports of health concerns following HPV vaccination. /Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, (Accessed June 22, 2009, at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.).
794. Reznek R.H. Imaging in cervical cancer: seeing is believing / R.H. Reznek // Brit. J. Radiol. – 2005. – Vol. 78. – P. S73–S85.
795. Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. Int J Surg Oncol. 2012;2012:936534.
796. Ribeiro, A.A. Endocervical component in conventional cervical smears: influence on detection of squamous cytologic abnormalities / A.A. Ribeiro, C. Santos Sdo, S.R. de Souza e Silva et al. // Diagn. Cytopathol. -2007. Vol. 35, № 4. – P. 209-212.
797. Richel O, Zum Vorde Sive Vording PJ, Rietbroek R, Van der Velden J, Van Dijk JD, Schilthuis MS, Westermann AM. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer// Gynecol Oncol. 2004 Dec;95(3): P.680-685.
798. Richter KK, Fink LM, Hughes BM, Sung CC, Hauer-Jensen M. Is the loss of endothelial thrombomodulin involved in the mechanism of chronicity in late radiation enteropathy? // Radiother Oncol, 1997; 44:65-71.
799. Rockall A.G. et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2813-2821.
800. Rode M., Flezar M.S., Kogoj-Rode M., et al. Image cytometric evaluation of nuclear texture features and DNA content of the reticular form of oral lichen planus // Anal Quant Cytol Histol. 2006. – Oct. 28(5). – p. 262 – 268.
801. Roeske JC, Mundt AJ, Halpern H, Sweeney P, Sutton H, Powers C. et al. Late rectal sequelae following definitive radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix: a dosimetric analysis // Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:351-358.
802. Ronco G., Segnan N., Giordano L. et al. Interaction on spontaneous and organized for cervical cancer in Turin, Italy // Eur J Cancer- 1997,-33- 8.- P.1262-1267.
803. Rosati G., Riccardi F., Tucci A. Use of tumor markers in the management of head and neck cancer // Int-J-Biol-markers. 2000. Vol. 15, N 2. P. 179–183.
804. Rose P.G. Combined Modality Therapy of Locally Advanced Cervical Cancer // Journal of Clinical Oncology. – vol21.- 2003. – p.211-217.
805. Rose P.G. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix /P.G. Rose, J.A. Blessing, D.M. Gershenson et al. // J Clin Oncol. – 1999. – 19(9). – P. 2676-80.
806. Rose P.G., Bundi B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin – based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N/End/J/Med. – 1999. vol. 340. – p.1144 -1153.

807. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
808. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994, v.21 (1): 47-53.
809. Rothman SM, Rothman DJ. Marketing HPV vaccine: implications for adolescent health and medical professionalism. // *JAMA*. – 2009; 302 (7):781-786.
810. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Heat shock protein expression and injury optimization for laser therapy design. // *Laser Surg. Med.*, 2007, Oct; 39(9): P.731-746.
811. Saclarides TJ, King DC, Franklin JL, Doolas A. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis: Report of 16 patients. // *Dis Colon Rectum* 1996; 39:196-199.
812. Saibishkumar E.P., Patel F.D., Sharma S.C. Results of a phase II trial of concurrent chemoradiation in the treatment of locally advanced carcinoma of uterine cervix: an experience from India // *Bull Cancer*. 2005. – Jan, 92(1) -P. 7-12.i
813. Sakuragi N, Satoh C., Takeda N. et al. // *Cancer*. -1999. – Vol. 85. – P.1547-1554.
814. Sakuragi N., Todo Y., Kudo M. et al. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int. J. Gynecol. Cancer*, (2005) 15: 389–397.
815. Sala E. et al. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix // *Am. J. Radiol.* – 2007. – Vol. 188. – P. 1577-1587.
816. Sardi J., Sananas C. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage II b: A randomized controlled trial // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1998. vol. 8. - p.441-450.
817. Sardi J.E. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend / J.E. Sardi, M.A. Boixadera, J.J. Sardi. // *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2005. – V. 17(I). -P.43-47.
818. Sardi J.E., Giaroli A., Sananas G.C, et al. Long-term follow-up of the first randomization trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the the cervix. The final results. *Gynecol. Oncol.* 1997; 61-67.
819. Sardi J.E., Sananes C., Giaroli A. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1998. – Vol. 8. – P.441-450.
820. Sardi J.E., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: a randomized controlled trial. *J. Gynecol. Cancer*. 1998; V.8: 441-450.
821. Sasagawa T. High-Risk and Multiple Human Papillomavirus Infektions Associated with Cervical Abnormalities in Iapan Women / T. Sasagawa, W. Basha, H. Iamazak et al. // *Cancer Epidemiology Biomarkers. – Prevention*. – 2001. – V. 25. -P. 251-263.
822. Saslow D. et al. For the American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CACancer // JClin.* – 2002. – Vol. 52. – P. 342–362.
823. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination: more answers, more questions. // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 356 (19):1991-93.
824. Scheidler J., Heuck A., Steinbom M. et al. Parametrial invasion in cervical carcinoma: evaluation of detection at MR imaging with fat suppression//*Radiology*, 1998.-V.206.- P.125-129.
825. Schem BC, Wiedemann G, Mella O, Coltart RS, Dahl O. Hyperthermia improves local tumour control in locally advanced breast cancer // *Klin Wochenschr.*, 1988 ; 66(20):P. 1034-1038.

