

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научно-исследовательский институт онкологии  
Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук

**Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева**

# **МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ**

Томск  
Издательство СибГМУ  
2018

УДК 618.146-006.6(075.8)

ББК 55.694.714я73

К 612

**Коломиец, Л.А.** Местно-распространенный рак шейки матки:  
К 612 монография / Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2018. – 223 с.

ISBN 978-5-98591-135-0

В монографии представлены эпидемиологические аспекты рака шейки матки. Показана роль ВПЧ-инфекции в качестве основного этиологического фактора развития местно-распространенного рака шейки матки, её влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости, особенности метастазирования. Оценено значение вирусной нагрузки и физического статуса вируса ВПЧ в качестве прогностических факторов прогрессирования заболевания. Важная роль отводится современным способам лечения местно-распространенного рака шейки матки. Обсуждается роль химиотерапии в комбинированном лечении больных МРРШМ. Подробно излагаются вопросы, касающиеся особенностей диагностики, лечения и прогноза местнотно-распространенного рака шейки матки у больных пожилого и старческого возрастов. Одним из приоритетных разделов является изучение качества жизни онкогинекологических больных в зависимости от объема проведенного противоопухолевого лечения, обсуждаются психологические и социальные аспекты, приводятся данные о взаимосвязи качества жизни с показателями выживаемости. Анализируется комплекс факторов, в том числе и иммуногистохимические, влияющие на прогноз заболевания. Разрабатываются математические модели прогноза местно-распространенного рака шейки матки.

УДК 618.146-006.6(075.8)

ББК 55.694.714я73

**Рецензенты:**

**Красильников С.Э.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета.

**Артымук Н.В.** – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Кемеровской государственной медицинской академии, Главный внештатный специалист МЗРФ по акушерству и гинекологии в СФО.

ISBN 978-5-98591-135-0

© Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева, 2018

© Издательство СибГМУ, 2018

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение рака шейки матки в течение многих лет является приоритетным направлением исследовательской деятельности гинекологического отделения НИИ онкологии ТНИМЦ.

В книге представлен комплексный взгляд на проблему местнораспространенного рака шейки матки. Изучение клиникоморфологических, вирусологических и иммуногистохимических параметров, позволило обосновать, разработать и клинически апробировать новую программу комбинированного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки с использованием неоадъювантной химиотерапии, которая позволила улучшить не только непосредственные результаты лечения, повысить резектабельность опухоли, но и отдаленные результаты при сохранении удовлетворительного качества жизни у этих больных. Предложены новые объективные прогностические критерии для мониторинга этих пациенток после проведенного лечения. Разработаны новые подходы прогноза течения местнораспространенного рака шейки матки с помощью математического моделирования. Большой раздел в книге посвящен изучению местнораспространенного рака шейки матки у пожилых больных. Выявлены некоторые особенности течения местнораспространенного рака шейки матки у больных старших возрастных групп. Особенности опухолевого роста, рецидивирования и метастазирования, переносимость специфического лечения у этих больных позволило разработать математическую модель прогноза эффективности лучевой терапии для этой категории больных.

В настоящей работе авторы не ставили себе задачу в полном объеме осветить проблему местнораспространенного рака шейки матки, а попытались лишь выявить некоторые новые подходы к лечению и прогнозированию течения заболевания. Поэтому будут благодарны за все критические замечания и надеются, что данная монография будет полезна практическим врачам, соприкасающимся с этой проблемой.

*Л.А. Коломиец  
О.Н. Чуруксаева*

## **Глава 1**

# **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

### **1.1. Эпидемиологические аспекты местно-распространенного рака шейки матки**

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем репродуктивного здоровья женщины. По показателям заболеваемости РШМ находится на 2-м месте после рака молочной железы, показатели смертности занимают 3-е место после рака молочной железы и рака легкого [238, 351, 420]. Риск развития РШМ на протяжении жизни женщины составляет 1,3% [244, 251, 353].

Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев РШМ, причем более 275 000 женщин умирают от этой патологии, в Европе – 33 000 и 12 700 случаев соответственно [423, 424].

В России в 2015 г. было зарегистрировано 15 051 случаев РШМ и 6 340 больных погибли от прогрессирования заболевания [57]. По показателям смертности рак шейки матки занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 15–39 лет, перемещаясь на 3-е место в возрастной группе 40–54-летних [52, 76, 149]. Наиболее высокая смертность от РШМ в России наблюдается в республиках Алтай, Бурятия и в Магаданской области (9,5–16,0 на 100 000 женщин). За последние 10 лет отмечается незначительное снижение летальности на первом году после постановки диагноза РШМ с 21,0 до 19,4% при одновременном росте показателя летальности с 4,0 до 4,2% [51].

Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в Томской области составляет 18,9, превышая российские показатели в 1,87 раза и занимая 2-е место среди регионов Сибири после Республики Алтай (22,5) и 9-е место по России. Удельный вес больных РШМ, выявлен-



ных при профилактических осмотрах, составил 35%, что в 2 раза выше, чем в Кемеровской области (19%), и ниже, чем в Алтайском крае (49,8%), Омской области (47,2%), Республике Алтай (42,4%) [52]. Одногодичная летальность в Томской области довольно высока и составляет 23,9%, уступая только Новосибирской области, где этот показатель равен 27,2%. По показателю смертности (8,4) от РШМ Томская область занимает 4-е место по Российской Федерации. Кумулятивный показатель, отражающий множество частных показателей онкологической помощи населению, при злокачественных новообразованиях шейки матки в Томской области – один из самых низких в сравнении с другими областями Западно-Сибирского округа – 0,841, уступая только Республике Алтай, где этот показатель составляет 0,744 [4].

В России наблюдается негативная тенденция, характеризующаяся ростом запущенных форм рака шейки матки [143]. Клинически это проявляется в увеличении рецидивов заболевания, бурном метастазировании, повышении смертности. Выявление III–IV стадий процесса при опухолях визуальных локализаций диагностируется у 40% больных [131, 132, 143, 144, 165]. В 2002 г. III стадия процесса диагностирована в 29,2% случаев, IV стадия – у 10,6% больных, в 2006 г. высокие показатели запущенности РШМ отмечены в 38,9% случаев, в 2007 г. III стадия РШМ выявлена у 30% больных, IV стадия – в 9,8% соответственно [4, 50, 118, 119]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость запущенными стадиями увеличивается и среди женщин репродуктивного возраста: III–IV стадии у них диагностируются в 38,9% случаев (III стадия – 28,8%, IV – 10,1%) [50, 86, 149]. В 2007 г. летальность на первом году после постановки диагноза в 1,3 раза превысила долю больных с IV стадией заболевания (22,8%). Это соотношение значительно при РШМ – 1,6–2,2 [4]. Для сравнения: в Англии в 2003 г. было зафиксировано более 20 000 случаев карциномы *in situ*, что приблизительно в 10 раз превышает число диагностированных инвазивных форм РШМ [421, 424]. В Италии, благодаря организованному скринингу, чаще выявляются ранние стадии заболевания. Так, I стадия отмечается в 66% случаев, II стадия – в 19%, III стадия – в 8,7%, IV стадия РШМ выявляется в 6,3% случаев [367].

В Томской области на 100 больных РШМ выявляется 14,6 случая преинвазивного РШМ. Запущенные стадии процесса (III и IV) диа-

гностированы у 55,4% больных, в то время как в Алтайском крае и Тюменской области преобладают больные РШМ I–II стадий (75,9% и 53,5% соответственно) [4].

По данным отечественной и зарубежной литературы, 5-летняя выживаемость у больных РШМ варьирует от 15 до 80% в зависимости от стадии заболевания [37, 47, 120]. Общая 5-летняя выживаемость больных при преинвазивном, микроинвазивном РШМ и стадии Ia достигает 98%, при стадии Ib – 78,4–94,9%, при стадиях Pa, Pb – 54,5–68%, при стадии III – 18,4–53,5%, при стадии IV – 6,3–22,9% [126, 233, 260].

Несмотря на применение различных методов лечения у больных РШМ, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Рецидивы РШМ после специального лечения чаще возникают через 12–20 месяцев после лечения, их частота составляет 32–78,3% случаев [90, 402]. Известно, что до 45% больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования заболевания [23, 115].

Таким образом, стабильно высокие показатели местно-распространенных форм рака шейки матки, низкая выявляемость начальных стадий заболевания, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения.

## **1.2. Папилломавирусная (ВПЧ) инфекция при местно-распространенном раке шейки матки**

Совокупность имеющихся на сегодня эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет однозначно утверждать, что РШМ относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, которая передается половым путем [202, 252, 352, 407]. Риск инфицирования ВПЧ ВКР начинается с момента сексуального дебюта и продолжается в течение жизни [198, 220, 384]. Быстрый подъем инфицированности папилломавирусами отмечается среди женщин 15–25 лет, т. е. в период начала половой жизни, а у женщин старше 30 лет, как правило, наблюдается снижение встречаемости ВПЧ [383]. Вероятно, молодые женщины более восприимчивы к ВПЧ-инфекции, так как у них отсутствует специфический иммунитет; длительная персистенция вируса сопровождается формированием иммунного ответа, кото-

рый обеспечивает элиминация ВПЧ-инфицированных клеток [91]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях. Так, была выявлена высокая распространенность ДНК ВПЧ (до 30%) у женщин моложе 25 лет в Африке, Южной и Центральной и Северной Америке, Европе. Распространенность ВПЧ-инфекции снижается в средних возрастных группах и повторно возрастает среди женщин 35–44 и 45–54 лет. Низкая распространенность ВПЧ наблюдается в Азиатском регионе, что, вероятно, связано с особенностями сексуального поведения [201].

Большинство случаев инфицирования заканчивается спонтанным выздоровлением. Однако в некоторых случаях развивается персистирующая инфекция, которая и запускает механизмы трансформации эпителиальных клеток [74]. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов обуславливает развитие многостадийного процесса, результатом которого являются генетические и эпигенетические нарушения клеток эпителия шейки матки, что приводит к опухолевой прогрессии [12, 114]. Согласно эпидемиологическим сведениям, встречаемость ВПЧ в популяциях значительно различается в этнико-географических регионах, составляя от 5 до 40%, и во многом определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими стандартами [200, 315, 371]. Как правило, локальные показатели инфицированности папилломавирусами тесно взаимосвязаны с таковыми для других генитальных инфекций (сифилиса, гонореи, хламидиоза, урогенитального микоплазмоза и т. д.) [158]. Минимальная зарегистрированная частота инфицированности ВПЧ (5%) наблюдается в Испании – стране с низким риском развития РШМ [336]. Этот показатель несколько выше на Филиппинах (9,2%). В Мексике, Бразилии, Марокко и Парагвае – странах с традиционно высокой заболеваемостью РШМ – 17%, 17%, 20,5%, 20% здоровых женщин соответственно являются носительницами ВПЧ-инфекции [336, 371]. В Аргентине и Гондурасе зараженность генитальными папилломавирусами достигает рекордных цифр и приближается к 40% [248, 404]. Несмотря на высокий социально-экономический и образовательный уровень, частота выявления ВПЧ у здоровых женщин США составляет 26%, а у жительниц Канады – 21,8% [368]. Эти показатели в 1,5–2 раза превышают уровень ВПЧ-инфицированности, отмечаемый в развитых европейских и азиатских странах, таких как Швеция (12,8%), Дания (15,4%) или Япо-

ния (10,7%) [266, 315]. Большинство исследователей отмечают значительное разнообразие типов папилломавирусов, выявляемых в каждой отдельно взятой популяции [368]. Наиболее частыми онкогенными генотипами, персистирующими в генитальном тракте, являются ВПЧ 16 и 18, особенно по сравнению с ВПЧ низкого риска [66, 273, 337, 368, 418]. Суммарно на долю ВПЧ 16 и 18 приходится 72% от общего числа всех генитальных папилломавирусов. Среди здоровых женщин, так же как и у больных РШМ, ВПЧ 16 обнаруживается в 1,5–2 раза чаще, чем ВПЧ 18. Среди прочих типов ВПЧ, в Европе и США чаще других отмечают ВПЧ 31, 33, 35, в совокупности составляющих около 8% от общей ВПЧ-инфицированности [230]. Распределение ВПЧ по типам подвержено определённым этнико-географическим колебаниям [251]. Например, для стран Азии характерна относительно высокая встречаемость ВПЧ 52 и 58, в то время как на Филиппинах и в странах Латинской Америки несколько увеличена представленность ВПЧ 45 [273, 276, 336]. Анализ отечественных публикаций, посвященных оценке распространенности ВПЧ и его отдельных генотипов в различных популяциях и регионах нашей страны, демонстрирует значительную разнородность исследований [177]. В РФ признаки ВПЧ-инфекции выявляются у 15–34% женщин общей популяции и у 44,9% пациенток, обследуемых на наличие заболеваний, передающихся половым путем [85, 173]. Исследование, проведенное в Северо-Западном регионе России, показало, что ВПЧ 16 и 18 имеют широкое распространение среди пациентов. Так, частота обнаружения ВПЧ 16 составила в Республике Карелия 10,1, в Псковской области – 15,5 на 100 обследованных лиц. ВПЧ типа 18 на указанных территориях обнаруживался в 6,4% и 4,7% соответственно. Ассоциация ВПЧ типов 16 и 18 установлена в 2,4% случаев [112]. В Уральском регионе среди 878 пациенток в возрасте от 15 до 82 лет вирус-инфицированными оказались 4% здоровых женщин и 26,4% венерологических пациенток, в Челябинске ВПЧ высокого канцерогенного риска выявлены у 44,87% здоровых женщин [58, 59]. Наибольшее число женщин обследовано в Центре молекулярной диагностики ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора в 2009 г. Вирусная онкотропная инфекция среди обследуемых была выявлена в 24,7% случаев, причем ВПЧ 16 и/или 18 типов – в 36% ВПЧ-положительных образцов [17].

Возраст пациенток с РШМ, вызванным ВПЧ типов 16–18, отличающихся более быстрой прогрессией интраэпителиальных изменений, на 3,5–5 лет меньше, чем при других типах [199]. Изучение возрастных аспектов ВПЧ-ассоциированных поражений показало, что средний возраст больных с цервикальной неоплазией на 15,6 года меньше, чем у больных с инвазивным раком [211]. Средний возраст больных с преинвазивным раком (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных РШМ I [162]. Эти данные соответствуют механизмам вирусного канцерогенеза, свидетельствующим о постепенной прогрессии ВПЧ-поражений [407].

Широкое распространение инфекции ВПЧ ВКР, различия в злокачественной потенции типов ВПЧ, изменения напряженности противовирусного иммунитета организма пациентки, что определяет стабильность излечения или время наступления рецидива, создают сложности для прогнозирования течения заболевания. В связи с этим обзор публикаций, посвященных этой теме, представляет научный интерес.

По данным литературы, наиболее высокую частоту рецидивов и метастазов, более короткую выживаемость имеют больные с РШМ, ассоциированным с ВПЧ 18 [277, 386]. В то же время Н. Pilch и др. (2001) при проведении многофакторного анализа показали, что только ВПЧ 16 может играть значимую роль в оценке прогноза у больных РШМ, тогда как определение значения ВПЧ других типов нуждается в дальнейших исследованиях [361]. Тем не менее в исследованиях были обнаружены отличительные особенности ВПЧ типа 18: высокая частота интеграции в геном, повышенное фосфорилирование Е7, низкая частота апоптоза, что приводит к развитию опухолей с более агрессивными свойствами [80, 350].

В настоящее время остается открытым вопрос о влиянии на прогноз заболевания обнаружения ВПЧ в лимфатических узлах. Состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором после стадии. Предполагается, что поражение лимфатических узлов уменьшает 5-летнюю выживаемость на 25,6% в зависимости от стадии заболевания [314]. Недавние исследования подтверждают взаимосвязь обнаружения ДНК ВПЧ в тазовых лимфатических узлах (ЛУ) с их метастатическим поражением и менее благоприятным прогнозом. Обследовано 24 больных РШМ IB2–IIIB стадий, перенесших тазовую лимфаденэктомию, включая парааорталь-

ные лимфоузлы. В первичной опухоли ДНК ВПЧ была выявлена в 67%. Наиболее часто выявлялся ВПЧ типа 16: в первичной опухоли – в 83%, в лимфатических узлах – в 54%. Метастазы в лимфоузлах были выявлены у 8 больных (33%), при этом ВПЧ обнаружен во всех пораженных опухолью лимфоузлах. Определение клинической значимости ВПЧ в гистологически отрицательных лимфоузлах требует дальнейших исследований [390]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ВПЧ-ассоциированным поражениям шейки матки, практически не освещаются вопросы ВПЧ-инфекции при МРРШМ. Нет однозначного мнения о влиянии того или иного типа вируса на течение заболевания, эффективность лечения, взаимосвязи с рецидивами. Конкретных работ, посвященных взаимосвязи ВПЧ-инфекции с МРРШМ, в доступной литературе не найдено. Вероятно, это связано с тем, что ВПЧ может оказывать влияние на течение заболевания лишь на стадии интраэпителиальной неоплазии и ранних стадиях РШМ, в то время как при поздних стадиях определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса.

Тем не менее, в этом направлении ведутся активные исследования. Отечественные авторы исследовали роль ВПЧ в лимфогенном метастазировании [15]. Удалось установить, что в лимфоузлах обнаруживается тот же генотип ВПЧ, что и в первичной опухоли. Отмечается достоверное увеличение выявления ДНК ВПЧ в лимфоузлах, пораженных метастазами, особенно при двустороннем поражении. Это позволяет рассматривать присутствие ВПЧ в лимфоузлах не только как ранний признак метастатического поражения, но и как предиктор в планировании адъювантного лечения. В исследовании S.W. Li и др. было показано, что при местно-распространенном процессе, помимо наличия ДНК ВПЧ, на общую и безрецидивную выживаемость влияют такие клинико-морфологические факторы, как возраст, стадия, поражение регионарных лимфоузлов, абсолютное число лимфоцитов [305]. Появились исследования, где физический статус вируса рассматривается как фактор, предсказывающий ответ инвазивной опухоли на радиотерапию. Наличие ВПЧ в эписомальной форме ассоциируется с более высокими показателями безрецидивной выживаемости [226]. Такие вирусные характеристики, как вирусная нагрузка, физический статус вируса и онкогенная экспрессия, являются ключевыми и могут оказывать влияние на прогноз МРРШМ [226, 227, 262]. Персистенция ВПЧ у больных МРРШМ после химиолучевого лечения

или радиотерапии коррелирует с прогрессированием заболевания. Среди пациенток с местными рецидивами в 78% случаев наблюдается персистенция ВПЧ [390]. Более худший прогноз для инвазивного РШМ обуславливает отсутствие ВПЧ в опухолевых тканях, то есть наличие вирус-негативной опухоли [369]. Учитывая высокий удельный вес МРРШМ, наличие ВПЧ-инфекции как основной причины заболевания, развитие рецидивов и метастазов у большинства больных МРРШМ после завершения специфического лечения, до конца не исследованные аспекты биологического поведения опухоли, изучение влияния ВПЧ на особенности течения, прогноза, исходов заболевания при МРРШМ является актуальным.

### **1.3. Клинико-морфологические особенности местно-распространенного рака шейки матки**

Термином «местно-распространенный рак шейки матки» в настоящее время в мировой литературе принято обозначать рак шейки матки IB2–IVa стадий. Необходимость ранней диагностики основана на неоспоримых статистических данных о возможности полного излечения минимального РШМ. При распространении опухоли на стенки таза или соседние органы добиться излечения практически невозможно [83]. В то же время умеренная редукция объема опухоли может привести к существенному улучшению результатов лечения. В зависимости от гистологического строения некоторые злокачественные новообразования шейки матки растут быстрее других.

#### Морфологическая классификация рака шейки матки (RUSSCO, 2017 г.)

Плоскоклеточный рак, NOS:

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- базалоидный;
- веррукозный;
- кондиломатозный;
- папиллярный;
- лимфоэпителиальный;
- плоскоклеточно-переходный;



### Аденокарцинома in situ.

#### Аденокарцинома инвазивная:

- эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип
- муцинозная, NOS
  - желудочного типа;
  - кишечного типа;
  - перстневидно-клеточная;
- виллогландулярная;
- эндометриоидная;
- светлоклеточная;
- серозная (папиллярная серозная);
- мезонефральная;
- аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой.

#### Другие эпителиальные опухоли:

- железисто-плоскоклеточная карцинома;
- стекловидно-клеточная карцинома;
- аденокистозная карцинома;
- аденобазальная карцинома;
- недифференцированная карцинома.

#### Нейроэндокринные опухоли:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль
  - карциноид;
  - атипичный карциноид.

#### Низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль:

- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;

#### Мезенхимальные опухоли:

- лейомиосаркома;
- рабдомиосаркома;
- злокачественная опухоль оболочки периферического нерва;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- ангиосаркома;



- злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов;
- рабдомиома.

Другие саркомы:

- липосаркома;
- недифференцированная эндоцервикальная саркома;
- опухоль Вильмса.

Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:

- карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метастатический рак);
- аденосаркома;
- аденомиома;

Меланоцитарные опухоли:

- меланома;
- голубой невус.

Герминогенные опухоли:

- опухоль желточного мешка.

Лимфоидные и миелоидные опухоли:

- лимфомы;
- миелоидные неоплазии.

Метастатические опухоли.

Среди анатомических форм роста первичной опухоли выделяют эндофитные, экзофитные и смешанные [37]. Экзофитные, наиболее часто встречающиеся опухоли, формируя полиповидные крошащиеся массы на эктоцервиксе, склонны к профузным кровотечениям. Реже экзофит растёт сторону цервикального канала, растягивая шейку матки, вследствие чего последняя становится бочкообразной. Эндофитные опухоли характеризуются инфильтративным ростом, с незначительным изъязвлением, шейка приобретает каменистую плотность. Смешанные представляют язвенные формы, которые разрушают влагалищную часть шейки матки, замещая её большим кратером и распространяясь на своды влагалища. Данный процесс сопровождается

местной инфекцией и серозно-гнойными выделениями. Экзофитные формы роста характеризуются сравнительно поздним распространением на соседние анатомические структуры, эндофитные – довольно ранним и часто обширным метастазированием. Смешанные формы занимают промежуточное положение. Для РШМ характерно раннее метастазирование.

Основные пути распространения:

- 1) микроскопический путь в слизистую оболочку влагалища, за пределы видимой и пальпируемой опухоли;
- 2) в миометрий нижнего маточного сегмента или тело матки, особенно в случаях возникновения опухоли в эндоцервиксе;
- 3) в парацервикальную лимфатическую ткань и далее в наиболее часто поражаемые лимфоузлы – obturatorные, внутренние и наружные подвздошные;
- 4) контактный путь в соседние органы или параметрий, вплоть до obturatorной фасции и стенки таза. Распространение рака на мочевой пузырь или прямую кишку может сопровождаться формированием свищей [83].

В ряде исследований было показано, что метастатическое поражение лимфоузлов коррелирует со степенью распространенности процесса [83]. На ранних стадиях инвазивный РШМ может не иметь патогномоничных симптомов. Классическим симптомом являются ациклические или контактные кровянистые выделения, однако данный симптом наблюдается не во всех случаях. Появление жидких водянистых выделений и постоянных кровянистых или мажущих выделений свидетельствует о распространенном процессе. Кровотечения из прямой кишки, запор. Нарушения мочеиспускания – следствие прорастания опухоли в соседние органы. Отдаленные метастазы или отек одной/обеих нижних конечностей, вызванный блокадой лимфатических и/или венозных сосудов – поздние проявления первичного рака или манифестация рецидива заболевания. Крайне редко такими симптомами сопровождается первая манифестация заболевания.

РШМ может метастазировать практически во все кости скелета, печень, легкие, головной мозг, отдаленные лимфоузлы. При поражении яичников может развиваться канцероматоз брюшины и асцит. Описаны случаи кожных и подкожных метастазов в области передней брюшной стенки и нижних конечностей [32].

## **1.4. Местно-распространенный рак шейки матки у пожилых больных**

Проблемы старения и рака тесно связаны между собой: возрастное увеличение частоты рака является следствием длительного воздействия канцерогенных факторов. Изменения, развивающиеся по мере старения во внутренней среде организма, способствуют инициации новых опухолей и росту уже существующих, но латентных трансформированных клеток [7, 55, 185].

Согласно данным ВОЗ, средняя продолжительность жизни населения планеты за последние годы увеличилась. Так, в 1991 г. у женщин она составила 81 год; по прогнозам специалистов, к 2020 г. продолжительность жизни у женщин повысится до 90 лет. Таким образом, отмечается устойчивый рост удельного веса лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с молодыми женщинами. Так, если в 1990 г. число лиц старше 65 лет составляло только 9%, то к 2030 г. ожидается рост этого показателя до 16% [340]. В России в 1994 г. продолжительность жизни женщин составила 71,1 года. В настоящее время в России среди людей в возрасте 70 лет и старше доля женщин составляет 75% [4, 117]. Рак шейки матки в общей структуре женского населения России составляет 5,2%; максимальное число заболевших (59,8% случаев) диагностируется в женской популяции в возрастной группе 60 лет и старше; из них 25,9% приходится на возрастную группу 70–79-летних [169, 170].

Анализ показателей диагностики рака шейки матки выявил рост запущенности (III–IV стадия) при снижении активной выявляемости и выявляемости в I–II стадии опухолевого процесса. Так, в среднем, только у 10% больных раком шейки матки фиксируется преинвазивная стадия опухолевого процесса, показатель выявляемости в I–II стадии заболевания в 2006 г. составил 59,2%, в III–IV стадии – 38,9% [49]. Свойственные старению болезни адаптации и компенсации, эндокринные, метаболические и иммунологические нарушения предрасполагают к росту частоты большинства злокачественных опухолей [8, 184]. Максимально в возрасте 40–49 лет происходит постепенное нарастание всех видов злокачественных опухолей женских половых органов, в частности РШМ, достигая пика к 60–70 годам. Отсутствие снижения заболеваемости у женщин, находящихся

в постменопаузе, вероятно, связано с более редким посещением врача акушера-гинеколога в этом возрасте [142, 164].

Не подлежит сомнению, что больные пожилого возраста соматически более отягощены, чем больные среднего и молодого возрастов. Старение сопровождается снижением функций систем организма, нарушением адаптационных механизмов [8]. У онкологических больных к возрастным изменениям присоединяются глубокие нарушения обмена веществ, угнетение репаративных процессов и иммунной системы организма. Такие больные не имеют функциональных резервов, поэтому большинству пациенток не может быть начато специальное лечение без предварительной коррекции общего состояния. Это создает серьезные проблемы в диагностике и лечении женщин пожилого и старческого возрастов.

Лечение пациенток старших возрастных групп осложняется или не всегда успешно еще и потому, что заболевание диагностируется на поздних стадиях [244]. Часто это происходит из-за неправильной интерпретации жалоб вследствие наличия у них различных сопутствующих заболеваний, которые затушевывают симптомы злокачественного процесса, скрытого течения болезни на ранних стадиях. Профилактические осмотры населения охватывают организованные контингенты рабочих или служащих, поэтому значительная часть женщин пожилого и старческого возрастов оказываются вне поля зрения врача. Кроме того, многие пациентки обращаются за медицинской помощью только при явно выраженных клинических проявлениях болезни – это основная причина позднего обнаружения у пожилых женщин злокачественных опухолей гениталий, требующих агрессивного длительного лечения, проведение которого, в свою очередь, ограничивается сопутствующей патологией [130]. У больных пожилого и старческого возрастов по-прежнему остаются недостаточно изученными вопросы о роли и месте хирургического лечения, дозах и режимах химио- и лучевой терапии, а также последовательности их сочетаний. В доступной литературе удалось найти единичные работы, посвященные больным РШМ старшей возрастной группы.

Так, в исследованиях Б.Г. Нуммаева, В.В. Кузнецовой было показано, что для пожилых пациенток РШМ характерными клиникo-морфологическими особенностями являются: преимущественно плоскоклеточный вариант рака, эндофитная форма роста – в 40,5%, высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы –

27%, а наиболее частыми осложнениями СЛТ были эпителииты – 33,1%, энтероколиты – 16% [131]. По данным Л.Т. Мамедовой, факторами неблагоприятного прогноза для больных старшей возрастной группы является глубина инвазии опухоли в строму шейки матки больше 1 см, при этом отмечено, что общая 5-летняя выживаемость при III стадии у возрастных больных достоверно ниже – 61,7%, чем у больных до 45 лет – 81% [118].

В связи с этим разработка комплексного подхода к оценке совокупности факторов, определяющих прогноз эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки у пожилых больных, представляется актуальным, тем более что удельный вес рака шейки матки среди этой возрастной категории больных остается стабильно высоким. К тому же, по прогнозам специалистов, к 2020 году продолжительность жизни женщин увеличится в среднем до 90 лет, т. е. отмечается устойчивый рост удельного веса лиц пожилого и старческого возрастов [340]. Таким образом, изучение возрастных аспектов у онкологических больных является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

## Глава 2

### ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

#### 2.1. Современные методы лечения местно-распространенного рака шейки матки

Основными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и комбинированный, использование которых зависит от стадии процесса [325, 329, 330]. Выбор метода лечения больных РШМ IIВ-III стадий составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами-гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [125]. Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местно-распространенного РШМ. В 1921 г. японский ученый Н. Okabayashi предложил модификацию операции Вертгейма. 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 параметров и паракольпиев [409]. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения по данной методике РШМ IIВ стадии (в комбинации с адъювантной лучевой терапией при наличии факторов высокого риска) составляет от 55,2% до 76,9% [183, 405]. Применение хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приводит к улучшению показателей выживаемости. Существующие методы клинической диагностики при местно-распространенном раке шейки матки не всегда отражают истинное распространение опухоли, что во многих случаях ведет к неоправданному отказу от хирургического лечения.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или в сочетании с хирургическим лечением проводится большинству больных РШМ. Общим принципом радикального лучевого лечения онкогинекологических больных является гомогенное облучение первичной

опухоли и анатомической зоны её регионарного метастазирования [24, 249]. Современные принципы лучевой терапии предусматривают необходимость сочетанного воздействия внутрисполостного и дистанционного компонентов. Дистанционная лучевая терапия направлена на область путей лимфооттока, а также позволяет сократить объем первичной опухоли. Внутрисполостная лучевая терапия преследует цель инактивации первичного опухолевого очага. Эти способы нельзя считать равноценными, так как второй, как правило, используется у больных местно-распространенными формами рака и объективными трудностями для интродукции эндостатов, вызванными нарушенной анатомией первичного очага, а также в учреждениях с большим потоком больных в отсутствие современных аппаратурно-технических возможностей лучевой терапии.

Методики дистанционной терапии рака шейки матки предполагают на первом этапе облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования, а на втором этапе – латеральных отделов параметральной клетчатки и ЛУ. Целесообразность проведения дистанционного облучения малого таза в дозе 16–20 Гр до контактной терапии поддерживают как отечественные, так и зарубежные радиологи [104, 232, 274]. Клинический опыт дистанционной лучевой терапии показывает, что наиболее распространенным методом является статический с 2 м с 4 противоположащих полей. В последние десятилетия получило распространение ротационное 2-осевое и 4-секторное облучение с расстоянием между центрами вращения 6–10 см и углами вращения 60–80 или 120–200 градусов [82, 232]. Для МРРШМ СОД составляет 75–85 Гр на первичную опухоль и 55–60 Гр на лимфатические узлы таза [157, 168]. При внутрисполостной ЛТ, являющейся ведущим компонентом лечения МРРШМ, в России используется 3 варианта её проведения:

- 1) общепринятая методика на основе ряда классических;
- 2) методика ручного последовательного введения радиоактивных источников низкой активности (simple afterloading);
- 3) методика автоматизированного введения радионуклидов различной активности (чаще высокой) с помощью шланговых гамма-терапевтических аппаратов (remote afterloading) [120].

При экзофитных формах РШМ III стадии на первом этапе предпочтительнее использовать дистанционное облучение в режиме гиперфракционирования, создающее оптимальные условия для после-

дующей внутрисполостной лучевой терапии. Наличие смешанных и эндофитных форм РШМ III стадии, ограничивающих проведение контактной лучевой терапии, предполагает применение расщепленного курса лучевой терапии, позволяющего достичь 3-летней продолжительности жизни в  $39,8 \pm 12,6\%$  случаев. Возможность проведения дистанционного и внутрисполостного компонентов сочетанной лучевой терапии в традиционном режиме позволяет достичь выживаемости при III стадии РШМ в  $69,8 \pm 8,1\%$  [105].

В последние десятилетия произошло расширение показаний к применению лучевой терапии за счет научно-технических достижений в области ядерной физики и радиационной терапевтической техники, а также вследствие использования различных по мощности радиоактивных источников излучения, предназначенных для проведения внутрисполостной лучевой терапии по принципу последовательного двухэтапного введения эндостатов и источников излучения. Данные ряда рандомизированных проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в эффективности лечения при использовании высокой мощности дозы (HDR) и низкой/средней мощности дозы (LDR/MDR) внутрисполостного облучения с точки зрения общей выживаемости пациентов, локального контроля и поздних осложнений лучевой терапии [99, 232, 234].

Наряду с традиционными вариантами статической и ротационной гамма-терапии широко применяется тормозное излучение высоких энергий (25 МэВ), позволяющее концентрировать максимум дозы на заданной глубине с резким снижением вне очага поражения, что способствует уменьшению частоты лучевых осложнений [82, 154]. В последнее время при лечении рака шейки матки используют нетрадиционные режимы гиперфракционирования; при этом сокращается общая длительность лечения, что позволяет добиться быстрого регресса опухоли и её реоксигенации [53]. Ряд авторов считает лучевую терапию методом выбора при лечении рака шейки матки у больных пожилого и старческого возрастов. В пользу выбора этого метода лечения свидетельствуют: хронические соматические заболевания, возрастная физиологическая иммуносупрессия, как следствие, увеличение интра – и послеоперационных осложнений [389, 398].

Я.В. Бохман, С. Crentzberg et al. и другие авторы полагают, что возраст, как самостоятельный фактор, не является противопоказани-



ем для хирургического лечения больных раком шейки матки пожилого и даже старческого возраста [25, 222]. Teshima, Е.Е. Вишневецкая показывают, что проведение лучевой терапии у больных старших возрастных групп связано с высоким процентом постлучевых осложнений и снижением эффективности лечения [36, 401].

Лучевая терапия органов малого таза сопряжена с достаточно высоким риском возникновения лучевых повреждений. Это обстоятельство обусловлено наличием в облучаемом объеме так называемых критических органов и тканей, имеющих ограниченную толерантность; относительной радиорезистентностью опухолей данной локализации, что диктует необходимость подведения высоких поглощенных доз, а также сочетания различных методов облучения; и, наконец, сложностью осуществления в полном объеме требуемых профилактических мер [110, 151, 397].

В большинстве центров используют классификацию радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995). Эта классификация построена с учетом различных клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений.

К ранним повреждениям относят лучевые реакции, развивающиеся в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца (100 дней) после нее. Такое ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологических исследований, показавших, что это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток.

Поздними считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока. При этом поздние лучевые повреждения могут быть бинарными, т. е. реакция тканей происходит по типу «да-нет», а также градиционными (имеющими различную степень выраженности) и непрерывными.

Если суммировать особенности ранних лучевых реакций, то они возникают во время курса облучения или спустя 3–9 недель. Длительность латентного периода не зависит от агрессивности лечения, хотя высокая токсичность проводимой терапии может вести к более длительному их регрессу.

Ранние реакции в малой степени зависят от величины дозы за фракцию, а укорочение общего времени курса облучения ведет к возрастанию их частоты и степени тяжести. При этом они являются

транзиторными и, как правило, быстро регрессируют, хотя могут служить предвестниками развития поздних лучевых повреждений.

Поздние лучевые повреждения возникают спустя три месяца и позже, обычно в интервале 0,5–5 лет. При агрессивном лечении латентный период укорачивается. Поздние повреждения являются необратимыми, хотя могут развиваться компенсаторные механизмы. Поздние лучевые повреждения могут быть более тягостными для пациентов, чем основное онкологическое заболевание [47, 333]. Лучевая терапия злокачественных опухолей может привести к повреждению нормальных тканей с развитием характерной картины местного лучевого повреждения, частота и тяжесть которого зависят в первую очередь от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения режима фракционирования дозы [62]. Увеличение РОД, сокращение промежутков между сеансами облучения повышают риск лучевых осложнений [322, 389]. Снижение разовой дозы, дробление её в течение суток уменьшают вероятность формирования поздних лучевых осложнений [284].

Немаловажными факторами являются также энергия излучения, особенности её распределения в облучаемом объеме тканей, величина этого объема [53, 151]. Применение методик дистанционного облучения с двух встречных открытых полей существенно увеличивает частоту лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки по сравнению с теми способами лучевой терапии, при которых матка и соседние органы экранируются от дистанционного воздействия (облучение с 4 полей, использование формирующих блоков, ротационный способ облучения) [133]. Огромное значение в возникновении лучевых осложнений играет индивидуальная радиочувствительность тканей конкретных больных. Использование самых современных методов планирования и реализации лучевого лечения не позволяет предупредить возникновение поздних лучевых повреждений у 6–8% больных [6, 82, 99]. Поздние лучевые повреждения нормальных тканей, как правило, имеют волнообразное течение, в зависимости от степени тяжести даже временное излечение достигается лишь у 35–65% больных раком шейки матки, а рецидивируют эти осложнения у 30–80% пациенток [254].

Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу поздней лучевой патологии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от опухо-

ли больных [13, 72, 161, 298, 360]. Частота поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным разных авторов, составляет 5–10%, достигая в некоторых клиниках 45–50% [254]. Такой разброс указанных показателей связан с отсутствием единых критериев оценки лучевых поражений. В некоторых работах учитываются лишь тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения и частота их составляет от 0,5–5,5% до 9–11% [99, 133]. В тех клиниках, где регистрируют все осложнения лучевой терапии, включая катаральные, частота лучевых повреждений колеблется от 14–35% до 45–63% [167, 352]. Сведения о частоте лучевых осложнений при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки чрезвычайно противоречивы, так как в ряде случаев характеризуют принципиально различные способы лечения (например, гамма-терапию и гамма-нейтронную терапию).

Так, по данным Л.С. Мкртчян, при гамма-терапии частота циститов варьирует в диапазоне 10–16%, ректитов – 2–9,8%, ректосигмоидитов – 2,5–9% [123]. По данным Л.А. Марьиной, при использовании гамма-нейтронного излучения частота геморрагических циститов составляет 6,3%, ректитов – 4,8%, язвенных процессов – 1,1% и свищей – 0,4% (при общей частоте лучевых осложнений – 12,5%) [120]. Для определения риска развития осложнений Г.М. Жариновым предложен количественный критерий – «индекс прогноза лучевых повреждений», который представляет собой сумму чисел, соответствующих весовым коэффициентам дней лучевой реакции [63]. Этот метод позволил вносить своевременную коррекцию в проводимое лечение, вовремя принимать меры, направленные на предупреждение осложнений, а также оказал существенное влияние на сроки выполнения и характер реабилитационных мероприятий.

Наряду с величиной суммарной поглощенной дозы и режимом фракционирования, сопутствующие заболевания так же влияют на вероятность возникновения лучевых осложнений.

По данным К. Fujikawa et al., анемия, как связанная, так и не связанная с прорастанием злокачественного новообразования, изменяет трофику тканей, подвергающихся лучевому воздействию, и соответственно их радиочувствительность [254].

Сахарный диабет так же увеличивает вероятность возникновения лучевых осложнений за счет трофических свойств тканей [319].

Хронические заболевания органов, попадающих в зону облучения, существенно увеличивают риск лучевых осложнений. Так, при заболеваниях кишечника повышается частота лучевых колитов, при хронической патологии мочевого пузыря возрастает риск формирования лучевых циститов [30, 42, 54, 102]. Наличие у больных пожилого и старческого возрастов выраженной сопутствующей патологии (в том числе сахарный диабет, анемия, хронические заболевания мочевого пузыря, кишечника, атрофия слизистой, снижение репаративных процессов и др.), которая наблюдается в 50–100% случаев, предполагает повышенный риск развития и тяжесть лучевых осложнений [72].

Трудности достижения высоких результатов лечения при распространенных формах РШМ вообще и у больных пожилого и старческого возраста в частности объясняются, с одной стороны, повышенной радиорезистентностью опухолевых поражений зон регионарного метастазирования, с другой – снижением местной и общей иммунокомпетенции организма, обусловленной возрастными изменениями, выраженной сопутствующей патологией, обширным опухолевым процессом.

На сегодняшний день считаются доказанными позиции, что исходная иммунологическая компетентность организма больных, от которой зависит исход лечения, значительно угнетена у пациентов с запущенными стадиями рака. Функциональная способность и количественный состав клеток, ответственных за иммунный ответ организма, существенно модифицируются наличием злокачественной опухоли [27, 145, 207, 217].

Опухлеассоциированный иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности процесса и поражением регионарных лимфатических узлов при различных локализациях рака, в том числе и при раке шейки матки [115, 264]. Выживаемость больных раком шейки матки IIВ–IIIВ стадий, несмотря на определенные достигнутые успехи в лечении, продолжает оставаться стабильно низкой. При проведении лучевой терапии от 17–27 до 42–62% пациенток с III стадией заболевания преодолевают 5-летний порог выживаемости [33, 104, 152]. Кроме того, у значительной части пациенток опухоль данной локализации выявляется на поздних стадиях, когда эффективность методов лечения резко снижается, вследствие чего показатели смертности от РШМ продолжают оставаться высокими [169].

В связи с этим ведется постоянный поиск новых методик и режимов лучевой терапии, способов усиления её эффективности. Для усиления противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения лучевой терапии и ускорения темпов регрессии опухоли применяют различные способы радиомодификации, которые подразделяются на физические (гипербарическая оксигенация, общая и локальная гипертермия, искусственная гипоксия для снижения риска лучевых повреждений смежных органов, криодеструкция) и химические (электроноакцепторные соединения – метронидазол, противоопухолевые лекарственные препараты, гипергликемия, ингибиторы репарации, антиоксидантные комплексы, иммуномодуляторы) [24, 81, 97, 146, 175, 268, 397].

Одним из перспективных направлений при лечении МРРШМ в настоящее время считается сочетанное применение лучевой терапии и гипертермии. По мнению ряда исследователей, противоопухолевый эффект связан с индукцией апоптоза по пути, опосредуемому продуктами гена Bax [394]. R.D. Issels отмечает роль белков теплового шока (БТШ) в усилении противоопухолевого ответа [279, 280]. При нагреве опухоли до температуры около 42 °С и выше индуцируется экспрессия БТШ 70, что сопровождается возникновением локальных некрозов, приводящих к выходу БТШ во внеклеточную среду, созреванием дендритных клеток и появлением ассоциативных пептидов. Сегодня индукцию экспрессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для использования гипертермии в клинической практике [175]. В клинической онкологии подтверждены остановка опухолевого роста и стабилизация процесса [268, 303, 377, 385].

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. В условиях гипертермии противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается в 10–15 раз [347]. Работы по применению внутриканевой и регионарной гипертермии в сочетании с химиолучевым лечением при местно-распространенном и метастатическом раке тазовых органов выявили, что полная регрессия первичной опухоли до-

стигалась у 40% больных, метастатических лимфоузлов – у 25% [14, 28, 73, 155, 181, 316].

В настоящее время гипертермию активно применяют во многих странах мира – России, США, Японии, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Китае, Южной Корее и др. Критериями окончания лучевого лечения являются клиническая регрессия опухоли и инфильтратов, цитологический контроль и реакция на облучение тазовых органов. По сравнению с другими опухолями женских гениталий при РШМ накоплен наиболее значительный опыт. Вместе с тем клиницисты еще далеки от унификации методов лечения этого заболевания.

До сих пор не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения МРРШМ. Применение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, но лучевые повреждения тканей и органов лимитируют возможность дальнейшего увеличения дозы. Кроме того, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует появление метастазов в парааортальных лимфатических узлах, которое наблюдается у 30% больных с местно-распространенными формами РШМ, а также не влияет на рост отдаленных метастазов. Рецидивы РШМ после специального лечения возникают через 12–20 месяцев после начала лечения, их частота колеблется от 3,3 до 40,0%, причем 78,3% всех рецидивов выявляются в первые 2 года после окончания лечения [23, 402]. Местные рецидивы после лучевого лечения больных РШМ I стадии составляют 5%, а при II и III стадиях – 12% [24]. Некоторые клиницисты считают, что неэффективность лучевого лечения объясняется не местными рецидивами, а регионарными метастазами, локализованными в области боковых отделов таза. В связи с этим предполагают, что лимфогенные метастазы значительно более резистентны к лучевой терапии, чем первичная опухоль [24, 116].

Наличие лимфогенных метастазов – один из наиболее неблагоприятных прогностических признаков. Неуспехи лучевого лечения обусловлены, главным образом, первичной неизлеченностью метастазов в лимфатических узлах таза. Выбор метода лечения больных РШМ с лимфогенными метастазами – наиболее сложная задача. Возможность излечения этих больных только лучевыми методами представляется спорной. В связи с этим одной из важных задач является разработка методов системной и регионарной химиотерапии при МРРШМ.

## 2.2. Роль химиотерапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки

Роль химиотерапии (ХТ) при данной локализации изучена менее полно, и чаще всего она применяется у больных с рецидивирующим и метастатическим РШМ с метастазами в тазовые и парааортальные лимфоузлы, отдаленные органы, имеющих малые шансы на излечение стандартными методами [147]. Однако в настоящее время в практику активно внедряется химиолучевое лечение МРРШМ [352]. В литературе описывается несколько вариантов использования химиолучевого лечения: неоадъювантная «нормодозная» многокомпонентная полихимиотерапия, включающая 3 и более цитостатика, сочетающаяся с расщепленным курсом радикальной сочетанной лучевой терапии с суммарными дозами на пределе толерантности; радиомодифицирующая цитостатическая терапия сверхмалыми и малыми дозами в сочетании с интенсивной лучевой терапией в режиме нетрадиционного динамического фракционирования, в том числе сочетающаяся дробное ежедневное введение препаратов платины с крупнофракционным ежедневным облучением разовой очаговой дозой 4 Гр, а затем с мультифракционным облучением разовой очаговой дозой 2,5 Гр/сутки; «нормодозная» химиотерапия в сочетании с радикальной сочетанной лучевой терапией [115, 101, 319].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана медицинская технология химиолучевого лечения, включающая введение лекарственных препаратов (фторурацил и препараты платины) на фоне проведения сочетанной лучевой терапии. Лечение начинают с введения фторурацила по  $350 \text{ мг/м}^2$  в течение 5 дней, после 2-дневного перерыва начинают ДГТ на первичный очаг и пути регионарного лимфооттока по схеме динамического фракционирования дозы. Первые 3 укрупненные фракции с РОД 4 Гр сочетают с одновременным введением цисплатина по  $20 \text{ мг/м}^2$ . На следующий день облучение продолжают в режиме гиперфракционирования с РОД 1,25 Гр 2 раза в день с интервалом 4–5 часов до суммарной очаговой дозы 17–19,5 Гр. Очередной этап предполагает продолжение дистанционного облучения на зоны параметрального и лимфогенного метастазирования в режиме гиперфракционирования (РОД 1,25 Гр 2 раза в день) 3 раза в неделю до СОД 44–50 Гр с чередованием с сеансами внутритримальной гамма-



терапии. СОД всего курса СЛТ составляет в точке А 80–88 Гр, в точке В – 60–65 Гр.

Такой режим лечения обусловлен механизмом усиления противоопухолевого эффекта путем использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы, основанных на различии в скорости и полноте репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений в клетках опухоли и нормальных тканей. Кроме того, усиление лучевого эффекта достигается путем преодоления гетерогенности опухоли по фазам клеточного цикла. Поэтому используют препараты, воздействующие на различные фазы клеточного цикла и обладающие синхронизирующим и потенцирующим действием.

Разработанная методика химиолучевого лечения позволила улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Так, полная регрессия опухоли составила 62,3%, а частичная – 37,7% среди больных, получивших химиолучевое лечение, против 32,1% и 67,9% в группе контроля. Показатели 3-летней и 5-летней выживаемости составили  $52,6 \pm 8,6$  и  $50,7 \pm 8,9\%$  соответственно. В контрольной группе показатели выживаемости равнялись  $39,6 \pm 5,6$  и  $27,8 \pm 4,8\%$  соответственно [20]. В настоящее время той или иной активностью в отношении РШМ обладают не более 50 цитостатиков. Эффективность ряда препаратов представлена в таблице 1 HDRA – Histological Drug Response Assay [202].

Таблица 1

**Результаты in vitro тестирования чувствительности  
к цитостатикам РШМ методом HDRA, на основании данных  
гистологического исследования**

Химиопрепарат	В целом	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Аденосквамозноклеточный рак
Карбоплатин	$41,0 \pm 18,4$	$42,1 \pm 17,9$	$38,8 \pm 19,9$	$36,9 \pm 21,7$
Цисплатин	$35,0 \pm 18,5$	$34,3 \pm 18,2$	$41,1 \pm 17,1$	$30,3 \pm 22,9$
Паклитаксел	$33,8 \pm 17,2$	$34,0 \pm 17,9$	$34,5 \pm 16,1$	$31,9 \pm 16,3$
Карбоплатин + Паклитаксел	$54,0 \pm 15,6$	$58,2 \pm 15,1$	$50,8 \pm 14,5$	$44,7 \pm 19,9$
Доцетаксел	$28,8 \pm 19,4$	$27,2 \pm 18,8$	$37,3 \pm 20,1$	$24,2 \pm 21,5$
Топотекан	$49,2 \pm 15,8$	$48,0 \pm 17,2$	$49,2 \pm 10,8$	$60,3 \pm 11,6$
Гемцитабин	$24,8 \pm 14,3$	$24,9 \pm 14,1$	$22,6 \pm 15,5$	$28,0 \pm 15,4$
Ифосфамид	$25,1 \pm 15,8$	$24,4 \pm 15,7$	$28,4 \pm 16,9$	$24,4 \pm 16,7$
Адриамицин	$26,7 \pm 18,2$	$22,7 \pm 17,0$	$40,6 \pm 19,6$	$31,5 \pm 11,5$
Этопозид	$26,2 \pm 17,0$	$24,5 \pm 17,0$	$32,9 \pm 17,8$	$25,4 \pm 16,7$



Самым активным препаратом в отношении МРРШМ является цисплатин. В последних исследованиях по РШМ была отмечена относительно высокая эффективность цисплатина в комбинации с паклитакселом, винорельбином или топотеканом [311, 328, 331]. При МРРШМ химиотерапия может применяться в адъювантном и неоадъювантном режимах. Основной целью адъювантной ХТ является эрадикация или длительное подавление микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли, поскольку невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического или лучевого лечения первичного опухолевого очага. Критерии эффективности АХТ – медиана продолжительности жизни, процент выживших в течение 3 и 5 лет, частота рецидивов болезни и продолжительность безрецидивного периода (продолжительность времени до прогрессирования). В 1980-е годы появилось представление о неоадъювантной терапии, назначаемой до операции или облучения. Цель неоадъювантной ХТ – уменьшение массы опухоли, снижение стадии заболевания, облегчение выполнения хирургических вмешательств (уменьшение их объема) или облучения [147].