826. Schilder R.J. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study GOG. /R.J. Schilder, J.A. Blessing, M. Morgan et al. //Gynecol Oncol. – 2000. – 76. – P. 204-7.
827. Schlaerth J.B., Spiros N.M., Schlaerth A.C. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 2003;188:29-34.
828. Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, Straka C, Henrich M, Salat C, Hidemann W, Issels RD. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas // Oncology. 2006; 71(1-2): P.32-39.
829. Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas // J Oncology, 2003 ; 65 (2) :P. 76-79.
830. Schwartz SM., Daling JR., Shera KA. et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. //J.Clin.Oncol. – 2001. -19 (7). – P.1906-1915.
831. Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L, Mayer W., Roggenbuck B., Strelau A., zur Hausen H. Structure and transcription of human papilloma-virus sequences in cervical carcinoma cell. Nature 1985; 314:111-4.
832. Sedgwick DM, Ferguson A. Mast cells and eosinophils of the rectal mucosa in patients receiving radical or adjuvant radiotherapy for pelvic tumours. // Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6:443-448.
833. Seki H., Azumi R, Kimura M. et. al. Stromal invasion by carcinoma of cervix: Assessment with dynamic MR imaging. AJR – 1997; №168 – P.:1579-1585.
834. Shapiro S., Rosenberg L., Hoffman M. et al. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and estrogen/ progestogen oral contraceptives (South Africa). // Canc. Caus. Contr. – 2003; 14 (5): 485-95.
835. Sharma, A. Cytokine profile in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer cervix // A. Sharma, M. Rajappa , A. Saxena , M. Sharma // Int J Gynecol Cancer, 2007Jul-Aug; 17(4):879-85.
836. Shen Y, Yang L, Wang Z. Treatment of early bulky cervical cancer with neoadjuvant paclitaxel, carboplatin and cisplatin prior to laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Oncol Lett. 2012 Mar;3(3):641-645.
837. Shen Y., Liu P., Zhang A., Xu LX Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating// Ann. Biomed Eng. ; 2008 Aug; 36(8): P. 1409-1419.
838. Shepherd J.H., Spencer C. Herod J. et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer – cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. //BJOG – 2006 – № 113(6) – P.719-724.
839. Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. BJOG 2001;108:882-885.
840. Sherman L.E. «A reevaluation of the factitial proctitis problem» // Am. J. Surg., 1953; 88: 773-779.
841. Shirouzu K., Isomoto H., T. Morodomi, Orara Y., Y. Araki, Kakegawa «Radiological rectal cancer developing after long-term follow-up». // J.Clin Jpn oncol., October, 1994; 24(5): 294-8.

842. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Viani L. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. // Gastrointest Endosc 1999; 50:221-224.
843. Simanovskii DM, Mackanos MA, Irani AR, O'Connell-Rodwell CE, Contag CH, Schwettman HA, Palanker DV. Cellular tolerance to pulsed hyperthermia. // Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys., 2006 Jul; 74: P.911-915.
844. Singha M., Prasada S., Karlaa N. et al. Silver-stained nucleolar organizer regions in normal and dysplastic cervical lesions: correlation with DNA ploidy and S-phase fraction by flow cytometry. Oncology, (2006) 71(5-6): 411-416.
845. Sismondi P., Sinistrero G., Zola P. et al. «Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification». // Radiother. Oncol., 1989; 14:9-17.
846. Siva M., R. Mahmood, S.Kakumanu et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: The Scottish experience / //ASCO Meeting Abstracts, Jun, 2006. – 24. – 15026.
847. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C; et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. //JAMA. – 2009; 302(7):750-757.
848. Small cell neuroendocrine carcinoma with 1-year follow-up: case report and review. – Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29. – P. 477 – 484.
849. Smith E.M., Jonson S.R., Figuerres E.J. et al. The Frequency of Human Papillomavirus Detection in Postmenopausal Women Replacement Therapy. // Gynec. Oncol. – 1997. – 65 (3): 441-46.
850. Smith J.C. Carcinoma of the rectum following irradiation of carcinoma of the cervix. // Proc. Roy. Soc. Med., 1962; 55: 701-702.
851. Smith J.S., Green J., de Gonzalez A.B. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. // Lancet. – 2003; 361 (9364): 1159-67.
852. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update // Int J Cancer. – 2007. – № 121. – P. 621–632.
853. Smith JS, de Gonzalez AB, Beral V et al.: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. The Lancet 2003, 361: 1159–67.
854. Song CW, Park H, Griffin RJ. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. // Radiat. Res. 2001; 155: P.515-28.
855. Sonmezler M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
856. Soussi T. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis / T. Soussi, K. Dehouche, C. Beroud // Hum Mutat. – 2000. – V. 15. – P. 105-113.
857. Souter WP, Hanoch J, D'Arcy T et al. Pretreatment tumour volume measurement on high-resolution magnetic resonance imaging as a predictor of survival in cervical cancer // British Journal of Oncological Gynecology. 2004. №111(7). P. 741-7.
858. Stanley M. HPV vaccines: are they the answer? // British Medical Bulletin. – 2008; 88(1):59-74.
859. Steel G.G. Cell survival as a determinant of tumor response // In: Basic Clinical Radiobiology, 3 ed. -Hodder Arnold, 2002. – P. 52-71.
860. Steel G.G. Cell survival as a determinant of tumor response // In: Basic Clinical Radiobiology, 3 ed. -Hodder Arnold, 2002. – P. 52-71.