В настоящее время рассматриваются следующие варианты сочетания ХТ с другими методами лечения:

1. Химиотерапия и лучевая терапия:
  - 1) химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая);
  - 2) химиолучевое лечение.
2. Химиотерапия и хирургическое лечение:
  - 1) неоадъювантная химиотерапия;
  - 2) адъювантная химиотерапия.
3. Химиотерапия при метастатическом и/или рецидивирующем раке шейки матки [61].

Частота ответов на различные режимы полихимиотерапии у первичных больных составляет 80%, а у ранее леченных – обычно в пределах 20% [274].

Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии может привести к увеличению эффективности лучевой терапии или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми

клетками [188, 412]. Теоретическими предпосылками к использованию неoadьювантной ХТ служат лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикация микрометастазов [44, 375].

Использование цитостатиков в качестве предоперационной ХТ у больных МРРШМ позволяет получить ответ опухоли на лечение у 67–89% больных. Частота обнаружения лимфогенных метастазов после операции в группах пациенток с предоперационной ХТ значительно ниже (8–33%) по сравнению с контрольной группой (40–80%) [192]. Результаты исследования позволяют сделать вывод о возможном влиянии ХТ как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы. Достижение клинически полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения ЛУ. Метастазы в ЛУ были выявлены только у больных, не имеющих полного регресса первичной опухоли после НАХТ, что показало, что ответ первичного опухолевого очага на ХТ может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметров [192].

Л.А. Ашрафян и др. показали возможность проведения расширенных хирургических вмешательств у пациентов с III стадией рака шейки матки, чувствительных к химиотерапии, благодаря правильной подготовке, улучшению техники операции, правильному ведению пациентов в послеоперационном периоде [11]. Из 42 пациенток с III стадией рака шейки матки (FIGO) с положительным эффектом после НХТ на основе препаратов платины 37 проведен IV–V тип гистерэктомии. Несмотря на проводимую химиотерапию, в 36% выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы, опухоль в параметральной клетчатке – у 38,0%, во влагалище – у 45%. Пятилетние общая и безрецидивная выживаемость составили 70% и 58% соответственно [11].

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности использования НАХТ при планировании тактики лечения больных МРРШМ [69]. Проведение курсов НАХТ позволяет в последующем выполнять радикальные хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что в свою очередь значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

Учеными разных стран большое внимание уделяется изучению возможности применения цитостатиков перед лучевой терапией, однако результаты исследований противоречивы. По данным исследования J. Nevin, 26 больным РШМ III стадии проводилась ХТ с использованием цисплатина, блеомицина, циклофосфана с последующей ЛТ. Зарегистрировано 45% объективных ответов на лечение, однако лечение сопровождалось высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у одной пациентки [342]. Исследование было прекращено в связи с отсутствием разницы в 3-летней выживаемости. Подобные результаты были получены в исследовании J.D. Bloss et al. [195]. В настоящее время роль НАХТ у первично неоперабельных больных МРРШМ значительно возросла, что связано с появлением новых лекарственных средств и их сочетаний, а также расширением возможностей хирургического метода вследствие технического переоснащения анестезиологической службы. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как альтернативу химиолучевому методу лечения, хотя ряд вопросов, в частности выбора и оптимального сочетания химиопрепаратов, остается до конца не решенным [188, 189, 408].

Проведенное исследование по использованию неоадьювантной терапии 5-фторурацилом ( $2 \text{ г/м}^2$  в виде 48-часовой инфузии) и цисплатином в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  (24-часовая инфузия) у первично нерезектабельных больных с III стадией процесса в РНПЦ им. Н.Н. Александрова (Белоруссия) показало, что после НАХТ объективная регрессия опухоли отмечалась в 20–45% от её исходного объема [97]. Удовлетворительные результаты эффективности НАХТ приводят К.Ю. Морхов и др. (2009). Так, при исследовании эффективности ХТ у 24 больных РШМ Ib-IIb стадий, которым проводилось 3 курса индукционной ПХТ паклитакселем с цисплатином ( $175 \text{ мг/м}^2$  и  $75 \text{ мг/м}^2$  соответственно) выявлено, что после 3-х курсов полная регрессия опухоли наблюдалась у 20,8% пациенток, частичная регрессия – у 62,5%, стабилизация – у 16,6% [123].

При использовании комбинации таких препаратов, как гемцитабин, таксаны, ингибиторы топоизомеразы и винорельбин, общий показатель эффекта составляет 78–95% [237, 400]. Исследование II фазы с использованием гемцитабина в комбинации с облучением тазовой области у тайских больных раком шейки матки IIIB стадии показало очень высокий уровень безрецидивной (84,2%) и общей (100%) вы-

живаемости при среднем периоде динамического наблюдения 19,9 месяца [355]. Р. Benedetti–Panici и др. показали, что ответ на неоадьювантную терапию может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, так же как клиническая стадия, размер опухоли, вовлечение параметриев и гистологическая структура опухоли [193].

По мнению ряда авторов, сочетание лучевой терапии с цисплатинсодержащими режимами химиотерапии могут стать стандартом при лечении местно-распространенного процесса. Использование цистостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли приводит, по данным рандомизированных исследований, к увеличению 3-летней выживаемости на 10% в группах больных после ХЛЛ в сравнении с больными, получившими только ЛТ [61]. Предпосылками к одновременному использованию лучевой и химиотерапии послужило комплексное пространственное взаимодействие облучения и химиотерапии: химиотерапия увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но и на расстоянии путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание лучевой терапии и химиотерапии улучшает локальный контроль [71].

Механизмы влияния химиолучевого лечения на клеточном уровне представляются следующим образом: уменьшение репопуляции, гибель опухолевых клеток, усиление эрадикации гипоксических клеток, рост кровотока в опухоли, что способствует улучшению оксигенации, аккумуляции клеток в наиболее уязвимых для облучения фазах клеточного цикла. Учитывая механизмы действия радиации, наиболее перспективными для химиолучевого лечения являются те лекарственные препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК. Имеются литературные данные об одновременном применении сочетанной лучевой терапии и химиотерапии цисплатином и топотеканом. Первичным 12 больным МРРШМ проводилась ДГТ в СОД 45 Гр, внутрисполостная низкодозная брахитерапия в СОД 40 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>, топотекан – в дозе 2 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й и 29-й дни лучевой терапии [408]. При медиане наблюдения 22 месяца 11 пациенток завершили исследование, 10 из них длительно наблюдались без признаков прогрессирования заболевания. Полный ответ составил 92%. В проведенных двух рандомизированных проспектив-

ных исследованиях был сделан вывод о том, что химиотерапия в комбинации с облучением значительно улучшает выживаемость по сравнению с лучевой терапией, используемой в качестве самостоятельного метода. В результате было определено, что стандартом лечения запущенных стадий РШМ следует считать химиолучевую терапию [272].

Таким образом, увеличение доли больных с МРРШМ, в том числе молодого возраста, неудовлетворительные показатели общей и безрецидивной выживаемости, отсутствие единых взглядов на тактику ведения больных с местно-распространенными формами рака шейки матки, разноречивые мнения об использовании хирургического компонента и роли химиотерапии в комбинированном лечении МРРШМ требуют разработки новых схем и методов максимально радикального лечения. Перспективным направлением в этом плане представляется применение неоадъювантной химиотерапии, причем не только как одного из этапов комбинированного лечения МРРШМ, но и как возможного прогностического фактора, предсказывающего ответ первичной опухоли на проводимое лечение.

### **2.2.1. Эффективность неоадъювантной химиотерапии у больных МРРШМ (собственные результаты)**

В исследование было включено 294 больных, проходивших лечение в отделении гинекологии Томского НИИ онкологии, в том числе 159 пациенток с морфологически верифицированным местно-распространенным раком шейки матки IIБ–IIIБ стадий, 68 больных РШМ I стадии, 67 пациенток с H-SIL (high squamous intraepithelial lesions), из которых 18 больных имели рак шейки матки *in situ* (рис. 1).

Больные МРРШМ методом «случай-контроль» были разделены на три группы.

I группа – 67 больных МРРШМ, получивших комбинированное лечение, включающее неоадъювантную химиотерапию с последующей сочетанной лучевой терапией. В зависимости от схемы НАХТ больные I группы были разделены на 2 подгруппы: Ia группа (n=53) – неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) по схеме: цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и гемцитабин в дозе 1 250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе. Ib группа (n=14) – неоадъювантная химиотерапия по схеме:

доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе.

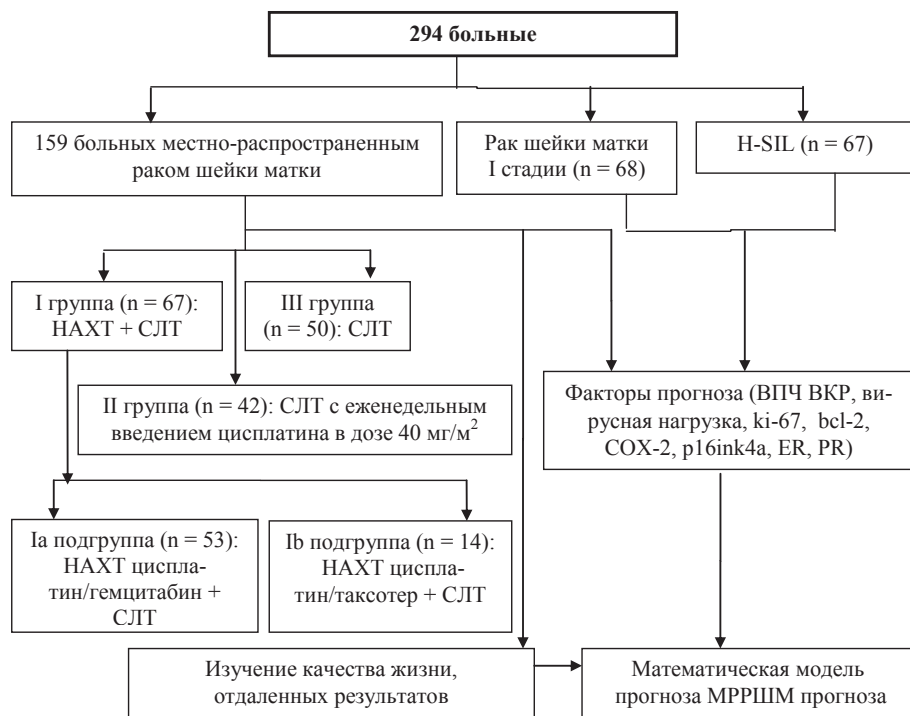


Рис. 1. Дизайн исследования

Первоначально в случаях регрессии опухоли проводился 3-й цикл НАХТ (n=16), но у этих больных динамики первичной опухоли после 3-го курса ХТ не наблюдалось, поэтому в дальнейшем ограничивались проведением 2 курсов НАХТ. Больным с резектабельными опухолями после проведения неoadъювантной химиотерапии выполнялся хирургический этап лечения в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма–Мейгса), у больных молодого возраста (до 45 лет) – с транспозицией яичников. В послеоперационном периоде всем больным проводилась сочетанная лучевая терапия.

II группа – 42 пациентки, получившие химиолучевое лечение: курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе с еже-

недельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> на протяжении всего курса лечения (курсовая доза цисплатина в среднем составила 350 мг).

III группа (контрольная) – 50 больных местно-распространенным раком шейки матки, получивших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе в стандартном режиме.

Критерии включения больных в исследование: первичные больные местно-распространенным раком шейки матки IIB–IIIB стадий.

Критерии исключения: больные IV стадии с генерализованным процессом и пациенты с оценкой общего состояния по шкале ECOG 3 балла, отказ больного от лечения, развитие тяжелых осложнений на этапах проводимого лечения.

До начала лечения всем пациенткам проводилось общепринятое комплексное обследование, включающее:

- Анамнез больной (оценка менструальной и репродуктивной функций, перенесенные соматические, гинекологические заболевания, урогенитальные инфекции, выявление различных факторов риска развития рака шейки матки).
- Клиническое обследование с целью оценки распространения опухолевого процесса, включающее кольпоскопическое, цитологическое и гистологическое исследование шейки матки, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную/магнитно-резонансную томографию органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, ректороманоскопию, цистоскопию, рентгенографию органов грудной клетки. Кольпоскопическое исследование проводилось на видеокольпоскопе SLV-101 (производитель MEDELKOM Ltd. Lithuania). Выполнялась как простая, так и расширенная кольпоскопия с использованием 3% уксусной кислоты и раствора Люголя. При расширенной кольпоскопии оценивались эпителиальные и сосудистые тесты, выявляющие реакцию нормальных и патологически измененных тканей в ответ на обработку растворами. Для описания кольпоскопических изменений использовалась международная терминология кольпоскопических характеристик, пересмотренная в 2003 г. на Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Барселона, 2003).
- Цитологическое исследование мазков с экзоцервикса и эндоцервикса проводили по стандартной методике. Измерение линейных размеров и объемов первичной опухоли шейки матки и визуализируемых по УЗИ и КТ/МРТ очагов метастазирования проводили по си-

системе RECIST, что объективизировало оценку терапевтического эффекта лучевой и цитостатической терапии. По реальным размерам опухоли и метастатических лимфоузлов определяли кратность и темпы регрессии опухоли под влиянием лучевой и химиотерапии.

Объем шейки матки вычислялся по формуле:

$$V=(L+W+H)^3/60,79 ;$$

где: V – объем шейки матки, L – длина, W – ширина, H – максимальный переднезадний размер, 60,79 – постоянный коэффициент.

Критериями эффективности лечения служили: уменьшение объема опухоли шейки матки; усиление четкости контуров шейки матки; четкая дифференцировка ц/канала, внутреннего зева; уменьшение инфильтрации параметральной клетчатки; усиление четкости границ между шейкой матки и смежными органами (при первоначальной инфильтрации мочевого пузыря и прямой кишки). Использовались система ультразвуковая диагностическая медицинская LOGIQ S6 с принадлежностями и аппарат рентгеновский медицинский диагностический (с компьютерной томографией) серии SOMATOM 6. Токсичность проводимой химиотерапии оценивалась по шкале CTC NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC). Лучевые реакции оценивались по шкале оценки лучевых повреждений RTOG/EORTIC (1995).

Для оценки эффективности комбинированного лечения больных МРРШМ применялись объективные и субъективные методы.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение неоадьювантной химиотерапии оценивались с помощью шкалы RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Полная регрессия – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель. Частичная регрессия – уменьшение измеряемых очагов на 30% или более. Прогрессирование – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов. Стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование. Оценка объективного ответа проводилась по результатам ультразвукового и КТ/МРТ исследований. Общее состояние больного оценивалось по шкале ECOG–ВОЗ: 0 баллов – нормальная активность; 1 балл – есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию; 2 балла – больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа; 3 балла – нуждается в пребывании



в постели более 50% дневного времени; 4 балла – не способен обслуживать себя, прикован к постели.

Патоморфологические изменения после проведенной неоадьювантной химиотерапии оценивались путем гистологического исследования операционного или биопсийного материала на основании степени лекарственного патоморфоза – комплекса индуцированных лечением альтеративно-деструктивных нарушений паренхимы и стромы с развитием компенсаторно-приспособительных изменений, главным образом за счет стромы опухоли и окружающих опухоль тканей. Выживаемость больных рассчитывалась по методу Каплана-Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана-Вилкоксона, логранговому критерию и критерию Кокса. Продолжительность жизни исчислялась с момента включения больного в исследование.

Сравнительная оценка эффективности комбинированного лечения МРРШМ дана на основании анализа срока и частоты появления рецидивов и метастазов в ближайшие 2 года, поскольку этот период является критическим для появления признаков прогрессирования болезни. Для изучения отдаленных результатов произведен расчет общей, скорректированной и безрецидивной 3-летней и 5-летней выживаемости.

При статистической обработке полученных результатов использовали следующие методы:

- критерии согласия Шапиро–Уилкса, Колмогорова–Смирнова, Лилефорса для оценки нормальности распределения;
- критерий Стьюдента для независимых переменных – для оценки достоверности различий между группами при нормальности распределения признака. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ;
- критерий Манна–Уитни – для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ;
- односторонний критерий Фишера – для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ;
- критерий Мак–Нимара для сравнения качественных признаков в динамике до и после лечения; – непараметрический метод Крускал–Уоллиса для сравнения нескольких групп с ненормальным распределением;

– непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых выборок;  
 – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, STATISTICA 8.0) использовался для оценки значимости различий групп под влиянием отдельных факторов;  
 – при проведении корреляционного анализа рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) для оценки тесноты (силы) связи между переменными. Использовался этот метод, поскольку он не требует нормальности распределения, а также наличия линейной зависимости, а сами признаки могут быть как количественными, так и качественными;  
 – изучение 1-летней, 3-летней и 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости и построение кривых кумулятивной выживаемости проводили с использованием метода Каплана-майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана–Вилкоксона, логранговому критерию и критерию Кокса (Survival Analysis, STATISTICA 8.0). Статистическая обработка данных опросников проводилась с помощью специальной методики подсчета результатов, предоставленной для клинического протокольного исследования по международной программе, с помощью пакета программ «Statistica for Windows», версия 8.0 и отвечала требованиям EORTC.

Распределение больных по морфологическому строению опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных МРРШМ по гистологическому типу опухоли**

Гистологический тип опухоли	I группа (n=67)	II группа (n=42)	III группа (n=50)
Плоскоклеточный рак	64 (95,5%)	38 (90,5%)	47 (94%)
Аденокарцинома	1 (1,5%)	3 (7,1%)	2 (4%)
Железисто-плоскоклеточный рак	2 (3%)	1 (2,4%)	1 (2%)

Более 90% больных МРРШМ имели плоскоклеточный гистотип опухоли шейки матки, достоверно удельный вес в 3 группах не отличался. Преимущественно отмечался плоскоклеточный ороговевающий РШМ – у 92 больных (61,7%), причем если в I и II группах он выявлялся у каждой третьей больной, то в III группе ороговевающий и неороговевающий РШМ встречался в равной степени. Аденокарцинома шейки матки встречалась не более чем в 7%, преобладал этот

вариант во II группе пациенток. Железисто-плоскоклеточный РШМ встречался не более чем в 3% случаев.

45,3% пациенток находились в репродуктивном возрасте, причем с увеличением возраста наблюдалось снижение частоты заболеваемости МРРШМ. Среди женщин старше 75 лет удельный вес МРРШМ не превышал 1,8%. Средний возраст пациенток I группы составил  $41,2 \pm 1,3$  года (LQ 32, UQ 51, медиана 38). Средний возраст больных II группы исследования был  $50,2 \pm 1,8$  года (LQ 41, UQ 57, медиана 52,5). Средний возраст больных МРРШМ III группы составил  $52,7 \pm 1,9$  года (LQ 42, UQ 63, медиана 53). Таким образом, пациентки всех трех групп исследования были сопоставимы по возрасту. Клиническая характеристика больных групп исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Клинико-морфологические характеристики больных МРРШМ**

Показатель	Исследуемые группы		
	I группа (n=67)	II группа (n=42)	III группа (n=50)
<b>Дифференцировка опухоли:</b>			
Высокодифференцированный	-	1 (2,4%)	1 (2%)
Умереннодифференцированный	40 (60%)	28 (66,7%)	38 (76%)*
Низкодифференцированный	27 (40%)**	13 (30,9%)	11 (22%)
<b>Форма роста опухоли:</b>			
Экзофитная	22 (32,8%)	8 (18%)	10 (20%)
Эндофитная	23 (34,4%)	22 (53,4%***)	21 (42%)
Смешанная	22 (32,8%)	12 (28,6%)	19 (38%)
<b>Вариант роста опухоли:</b>			
Влагалищно-параметральный	10 (15%)	6 (14,3%)	13 (26%)
Маточно-параметральный	57 (85%)	36 (85,7%)	37 (74%)

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$  (различия между I и III группами при  $p = 0,04$  по Фишеру); \*\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$  (различия между I и III группами при  $p = 0,02$  по Фишеру); \*\*\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$  (различия между I и II группами при  $p = 0,04$  по Фишеру).

Выявлено преобладание умеренной степени дифференцировки опухоли, наблюдаемой в 66,7% случаев среди всех больных. В I группе больных в сравнении с двумя другими встречалось большее количество случаев с низкодифференцированным раком шейки матки – 40%, в то время как во II и III группах – в 30,9% и 22% соответственно. Анализ опухолевого роста выявил приоритетное положение

эндофитных форм (41,5% среди всех больных), причем наиболее часто такие опухоли наблюдались во II группе пациенток МРРШМ.

Результаты свидетельствуют о преобладании маточно-параметрального варианта роста опухоли – у 130 человек (81,8% случаев), причем наиболее часто такой вариант роста диагностировался у больных I и II групп исследования, а влагалищно-параметральный вариант преобладал в III группе – 26%. Эндофитная форма роста (42%) и маточно-параметральный вариант распространения опухоли (81,8%), по данным литературы, характеризуются высоким метастатическим потенциалом [23, 103, 119, 167].

Окончательная стадия заболевания устанавливалась после проведенного комплексного обследования в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO (1995), а также Международного противоракового союза по системе TNM. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса и удельный вес стадий РШМ у больных в изучаемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение больных МРРШМ по распространенности заболевания (классификации FIGO, TNM)**

Стадия заболевания		Группы больных		
		I группа (n=67)	II группа (n=42)	III группа (n=50)
IIБ	T <sub>26</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	31 (46,3%)*	18 (42,9%)**	36 (72%)
IIIБ	T <sub>36</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	12 (17,8%)	4 (9,5%)	8 (16%)
	T <sub>26</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	17 (25,4%)	12 (28,6%)	4 (8%)
	T <sub>3a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	1 (1,5%)	1 (2,4%)	-
	T <sub>36</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	6 (9%)	7 (16,6%)	2 (4%)

**Примечание:** \* – различия между I и III группами при  $p=0,0045$  по Фишеру; \*\* – различия между II и III группами при  $p=0,0043$  по Фишеру.

Выявлено, что в III группе больных преобладала IIб стадия процесса, в то время как в I и II группах большинство больных имели III стадию заболевания (53,7% и 57,1% соответственно). В трети случаев это были больные с распространенностью заболевания T26N1M0. Инфильтрация параметральной клетчатки с обеих сторон наблюдалась у 92 больных (57,9%) всех групп, односторонняя инфильтрация – у 67 пациенток (42,1%). Статистической достоверности при сравнении данного показателя между группами не получено.

Изучение анамнестических данных показало, что при поступлении больные наиболее часто предъявляли жалобы на межменструальные кровянистые выделения (в том числе кровянистые выделения на фоне менопаузы), боли различного характера и степени выраженности внизу живота и поясничной области, контактные кровянистые выделения. Сочетание 2 жалоб наблюдалось у 48% больных, сочетание 3 и более жалоб – в 55% случаев. Особенности жалоб, предъявляемых больными МРРШМ при первичном обращении, отражены в таблице 5.

Таблица 5

**Жалобы, предъявляемые больными МРРШМ групп исследования при первичном обращении**

Жалобы больных МРРШМ	Группа исследования			Р – уровень статистической значимости по Фишеру
	I группа (n=67) Абс. (%)	II группа (n=42) Абс. (%)	III группа (n=50) Абс. (%)	
Слабость, утомляемость	6 (9%)	3 (7,1%)	6 (12%)	
Снижение веса	2 (3%)	1 (2,4%)	1 (2%)	
Болевой синдром	26 (38,8%)	12 (28,6%)	23 (46%)	
Межменструальные кровянистые выделения	42 (62,7%)*	29 (69%)	23 (46%)	* – p1=0,05
Жалобы больных МРРШМ	Группы исследования			p – уровень статистической значимости по Фишеру
	I группа (n=67) Абс. (%)	II группа (n=42) Абс. (%)	III группа (n=50) Абс. (%)	
Контактные кровянистые выделения	27 (40,3%)**	6 (14,3%)	13 (26%)	** – p2=0,0031
Лимфоррея	17 (25,4%)	12 (28,6%)	11 (22%)	
Дизурические расстройства	4 (6%)	3 (7,1%)	5 (10%)	
Нарушение стула	-	1 (2,4%)	2 (4%)	
Сочетание жалоб	21 (31,3%)	23 (54,8%)	28 (56%)	
Асимптомное течение	1 (1,5%)	4 (9,5%)	7 (14%)*	*** – p3=0,0106

**Примечание:** \*p1 – достоверность различий между I и III группами; \*\*p2 – достоверность различий между I и II группами; \*\*\*p3 – достоверность различий между I и III группами.

Самой частой жалобой больных были межменструальные выделения. На втором месте по частоте встречаемости находились контактные кровянистые выделения, которые отмечались в 40% случаев больных МРРШМ I группы, у 26% больных III группы и в 14% случаев у больных II группы. Болевой синдром преобладал в III группе пациенток – в 46% случаев. Среди пациенток III группы чаще встречались дизурические жалобы в виде учащенного или болезненного мочеиспускания, нарушения стула, слабости и утомляемости. Асимптомное течение заболевания наблюдалось у 14% больных III группы, у 9,5% II группы и у одной пациентки I группы. Аналогичные результаты получены и другими авторами [23, 35, 132, 176].

Наиболее частой гинекологической патологией, встречаемой в анамнезе больных МРРШМ, была эрозия шейки матки, выявленная в 53,5% случаев, причем с достоверным преобладанием в I группе больных (табл. 6).