861. Stehman F.B., Rose P.G., Greer B.E. et al. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer // Cancer. -2003. – Vol. 98. – P. 2052-2061.
862. Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine Cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997. P.819-821.
863. Stoenescu T.M. Assessment tumor markers by immunohistochemistry (Ki67, p53 and Bcl-2) on a cohort of patients with cervical cancer in various stages of evolution / T. M. Stoenescu, L. D. Ivan, N. Stoenescu, D. Azoicai // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2011. – Apr.-Jun. – V. 115, № 2. – P. 485-492.
864. Stokes, Z. Phase I dose finding of capecitabine(Xeloda), radiotherapy and cisplatin in the treatment of locally advanced squamous cervical cancer /Z. Stokes, P. Symonds, T. Habeshaw et al. // Gynecol Oncol. – 2005. – Jun; 97(3). – P 790-5.
865. Storm FK. What happened to hyperthermia and what is its current status in cancer treatment? // J Surg Oncol. 1993 Jul;53(3): P.141-143.
866. Strockbine ME, Hancock JE, Fletcher CH. Complications in 831 patients with squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix treated with 3000 rads or more whole pelvis radiation. // Am J Radiol; 1970; 108:293-304.
867. Sugiyama T. Combination therapy with CPT-11 and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer /T. Sugiyama, T. Nishida et al. /Brit J Cancer. – 1999. – P. 81.
868. Suprasert P. Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer: a review / P. Suprasert, J. Srisomboon, T. Kasamatsu // J.Gynecol.Cancer. 2005. – V. 15(6). -P.995-1001.
869. Suriano K. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 97. – P. 555-560.
870. Sutton, G.P., Blessing J.A., Adcock L. et al. InvestNewdrugs. – 1989. – 7. – P. 341-3.
871. Swaroop VS, Gostout CJ. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. // J Clin. Gastroenterol., 1998; 27(1):36-40.
872. Symonds R.P., Dods D., et al. Comparison of CRE & LQ Models in Gynecological Brachytherapy// 8th Int. Brachyther. Conf. – Nice, 1995. – p. 144.
873. Symonds, R.P. Scottish and Manchester randomized trial of neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer / R.P. Symonds, A.T. Habeshaw, N.S. Reed et al. // Eur. J. Cancer. 2000. – Vol. 36. -P. 994-1001.
874. Syrjanen K et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections. Anticancer Res 2006, 26: 4729-40.
875. Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections of the female genital tracts and their associations with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Pathol. Ann. 1986, 21:53-89.
876. Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections of the female genital tracts and their associations with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Pathol. Ann. 1986, 21:53-89
877. Szantho A., Szabo I., Nemet J. et al. Transvaginal color Doppler for assessment of uterine tumor vascularity // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol.4. – Suppl.1. – P.68.
878. Taira A.V. et al. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerging Infectious Diseases 2004;11(10) 1915-1923.

879. Takashi H, Ichiyama T, Nishikawa M et al. Thiopental inhibits NF-kappaB activation in human glioma cells and experimental brain inflammation// BrainRes. 2001 Aug 17; 911(1) P. 56-61.
880. Takeshima N., Suminami Y., Takeda O. et al. Origin of CA 125 and SCC antigen in human amniotic fluid // Asia-Oceania-J-Obstet-Gynaecol. 1993. Vol. 19, N 2. P. 199-204.
881. Tambaro, R. The role chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. Critical Reviews in oncology / R. Tambaro, G. Scambia, M. Di Maio et al. // Hematology. 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 33-44.
882. Tanaka E., Oh R.J., Yamada Y., et al. Prospective study of HDR (Ir192) versus MDR (Cs137) intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix // Brachytherapy. 2003. – 2(2). – P. 85 – 90.
883. Tanaka E., Suzuki O., Oh R.J., et al. Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix-comparison of HDR (Ir-192) and MDR (Cs-137) // Radiat Med. 2006. – Jan, 24(1). – P. 50 – 57.
884. TanakaY., HarimaY. Уровень экспрессии онкобелков как прогностический маркер ответа на лучевую терапию или на лучевую терапию с гипертермией при лечении рака шейки матки.// Экспериментальная онкология 22, С. 52-58, 03.2000.
885. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double blinde placebo-controlled study // Int J STD & AIDS. 1996; 7: 276–280.
886. Textbook of uncommon cancer. Third edition / Editors: D. Raghavan, M.L. Brecher, D.H. Johnson et al. – John Wiley & Sons Ltd, 2006. – P. 510 – 511.
887. Thigpen T, Vance RB, Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions. Semin Oncol 1994; v.21(2) (suppl 2): 43-54.
888. Thiphen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix /T. Thiphen // Cancer J. – 2003. – 9. – P. 425–3281.
889. Thiphen, T. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix:a phase II study of the Gynecologic Oncology Group /T. Thiphen, H. Shingleton, H. Homesley, L. Lagasse et al. //Cancer. – 1981. – 48. – P. 899–903.
890. Thomas G.M. Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy. – N Eng J Med. – 1999. – 340(15). – P. 1198-200.
891. Thoresen S.O., Skare G.D., Sandvin O. Massundersøkelsen for livmorhalskreft. Erfaringer etter 25 år med villscreening og to års organisert screening // Tidsskr Nor Laegeforen- 1997-117- 18-P. 2613-2615.
892. Tindie T.W. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer // Nature Rev. –2002. –Vol. 2. –P. 1-7.
893. Tinker, A.V. Carboplatin and paclitaxel for advancedc and recurrent cervical carcinoma: British Columbia Cancer Agency experience /A.V.Tinker, K. Bhagat, K.D. Swenerton et al. //Gynecol Oncol. – 2005. – 98(1). – P. 54–8.
894. Todd J.F. Rectal ulceration following irradiation treatment of carcinoma of the cervix uteri. Pseudocarcinoma of the rectum. // Surg. Gynec. Obstet, 1938; 67: 617-631.
895. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, Minami S, Noma S, Fujisawa I, Nakano Y, Konishi J, Ozasa H, Konishi I et al (1989) Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging. Radiology 171:245-251.