Таблица 6

**Гинекологическая патология у больных МРРШМ исследуемых групп**

Группа исследования	Гинекологическое заболевание			
	Эрозия шейки матки	Миома матки	ВЗМТ	Другая патология
I группа (n=67)	44 (65,7%)	10 (15%)	20 (30%)	13 (20%)
II группа (n=42)	18 (42,9%)*	11 (26,2%)	10 (23,8%)	9 (21,4%)
III группа (n=50)	23 (46%)**	11 (22%)	14 (28%)	6 (12%)

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости между I и II группами  $p=0,01$  по Фишеру; \*\* – уровень статистической значимости между I и III группами  $p=0,02$  по Фишеру.

Миома матки чаще наблюдалась во II и III группах, тогда как в I группе была лишь в 15%. Одинаково часто пациентки всех групп исследования переносили ВЗМТ – каждая третья. Удельный вес «другой патологии» (наличие в анамнезе дисфункциональных маточных кровотечений – ДМК), рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия, внематочные беременности, функциональные кисты яичников, цервикальные неоплазии, образования влагалища, заболевания вульвы, бесплодие вторичное и первичное, а также заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), в изучаемых группах достоверно не отличался. При анализе других нозологических форм

было выявлено, что внематочную беременность перенесли 5 пациенток (7,5%) I группы и 1 больная (2%) III группы. Гиперпластические процессы эндометрия и бесплодие (как первичное, так и вторичное) одинаково часто наблюдались во всех группах больных, их удельный вес не превышал 3%. Урогенитальные инфекции (трихомониаз, гарднереллез, хламидиоз) отмечались в анамнезе 30% пациенток. ВПЧ-инфекция была выявлена у 78% больных МРРШМ. Удельный вес другой гинекологической патологии был незначителен. Анализ длительности эрозии шейки матки представлен в таблице 7.

Таблица 7

**Длительность существования эрозии шейки матки  
у больных МРРШМ**

Длительность эрозии шейки матки	Группа исследования		
	I группа (n=67)	II группа (n=42)	III группа (n=50)
Не информированы о патологии шейки матки	31 (46,3%)	31 (73,8%)	36 (72%)
До 5 лет	8 (11,9%)	3 (7,1%)	6 (12%)
5–10 лет	15 (22,3%)*	3 (7,1%)	2 (4%)**
Более 10 лет	13 (19,5%)	5 (12%)	6 (12%)

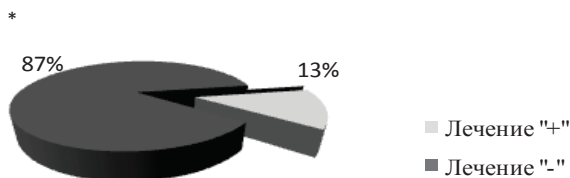
**Примечание:** \* – уровень статистической значимости между I и II группами  $p=0,03$  по Фишеру; \*\* – уровень статистической значимости между I и III группами  $p=0,004$  по Фишеру.

При первичном осмотре было выявлено, что о существовании какой-либо патологии шейки матки не подозревали 73% больных II и III групп и каждая вторая пациентка I группы. Длительность эрозии шейки матки превышала 5–10 лет у каждой пятой пациентки I группы. Удельный вес продолжительности эрозии шейки матки более 5 лет у больных II и III групп не отличался. Чаще у больных МРРШМ исследуемых групп отмечалась нелеченная эрозия шейки матки (рис. 2).

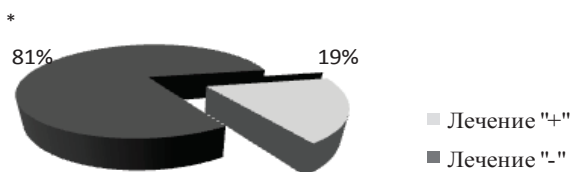
Выявлено, что в большинстве случаев у больных МРРШМ лечение эрозии шейки матки не проводилось. Причиной несвоевременного лечения патологии шейки матки было как нежелание самой женщины, так и отсутствие настойчивости со стороны участковых врачей. Результаты исследования свидетельствуют о высоком удельном весе РШМ в репродуктивном возрасте – 45,3%, высокой инфицированности онкотропной ВПЧ-инфекцией – в 78% случаев, взаимосвязи с длительно существующей нелеченной эрозией шейки матки как факторов риска развития злокачественного процесса шейки матки. Таким образом, состав исследуемых групп больных по возрасту, ло-

кализации процесса, клинико-анатомической форме опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли был весьма близок. Имеющиеся различия в группах по некоторым вышеперечисленным признакам статистически недостоверны, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

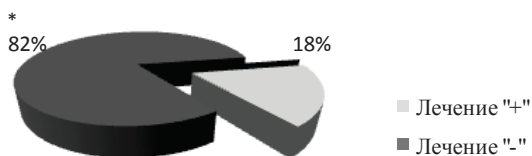
I группа



II группа



III группа



**Рис. 2.** Частота нелеченой эрозии шейки матки у больных МРРШМ

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий внутри групп между леченной и нелеченной эрозией шейки матки  $p < 0,05$ .

У всех больных исследуемых групп до начала лечения оценивался объем первичной опухоли шейки матки (ОШМ) (табл. 8). Показано, что первичный объем опухоли шейки матки был статистически



значимо выше у больных МРРШМ I группы ( $107 \pm 7,0 \text{ см}^3$  при  $p=0,0039$ ), получивших НАХТ, по сравнению с III группой и значительно преобладал по сравнению со II группой больных, что в последующем во многом определяло повышение частоты регионарных метастазов и эффективность противоопухолевого лечения [23].

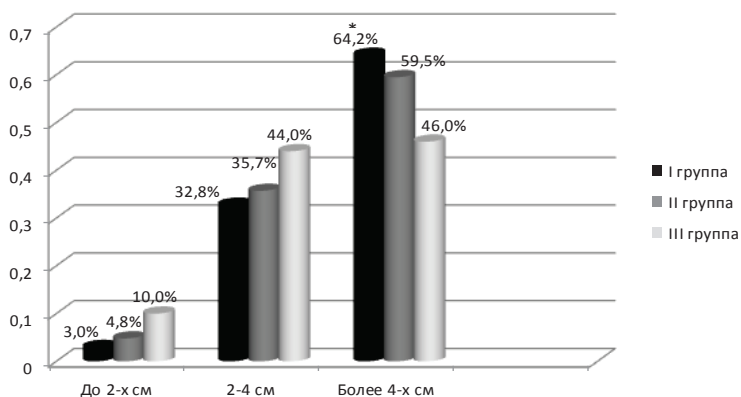
Таблица 8

**Первичный объем шейки матки у больных МРРШМ  
в исследуемых группах**

Исследуемая группа	Средний первичный объем опухоли шейки матки в группах исследования ( $\text{см}^3$ )
I группа (n=67)	$107 \pm 7,0^*$
II группа (n=42)	$89,1 \pm 7,4$
III группа (n=50)	$82,9 \pm 11,9$

*Примечание:* \* – статистическая достоверность между I и III группами при  $p=0,0039$  Kruskal–Wallistest.

У 57,2% больных МРРШМ размер шейки матки с опухолью превышал 4 см в диаметре (рис. 3).



**Рис. 3. Размер первичной опухоли у больных МРРШМ  
исследуемых групп**

*Примечание:* \* – достоверность между I и III группами  $p=0,0262$ .

Размеры опухоли от 2 до 4 см имели 37,1% пациенток, шейка матки с опухолью размером до 2 см диагностирована у 9 больных (5,7%). Во всех группах преимущественно встречались опухоли более 4 см, причем в I группе больных удельный вес шейки матки с опухолью более 4 см был выше по сравнению со II и III группами.

Опухоль шейки матки до 2 см наблюдалась у 10% пациенток III группы, у 3% пациенток I группы и у 4,8% больных II группы. Рядом авторов доказано, что при размере опухоли до 4 см до начала лечения метастазы обнаруживаются у 6% больных, в то время как при опухоли шейки матки более 4 см – в 35,1% случаев [249]. При объеме поражения более 15 см<sup>3</sup> результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см<sup>3</sup> – свыше 80% [115]. Таким образом, все пациентки, включенные в исследование, уже до начала лечения имели неблагоприятный прогноз. С целью повышения результатов лечения, уменьшения вероятности прогрессирования заболевания больным I группы было проведено комбинированное лечение с использованием НАХТ по схемам «цисплатин/гемцитабин» (патент РФ на изобретение №2325199 от 27.05.2008 г.) (n=53) или «цисплатин/таксотер».

При оценке динамики изменения объема опухоли шейки матки было выявлено, что после 1-го курса объем опухоли уменьшался не более чем на 18% от первичного размера. После проведения 2-го курса НАХТ отмечалось достоверное уменьшение объема опухоли шейки матки. В Ia подгруппе объем опухоли шейки матки уменьшился на 36% и составил 64,7±5,2 см<sup>3</sup>, в Ib группе – на 41% и составил 77,9±7,0 см<sup>3</sup>. Учитывая положительную динамику со стороны первичного очага на фоне проведения курсов НАХТ, 16 пациенткам был дополнительно проведен 3-й курс ХТ по тем же схемам, однако дальнейшей положительной динамики выявлено не было, поэтому впоследствии мы ограничились проведением только 2 курсов НАХТ.

Проведение НАХТ оказало положительное влияние на уменьшение клинических проявлений заболевания (рис. 4).

После проведения НАХТ отмечалось купирование клинических симптомов заболевания: удельный вес межменструальных кровянистых выделений уменьшился с 62,7% до 32,9%, болевой синдром исчез у каждой второй больной, в 2 раза сократились жалобы на контактные кровянистые выделения. Удельный вес лимфорреи снизился на 10%.

Непосредственный клинический эффект после 2 курсов НАХТ представлен в таблице 9.



**Рис. 4.** Влияние неoadъювантной ПХТ

на клиническое проявление симптомов заболевания

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости до и после проведения НАХТ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9

**Эффективность 2-го курса НАХТ у больных МРРШМ I группы**

Эффективность НАХТ	Группа исследования		
	I группа (n=67) Абс. (%)	Ia группа (n=53) Абс. (%)	Ib группа (n=14) Абс. (%)
Полная регрессия	1 (1,5%)	1 (1,9%)	-
Частичная регрессия	44 (65,7%)	38 (71,7%)*	7 (50%)
Стабилизация процесса	22 (32,8%)	14 (26,4%)	7 (50%)
Прогрессирование	-	-	-

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости между Ia и Ib подгруппами при  $p = 0,04$  по Фишеру.

Оценка непосредственного эффекта лечения показала, что уровень объективного ответа в I группе исследования после 2 курсов НАХТ составил 67,2% и был достоверно выше у больных, получивших лечение по схеме «гемцитабин/цисплатин» – 73,6% ( $p < 0,05$ ), тогда как среди больных, пролеченных по схеме «таксотер/цисплатин», уровень объективного ответа составил 50%.

Контроль над болезнью (полная регрессия+частичная регрессия+стабилизация процесса) в I группе в целом составил 100%. Об эффективности использования платиносодержащих схем с включением таксотера и гемцитабина свидетельствуют и данные литературы [318, 321, 339]. Считают, что гемцитабин усиливает токсическое действие цисплатина, при этом показатель достигнутого эффекта может достигать 41–75% [205, 312]. В исследование S. Nagao и др. (2005)

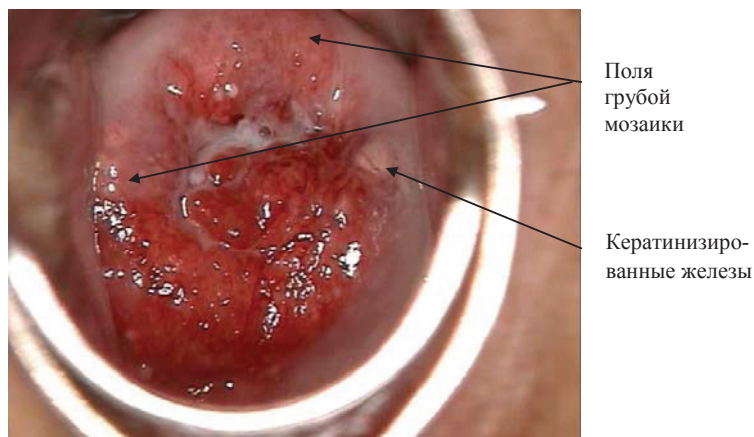
вошли 17 человек с местно-распространенным РШМ, получившие 1–6 курсов ХТ, включающей комбинацию доцетаксела ( $60 \text{ мг/м}^2$ ) с препаратами платины. Общая частота ответа составил 76%, включая 2 полные регрессии, в 11 случаях частичные регрессии и у 4 пациенток зарегистрирована стабилизация процесса [338].

**Клинический случай 1.** Больная К., 39 лет, обратилась в ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН с жалобами на беспорядочные кровянистые выделения, тянущие боли внизу живота в течение месяца. При гинекологическом обследовании выявлено: шейка увеличена, опухоль поражает как переднюю, так преимущественно и заднюю губу шейки матки. Тело матки отклонено кзади. Свод слева укорочен, определяется незначительная инфильтрация. Выделения кровянистые из шейки матки. Первичный объем опухоли шейки матки составил  $24 \text{ см}^3$ .

КТ органов брюшной полости, органов малого таза 12.04.10: Со стороны органов брюшной полости патологии не выявлено. Матка кзади, с четкими контурами. Миометрий однородной плотности и структуры. Полость матки четко прослеживается. Придатки не визуализируются. В области шейки матки, больше кпереди – опухолевое образование размерами в поперечнике  $80 \times 50 \text{ мм}$ , по длиннику  $60 \text{ мм}$ , угол между шейкой и маткой выпрямлен. Отмечается распространение опухоли на тело матки. Контуров опухоли нечеткие. Определяется нечеткость контуров в области левого параметрия. В области передней губы округлые жидкостные образования размером до  $10 \text{ мм}$ . Кзади от матки небольшое количество осумкованной жидкости. Не визуализируется граница между опухолью и передней стенкой прямой кишки. Мочевой пузырь умеренного наполнения, имеет четкие контуры и нормальную толщину стенок. Подвздошные ЛУ и ЛУ малого таза не увеличены. Заключение: Рак шейки матки с распространением на тело матки. Инфильтрация левого параметрия, передней стенки прямой кишки. Асцит.

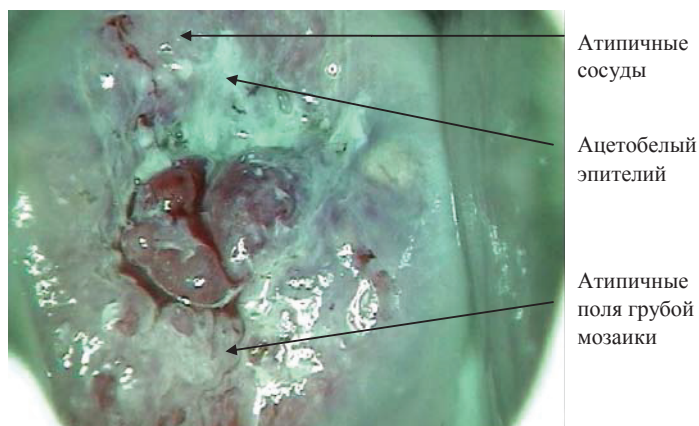
Пациентке была проведена ректороманоскопия с биопсией слизистой кишечника. Выявлены косвенные признаки прорастания прямой кишки. При биопсии слизистой прямой кишки получены данные за хроническое воспаление.

Гистологически верифицирован плоскоклеточный умеренно-дифференцированный РШМ с распространением на эндометрий. Стадия заболевания – IIb (T2bNxM0). Вид шейки матки до лечения показан на рисунке 5.



**Рис. 5.** Больная К., 38 лет. Плоскоклеточный РШМ. Вид шейки матки до лечения. Осмотр шейки матки с использованием кольпоскопа

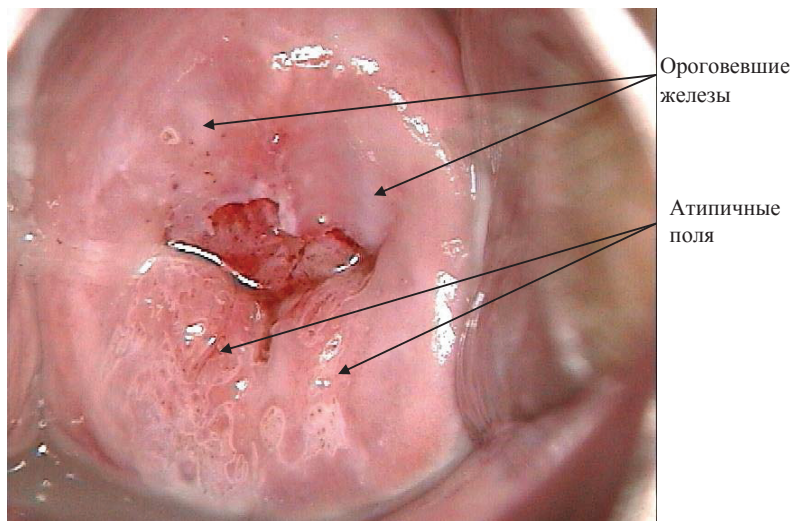
При кольпоскопическом исследовании шейки матки с применением зеленого спектра после обработки уксусной кислотой отмечается наличие густого ацетобелого эпителия, полей грубой мозаики на неровной поверхности шейки матки, за счет чего сосудистый рисунок не выражен. Атипичные сосуды выраженной межкапиллярной дистанцией визуализируются по периферии на 23 часах и задней губе. Видны ороговевшие железы и атипичные сосуды (рис. 6).



**Рис. 6.** Больная К., 38 лет. Плоскоклеточный РШМ. Вид шейки матки до лечения в зеленом спектре. Осмотр шейки матки с использованием кольпоскопа

На первом этапе больной было проведено 2 курса ПХТ по схеме «гемцитабин/цисплатин» (курсовая доза 4 г/110 мг). После 1-го курса химиотерапии у больной наблюдалась анемия легкой степени. После 2-го курса химиотерапии выявлялись повышение трансаминаз в 2,5 раза, лейкопения I степени, анемия легкой степени, гастроинтестинальные осложнения в виде легкой тошноты. При осмотре шейки матки в зеркалах после 2-го курса было выявлено, что шейка имеет цилиндрическую форму, опухоль не визуализируется. Матка средних размеров, подвижная, безболезненная. Придатки не определяются. Своды выражены. Инфильтратов нет. Выделения бели.

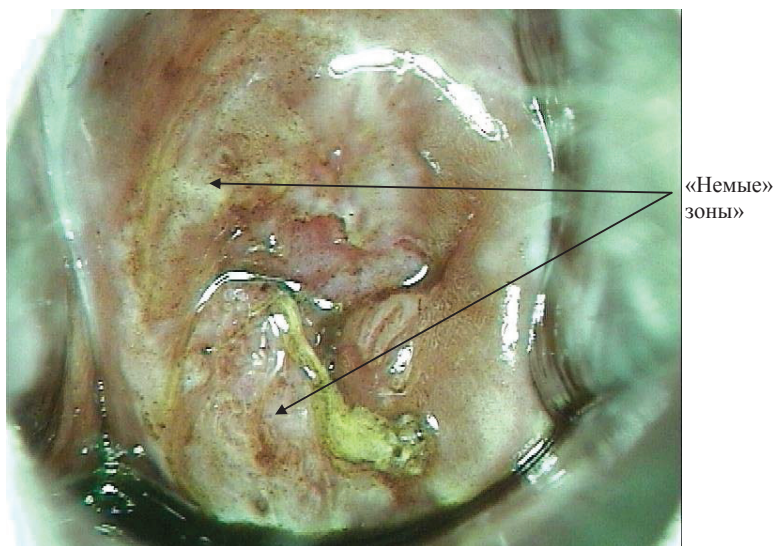
При кольпоскопическом исследовании отмечались атипичные поля в виде грубой пунктации с четкими границами, неправильной формы по задней губе. Визуализировались единичные железы с ободком ороговения. Четко определялась граница между экзо- и эндоцервиксом (рис. 7).



**Рис. 7.** Больная К., 38 лет. Плоскоклеточный РШМ.  
Вид шейки матки в зеркалах после 2-го курса НАХТ

После обработки слизистой шейки матки раствором Люголя отмечается слабое и неравномерное окрашивание, имеются «немые» зоны. Граница между экзо- и эндоцервиксом визуализируется (рис. 8).





**Рис. 8.** Больная К., 38 лет. Плоскоклеточный РШМ. Вид шейки матки после 2-го курса НАХТ. Осмотр с использованием кольпоскопа в зеленом спектре (после окрашивания раствором Люголя)

Объем опухоли шейки матки после завершения 2-го курса НАХТ – 46,6 см<sup>3</sup>. Эффект после проведения 2 курсов расценен как полная регрессия опухоли. В дальнейшем пациентка прооперирована в объеме расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. Интраоперационно выявлены увеличенные ЛУ слева по понаружной подвздошной артерии и справа в запирающей ямке. Морфологическое исследование: плоскоклеточный умереннодифференцированный РШМ без ороговения, без раковых эмболов. Интрамуральная миома матки. В ЛУ – гистиоцитоз, фолликулярная гиперплазия, фиброз, гиалиноз, липоматоз. В послеоперационном периоде больная получила курс сочетанной лучевой терапии: ДГТ в СОД 46 Гр, ВПЛТ в СОД 20 Гр. Проведение лучевой терапии осложнилось лучевым циститом и анемией легкой степени. В настоящее время больная находится под динамическим наблюдением в течение 68 месяцев без признаков прогрессирования заболевания.

Осложнения после проведения НАХТ развивались практически у всех больных, получивших химиотерапию по той или иной схеме, несмотря на проведение профилактических мероприятий, назначение

сопровождающей терапии. Тяжесть осложнений в основном не превышала I–II степени, поэтому осложнения достаточно быстро и эффективно купировались, что способствовало своевременному проведению последующего курса ХТ и дальнейшей лучевой терапии. Только 4 больным (6%) МРРШМ, получившим НАХТ, пришлось откладывать проведение 2-го курса ХТ на срок 7–10 дней, в том числе у 3 больных вследствие повышения уровня трансаминаз, а у одной пациентки в связи с развитием цистита. Частота осложнений, развившихся после 2 курсов НАХТ, представлена в таблице 10. Анализ осложнений показал, что осложнения наблюдались у 100% больных, получивших лечение по схеме «таксотер/цисплатин», и в 88,7% случаев у пациенток, получивших НАХТ по схеме «гемцитабин/цисплатин». Среди гематологических осложнений в Ia группе достоверно чаще встречалась лейкопения – 24 (45,3%) по сравнению с Ib группой (14,3%). Анемия тяжелой степени наблюдалась в Ia группе больных, хотя снижение гемоглобина в подгруппах наблюдалось одинаково часто. Среди гастроинтестинальных осложнений отмечалось снижение частоты рвоты (с 18% до 4,5%) и отсутствие воспалительных процессов в желудке и кишечнике по сравнению с 1-м курсом. Выявлено, что в 2 раза возросло число больных, у которых наблюдалось повышение печеночных показателей, причем это наблюдалось в Ia группе больных МРРШМ. Удельный вес повышения трансаминаз после 1-го курса в этой группе составлял 17%, тогда как после 2-го курса такое осложнение наблюдалось в 35,8% случаев. Среди мочеполовых осложнений наиболее часто встречалось повышение уровня креатинина (13,4%). По подгруппам достоверных отличий не было. После 2-го курса ХТ увеличилось число кожных осложнений (алопеции) – до 64,2%. Причем возросло их число в Ia группе (с 43,4% до 54,7%), а в Ib группе – усилилась тяжесть проявления этого осложнения до III степени. Кожные осложнения в виде сухости кожных покровов, высыпаний на коже и зуда после 2-го курса ХТ не отмечались.

Таким образом, при использовании схемы «таксотер/цисплатин» наиболее часто встречались кожные (100%), мочеполовые (43,6%), гастро-интестинальные (14,3%) осложнения. Среди пациенток, получивших лечение по схеме «гемцитабин/цисплатин», чаще наблюдались гематологические реакции – лейкопения (45,3%), анемия раз-



личной степени тяжести (17%), что соответствует данным литературы [318].

Таблица 10

**Осложнения у больных МРРШМ после 2-го курса НАХТ**

Осложнения	Группы исследования		
	I группа (n=67)	Ia группа (n=53)	Ib группа (n=14)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Гематологические	27 (40,3%)	24 (45,3%)	3 (21,4%)
Лейкопения	26 (38,8%)	24 (45,3%)*	2 (14,3%)
Анемия	10 (15%)	9 (17%)	1 (7%)
Тромбоцитопения	2 (3%)	1 (1,9%)	1 (7%)
Гастроинтестинальные	22 (32,9%)	17 (32%)	5 (35,7%)
Ухудшение аппетита	15 (22,4%)	13 (24,5%)	2 (14,3%)
Диарея	-	-	-
Изжога	2 (3%)	1 (1,9%)	1 (7,1%)
Тошнота	19 (28,4%)	15 (28,3%)	4 (28,6%)
Рвота	3 (4,5%)	3 (5,7%)	-
Стоматит	-	-	-
Гастрит, колит	-	-	-
Печеночные	21 (31,3%)	19 (35,8%)	2 (14,3%)
Повышение трансаминаз	20 (29,9%)	18 (34%)	2 (14,3%)
Клинические проявления	2 (3%)	1 (1,9%)	1 (7,1%)
Мочеполовые	12 (18%)	9 (17%)	3 (21,4%)
Цистит	2 (3%)	2 (3,8%)	-
Учащенное мочеиспускание	1 (1,5%)	-	1 (7,1%)
Повышение креатинина	9 (13,4%)	7 (13,2%)	2 (14,3%)
Дизурия	1 (1,5%)	-	1 (7,1%)
Вагинит	-	-	-
Аллергические реакции	-	-	-
Неврологические	1 (1,5%)	1 (1,9%)	-
Головная боль	1 (1,5%)	1 (1,9%)	-
Бессонница	-	-	-
Сенсорные	-	-	-
Кожные	43 (64,2%)	29 (54,7%)	14 (100%)**
Алоpecia	43 (64,2%)	29 (54,7%)	14 (100%)**
Сухость	-	-	-
Сыпь, зуд	-	-	-

**Примечание:** \* – достоверность различий между Ia и Ib группами при  $p=0,0313$  по Фишеру; \*\* – достоверность различий между Ia и Ib группами при  $p=0,0008$  по Фишеру.

Проведение НАХТ способствовало повышению резектабельности опухоли, что позволило в 30% случаев провести радикальное оперативное лечение больным МРРШМ, поскольку целью проведения

НАХТ является уменьшение массы опухоли, повышение резектабельности процесса, облегчение выполнения хирургического вмешательства или облучения [44, 237, 381]. Объемы оперативного вмешательства представлены в таблице 11.

Таблица 11

**Объемы оперативного лечения у больных МРРШМ**

Объем оперативного лечения	Удельный вес Абс. (%)
Расширенная экстирпация матки с придатками	7 (35%)
Расширенная экстирпация матки с транспозицией одного яичника	2 (10%)
Расширенная экстирпация матки с транспозицией двух яичников	11 (55%)

Л.А. Ашрафян и др. (2009) указывают о достижении резектабельности процесса у 89,7% больных МРРШМ после проведения НАХТ, причем более выраженная динамика наблюдается при III стадии заболевания [11].

Средний возраст больных МРРШМ, которым после проведения НАХТ было выполнено оперативное лечение, составил  $35,7 \pm 3,6$  года. В 65% случаев пациенткам с резектабельными опухолями шейки матки было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии с функционально-щадящим компонентом: с сохранением одного или двух яичников. Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 7 (35%) больных, удельный вес (табл. 12).

Таблица 12

**Послеоперационные осложнения у больных МРРШМ**

Послеоперационные осложнения	Удельный вес Абс. (%)
Лимфокисты	3 (42,8%)
Неврит запирающего нерва	1 (14,3%)
Анемия	3 (42,8%)
Перикультит	2 (28,6%)
Парез мочевого пузыря	1 (14,3%)

Выявлено, что у 3 больных развивались лимфокисты и анемия. Неврит запирающего нерва диагностирован у одной пациентки, еще у одной развился парез мочевого пузыря на 5-е послеоперационные сутки. Перикультит развился у 2 больных. Все осложнения были

устранены консервативным путем и не повлияли на сроки дальнейшей лучевой терапии и качество жизни больных. Всем больным МРРШМ проводили сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Общая суммарная очаговая доза от 2 этапов лечения составляла в точке «А» 80–85 Гр, в точке «В» – 55–60 Гр. Переносимость больными лучевого лечения и длительность перерывов представлена в таблице 13.

Таблица 13

**Переносимость лучевой терапии больными МРРШМ исследуемых групп**

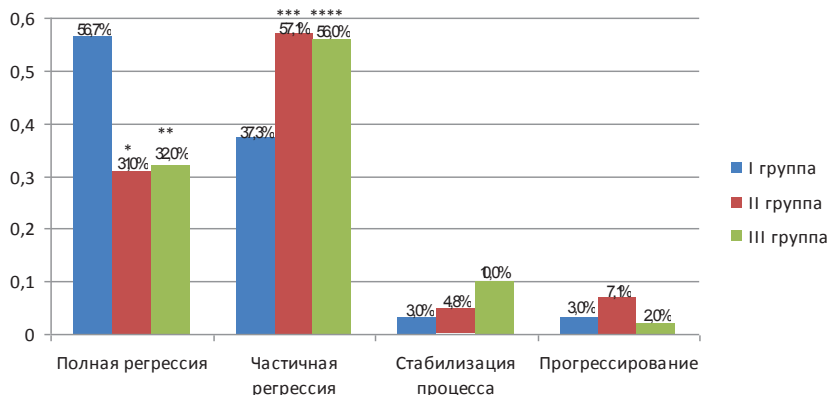
Переносимость лучевой терапии	Группы исследования		
	I группа (n=67) Абс. (%)	II группа (n=42) Абс. (%)	III группа (n=50) Абс. (%)
Без перерывов	42 (62,6%)	24 (57,1%)	17 (34%)
Однократный перерыв	17 (25,4%)	11 (26,2%)	11 (22%)
Двукратный перерыв	4 (6%)	3 (7,2%)	17 (34%)
Перерыв в лечении 3-х и более раз	4 (6%)	4 (9,5%)	5 (10%)
Длительность перерывов в лечении			
До 3-х дней	2 (8%)	-	-
3–7 дней	14 (56%)	8 (44,4%)	15 (45,5%)
7–14 дней	6 (24%)	8 (44,4%)	16 (48,5%)
Более 2 недель	3 (12%)	2 (11,2%)	2 (6%)

Выявлено, что более половины больных МРРШМ всех групп перенесли ЛТ без перерывов – 83 (52,2%). Более высокий удельный вес больных, без перерыва перенесших ЛТ, был в I группе – 42 (62,6%). В III группе только каждая третья пациентка перенесла ЛТ без перерывов. Кроме того, у 34% больных этой группы лучевое лечение дважды прерывалось из-за развития острых лучевых реакций. Более 3-х раз перерыв в лечении отмечался у 10% пациенток III группы, 9,5% больных II группы и 6% больных I группы. Длительность перерывов составляла от 3 до 21 дня. В III группе больных наблюдался самый высокий удельный вес прерывания ЛТ от 3-х до 14 дней – в 94% случаев. В I и II группах показатели практически не отличались.

Общая эффективность проведенного лечения у больных исследуемых групп представлена на рисунке 9.

Анализ эффективности проведенного лечения выявил, что в I группе достоверно чаще наблюдался эффект полной регрессии – 56,7% случаев. Во II и III группах полная регрессия наблюдалась у каждой третьей пациентки. В то же время во II и III группах досто-

верно чаще отмечалась частичная регрессия. Стабилизация процесса одинаково часто наблюдалась во всех группах больных, прогрессирование после лечения несколько чаще встречалось во II группе исследования. Таким образом, более высокий уровень объективного ответа наблюдался в I группе пациенток – 94%, во II и III группах уровень объективного ответа составил 88%.



**Рис. 9.** Эффективность проведенного лечения у больных МРРШМ исследуемых групп

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости  $p=0,0069$  по показателю полная регрессия по Хи-квадрату между I и II группами; \*\* – уровень статистической значимости по показателю полная регрессия  $p=0,0062$  между I и III группами по Хи-квадрату; \*\*\* – уровень статистической значимости по показателю частичная регрессия  $p=0,0193$  между I и II группами по Хи-квадрату; \*\*\*\* – уровень статистической значимости по показателю частичная регрессия между I и III группами  $p=0,0194$  по Хи-квадрату.

В рандомизированных исследованиях также была доказана эффективность химиолучевого лечения по сравнению со стандартной лучевой терапией [155, 193]. С.Я. Максимов и др. (2008) сообщают о регрессии первичной опухоли более 50% от исходных размеров в 48,3% случаев в группе больных с химиолучевым лечением и в 37,4% случаев в группе больных с лучевой терапией. Объективный ответ достигнут у 84,3% больных группы с химиолучевой терапией и у 59,4% в группе лучевой терапии [116].

Использование химиотерапии перед лучевым лечением оправдано, так как цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток, уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе

покоя, и способствуют девитализации резистентных к лучевой терапии опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [372]. Взаимодействие двух этих методов обеспечивает большую эффективность, чем каждый из них в отдельности [71].

После радикального лечения всем больным МРРШМ с целью объективизации полученного эффекта выполнялись лучевые методы диагностики – ультразвуковое исследование органов малого таза, МРТ или КТ органов малого таза.

Динамика объема опухоли шейки матки в исследуемых группах до и после лечения представлена в таблице 14.

Таблица 14

**Динамика объема шейки матки у больных МРРШМ  
в исследуемых группах**

Исследуемая группа	Объем шейки матки (см <sup>3</sup> )		Уровень статистической значимости p-level
	До лечения	После лечения	
I группа (n=67)	107±7,0	32±4,2*	p1=0,000000
II группа (n=42)	89,1±7,4	23,2±2,4**	p2=0,000000
III группа (n=50)	82,9±11,9	26,9±5,2***	p3=0,000000

*Примечание:* \*, \*\*, \*\*\* – уровень статистической значимости объема шейки матки до и после лечения внутри групп методом Вилкоксона.

Выявлено, что достоверно больше первичный объем опухоли шейки матки был у больных I группы в сравнении с двумя другими группами. При сравнении объемов шейки матки до и после лечения в исследуемых группах были выявлены везде статистически значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ).

**Клинический случай 2.** Больная Н., 32 года, при поступлении на лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН предъявляла жалобы на боли внизу живота, обильные слизеобразные выделения, периодические кровомазания, учащенное мочеиспускание. Данные жалобы беспокоили в течение года. По месту жительства проведено раздельное диагностическое выскабливание, взята биопсия шейки матки. Гистология: плоскоклеточный неороговеваяющий рак умеренной степени дифференцировки. При осмотре в зеркалах: шейка матки в виде эндофитной опухоли, до 5 см, бугристая, задняя губа практически отсутствует, в виде кратера, опухоль переходит на задний свод. По передней губе – «+» ткань. Матка крупная, ограниченно подвижная. Слева инфильтрация до стенок таза. Выделения кровянистые. Объем опухоли шейки матки составил 13 см<sup>3</sup>. С целью дообследования па-

пациентке выполнена КТ органов малого таза и органов брюшной полости: печень без очаговых изменений. Полостные структуры почек не расширены, но расширена в/3 левого мочеточника до 30 мм. Отмечаются парааортальные лимфатические узлы слева, увеличенные до 26 мм. Выявлены увеличенные лимфоузлы по ходу подвздошных сосудов слева до 16 мм и 17 мм. Тело и шейка матки в едином конгломерате 75x39 мм, контуры нечеткие, структура неоднородная. В н/3 мочеточник нечеткий, неровный. Четкости между стенкой мочевого пузыря и шейкой матки нет. Угол между шейкой матки и телом не определяется. Эндометрий дифференцируется четко. Шейка бочкообразной формы, контуры неровные, нечеткие. В шейке матки – неоднородный участок 40x32 мм, с нечетким контуром, доходит до внутреннего зева. Яичники без патологии. Клетчатка малого таза в области локализации опухоли без четких контуров (рис. 10).



**Рис. 10.** Больная Н., 32 г. КТ-картина опухоли шейки матки до лечения:

А – опухоль шейки матки с переходом на тело матки;

В – инфильтрация параметральной клетчатки

Больной после проведенного обследования был выставлен диагноз: рак шейки матки IIIb ст. (T1PBvN1M0), маточно-параметральный вариант, эндофитная форма роста.

На первом этапе пациентка получила 2 курса НАХТ по схеме «гемцитабин/дисплатин» в курсовых дозах 4 г/130 мг. Осложнениями

после 1-го курса были гастроинтестинальные нарушения легкой степени в виде тошноты и рвоты. После 2-го курса НАХТ отмечался подъем трансаминаз. Затем получила курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе: ДГТ в СОД 48 Гр. ВПЛТ в СОД 50 Гр. СОД в точке А – 102 Гр, СОД в точке В – 78 Гр. Лучевое лечение трижды прерывалось за счет развития лейкопении II–III степени. Кроме того, у больной наблюдался лучевой эпидермит поясничной области.

Обследование шейки матки в зеркалах после лечения: влагалище емкое, слизистая розовая. Шейка 2х2 см, чистая. Матка средних размеров, подвижная, безболезненная. Своды уплотнены, без инфильтрации. Придатки без особенностей. Выделения бели. Больной была проведена КТ органов малого таза после завершения лечения (рис. 11). Было выявлено, что шейка матки не увеличена, с четкими, ровными контурами, размеры 37х25х26 мм. Граница между задней стенкой мочевого пузыря и шейкой матки четкая, контуры мочевого пузыря четкие. Клетчатка малого таза не изменена.

Эффект лечения расценен как частичная регрессия. В настоящее время срок динамического наблюдения за больной составляет 79 месяцев. Прогрессирования заболевания не выявлено.



**Рис. 11.** Больная Н., 32 г. КТ-картина опухоли шейки матки после лечения: А – остаточная опухоль шейки матки; В – прямая кишка; С – параметральная клетчатка

Учитывая, что все больные получили сочетанную лучевую терапию, проведена оценка частоты и степени выраженности лучевых реакций и осложнений. Ранние лучевые реакции и поздние лучевые осложнения в исследуемых группах оценивались по шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995). Лучевые реакции, развившиеся у больных МРРШМ изучаемых групп, представлены в таблице 15.

Анализ лучевых реакций у больных МРРШМ, получивших противоопухолевое лечение, показал, что острые лучевые реакции развились практически у всех пациенток: в I группе – у 63 (94%), во II и III группах – у всех больных. В большинстве случаев тяжесть осложнений не превышала I–II степени. Во II и III группах больных статистически значимо чаще выявлялись лучевые эпителииты (78,6 и 72% соответственно).

Таблица 15

**Лучевые реакции у больных МРРШМ изучаемых групп**

Лучевая реакция	Исследуемая группа		
	I группа (n=67)	II группа (n=42)	III группа (n=50)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Кожные	13 (19,4%)	6 (14,3%)	9 (18%)
ЖКТ (тошнота, потеря аппетита)	14 (20,9%)	13 (31%)	13 (26%)
Энтероколит	14 (20,9%)	10 (23,8%)	16 (32%)
Ректит	2 (3%)	2 (4,8%)	3 (6%)
Цистит	30 (44,8%)	18 (42,9%)	30 (60%)
Эпителиит, кольпит	34 (50,8%)	33 (78,6%)*	36 (72%)**
Лейкопения	39 (58,2%)	26 (61,9%)	25 (50%)
Анемия	24 (35,8%)	16 (38%)	11 (22%)
Тромбоцитопения	2 (3%)	4 (9,5%)	(2%)
Флебит	1 (1,5%)	2 (4,8%)	-
Кровотечение из опухоли	-	2 (4,8%)	6 (12%)
Распад опухоли, лихорадка	-	-	3 (6%)

**Примечание:** \* – достоверность различий между I и II группами при  $p=0,003$ ;

\*\* – достоверность различий между I и III группами при  $p=0,0161$ .

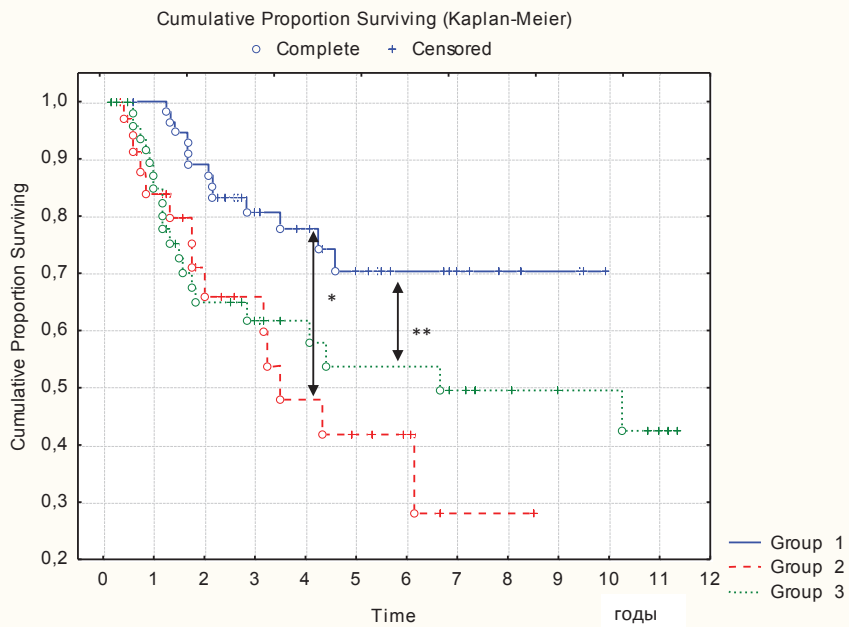
Гематологические осложнения диагностировались чаще среди больных, получавших химиопрепараты. Среди пациенток III группы чаще диагностировались лучевые реакции со стороны мочевой системы, хотя статистически значимых различий с другими группами не наблюдалось. Удельный вес развившихся лучевых реакций согласуется с результатами, полученными другими авторами [48, 393]. Лучевые реакции в срок до 1 месяца статистически значимо чаще разви-



вались в III группе больных. Анализ сроков появления поздних осложнений выявил, что наиболее часто поздние осложнения развивались в первый год после завершения специфического лечения. В первые 12 месяцев осложнения развились у 40 (25%) больных. В течение 2-го года удельный вес больных МРРШМ, у которых развились осложнения, снизился до 15%. Статистических различий в группах исследования относительно сроков развития поздних осложнений выявлено не было. Анализ поздних лучевых осложнений показал, что у больных II и III групп был более высокий удельный вес осложнений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, хотя статистически значимых различий между группами не было. Поздние повреждения прямой кишки развились у 21% пациенток II группы и у 22% III группы. Поздние циститы диагностированы у 20% больных III группы, что, вероятно, связано с тем, что больные, получившие неоадьювантную химиотерапию, в более ранние сроки начинали прием лекарственных препаратов, направленных на профилактику осложнений со стороны мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта.

Известно, что лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу поздней лучевой патологии у больных РШМ, что во многом определяет качество жизни больных [13, 168]. Частота поздних осложнений варьирует в различных клиниках от 14 до 63% [151, 176]. В некоторых работах учитываются лишь тяжелые лучевые повреждения [133]. В работе О.А. Кравец и др. (2009) поздние лучевые повреждения зафиксированы в 24 (18,1%) случаях. Из них лучевые ректиты возникли у 9 (6,8%) больных, циститы – у 7 (5,3%), энтероколиты – у 3 (2,2%). У 5 (3,7%) пациенток отмечено повреждение слизистой шейки матки в виде некротического эпителимита. Такие осложнения, как ректо- или везико-вагинальные свищи, не выявлены [99]. Таким образом, было выявлено, что неоадьювантная химиотерапия не приводит к увеличению частоты и степени осложнений у больных МРРШМ.

Для оценки отдаленных результатов лечения у больных МРРШМ всех групп исследовалась 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БВ). Было выявлено, что 1-летняя, 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость в I группе была достоверно выше по сравнению со II и III группами (рис. 12, 13).



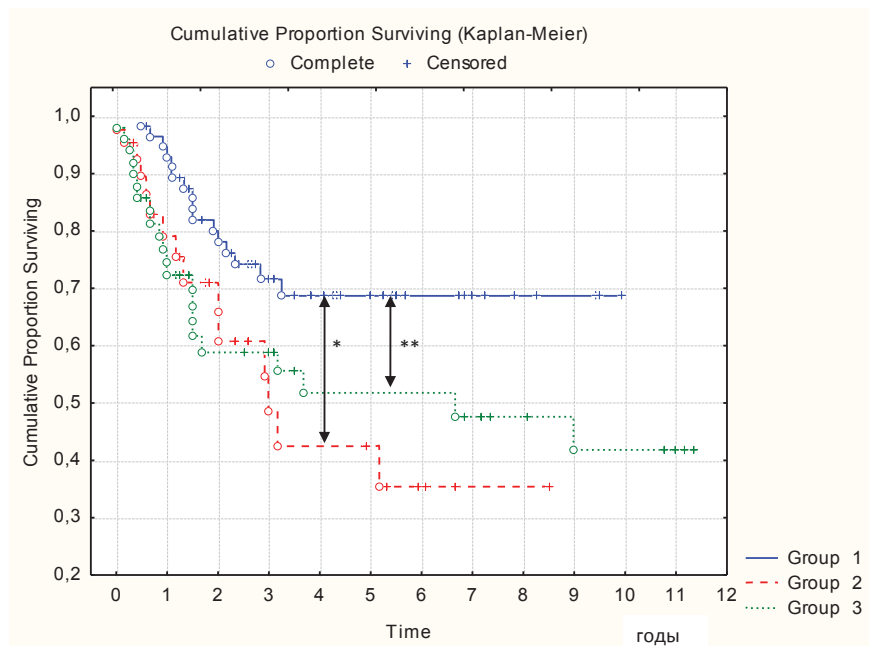
**Рис. 12.** Общая выживаемость у больных МРРШМ в группах исследования

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости между I и II группами составил Gehan's Wilcoxon Test  $p=0,01199$ , Cox-Mantel Test  $p=0,00387$ , Peto & Peto Wilcoxon Test  $p=0,00872$ , Log-Rank Test  $p=0,00911$ ; \*\* – уровень статистической значимости между I и III группами составил Gehan's Wilcoxon Test  $p=0,00743$ , Cox-Mantel Test  $p=0,00743$ , Peto&Peto Wilcoxon Test  $p=0,01156$ , Log-Rank Test  $p=0,02281$ .

Проведенный анализ 1-летней, 3-летней и 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости показал, что эти показатели были статистически значимо выше в I группе пациенток, получивших на первом этапе лечение НАХТ. Так, 5-летняя общая выживаемость в I группе больных МРРШМ составила  $70,3 \pm 7,4\%$  (во II и III группах –  $42,6 \pm 11,2\%$  и  $53,6 \pm 8,6\%$  соответственно), 5-летняя скорректированная –  $70,3 \pm 7,4\%$  (во II и III группах –  $46,6 \pm 12,0\%$  и  $57,0 \pm 8,7\%$  соответственно), 5-летняя безрецидивная –  $68,7 \pm 6,7\%$  (во II и III группах –  $41,9 \pm 11,3\%$  и  $51,6 \pm 8,2\%$  соответственно).

По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость после лучевой терапии больных МРРШМ при II стадии составляет 42–64,2%, при III стадии – 36,7–44,4% [191, 265, 330]. В то же время включение в схемы лечения МРРШМ неoadьювантной ХТ позволяет улучшить

показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных МРРШМ, поскольку лучевая терапия в монорежиме не обеспечивает контроля за прогрессированием в 35–90% случаев [320].



**Рис. 13.** Безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ в группах исследования

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости между I и II группами Gehan's Wilcoxon Test  $p=0,03289$ , Log-Rank Test  $p=0,02519$ , Cox-Mantel Test  $p=0,01421$ , Peto&Peto Wilcoxon Test  $p=0,02637$ ; \*\* – уровень статистической значимости между I и III группами Gehan's Wilcoxon Test  $p=0,018893$ , Log-Rank Test  $p=0,03163$ , Cox-Mantel Test  $p=0,02805$ , Peto&Peto Wilcoxon Test  $p=0,01898$ .

Результаты рандомизированного исследования, проведенного R. Pearcey и др. (2002), свидетельствуют об отсутствии разницы в показателях выживаемости между группами больных, получавших ЛТ в монорежиме и лучевую терапию, сопровождающуюся еженедельным введением цисплатина [356]. Другие авторы указывают на уменьшение показателя смертности на 12% среди больных, получавших ХЛЛ, по сравнению с больными, пролеченными только лучевой терапией [374]. Есть данные, сообщающие, что опухолевый ответ на проводимую ХТ является существенным фактором прогноза выживаемости,

так как имеется корреляция между частотой местного и отдаленного контроля и лучшими показателями общей и безрецидивной выживаемости, что подтверждается и данными нашего исследования [208, 309].

Особенности возникновения рецидивов и метастазов в исследуемых группах представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Локализация рецидивов и метастазов у больных МРРШМ  
изучаемых групп, получивших противоопухолевое лечение**

Локализация рецидивов и метастазов после противоопухолевого лечения	Исследуемая группа		
	I группа (n=57) Абс. (%)	II группа (n=42) Абс. (%)	III группа (n=50) Абс. (%)
Местное прогрессирование	13 (22,8%)	7 (16,7%)	16 (32%)
Локорегионарное метастазирование	4 (7,0%)	5 (11,9%)	11 (22%)*
Отдаленные метастазы (в том числе канцероматоз брюшины)	5 (8,7%)	6 (14,3%)	8 (16%)*
Без рецидивов и метастазов	42 (73,7%)	31 (73,8%)	32 (64%)

*Примечание:* \* – достоверность различий между I и III группами при  $p < 0,05$ .

Анализ прогрессирования МРРШМ в изучаемых группах показал, что наибольший удельный вес рецидивов выявлен при плоскоклеточном неороговевающем РШМ – в 21,5% случаев, несмотря на то что этот вариант опухоли встречался в 2 раза реже, чем плоскоклеточный ороговевающий РШМ. Эта особенность подтверждается и работами других авторов [176]. В большинстве случаев прогрессирование заболевания носило местный характер: в III группе больных местное рецидивирование было у 30% больных, в I группе – у 16% и во II группе – у 22% соответственно. Рецидивные опухоли локализовались в шейке матки, влагалище или параметральной клетчатке. Локорегионарное и отдаленное метастазирование достоверно чаще наблюдалось в III группе больных МРРШМ по сравнению с I группой. В III группе больных локорегионарные метастазы диагностировались в 22% случаев, отдаленные – в 16%, в группе больных с НАХТ – в 7 и 8,7% соответственно. Установлено, что в 9% случаев была выявлена необычная для РШМ диссеминация процесса с развитием канцероматоза брюшины, что отмечено и в работах других авторов [21, 406].

Частота рецидивов в зоне облучения, по данным ряда авторов, составляет 10–40%, а отдаленные метастазы – у 35% пациенток

МРРШМ [21, 147]. Другие авторы считают, что отдаленные метастазы встречаются у 50% пролеченных больных МРРШМ, причем наиболее частыми локализациями являются легкие и отдаленные лимфоузлы [332].