896. Toita T., Kodaira T., Shinoda A., et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008. – Mar 1, 70(3). – P. 788 – 794.
897. Tomas D.B. Oral contraceptive and invasive adenocarcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives / D. B. Tomas, R. M. Ray // Am J. Epidemiology. – 1996. – V. 144. – № 3. – P. 281-289.
898. Trattner M., Graf A.H., Lax S. et al. // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 82(1). – P.11-16.
899. Tsoumpou I., M. Arbyn, M Kyrgiou et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis.// Cancer Treat Rev. 2009. V. 35.N3. P. 210-220.
900. Tsuda, H. Phase II of irinotecan (CPT-11) and nedaplatin with recombinant human granulocyte colony stimulating factor support in with advanced and recurrent cervical cancer /H. Tsuda, Y. Hashiguchi, S. Nishimura et al. // J Clin Oncol. – 2004. – ASCO Annual Meeting Proceedings. – Vol. 22(14). – Aab. 5065.
901. Tsujinaka C. Применение формалина при лечении постлучевого геморрагического проктита. // SurgInnov. 2005; 12 (2): 123-8.
902. Umesaki, N. Combination chemotherapy with irinotecan (CPT-11) and mitomycin-c (MMC) for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: Japanese Gyn Oncol Group study /N. Umesaki, T. Fujii et al. //ASCO. – 2003. – Abs. 1869.
903. Ungar L, Del Priore G, Boyle D.B. Abdominal Radical Trachelectomy: Follow up of the first 20 cases. Gynecol Oncol 84 (3):4S9, 2002.
904. Ursin G. et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. // Lancet. – 1994; 344: 1378-9.
905. Uta Zaspel, Bernd Hamm (2007) Cervical cancer. MRI and CT of The Female Pelvis. P.121-175.
906. Van der Velden J, Samlal R. et al. // Gynecol.Oncol. -1999. – Vol. 75. – P.233-237.
907. Van der Zee J, Kleynen CE, Nuyttens JJ, Ansink AC. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer.// Radioth Oncol,2008 Aug; 88(2): P.286-287.
908. Van der Zee J, Van Rhoon GC. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. // Int J Hyperthermia. 2006 May;22(3): P.229-234.
909. Van Der Zee J., Gonzalez GD, van Rhoon GC et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial // Lancet, 2000 vol.355, P.1119-1125.
910. VanLimbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. // Материалы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии» 5-7 апреля 2009г., Москва. - С.11-27.
911. Van-der-Sijde R., de-Bruijn H., Kraws M. et al. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva // Gynecol-Oncol. 1998. Vol. 35, N 2. P. 227–232.
912. Varia, M.A. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes:extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: GOG study / M.A. Varia, B.N. Bundy, G. Deppe et al. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1998. – 42(5). – P. 1015-23.

913. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, Tatsuzaki H, Tanaka Y, Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics Volume 61, Issue 1, January 2005, P.145-153.
914. Vassallo, J. High risk HPV and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia / J. Vassallo, S.F. Derchain, G.A. Pinto et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 45-48.
915. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. // Seminar Radiat. Oncol. 2004; 14: P.198-206.
916. Vessey M et al. Oral contraceptive use and cancer: Findings in a large cohort study 1968–2004. Br J Cancer 2006, 95: 385–389.
917. Vesterinen E., Forss M., Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements // Gynecol. Oncol. – 1989. – Vol. 33. – P. 49-53.
918. Viani G.A., Manta G.B., Stefano E.J. et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy a meta-analysis of clinical trials // J Exp Clin Cancer Res. – 2009. – Apr 5. – P. 28 – 47.
919. Villa L.L., Ault K.A., Giuliano A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. //Vaccine. – 2006; 24:5571–83.
920. Vincens E. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results // Cancer. – 2008. – Vol. 113, № 8. – P. 2158-2165.
921. Visser J. Frequencies and role of regulatory T cell in patients with (pre)malignant cervical neoplasia / J. Visser, H.W. Nijman, B.N. Hoogenboom et al. //Clin. Exp. Immunol. 2007. – Nov.; 150 (2): 199-209.
922. Vogl TJ, Lehnert T, Eichler K, Proschek D, Flöter J, Mack MG. Adrenal metastases: CT-guided and MR-thermometry-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. // Eur Radiol, 2007 Aug;17(8):P.2020-2027.
923. Wagenaar HC, Trimbos JBMZ, Postema S, Anastasopoulou A et al. Tumour diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. // Gynecol. Oncol. – 2001 – №82 – P.474–482.
924. Wang X., Liu R., Ma B. et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced cervical cancer // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – 7. -P.2.
925. Warren DC, Feehan P, Slade JB, Cianci PE. Chronic radiation proctitis treated with hyperbaric oxygen. // Undersea Hyperbaric Med.1997:181-184.
926. Weiss, G.R. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: Southwest Oncology Group study /G.R.Weiss, S. Green, E.V. Hannigan et al. // Gynecol Oncol. – 1990. – 39(3). – P. 332-6.
927. Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas.// Oncology 2003; 65 (Suppl 2): P.76-79.

928. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Göbel U. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. // Klinical Padiatria 2003 Nov-Dec;215(6)- P. 303-309.
929. Westermann AM, Grosen EA, Katschinski DM, et al. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinumresistant ovarian cancer. // European Journal Cancer 2001; 37: P.1111-1117.
930. Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, Uitterhoeve AL, de Wit R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. //Cancer. 2005 Aug 15;104(4): P.763-770.
931. Whiteside, T. Dendritic cell biology and cancer therapy / T. Whiteside, C. Odoux // Cancer Immune. 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 240248.
932. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al: A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1999, 17:1339–1348.
933. WHO. Bulletin of the World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. – 2007; V. 85, N. 9, 649-732.
934. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. // Vaccine. – 2007; 25(3): C1-C230.
935. Wieland, U. Molecular diagnosis of persistent human papilloma virus infections / U. Wieland, H. Pfister // Intervirology. – 1996. – Vol. 39. – P. 145-157.
936. Willmott L.J., Monk B.J. Cervical cancer therapy: current, future and anti-angiogenesis targeted treatment // Expert Rev Anticancer Ther. – 2009. – 9(7).-P. 895-903.
937. Windschall, A. Radiation terapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma / A. Windschall, O.J. Ott, R. Sauer, V. Strhad // Strahlenther Oncol. 2005. – Vol. 181, № 8. – P. 545-550.
938. Winter R. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes / R Winter, J. Haas, O. Reich et al. // Gynecol. Oncol. 2002. – V. 84. – P.252-257.
939. Wong F.C., Tung S.Y., Leung T.W., et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. -Apr 1, 55(5). – P. 1159-1161.
940. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issue. // Nat Rev Cancer. – 2007; 7(1):11-22.
941. World Health Organization (WHO). Improving Access to Quality Care in Family Planning. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Second edition – WHO/RHR/2000.
942. Xiaorong Sun, Xiao-Feng Li, James Russel et al. Changes in tumor hypoxia induced by mild temperature hyperthermia as assessed by dual-tracer immunohistochemistry. // Radiotherapy and oncology 2008; 88: P. 269-276.
943. Yaman C. Three-dimensional ultrasound to assess the response to treatment in gynecological malignancies / C. Yaman, V. Fridrik // Gynecol. Oncol. 2005. – V. 97(2) – P.665-668.