Анализ жалоб, предъявляемых больными МРРШМ при рецидивах, выявил, что в 20% случаев были боли и слабость. Повышенная температура тела до фебрильных и субфебрильных цифр встречалась в 45% во II группе и в 44% в III группе, что было статистически значимо выше по сравнению с больными из группы с НАХТ. Лимфостаз нижних конечностей чаще диагностировался у пациенток I группы (33,3%), а флебиты – в III группе (16,7%).

Таким образом, характер жалоб и их удельный вес при рецидиве МРРШМ не отличались от данных других авторов [70, 176, 332]. Клиническая манифестация рецидивов наблюдалась в первые 2 года, причем в первый год наблюдения рецидивы РШМ достоверно чаще развились в III группе больных – в 66,7%, тогда как в I группе – только у 20%, что выявлено и в других исследованиях [115, 282].

### **2.3. Лечение местно-распространенного рака шейки матки у больных пожилого возраста**

В исследование включено 176 больных раком шейки матки IIВ–IIIВ стадий в возрасте старше 60 лет, проходивших лечение на базе Кемеровского онкологического диспансера. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1995) эта группа была подразделена на подгруппу больных раком шейки матки пожилого возраста (60–74 года) – 150 больных и старческого возраста (старше 75 лет) – 26 больных. Средний возраст в основной группе составил  $68 \pm 0,7$  года. Группа сравнения была представлена 65 больными раком шейки матки IIВ–IIIВ стадиями в возрасте 40–50 лет. Средний возраст больных этой группы составил  $44 \pm 0,6$  года.

Анализ места проживания больных раком шейки матки изучаемых групп представлен в таблице 17.

Из представленных данных видно, что во всех изучаемых группах преобладали городские жительницы, в то же время жительниц села старческого возраста, заболевших местно-распространенным раком шейки матки, было достоверно меньше, чем в группе сравнения – 19,2% и 43% соответственно. Одним из показателей своевременной

диагностики рака шейки матки является регулярное посещение врача-гинеколога, проведение регулярного цитологического исследования шейки матки.

Таблица 17

**Распределение больных РШМ по месту проживания**

Место проживания	Основная группа (n=176)		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Город	103 (68,7%)	21 (80,8%)	37 (57%)
Село	47 (31,3%)	5 (19,2%)*	28 (43%)
Итого	150 (100%)	26 (100%)	65 (100%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p=0,03$ ).

Регулярность посещений больными врача-гинеколога представлена в таблице 18.

Таблица 18

**Регулярность посещений больными изучаемых групп врача-гинеколога**

Регулярность посещений врача-гинеколога	Основная группа (n=176)		Группа сравнения
	Подгруппа 1 (n=150)	Подгруппа 2 (n=26)	
Регулярное посещение	26 (17,3%*)	4 (15,4%*)	19 (29,2%)
Не были на приеме более 10 лет	124 (82,7%)	22 (84,6%)	46 (70,8%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p=0,04$ ).

Из представленных данных видно, что регулярно посещали врача-гинеколога лишь небольшой процент больных как основной группы (17,3% – 15,4%), так и группы сравнения (29,2%). Но пациентки группы сравнения все-таки достоверно чаще посещали врача-гинеколога, чем больные из основной группы. Больше 80% больных старшей возрастной группы и 70% пациенток группы сравнения не были на приеме у врача-гинеколога более 10 лет.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у больных раком шейки матки разных возрастных групп представлены в таблице 19.

Нарушения овариально-менструального цикла у больных пожилого возраста встречались в 5 раз чаще (31%), чем у пациенток старческого возраста и группы сравнения – 7,7% и 6,1%. Многорожавших (более 3 родов) было в 2 раза больше в группе старческого возраста – 38,5%, чем пациенток пожилого и среднего возрастов – 14% и 23% соответственно. В подгруппе старческого возраста также было в 2 раза больше больных с ранним наступлением менопаузы – 50% по

сравнению с пациентками пожилого возраста – 18,7%. Таким образом, для больных раком шейки матки старших возрастных периодов характерно позднее начало менструации, в 1/3 случаев – позднее наступление менопаузы и большое количество аборт. В то же время у пожилых больных достоверно чаще отмечались нарушения овариально-менструального цикла. У пациенток старческого возраста в 50% случаев отмечено раннее наступление менопаузы и в 38,5% – большое количество родов.

Таблица 19

**Менструально-детородная функция у больных раком шейки матки  
в изучаемых группах**

Менструально-детородная функция	Основная		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Позднее начало менструации	86 (57%*)	10 (38,5%)	8 (12,3%)
НОМЦ	47 (31%*)	2 (7,7%)	4 (6,1%)
Ранняя менопауза	28 (18,7%)	13 (50%)	-
Поздняя менопауза	51 (34%)	9 (34,6%)	-
МногOROжавшие	21 (14%)	10 (38,5%)	15 (23%)
Нерожавшие	6 (4%)	1 (3,8%)	4 (6,1%)
Первичное бесплодие	3 (2%)	-	2 (3%)
Медицинский аборт (больше 10)	47 (31%)	11 (42,3%)	10 (15,4%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). НОМЦ – нарушения овариально-менструального цикла.

Было выявлено, что достоверно чаще в анамнезе отмечалась нелеченая эрозия шейки матки, как у пожилых больных – 33%, так и в группе сравнения – 35,4%; у пожилых старческого возраста данная патология наблюдалась в 15,4% случаев ( $p < 0,05$ ). Хронические воспалительные заболевания органов малого таза чаще встречались в основной группе: у пациенток пожилого возраста – 52,7%, у больных старческого возраста – в 30,8%, в группе сравнения – 15,4%. Частота экстрагенитальных заболеваний у больных местно-распространенным раком шейки матки разных возрастных групп представлена в таблице 20.

Из представленных данных видно, что в обеих подгруппах на первом месте стоят заболевания сердечно-сосудистой системы, которые встречались у 69,3% больных пожилого возраста и 80,8% больных старческого возраста и гипертоническая болезнь – 65,3% и 65,4% соответственно.

Таблица 20

**Экстрагенитальные заболевания у больных  
местно-распространенным раком шейки матки в изучаемых группах**

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
ССП (ИБС, кардиосклероз)	104 (69,3%*)	21 (80,8%*)	-
Гипертоническая болезнь	98 (65,3%*)	17 (65,4%*)	13 (20%)
Заболевания органов дыхания	33 (22%)	6 (23%)	8 (12,3%)
Нейроэндокринная патология	48 (32%)	15 (57,7%)	31 (47,7%)
Заболевания ЖКТ	102 (68%)	19 (73,1%)	43 (66,2%)
Мочеполовая система	87 (58%)	20 (76,9%)	44 (67,7%)
Туберкулез	7 (4,7%)	2 (7,7%)	2 (3%)
Анемия	28 (18,7%*)	4 (15,4%*)	2 (3%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ); ССП – сердечно-сосудистая патология; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

В группе сравнения – 0% и 20% соответственно. Больше чем в 2/3 случаев у пациенток всех изучаемых групп отмечаются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. У пациенток пожилого возраста в 68%, у больных старческого возраста – в 73,1%, в группе сравнения – в 66,2%. При анализе нозологических форм выявлено, что у больных старшей возрастной группы хронический холецистит встречается у 38% пожилых больных и 30,8% пациенток старческого возраста. В группе сравнения – в 35,4% случаев. Хронический панкреатит отмечался у больных пожилого возраста в 10,7%, старческого – в 21,7%, в группе сравнения – в 35,4%. Достоверно чаще в основной группе отмечался хронический колит: у больных 1-й подгруппы – в 14,7%, у пациенток 2-й подгруппы – в 15,4%, в группе сравнения – в 1,5%. Анализ заболеваний мочеполовой системы показал, что эта патология встречалась у больных пожилого возраста в 58%, больных старческого возраста – в 76,9%, в группе сравнения – в 67,7%. В группе сравнения несколько чаще (12,3%), чем у возрастных больных, отмечается гидронефроз разной выраженности. У 93% больных старших возрастных групп наблюдалось наличие трех и более сопутствующих заболеваний.

Изучение анамнестических данных показало, что при поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота и поясничной области, а



также на сочетание этих симптомов. Особенности жалоб, предъявленных больными местно-распространенным раком шейки матки при первичном обращении, представлены в таблице 21.

Таблица 21

**Жалобы, предъявляемые больными МРРШМ, изучаемых групп при первичном обращении**

Жалобы	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Болевой синдром	79 (52,7%*)	8 (30,7%*)	6 (9,2%)
Мажущие выделения из половых путей	29 (19,3%)	6 (23%)	30 (46,2%)
Контактные кровянистые выделения	-	-	2 (3%)
Кровотечение	27 (18%*)	4 (15,4%*)	22 (33,9%)
Сочетание жалоб	21 (14%)	5 (19,2%)	7 (10,8%)
Бессимптомное течение	15 (10%)	8 (30,7%**)	5 (7,7%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Из представленных данных следует, что наиболее частой жалобой у пациенток группы сравнения были выделения из половых путей разной степени выраженности (от мажущих до обильных). Причем достоверно чаще они поступали в стационар в порядке экстренной помощи с кровотечением из половых путей. У больных основной группы достоверно чаще отмечался болевой синдром (у пожилых больных – в 52,7%, у пациенток старческого возраста – в 30,7%), а у больных старческого возраста достоверно чаще наблюдалось и бессимптомное течение (30,7%). Удельный вес сочетания нескольких жалоб во всех изучаемых группах был примерно одинаковым.

Анализ морфологических особенностей рака шейки матки IIВ–IIIВ стадий у больных исследуемых групп представлен в таблице 22.

Из таблицы 22 следует, что в большинстве случаев как в основной группе – у 70,7% пожилых больных и у 76,9% пациенток старческого возраста, так и в группе сравнения (67,7%) встречался плоскоклеточный неороговевающий рак. Аденокарцинома достоверно чаще наблюдалась в основной группе у пациенток старческого возраста (7,7%). Редко встречающиеся типы опухоли отмечены только у пожилых больных в единичных случаях.

Удельный вес стадий рака шейки матки у больных в изучаемых группах представлен в таблице 23.

Из представленных в таблице данных видно, что преобладающей стадией как в основной, так и в группе сравнения была IIIВ стадия.

Таблица 22

**Распределение больных МРРШМ в зависимости  
от гистологического типа опухоли**

Тип опухоли	Основная группа		Группа сравнения (n=65)
	Подгруппа 1 (n=150)	Подгруппа 2 (n=26)	
Плоскоклеточный ороговевающий	33 (22%)	4 (15,4%)	19 (29,3%)
Плоскоклеточный неороговевающий	106 (70,7%)	20 (76,9%)	44 (67,7%)
Железисто-плоскоклеточный	1 (0,7%)	-	-
Аденокарцинома	8 (5,3%)	2 (7,7%*)	2 (3%)
Мезонефральная карцинома	1 (0,7%)	-	-
Эпидермоидный	1 (0,7%)	-	-
Итого	150 (100%)	26 (100%)	65 (100%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 23

**Распределение больных РШМ по стадиям заболевания  
(классификация FIGO, 1998)**

Стадия	Основная группа				Группа сравнения	
	Подгруппа 1		Подгруппа 2			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IIВ	2	1,4	1	3,9	1	1,5
IIIВ	148	98,6	25	96,1	64	98,5
Итого	150	100	26	100	65	100

Наиболее частой формой местно-распространенного рака шейки матки как в основной группе (у пожилых больных – 81,4%, у пациенток старческого возраста – 88,5%), так и в группе сравнения (70,8%) была смешанная форма роста опухоли. Эндофитная форма рака шейки матки в группе сравнения встречалась в 27,7% случаев, у больных пожилого возраста – в 15,3% случаев и практически не встречалась у пациенток старческого возраста. Экзофитная форма рака шейки матки у больных старческого возраста составила 11,5%, а у пациенток пожилого возраста и группе сравнения была в 3,3% и 1,5% соответственно.

Во всех исследуемых группах преобладал параметрально-вагинальный вариант распространения опухоли. Так, у больных пожилого возраста – в 70,7% случаев, у пациенток старческого возраста

– в 92,3%, в группе сравнения – в 67,7%. В то же время у больных старческого возраста маточно-параметральный и маточно-вагинальный варианты практически не встречались. Таким образом, общими ключевыми моментами для МРРШМ являются: преобладание IIIВ стадии процесса, плоскоклеточный гистотип опухоли, высокий удельный вес параметрально-вагинального варианта и смешанной формы роста опухоли у больных старших возрастных групп, отсутствие лечения предшествующей эрозии шейки матки. Наиболее частой жалобой больных МРРШМ репродуктивного и пременопаузального возрастов являются мажущие или кровянистые выделения из половых путей (у менструирующих – ациклические выделения). У пациенток пожилого и старческого возрастов среди жалоб лидировал болевой синдром, в 30% случаев наблюдалось бессимптомное течение заболевания.

Предлучевая подготовка пациенток включала рентгено-топометрию органов малого таза: совместно с врачом-рентгенологом проводилось выполнение снимков в прямой и боковой проекциях с предварительным заполнением прямой кишки воздушно-бариевой смесью, контрастированием мочевого пузыря воздухом и подведением металлической метки к шейке матки. При участии врач-топометриста и медицинского физика составлялась индивидуальная топометрическая карта, проводилось дозиметрическое планирование по системе «Тонкий луч». Всем больным проводилась консервативная терапия сопутствующих заболеваний после консультации узких специалистов (терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога), которая продолжалась на протяжении всего курса лучевой терапии.

Первым этапом проводилась дистанционная лучевая терапия первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования с двух открытых полей в РОД 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 16–18 Гр в точках «А» и «В». При достижении СОД 16–18 Гр на втором этапе присоединяли внутриволостную лучевую терапию на аппарате «Агат-ВУ» (метракольпостат) в РОД 5 Гр на точку «А» – 2 раза в неделю, до СОД 50 Гр. В дни, свободные от проведения внутриволостной лучевой терапии, продолжали дистанционную лучевую терапию с четырех разведенных противолежащих полей в РОД 2 Гр на точку «В». Общая суммарная очаговая доза от двух этапов лечения составляла в точке «А» 80–85 Гр, в точке «В» – 55–60 Гр. Сочетанную лучевую терапию по радикальной программе получили 54% пожилых

больных, 38,5% старческого возраста и 98,5% больных группы сравнения.

У 66 пациенток основной группы из-за выраженной сопутствующей патологии, её обострений или осложнений лучевая терапия проводилась по расщепленной программе, где на первом этапе проводилась дистанционная лучевая терапия на область очага и зон метастазирования в РОД 2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 42–44 Гр. После достижения указанной дозы делалась медицинская пауза (в течение двух недель) с продолжающимся курсом корригирующей терапии сопутствующей патологии. После перерыва оценивался эффект от дистанционной лучевой терапии, проводилось повторное клинко-биохимическое обследование и консультация узких специалистов. Если состояние пациентки позволяло, то проводилась внутриволостная лучевая терапия в РОД 5 Гр 2 раза в неделю, СОД 35–40 Гр.

Общая суммарная очаговая доза от двух этапов лечения составляла в точке «А» 80–85 Гр, в точке «В» – 55–60 Гр. Сочетанную лучевую терапию расщепленным курсом получили 39,3% пожилых больных, 30,8% больных старческого возраста и 4,6% группы сравнения.

У 67 пациенток основной группы из-за выраженной сопутствующей патологии с целью инактивации первичного очага – уменьшения объема первичной опухоли, а также уменьшения болевого синдрома и с гемостатической целью проводилась паллиативная лучевая терапия. Облучение проводилось с двух открытых противолежащих полей в РОД 2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 16–18 Гр на точки «А» и «В», затем методом 2-осевой ротации в РОД 2 Гр, с расстоянием между центрами осей качания 6 см, СОД 38–40 Гр на точки «А» и «В» от двух методов.

У всех больных как основной группы, так и группы сравнения проводили сочетанную лучевую терапию по поводу местнораспространенного рака шейки матки.

Анализ основных программ лучевой терапии в изучаемых группах больных представлен в таблице 24. Как видно из представленных данных таблицы 24, сочетанную лучевую терапию по радикальной программе получили 98,5% больных группы сравнения и только 54% больных пожилого возраста и 38,5% пациентов старческого возраста ( $p < 0,05$ ).

Из-за выраженной сопутствующей патологии, её обострений или осложнений у больных основной группы достоверно чаще сочетанная

лучевая терапия проводилась расщепленным курсом: у 39,3% больных пожилого и 30,8% пациентов старческого возраста.

Таблица 24

**Программы лучевой терапии больных РШМ изучаемых групп**

Программа лучевой терапии	Основная группа				Группа сравнения (n=65)	
	Пожилой возраст (n=150)		Старческий возраст (n=26)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Радикальная	81	54*	10	38,5*	64	98,5
Радикальная по расщепленному курсу	59	39,3*	8	30,8*	3	4,6
Паллиативная	56	37,3*	10	38,5*	-	-
Незавершенный (прерванный) курс лучевой терапии	13	8,7*	6	23*	1	1,5
Всего	150	100	26	100	65	100

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

В группе сравнения только у 3 пациенток (4,5%) лучевая терапия проведена по расщепленному курсу. С целью уменьшения объема первичной опухоли, уменьшения болевого симптома и с гемостатической целью паллиативная лучевая терапия проведена у 37,3% больных пожилого возраста и 38,5% пациенток старческого возраста. В группе сравнения лучевая терапия с паллиативной целью не проводилась. Из-за выраженной не компенсирующей сопутствующей патологии больные старшей возрастной группы не смогли закончить лучевую терапию в запланированном объеме. Так, лечение прекращено при СОД меньше 30 Гр у 8,7% больных пожилого возраста и 23% больных старческого возраста. У 8 больных основной группы лучевая терапия была прервана на дозе 4–10 Гр, что составило 4,5%. В группе сравнения незаконченный курс сочетанной лучевой терапии был выявлен только у 1 больной (1,5%) в связи с категорическим отказом пациентки от продолжения лечения.

Характер распространения рака шейки матки делает необходимым формирование при внутриволостном облучении изодозного объема в форме треугольного диска. При дозиметрическом анализе показано, что доза на парацервикальный треугольник имеет решающее значение в планировании лучевой терапии больных раком шейки матки. Доза от источников внутриволостного облучения рассчитыва-

ется на опорную точку «А», расположенную на 2 см вверх от латерального свода влагалища и на 2 см вбок от оси цервикального канала. Точка «В» расположена в 5 см от центральной оси таза и анатомически соответствует группе запирательных лимфатических узлов.

Всем больным рассчитывалась суммарная очаговая доза в точках «А» и «В» от двух этапов лучевой терапии. Как показал анализ, эти показатели в изучаемых группах были различны.

Распределение больных местно-распространенным раком шейки матки разных возрастных групп в зависимости от суммарной очаговой дозы в точке «А» представлено в таблице 25.

Таблица 25

**Распределение больных местно-распространенным  
раком шейки матки с учетом СОД в точке «А»  
от сочетанной лучевой терапии**

СОД в точке «А», Гр	Основная группа				Группа сравнения	
	Подгруппа 1		Подгруппа 2			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 30	13	8,7*	6	23,1*	-	-
31–50	45	30*	3	11,5*	-	-
51–70	11	7,3*	7	26,9*	1	1,5
71–90	81	54*	10	38,5*	64	98,5
Итого	150	100	26	100	65	100

*Примечание.* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). СОД – суммарная очаговая доза.

Как видно из представленных данных, в группе сравнения 98,5% пациенток получали лучевую терапию по радикальной программе, СОД в точке «А» составила 71–90 Гр. В основной группе по радикальной программе пролечены 54% больных пожилого возраста и 38,5% пациенток старческого возраста ( $p < 0,05$ ). Достоверно чаще в основной группе сочетанная лучевая терапия проводилась с паллиативной целью: СОД в точке «А» 31–50 Гр получили 30% больных пожилого и 11,5% пациенток старческого возраста. Достоверно чаще больные старшей возрастной группы из-за не купирующейся сопутствующей патологии заканчивали лучевую терапию при СОД в точке «А» менее 30 Гр. Удельный вес таких больных в подгруппе 1 составил 8,7%, в подгруппе старческого возраста – 23,1%. В группе сравнения таких больных не было.

Проведен анализ СОД в точке «В» у больных местно-распространенным раком шейки матки в разных возрастных группах.

Особенности распределения суммарных очаговых доз в точке «В» от сочетанной лучевой терапии представлены в таблице 26.

Таблица 26

**Распределение больных местно-распространенным  
раком шейки матки с учетом СОД в точке «В» от сочетанной  
лучевой терапии в разных возрастных группах**

СОД в точке «В», Гр	Основная группа				Группа сравнения	
	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Абс.    %	
	Абс.	%	Абс.	%		
До 30	13	8,7*	6	23,1*	-	-
31–40	14	9,3*	3	11,5*	-	-
41–50	60	40*	7	26,9*	1	1,5
51–60	63	42*	10	38,5*	64	98,5
Итого	150	100	26	100	65	100

*Примечание.* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). СОД – суммарная очаговая доза.

Проведенный анализ показывает, что радикальную дозу в точке «В» (51–60 Гр) больные старшей возрастной группы получали достоверно реже (42% пожилых и 38,5% больных старческого возраста), чем пациентки в группе сравнения (98,5%). Достоверно чаще больные старшей возрастной группы из-за не купирующейся сопутствующей патологии заканчивали лучевую терапию при СОД в точке «В» менее 30 Гр. Удельный вес таких больных в подгруппе 1 составил 8,7%, в подгруппе старческого возраста – 23,1%. В группе сравнения таких больных не было.

Таким образом, проведенный анализ программ сочетанной лучевой терапии показал, что пожилые больные местно-распространенным раком шейки матки получили лучевую терапию по радикальной программе лишь в 54% случаев, а пациентки старческого возраста – в 38,5%, при этом процент расщепленного курса составляет 39,3% и 30,8% соответственно. Расщепленный курс улучшает переносимость лучевой терапии, создает условия для проведения внутрисполостной лучевой терапии. Достоверно чаще больные старших возрастных периодов получали лучевую терапию с паллиативной целью: 37,3% пожилых и 38,5% пациенток старческого возраста из-за не купирующейся сопутствующей патологии прекращали лечение при СОД менее 30 Гр в точках «А» и «В» в 8,7% и 23,1% соответственно.

Эффективность противоопухолевого лечения оценивается не только показателями выживаемости, но и в значительной мере обусловлена частотой и степенью выраженности осложнений. Ранние лучевые реакции и поздние лучевые повреждения в обеих изучаемых группах оценивались по шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995).

Лучевые реакции (1–2 балла) у больных местно-распространенным раком шейки матки в изучаемых группах представлены в таблице 27. Как видно из представленных данных, в основной группе достоверно чаще встречались постлучевые воспаления мочевого пузыря (у пожилых больных – в 38,6%, у больных старческого возраста – в 42%) и ректиты – 37,3% и 23% соответственно. В группе сравнения преобладали постлучевые эпителииты и кольпиты – 43%. В то же время достоверно чаще у больных основной группы наблюдались лучевые реакции гнойно-воспалительного характера. Так, у 6,7% больных пожилого возраста и у 7,7% пациенток старческого периода развилась пиометра. В группе сравнения такой реакции не наблюдалось. В 2,7% случаев в подгруппе 1, в 7,7% случаев в подгруппе 2 развился пельвиоперитонит, в группе сравнения – в 1,5%.

Таблица 27

**Ранние лучевые реакции у больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возрастов**

Осложнения	Основная группа				Сравнения сравнения	
	Подгруппа 1		Подгруппа 2			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эпителиит и кольпит	27	18	5	19	28	43
Цистит и уретрит	58	38,6*	11	42*	11	17
Ректит	56	37,3*	6	23*	1	1,5
Пиометра	10	6,7*	2	7,7*		
Пельвиоперитонит	4	2,7	2	7,7	1	1,5

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных старших возрастных групп ранние лучевые реакции достоверно чаще проявлялись в виде ректитов, циститов, и достоверно чаще носили гнойно-воспалительный характер. Частота и характер лучевых осложнений у больных старшей возрастной группы изучалась в зависимости от СОД в точках «А» и «В». Особенности поздних лучевых осложнений в зависимости от суммарной очаговой дозы в точке «А» представлены в таблице 28.



Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при СОД в точке «А» менее 30 Гр поздних лучевых осложнений в изучаемых группах не отмечалось. При дозе до 50 Гр был выявлен один случай язвенного цистита у больной основной группы, что, возможно, связано с индивидуальной реакцией организма на облучение.

Таблица 28

**Поздние лучевые осложнения у больных раком шейки матки**

СОД в точке А, Гр	Характер лучевых повреждений										
	Основная группа						Группа сравнения				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
До 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31–50	1 2,1%	-	1 2,1%	-	-	-	-	-	-	-	-
51–70	-	2 11,1%	-	2 11,1%	1 5,6%	-	-	-	-	-	-
71–90	22 24,2%	14 15,6%	1 1,1%	11 12,2%	5 5,6%	1 1,1%	-	7 10,9%	1 1,6%	14 21,9%	2 3,1%

**Примечание:** 1 и 7 – эпителиит, кольпит; 2 и 8 – катаральный цистит; 3 и 9 – язвенный цистит; 4 и 10 – ректит; 5 – пиометра; 11, 6 – пузырно-влагалищный свищ.

При дозе 51–70 Гр в основной группе наиболее часто выявлялись эпителииты – 16,7%, катаральные циститы и ректиты – 11,1%. При дозе 71–90 Гр отмечается увеличение частоты эпителиитов до 24,2%, циститов – до 15,6%, ректитов – до 12,2%, выявлено такое осложнение как пиометра – 5,6%. В группе сравнения наиболее частыми осложнениями были: эпителиит – 28,1% и ректит – 21,9%. В обеих исследуемых группах отмечено по единичному случаю язвенного цистита, что составило 1,1% и 1,6% соответственно.

Поглощенная доза в точке «В» также является основной количественной характеристикой сочетанной лучевой терапии, характеризующей суммарную очаговую дозу в зоне параметральной клетчатки и лимфатических узлах малого таза. Проведенный анализ влияния суммарной очаговой дозы в точке «В» от сочетанной лучевой терапии на возникновение лучевых повреждений представлен в таблице 29. Как видно из представленных данных, при дозе меньше 30 Гр от сочетанной лучевой терапии в точке «В» у больных изучаемых групп не выявлено поздних лучевых осложнений. С увеличением суммарной очаговой дозы в точке «В» до 40 Гр выявлено по одному случаю язвенного цистита и пленчатого эпителиита. При СОД в точке «В» 41–50 Гр в основной группе увеличивается частота эпителиитов

(17,8%), выявляются катаральный цистит и ректит в 9,6% случаев, пиометра – 4,1%, пузырно-влагалищный свищ – 1,4%. Наибольшее количество осложнений выявлено при СОД в точке «В» выше 50 Гр. Так, в старшей возрастной группе частота циститов увеличилась до 13,4%, ректитов – до 10,5%, пиометры – до 4,5%, пузырно-влагалищного свища – до 1,5% случаев. В то же время частота эпителиитов снизилась до 16,4%. Наиболее частыми осложнениями в группе сравнения при СОД в точке «В» выше 50 Гр были эпителииты (28,1%), ректиты (21,9%) и циститы (10,9%).

Таблица 29

**Особенности поздних лучевых повреждений у больных МР РШМ  
в изучаемых группах в зависимости от СОД в точке «В»**

СОД в точке В, Гр	Характер лучевых повреждений										
	Основная группа						Группа сравнения				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
До 30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31–40	1 5,9%	-	1 5,9%	-	-	-	-	-	-	-	-
41–50	13 17,8%	7 9,6%	1 1,4%	7 9,6%	3 4,1%	1 1,4%	-	-	-	-	-
51–60	11 16,4%	9 13,4%	-	7 10,5%	3 4,5%	1 1,5%	18 28,1%	7 10,9%	1 1,6%	14 21,9%	2 3,1%

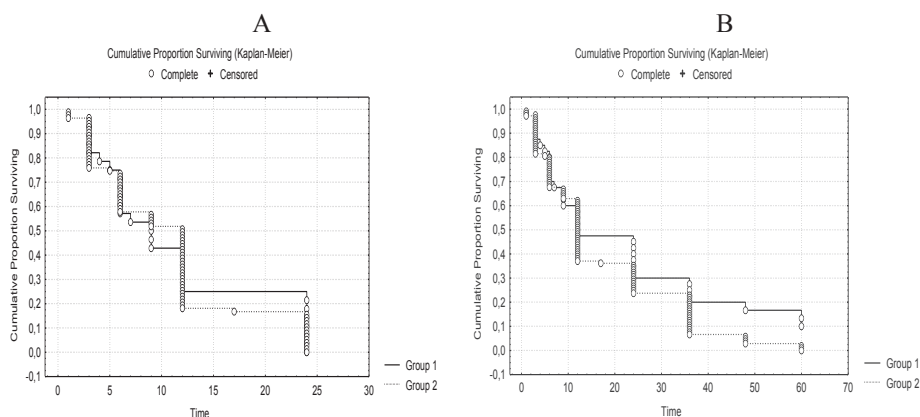
**Примечание:** 1 и 7 – эпителиит, кольпит; 2 и 8 – катаральный цистит; 3 и 9 – язвенный цистит; 4 и 10 – ректит; 5 – пиометра; 11, 6 – пузырно-влагалищный свищ.

Таким образом, частота поздних лучевых повреждений в большей мере связана с уровнем суммарной поглощенной дозы в точке «А» хроническими заболеваниями органов, попадающих в зону облучения, и выраженностью предшествующих лучевых реакций. Несмотря на то, что имеется тенденция к увеличению частоты и тяжести лучевых повреждений с увеличением СОД в точке «В», достоверной зависимости не выявлено.

Для оценки отдаленных результатов лечения оценивались: 2-летняя и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость. Анализ общей 2-летней и 5-летней выживаемости у больных изучаемых групп представлен на рисунке 14.

Проведенное исследование показало, что у больных старших возрастных периодов общая 2-летняя выживаемость составила 41,6%, в группе сравнения – 50,9% ( $p=0,43$ ), а общая 5-летняя выживаемость

была достоверно ниже, чем в группе сравнения – 20,3% и 38,1% ( $p=0,01$ ) соответственно.



**Рис. 14.** График общей 2-летней, 5-летней выживаемости в исследуемых группах больных

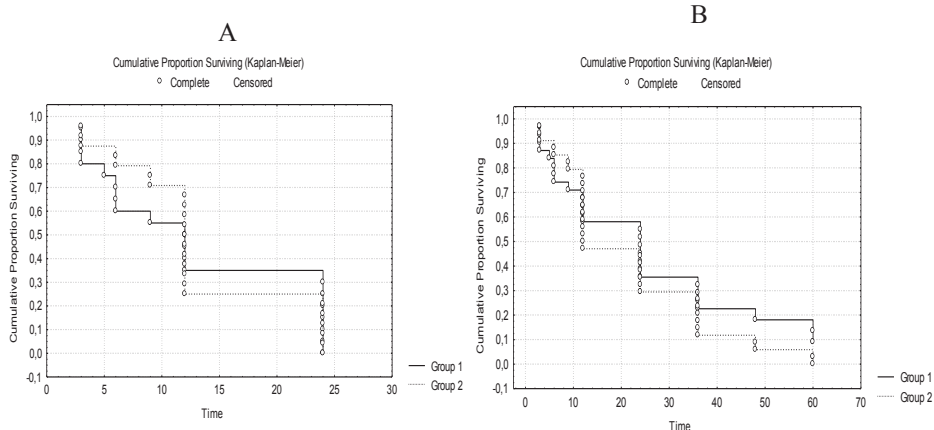
**Примечание:** А – общая 2-летняя выживаемость, В – общая 5-летняя выживаемость. 1 – группа сравнения; 2 – основная группа.

2-летняя, 5-летняя безрецидивная выживаемость в изучаемых группах представлена на рис. 15. Анализ полученных данных выявил, что показатель 2-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составляет 25%, а в группе сравнения – 35% ( $p=0,45$ ), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 8% и 20% ( $p<0,05$ ) соответственно.

Таким образом, анализ выживаемости в изучаемых группах выявил, что 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость не имеют достоверных отличий. Достоверно отличалась в изучаемых группах 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость, которая в старшей возрастной группе была статистически значимо меньше, чем в группе сравнения.

Проведен анализ особенностей прогрессирования местно-распространенного рака шейки матки у больных разных возрастных групп. Особенности возникновения рецидивов в исследуемых группах в зависимости от гистологического типа опухоли представлены в таблице 30. Из представленных данных видно, что у больных пожилого и старческого возрастов рецидивы развивались значительно чаще, чем в группе сравнения. Так, у больных пожилого возраста общая

частота рецидивов составила 52%, у больных старческого возраста она уже возростала до 80,8%, в группе сравнения – 29,2%. Причем во всех группах рецидивы чаще наблюдались при плоскоклеточном варианте рака шейки матки. В подгруппе старческого возраста достоверно чаще выявлялись рецидивы и метастазы при плоскоклеточном неороговевающем типе опухоли – 69,2%. В группе сравнения у больных с аденокарциномой отмечены рецидивы в 7,7% случаев.



**Рис. 15.** Безрецидивная 2-летняя, 5-летняя выживаемость в изучаемых группах больных

**Примечание:** А – безрецидивная двухлетняя выживаемость, В – безрецидивная пятилетняя выживаемость. 1 – группа сравнения; 2 – основная группа.

Таблица 30

**Частота рецидивов местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от морфологического варианта опухоли**

Тип опухоли	Основная группа				Группа сравнения	
	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Абс.	
	Абс.	%	Абс.	%		
Плоскоклеточный ороговевающий	14	9,3	2	7,7	7	10,8
Плоскоклеточный неороговевающий	58	38,7	18	69,2*	10	38,5
Аденокарцинома	4	2,7	1	3,8	2	7,7
Другие	2	1,3	-	-	-	-
Итого	78	52	21	80,8	19	29,2

**Примечание:** \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наибольший удельный вес рецидивов наблюдался у больных старческого возраста вне зависимости от морфологического типа опухоли. Частота рецидивов в этой подгруппе при плоскоклеточном неороговевающем типе опухоли достигала 69,2%, при плоскоклеточном ороговевающем – 7,7%, при аденокарциноме – 3,8% случаев. У пожилых больных – 38,7%, 9,3% и 2,7% соответственно. У пациенток пожилого возраста редко встречающиеся морфологические типы рака шейки матки рецидивировали в 1,3%. Частота рецидивов при аденокарциноме как у пожилых, так и у пациенток старческого возраста была ниже, чем в группе сравнения. Локализация рецидивов и метастазов в изучаемых группах представлена в таблице 31.

Таблица 31

**Локализация рецидивов и метастазов в изучаемых группах  
больных местно-распространенным раком шейки матки,  
получивших сочетанную лучевую терапию**

Локализация рецидивов и метастазов после проведения СЛТ	Основная группа		Группа сравнения (n=65)
	Подгруппа 1 (n=150)	Подгруппа 2 (n=26)	
Местное прогрессирование:	59 (39,3%)	12 (46,2%)	17 (26,1%)
шейка матки	32 (21,3%)	5 (19,3%)	5 (7,7%)
тело матки	2 (1,3%)	-	5 (7,7%)
влагалище, вульва	11 (7,4%)	4 (15,4%)	-
параметральная клетчатка	14 (9,3%)	3 (11,5%)	7 (10,7%)
Метастазы:	9 (6%)	1 (3,8%)*	2 (3%)
в ЛУ одной группы	5 (3,4%)	1 (3,8%)	-
солитарные отдаленные ЛУ	4 (2,6%)	-	2 (3%)
Генерализация процесса, в том числе канцероматоз брюшины	10 (6,7%)	8 (30,8%)*	-
Без рецидивов и метастазов	72 (48%)	5 (19,2%)	46 (70,8%)
Итого	150 (100%)	26 (100%)	65 (100%)

**Примечание:** \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). ЛУ – лимфатические узлы.

Из представленных данных видно, что в обеих исследуемых группах, как у больных пожилого (39,3%) и старческого (46,2%) возрастов, так и в группе сравнения (26,1%), преобладало местное прогрессирование. В то же время у больных старческого возраста достоверно чаще наблюдалась не характерная для рака шейки матки диссеминация процесса – 38%, которая практически не встречалась в группе сравнения.

Таким образом, прогрессирование рака шейки матки в изучаемых группах не отличалось от классического и, в основном, носило локально-регионарный характер. В то же время у пациенток старческого возраста в 38% случаев выявлена необычная для рака шейки матки диссеминация процесса с развитием канцероматоза брюшины. Прослеживается прямая зависимость местного рецидивирования от возраста больных местно-распространенным раком шейки матки. Наибольший удельный вес местного рецидивирования наблюдается в группе старческого возраста (46,2%), у пожилых (39,3%), у пациенток группы сравнения (26,1%). Сроки развития рецидивов и метастазов в изучаемых группах представлены в таблице 32.

Таблица 32

**Сроки возникновения рецидивов и метастазов у больных местно-распространенным раком шейки матки старших возрастных групп после сочетанной лучевой терапии**

Срок возникновения метастазов и рецидивов, месяцы	Основная группа		Группа сравнения (n=65)
	Подгруппа 1 (n=150)	Подгруппа 2 (n=26)	
До 12	10 (6,7%)	4 (15,4%)	13 (20%)
13–24	17 (11,3%)	4 (15,4%)	4 (6,2%)
25–36	12 (8%)	5 (19,2%)	-
37–60	33 (22%)*	8 (30,8%)*	2 (3%)
60 и более	6 (4%)*	-	-
Без рецидивов и метастазов	72 (48%)	5 (19,2%)	46 (70,8%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Анализ представленных данных показал, что высокая частота рецидивов и метастазов у больных пожилого и старческого возрастов отмечается как в первые два года после окончания лечения – 18% и 30,8% соответственно, так и в срок от трех до пяти лет – 22% и 30,8% соответственно. В группе сравнения – 26,2% и 3% соответственно. В срок 5 лет и более рецидивы и метастазы отмечены только у больных пожилого возраста (4%).

Таким образом, во всех изучаемых группах рецидивы и метастазы одинаково часто выявлялись в первые два года наблюдения, а у больных основной группы – и в срок от трех до пяти лет после окончания первичного лечения. Особенности клинического проявления рецидивов и метастазов у больных раком шейки матки разных возрастных групп представлены в таблице 33.

Таблица 33

**Особенности клинических проявлений рецидивирования  
и метастазирования у больных МР РШМ старших возрастных групп**

Клинические проявления рецидива	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Боли внизу живота и поясничной области	24 (30,8%)	9 (42,9%)*	4 (21%)
Мажущие выделения из половых путей	20 (25,6%)	-	8 (42,1%)
Субфебрильная температура	7 (9%)	-	3 (15,8%)
Слабость	6 (7,7%)	7 (33,3%)	3 (15,8%)
Сочетание нескольких жалоб	4 (5,1%)*	5 (23,8%)	9 (47,3%)
Отсутствие жалоб	21 (26,9%)*	5 (23,8%)	1(5,3%)

*Примечание:* \* – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Как видно из представленных данных, у больных пожилого возраста при рецидиве заболевания одинаково часто отмечался болевой синдром (30,8%), отсутствие жалоб (26,9%) и мажущие выделения из половых путей – 25,6%. В группе больных старческого возраста наиболее часто при рецидиве заболевания отмечался болевой синдром – 42,9% ( $p < 0,05$ ), кроме того, пациентки старческого возраста одинаково часто отмечали как сочетание жалоб – 23,8%, так и их отсутствие – 23,8%. В группе сравнения преобладали сочетанные жалобы (47,3%), мажущие и контактные выделения из половых путей – 42,1%, болевой синдром по сравнению с основной группой отмечался в 2 раза реже – 21%. Таким образом, клиническими проявлениями рецидивов и метастазов у больных пожилого возраста были боли, патологические выделения из половых путей и в 1/3 случаев – отсутствие каких-либо жалоб, что не наблюдалось в группе сравнения. У пациенток старческого возраста клинически прогрессирование процесса чаще проявлялось болевым синдромом, а также сочетанием нескольких жалоб и их отсутствием.

Проведен анализ общей двухгодичной выживаемости больных раком шейки матки старших возрастных групп в зависимости от СОД в точке «А» (табл. 34).

Анализ полученных данных показал, что общая 2-летняя выживаемость с увеличением СОД в точке «А» увеличивается у пожилых

больных и в группе сравнения. Так, при СОД 71–90 Гр она составляет 59,3% и 62,5% соответственно.

Таблица 34

**Общая двухгодичная выживаемость у больных старших  
возрастных групп в зависимости от СОД в точке «А»**

СОД в точке «А», Гр	Пожилой возраст		Старческий возраст		Группа сравнения	
	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы
71–90	81	48 (59,3%)	10	5 (50%)	64	40 (62,5%)
51–70	11	6 (54,5%)	7	5 (71,4%)	1	0
31–50	45	17 (37,8%)	3	1 (33,3%)	-	-
Менее 30	13	3 (23%)	6	2 (33,3%)	-	-

У больных старческого возраста наибольшая общая 2-летняя выживаемость отмечена при СОД 51–70 Гр и составляет 71,4%. В диапазоне доз от 30 Гр до 50 Гр общая 2-летняя выживаемость у больных старческого возраста значительно не изменяется. Проведен анализ общей 2-годичной выживаемости у больных местно-распространенным раком шейки матки разных возрастных групп в зависимости от СОД в точке «В» от сочетанной лучевой терапии (табл. 35).

Как видно из представленных данных, в обеих изучаемых подгруппах наименьшая выживаемость отмечена при СОД в точке «В» меньше 30 Гр. Анализ общей 2-летней выживаемости пожилых больных в зависимости от СОД в точке «В» показал, что наибольшая общая 2-летняя выживаемость в этой группе отмечена при СОД 41–50 Гр – 61,7%.

В диапазоне доз до 30 Гр и 31–40 Гр у пациенток старческого возраста общая 2-летняя выживаемость существенно не изменяется – 33,3%, а при СОД 41–50 Гр она наибольшая и составляет 71,4%. С увеличением дозы в точке «В» до 60 Гр отмечается незначительное снижение выживаемости в обеих исследуемых подгруппах. Таким образом, наибольшая общая 2-летняя выживаемость у больных пожилого и старческого возрастов отмечена при СОД в точке «В» 41–50 Гр. В группе сравнения наибольшая общая выживаемость отмечена в диапазоне СОД в точке «В» 51–60 Гр.



Таким образом, сочетанную лучевую терапию по радикальной программе получили 54% больных пожилого возраста и 38,5% пациенток старческого возраста. Кроме того, у больных основной группы достоверно чаще сочетанная лучевая терапия проводилась расщепленным курсом – 39,3% больных пожилого, 30,8% – старческого возраста.

У больных старших возрастных групп чаще наблюдались постлучевые осложнения гнойно-воспалительного характера. Кроме того, у этой категории больных чаще развивался пельвиоперитонит. С увеличением СОД в точке «А» отмечается увеличение частоты и тяжести лучевых повреждений в обеих исследуемых группах. Наиболее отчетливо эта взаимосвязь прослеживается в основной группе. Частота поздних лучевых повреждений связана больше с уровнем суммарной поглощенной дозы в точке «А» и выраженностью ранних (в процессе лечения) реакций. Выраженной зависимости количества поздних лучевых повреждений от суммарной поглощенной дозы в точке «В» не прослеживается.

Таблица 35

**2-летняя общая выживаемость больных МР РШМ изучаемых групп после сочетанной лучевой терапии в зависимости от СОД в точке «В»**

СОД в точке «В», Гр	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения	
	2-летняя выживаемость	Всего пролечено	2-летняя выживаемость	Всего пролечено	2-летняя выживаемость	Всего пролечено
До 30	3 (23%)	13	2 (33,3%)	6	-	-
31–40	6 (42,9%)	14	1 (33,3%)	3	-	-
41–50	37(61,7%)	60	5 (71,4%)	7	-	1 (1,5%)
51–60	37 (58,7%)	63	6 (60%)	10	40 (62,5%)	64 (98,5%)

Выявлены статистически значимые различия в общей 5-летней выживаемости у больных основной (20,3%) и группы сравнения (38,1%,  $p=0,01$ ) и пятилетней безрецидивной выживаемости (8% и 20% соответственно,  $p<0,05$ ). Наибольший удельный вес рецидивов наблюдался у больных старческого возраста при плоскоклеточном неороговевающем типе опухоли и достигал 69,2%. У пожилых больных и в группе сравнения – 38,7% и 38,5% соответственно. Частота рецидивов при аденокарциноме несколько выше в группе сравнения (7,7%), чем у пожилых и пациенток старческого возраста – 2,7%, 3,8% соответственно. В 38% случаев у пациенток старческого возраста

та при анализе выявлена необычная для рака шейки матки генерализация процесса с развитием канцероматоза брюшины. У больных пожилого и старческого возраста рецидивы и метастазы наиболее часто развивались как в первые два года, так и в срок от трех до пяти лет после окончания первичного лечения. Наиболее частыми клиническими проявлениями рецидивов и метастазов у больных пожилого возраста были боли, патологические выделения из половых путей и в 1/3 случаев (26,9%) – отсутствие каких-либо жалоб. У пациенток старческого возраста клинически прогрессирование процесса чаще проявлялось болевым синдромом, а также сочетанием нескольких жалоб и их отсутствием.

Максимально высокие показатели общей 2-летней выживаемости у пациенток старших возрастных групп наблюдаются при СОД 51–70 Гр в точке «А» и 41–50 Гр в точке «В». Дальнейшее повышение уровня поглощенных доз не приводило к улучшению результатов лечения и сопровождалось увеличением частоты осложнений.

## Глава 3

### ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время от 30 до 45% больных местно-распространенным РШМ погибают в течение первых пяти лет от прогрессирования основного заболевания, поэтому проблема поиска надежных прогностических критериев остается актуальной [82, 84, 142, 278]. Выделены такие прогностические факторы, как анатомическое распространение и размер опухоли, глубина инвазии стромы, капиллярно-лимфатическая инвазия, распространенность поражения параметрия или распространение на стенки таза, длительность облучения, наличие или отсутствие ВПЧ-инфекции [364]. Прогностическая значимость стадии у больных РШМ признана давно [256, 257, 387]. В некоторых работах показано прогностическое значение подстадий, выделенных в зависимости от одно-/двустороннего поражения параметрия и одно-/двустороннего распространения опухоли на стенки таза, что особенно актуально при II-III стадиях заболевания. При двусторонней инфильтрации во II стадии и двустороннем распространении на стенки таза при III стадии имеет место более низкая выживаемость и излеченность по сравнению с односторонним поражением [256, 299]. При IIB-III стадии важными прогностическими факторами являются размер первичной опухоли и наличие параметральной инвазии [358]. При объеме первичной опухоли 70 см<sup>3</sup> 5-летняя выживаемость больных составляет 45,7%, при объеме опухоли менее 70 см<sup>3</sup> выживаемость достигает 72,5% [52]. Продолжительность жизни пациенток уменьшается по мере роста местной распространенности процесса: при влагалищном варианте распространения общая наблюдаемая выживаемость составляет 0,818, при влагалищно-параметральном варианте – 0,547, а при влагалищно-параметрально-маточном варианте – 0,404 ( $p < 0,05$ ) [96].

По мнению И.А. Косенко (2007), на продолжительность жизни онкологических больных оказывает влияние длительность жалоб до начала лечения. Так, в случае длительности жалоб не более 1 месяца до начала лечения продолжительность жизни почти в 2 раза дольше, чем при длительности 4 месяца и более (0,800 и 0,410;  $p < 0,05$ ) [96]. Прогностическая значимость возраста в плане выживаемости и рецидива является спорным вопросом. По данным одних исследований, молодой возраст является неблагоприятным фактором прогноза, а по данным других исследований – нет [206, 417]. Возраст до 40 лет ассоциируется с повышенным риском развития рецидива в I и II стадиях или во всех стадиях, а также со снижением общей выживаемости в III стадии или во всех стадиях [255, 256, 299].

Имеются исследования, указывающие на длительность облучения как прогностический фактор и доказывающие, что общая продолжительность лечения обратно пропорционально коррелирует с локальной излеченностью [252, 299].

Исследование, проведенное в Тайване, выявило 7 независимых факторов прогноза у больных МРРШМ IIB-III стадий, влияющих на общую выживаемость. К таким факторам относятся: размер опухоли, возраст пациенток, начальный уровень SCC (с худшим прогнозом ассоциируется уровень  $\geq 10$  ед), параметральная инвазия, наличие гидронефроза, вовлеченность мочевого пузыря или прямой кишки, метастазы в лимфатических узлах [283]. Также к факторам, влияющим на прогноз заболевания, относят гистотип опухоли, начальный уровень опухолевого антигена SCC, уровень гемоглобина до начала лечения, вовлеченность тазовых и парааортальных лимфатических узлов [352, 419]. В 2011 г. опубликованы данные, касающиеся влияния на выживаемость больных МРРШМ, получивших химиолучевое лечение, индекса массы тела (BMI). Авторы исследования сообщают, что маловесные пациентки с BMI  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup> имеют худшие показатели выживаемости и большее число осложнений в сравнении с больными, имеющими нормальный вес (BMI 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) [290].

В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [47]. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект. Рецепторы гормонов, биохимические маркеры, экспрессия онкогенов и антигенов, связанная с

пролиферацией, а также другие молекулярные маркеры повсеместно признаны прогностически значимыми [19, 204, 258, 288, 304, 391].

### **3.1. Иммуногистохимические маркеры при местно-распространенном раке шейки матки**

В настоящее время активно изучаются в качестве прогностических критериев эффективности лечения и течения РШМ иммуногистохимические показатели, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность [137, 136, 421]. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию.

#### **Bcl-2**

В регуляции апоптоза важную роль играет белок bcl-2. Известно, что этот белок ингибирует р53 зависимый и независимый апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Данные относительно уровня экспрессии белка bcl-2 и возможностей его использования в качестве прогностического фактора у больных местно-распространенным РШМ достаточно противоречивы [1]. В работе И.И. Антонеевой и др. (2012) показано резкое и значимое усиление экспрессии при локализованных формах РШМ по сравнению с начальными стадиями (66,67% против 33,3%) и последующее снижение экспрессии при местно-распространенном процессе до 33,3% [9]. Аналогичные результаты получены Ю.Н. Пономаревой (2004), свидетельствующие о достоверном увеличении экспрессии гена bcl-2 у пациенток инвазивным РШМ в сравнении с пациентками с дисплазиями шейки матки [139]. Автор считает, что минимальная экспрессия bcl-2 у пациенток с диспластическими процессами свидетельствует о возможной регуляции апоптоза атипичных клеток другими факторами. В то же время прогрессирование РШМ, вероятно, обусловлено увеличением продукции гена bcl-2. В работе К. Кокава и др. (1999) в материале инвазивной плоскоклеточной и инвазивной эндоцервикальной карциномы, напротив, белок bcl-2 выявлен не был [292].

#### **Пролиферативный индекс Ki-67**

Одним из наиболее рассматриваемых изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация,

которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса Ki-67. Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухолей. Пролиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [310, 394].