944. Yamashita H., Nakagawa K., Tago M., et al. Treatment results and prognostic analysis of radical radiotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. // Br J Radiol. 2005. – Sep, 78(933). – P. 821 – 826.
945. Yang Dawang, Yao Jufang, Xing Shoufu, Lin Yixian. Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: A report of 7735057 reported cases // Acta Cytol. 1985.-29.- P. 341-344.
946. Yeoh E, Sun WM, Russo A, Ibanez L, Horowitz M. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996; 35:1003-1010.
947. Yeung A.R. Long-term outcome after radiotherapy for FIGO stage IIIB and IVA carcinoma of the cervix / A.R. Yeung, R.J. Amdur, C.G. Morris et al. // J.radiat.Oncol.Biol.Phys. 2007. – V. 67(5). – P.1445-50.
948. Yong YL, Heong KK, Tae VC, Jeong JS. Uterine Cervical Carcinoma after Therapy: CT and MR Imaging Findings. // Radiographics. 2003. V.23. P. 969-981.
949. Young-Fadok T.M. «Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C». // Dis Colon Rectum, 2002; 45-50.
950. Zanetta G. et al. Paclitaxel, Ifosfamid and cisplatin therapy for recurrent and advanced squamous cell cervical cancer, Proc. ECCO. – 1999. – 10. ab. 905.
951. Zanetta G., Fei F., Parma G., et al. Semin. Oncol., 2000; 27 (suppl. 1).-23-27.
952. Zanetta G., Lissoni A., Pellegrino A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamid and paclitaxel for locally advanced sguamous-cell cervical cancer// Ann. Oncol. 1998. – 9 (9). – P. 977-980.
953. Zanetta, G. Paclitaxel, ifosfamid and cisplatin therapy for recurrent or advanced squamous cell cervical cancer /G. Zanetta et al. // Proc ECCO. – 1999. – 10. – Abs. 905.
954. Zimmermann FB, Feldmann JJ. Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa. // Strahlenther Onkol, 1998;174:85-89.
955. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis./J.Natl. Cancer Inst.–2000.–v.92(9).–p.690–698.
956. zur Hauzen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application / H. zur Hauzen // Nar.Rev.Cancer.– 2002.–2.–P.342–350.
957. Zwahlen D., Jezioranski J., Chan P., et al. Magnetic resonance imaging-guided intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix // Int J radiat Oncol Biol Phys. 2009. Jul 15, №74(4). P. 1157-1164.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР**

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Главная редакция
издательско-полиграфической
акционерной компании «Sharq»
Ташкент – 2014

Редактор *Дилбар Ибрагимова*
Художественный редактор *Умид Сулаймонов*
Технический редактор *Раъно Бобохонова*
Компьютерная верстка *Асал Нисанбаева*

Лицензия издания АI № 201, 28.08.2011.



Юлдашева Наргиза Шавкатовна родилась в 1962 году, доктор медицинских наук, профессор.

Н. Ш. Юлдашева является членом Европейской ассоциации медицинских онкологов, Американской ассоциации медицинских онкологов, а также членом ассоциации онкологов Узбекистана.

Н. Ш. Юлдашева является научным руководителем отделения онкогинекологии РОНЦ и главным онкогинекологом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Автор около 200 научных работ.



Наврузова Висола Саримбековна родилась в 1983 году. Работает заведующим отделения онкогинекологии Республиканского Онкологического Научного Центра МЗ РУ.

В. С. Наврузова является членом Европейской ассоциации медицинских онкологов, членом Международной сети по исследованию и лечению рака, а также членом ассоциации онкологов Узбекистана.

Автор более 50 научных работ.



ISBN 978-9943-26-229-4

9 789943 262294