В мировой литературе нет единого мнения о влиянии пролиферативной активности опухолей шейки матки на их радиочувствительность. Ряд авторов указывает на отсутствие зависимости пролиферативной активности и ответа на лучевую терапию у больных РШМ [345]. Другие авторы доказывают зависимость эффекта химиолучевого лечения при РШМ от пролиферативной активности опухоли. Так, по данным S. Sahebali и др. (2003), лучшие результаты лечения были достигнуты у больных РШМ с изначально высоким индексом пролиферации в сравнении с больными с более низкими показателями Ki-67 [379].

Результаты этого исследования разнятся с данными, полученными другими учеными. В.Л. Винокуров и др. (2008) сообщают, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного рака шейки матки (ПРШМ) предопределяет отдаленные результаты его лучевого лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы ( $Ki-67 < 50\%$ ) 5-летняя выживаемость равна 77%, а средняя продолжительность жизни составляет 80 месяцев; при показателе Ki-67 выше медианы ( $Ki-67 > 50\%$ ) 5-летняя выживаемость понижается до 47%, а длительность жизни уменьшается до 47 месяцев ( $p=0,002$ ) [34].

В работе М.Е. Кузнецовой и др. (2007) было показано влияние уровня индекса пролиферации Ki-67 на непосредственный эффект лучевой терапии у больных РШМ. Так, у пациенток, у которых по завершении лучевой терапии было констатировано клиническое излечение, Ki-67 в процессе лечения снизился в 2 раза (с  $42,3 \pm 3,5\%$  до  $20,5 \pm 3,7\%$ ). У больных РШМ с отсутствием эффекта или с незначительным клиническим улучшением после завершения лечения отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности опухоли (с  $66,2 \pm 8,1\%$  до начала лечения до  $57 \pm 7\%$  в процессе его) [109].

В настоящее время нет единого мнения о влиянии Ki-67 на радиочувствительность опухолей шейки матки, о критическом прогно-

стическом уровне пролиферативной активности РШМ и её связи с клинико-морфологическими факторами прогноза течения и исхода заболевания [310]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований в этом направлении.

В связи с тем, что после лучевого лечения в течение 5 лет от прогрессирования основного процесса погибает каждая вторая больная, прогнозирование результатов сочетанной лучевой терапии представляет важную практическую задачу [354]. Одним из маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к ХТ и лучевой терапии (ЛТ), может быть p16ink4a.

### **p16INK4a**

Белок p16INK4a представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ. Ген INK4a, кодирующий данный белок, относится к числу супрессоров опухолевого роста. По частоте нарушений в опухолях различных локализаций ген INK4a занимает 2-е место после гена-супрессора p53. Причины повышенной экспрессии p16INK4a до конца не выявлены [313]. Активность p16ink4a повышается при экспрессии ряда вирусных или клеточных онкогенов. Такой эффект обусловлен присутствием в гене ink4a респонсивных элементов для транскрипционного фактора E2F, активируемого многими онкогенами. Нормальное функционирование продуктов гена ink4a эффективно предотвращает дальнейшее размножение клеток, в которых произошла активация какого-либо из представителей большой группы онкогенов [94].

Различными исследователями было выявлено многократное увеличение содержания этого белка в клетках карцином и дисплазий шейки матки по сравнению с его экспрессией в нормальных клетках цервикального эпителия [39, 291]. Если в других опухолях экспрессия p16ink4a подавлена за счет гиперметилирования, точечных мутаций и потери гетерозиготности (LOH), то опухоли шейки матки представляют в этом плане особый интерес, что обусловлено наличием ВПЧ как этиологического фактора развития РШМ. Ген E7 ВПЧ взаимодействует с Rb и инактивирует его [79]. Появление клеток, экспрессирующих белок p16ink4a, появляется уже на ранних стадиях опухолевого процесса и при рак in situ наблюдается четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладаю-

щим в инвазивных карциномах. В нормальных клетках эпителия шейки матки окрашивание отсутствует [78]. В работе Н.Л. Чазовой и др. (2007) изучалась экспрессия белка-ингибитора циклинзависимых киназ p16ink4a у 25 больных РШМ в качестве возможного прогностического фактора. В случае отсутствия эффекта от НАХТ или химиолучевого лечения экспрессия белка не изменялась. При высокой степени патоморфоза резко снижалась интенсивность окрашивания опухолевых клеток и исчезала в клетках с усиленной кератинизацией и с наиболее выраженными дистрофическими изменениями [166].

В работе Н.А. Швеца (2008) показана высокая экспрессия онкобелков p16, COX-2 и PTEN у больных МРРШМ в 95,2%, 69,2% и 84,6% случаев соответственно. Повышение экспрессии онкобелков p53, p16, COX-2 и PTEN после неoadъювантной терапии (лучевой, химиотерапии или химиолучевой) выявляется в 23–55% и при продолженном росте опухоли служит неблагоприятным прогностическим фактором [174].

Таким образом, изучение экспрессии p16ink4a у больных МРРШМ, его динамика на фоне проводимого лечения (лучевого, химиолучевого), выявление различий в его экспрессии у ВПЧ-инфицированных и вирус-негативных больных представляет научный интерес в плане прогнозирования течения заболевания и получения новых сведений об индивидуальных особенностях опухолей шейки матки. Другими биологическими факторами, участвующими в регуляции клеточного цикла, процессах апоптоза, ангионеогенеза и определяющими инвазивный или метастатический потенциал опухоли, и соответственно, детерминирующими прогноз цервикального рака, являются EGFR, VEGF, COX-2.

### **Циклооксигеназы**

Циклооксигеназы, преимущественно COX-2, вовлечены во многие процессы канцерогенеза. Являясь основным регулятором простагландинового синтеза, участвует в воспалении, вызывая последующие пролиферацию и ангиогенез. Высокая экспрессия COX-2 рассматривается как плохой прогностический признак при РШМ [307, 420]. Установлена корреляция между экспрессией COX-2 и инвазией в ЛУ и параметрий [378]. Экспрессия COX-2 более значима для молодых женщин с местно-распространенным РШМ, обуславливая у них худший прогноз, чем в более старших группах [340, 344].



В исследовании D.K. Gaffney и др. проанализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и показано, что высокая экспрессия VEGF, EGFR, COX-II, CD34 коррелирует с плохим прогнозом и низкой общей и безрецидивной выживаемостью [258]. В настоящее время большое внимание придается иммуногистохимическим показателям, отражающим функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, определяющим особенности течения и исхода онкологического заболевания, чувствительность опухоли к проводимой терапии и ответ на лечебные воздействия. Используя совокупность иммуногистохимических показателей, а именно уровень пролиферативной активности (ki-67), апоптоза (bcl-2), опухолевых супрессоров (p53), факторов клеточной пролиферации (EGFR) и ангиогенеза (VEGF, COX-2), возможно предположить биологический портрет опухоли при РШМ [287, 288].

В связи с вышесказанным нами проведено изучение маркера пролиферативной активности Ki-67, уровня антиапоптотического белка bcl-2, экспрессии белка p16ink4a, являющегося ингибитором циклин-зависимых киназ и экспрессии циклооксигеназы COX-2, вовлеченной в путь цитокин-зависимой клеточной пролиферации, у 25 больных МРРШМ. Оценивалась первоначальная экспрессия и после проведения 2 курсов платино-содержащей НАХТ. Группой сравнения были образцы биопсий шейки матки, полученные от 43 больных с морфологически подтвержденным диагнозом Н-SIL (CIN III и 13 человек с CIS), которые использовались для сравнительного анализа ИГХ-показателей с первичным материалом опухоли шейки матки у больных МРРШМ. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике на депарафинированных срезах с блоков тканей шейки матки, полученных от препаратов резекций или биопсий шейки матки. Все препараты пересматривались патоморфологом для уточнения диагноза, степени неоплазий и соответствия блоков выбранным срезам. Для антитела p16ink4a использовали фирменный набор «CINtec histology kit» (производство «mtm laboratories AG», Германия). Использовалось мышиное, готовое к применению антитело. Для остальных антител использовались следующие МКА: COX-2 (клон CX-294, мышиное, рабочее разведение 1:150, производство «Dako», демаскировка в ЭДТА буфере pH=9,0); рецепторы к эстрогенам (клон 1D5, мышиное, готовое к применению, производство «Dako», демаскировка в цитратном буфере pH=6,0); рецепторы к про-

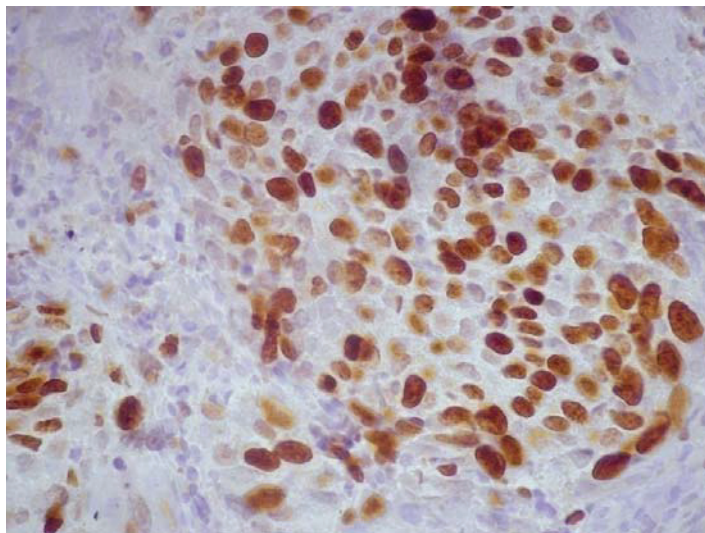
гестерону (клон PgR636, мышинное, готовое к применению, производство «Дакон», демаскировка в цитратном буфере pH=6,0); Vcl-2 (клон 124, мышинное, готовое к применению, производство «Дакон», демаскировка в цитратном буфере pH=6,0); Ki-67 (клон MIB1, мышинное, готовое к применению, производство «Дакон», демаскировка в цитратном буфере pH=6,0). При ИГХ-реакции использовался непрямой двухшаговый стрептовидин-биотинный метод. Окраска проводилась диаминобензидином и гематоксилином.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Carl Zeiss MicroImaging» (Германия). Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Результаты ИГХ-анализа оценивали количественно и качественно по интенсивности окрашивания цитоплазмы: 0 – окрашивание отсутствует, 1 – слабое окрашивание, 2 – окрашивание средней интенсивности, 3 – сильное окрашивание. Количественно оценивали процент окрашенных клеток (от 0 до 100%) и содержание их в максимально насыщенных слоях эпителия. Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали количество Ki-67 положительных клеток на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле:  $PA = \frac{\text{число Ki-67 положительных клеток}}{\text{общее количество клеток}} \times 100$ . Анализ экспрессии маркера пролиферации Ki-67 у больных изучаемых групп представлен в таблице 36. Индекс пролиферации в среднем у больных МРРШМ составил 60%, в то время как у больных с Н-SIL – 46%. Высокая и очень высокая экспрессия (более 50%) наблюдалась у 64% больных МРРШМ (рис. 16) и 41,9% больных Н-SIL (рис. 17).

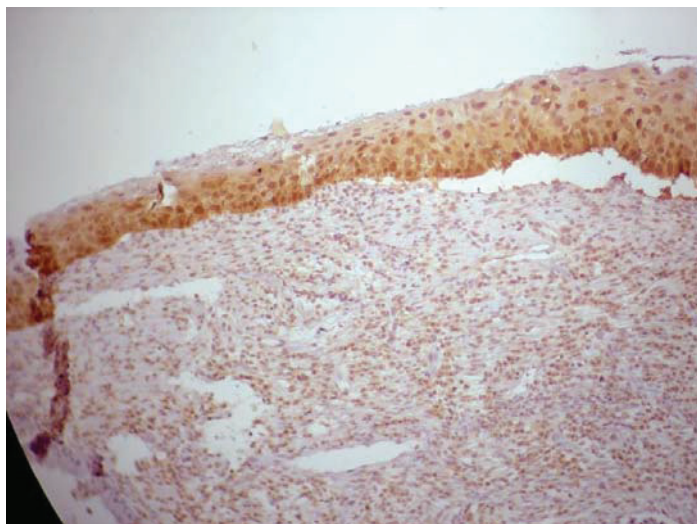
Таблица 36

**Экспрессия Ki-67 как показателя пролиферативной активности  
у больных МРРШМ**

Уровень экспрессии Ki-67 (%)	МРРШМ (n=25) Абс. (%)	Н-SIL (n=43) Абс. (%)
Нет экспрессии	-	1 (2,3%)
До 25%	4 (16%)	15 (34,9%)
26–50%	5 (20%)	9 (20,9%)
51–75%	5 (20%)	6 (14%)
Более 75%	11 (44%)	12 (27,9%)

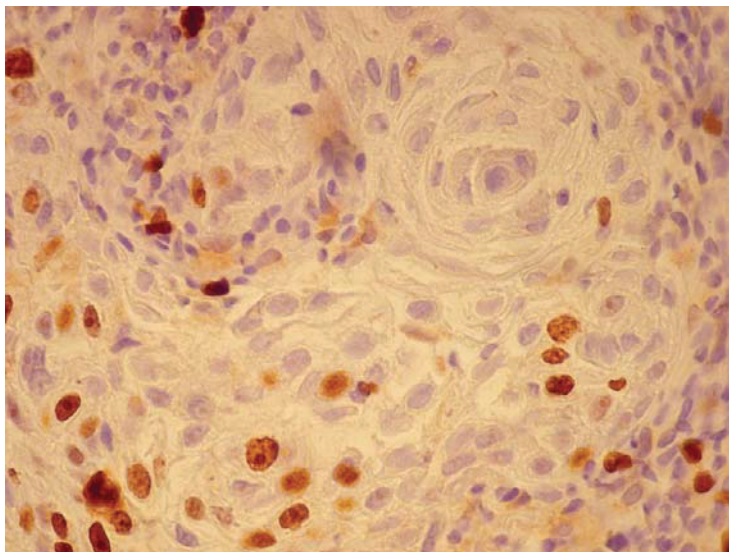


**Рис. 16.** Индекс метки Ki-67 выше 80% в опухолевых гнездах умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциномы шейки матки. Ув. x400



**Рис. 17.** Умеренная, очаговая тяжелая дисплазия эпителия шейки матки. HSIL. Выраженная экспрессия Ki-67 в базальных и парабазальных слоях эпителиального пласта. Ув. x200

Слабая экспрессия (до 25%) в 2 раза чаще выявлялась у пациенток с Н-SIL (34,9%). У пациенток с МРРШМ слабый уровень экспрессии Ki-67 отмечался в 16% (рис. 18).

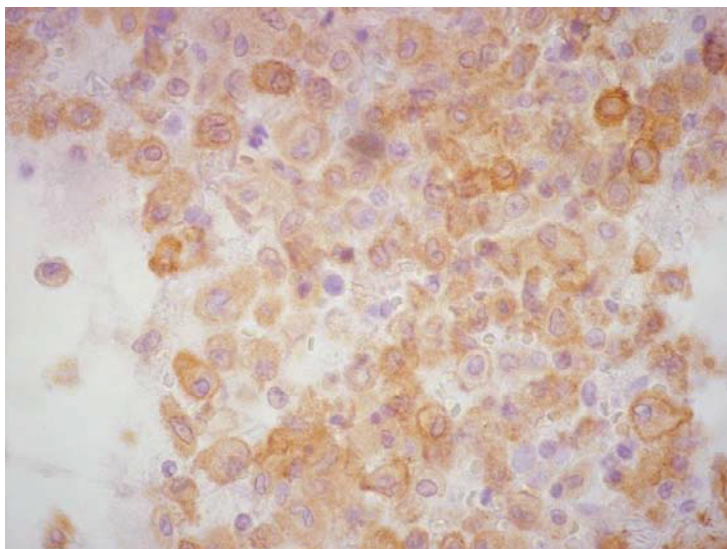


**Рис. 18.** Высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки. Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток. Индекс метки Ki-67 <15%. Ув. x200

Анализ экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 показал, что среди больных с МРРШМ его положительная экспрессия была выявлена только у 20% больных (рис. 19). Уровень экспрессии, достигающий 80%, был обнаружен у 2 человек. Полное отсутствие его экспрессии наблюдалось у больных с Н-SIL (достоверность различий между группами Н-SIL и МРРШМ при  $p=0,0051$  по Фишеру).

Анализ экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 во всех образцах шейки матки, полученных от больных с Н-SIL и МРРШМ, выявил, что bcl-2 положительными были только 20% больных МРРШМ. В работах различных авторов в последнее время большое внимание уделяется функционированию онкогенов и антионкогенов, таких как bcl-2, bax, p53, участвующих в механизмах апоптоза, хотя до конца не ясен процесс запуска и запрограммированной гибели клеток. Н.-J. Van Slooten и др. (1996) указывают на отсутствие корреляции между bax и

bcl-2, а высокий уровень пролиферации и высокая степень злокачественности связаны с отсутствием экспрессии bcl-2 [410].



**Рис. 19.** Невысокая, слабой интенсивности цитоплазматическая экспрессия bcl-2 в клетках опухолевой ткани. Ув. x200

Необходимо отметить, что, согласно современной модели регуляции апоптоза, отношение уровня экспрессии белков семейства Bcl агонистов (Бах и др.) и антагонистов (Bcl-2) апоптоза – важный, но не единственный момент, определяющий развитие апоптоза клеток. Существует определенная взаимосвязь между митохондриальным и опосредованным через фактор некроза опухоли путями апоптоза опухолевых клеток [31]. Неоднозначное изменение экспрессии этих 2 генов свидетельствует о включении сложных адаптивных механизмов и не позволяет их использовать изолированно для прогноза заболевания [95]. В то же время повышение экспрессии bcl-2, возможно, играет роль не во всех типах рака шейки матки. Так, в работе К. Kокawa и др. иммуногистохимическим методом в образцах инвазивной плоскоклеточной карциномы и инвазивной эндоцервикальной карциномы белок bcl-2 не был выявлен [292]. Ученые бразильского университета изучили взаимосвязь у больных плоскоклеточным раком ротовой по-



лости между ВПЧ ВКР и экспрессией p53 and bcl-2, однако зависимости между этими факторами не выявили [346].

Представленные результаты свидетельствуют о разнообразии путей опосредованного апоптозом блокирования пролиферации трансформированных клеток эпителия шейки матки.

Проведен анализ экспрессии циклооксигеназы COX-2, участвующей в цитокин-зависимой клеточной пролиферации, у больных МРРШМ (табл. 37).

Таблица 37

**Экспрессия циклооксигеназы COX-2 у больных МРРШМ**

Уровень экспрессии COX-2 (%)	МРРШМ (n=25) Абс. (%)	Н-SIL (n=43) Абс. (%)
Нет экспрессии	6 (24%)	26 (60,5%)*
До 25%	14 (56%)	16 (37,2%)
26–50%	-	1 (2,3%)
51–75%	2 (8%)	-
Более 75%	3 (12%)**	-

*Примечание:* \* – уровень статистической значимости различий между МРРШМ и Н-SIL  $p=0,0036$  по Фишеру; \*\* – уровень статистической значимости различий между МРРШМ и Н-SIL  $p=0,0459$  по Фишеру.

Анализ полученных данных показал, что достоверно чаще экспрессия COX-2 выявлялась у больных МРРШМ – в 76% случаев, у больных с Н-SIL – в 40%. У больных с МРРШМ высокий уровень экспрессии был диагностирован у 20% больных, низкий уровень экспрессии наблюдался в 56% случаев. Средний уровень экспрессии COX-2 составил 26,3%. Следует отметить, что у больных с Н-SIL уровень экспрессии не превышал 50%.

В настоящее время литературные данные в качестве одного из прогностических факторов, ассоциированных с худшим течением РШМ, рассматривают повышенную экспрессию белка p16ink4a, продуцируемого геном INK4a, который принадлежит к группе ингибиторов циклинзависимых киназ. Анализ экспрессии ингибитора циклинзависимых киназ белка p16ink4a у больных МРРШМ представлен в таблице 38.

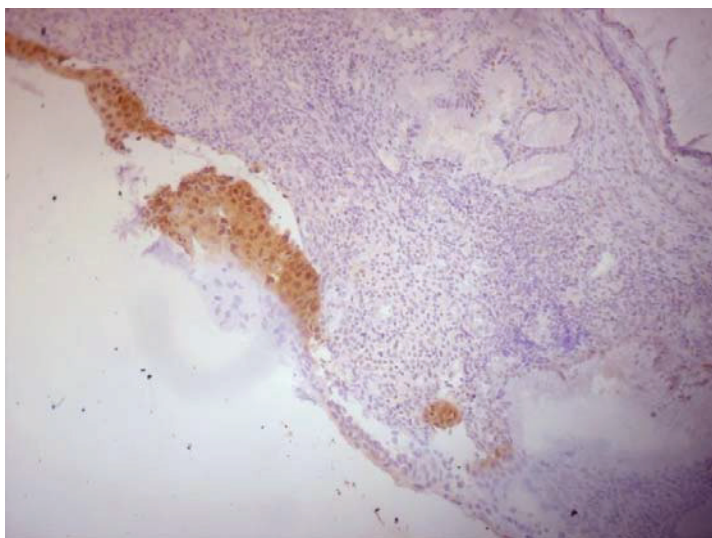
Было выявлено, что достоверно чаще белок p16ink4a экспрессировался в клетках больных МРРШМ (80%). Уровень экспрессии в среднем у этих пациенток составил 47% (рис. 20).

Таблица 38

**Экспрессия белка p16ink4a у больных МРРШМ**

Уровень экспрессии p16ink4a (%)	МРРШМ (n=25) Абс. (%)	Н-SIL (n=43) Абс. (%)
Нет экспрессии	5 (20%)	19 (44,2%)*
До 25%	6 (24%)	7 (16,3%)
26–50%	4 (16%)	2 (4,7%)
51–75%	3 (12%)	1 (2,3%)
Более 75%	7 (28%)	14 (32,5%)

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости различий между МРРШМ и Н-SIL  $p=0,0382$  по Фишеру.



**Рис. 20.** Фокальная экспрессия протеина p16<sub>ink4a</sub> в ядрах клеток опухолевой ткани шейки матки. Ув. x200

В 40% случаев у больных МРРШМ отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка, низкая экспрессия до 25% не превышала 24% (рис. 21).

У больных с Н-SIL шейки матки слабая экспрессия белка p16ink4a отмечалась в 16,3%. Высокая и очень высокая экспрессия – у 32,5% больных. Средний уровень экспрессии составил 64,5%. Проведен анализ взаимосвязи наличия ВПЧ-инфекции с белком p16ink4a

у больных МРРШМ в связи с тем, что активность p16ink4a повышается при экспрессии ряда вирусных или клеточных онкогенов (табл. 38).



**Рис. 21.** Умеренно-дифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки. Диффузная экспрессия протеина p16<sub>ink4a</sub> в ядрах клеток опухолевой ткани. Ув. x100

Таблица 38

**Экспрессия белка p16ink4a у вирус-ассоциированных больных МРРШМ**

Экспрессия p16ink4a	МРРШМ (n=25) Абс. (%)		Н-SIL (n=43) Абс. (%)	
	ВПЧ «+»	ВПЧ «-»	ВПЧ «+»	ВПЧ «-»
p16ink4a «+»	17 (68%)	3 (12%)	20 (46,5%)	6 (14%)
p16ink4a «-»	3 (12%)	2 (8%)	10 (23,3%)	7 (16,2%)

Полученные данные свидетельствуют, что в большинстве случаев экспрессия белка p16ink4a сочетается с наличием ВПЧ-инфекции онкогенных типов. У больных МРРШМ такое сочетание наблюдается в 68% случаев, у больных с Н-SIL – в 46,5% ( $r=0,4$ ,  $p=0,0446$ ). Возможно, что гиперэкспрессия этого белка у ВПЧ-инфицированных больных объясняется взаимодействием белкового продукта онкогена Е7 ВПЧ с Rb, что приводит к инактивации последнего. В свою очередь по механизму обратной связи усиливается транскрипция гена, кодирующего белок p16ink4a [77, 348].



С целью изучения прогностического значения ИГХ-маркеров была проанализирована динамика этих показателей у больных МРРШМ до начала лечения и после проведения 2-х курсов ПХТ (табл. 39).

Таблица 39

**Динамика экспрессии иммуногистохимических показателей  
у больных МРРШМ**

Уровень экспрессии (%)	Иммуногистохимические показатели												p – уровень статистической значимости
	Ki-67 Абс. (%)		Bcl-2 Абс. (%)		ER Абс. (%)		PR Абс. (%)		COX-2 Абс. (%)		p16ink4a Абс. (%)		
	До лечения	После ПХТ	До лечения	После ПХТ	До лечения	После ПХТ	До лечения	После ПХТ	До лечения	После ПХТ	До лечения	После ПХТ	
Нет экспрессии	6 -	24% P1	20 80%	23 92%	19 76%	20 80%	25 100%	22 88%	6 24%	15 60%	5 20%	12 48%	p1=0,0111 p2=0,0251 p3=0,0001 p4=0,0000 p5=0,0000 p6=0,0218 p7=0,0064
До 25%	4 16%	4 16%	3 12%	2 8%	- 8%	2 8%	- 12%	3 12%	13 52%	9 36%	6 24%	5 20%	
26–50%	5 20%	7 28%	-	-	1 4%	-	-	-	1 4%	-	4 16%	3 12%	
51–75%	5 20%	- p2	1 4%	- p4	1 4%	-	-	-	2 8%	1 4%	3 12%	1 4%	
Более 75%	11 44%	8 32%	1 4%	- p5	4 16%	3 12%	-	-	3 12%	-	7 28%	4 16%	

**Примечание:** p1 – уровень статистической значимости по показателю Ki-67 до лечения и после ХТ (по критерию Фишера); p2 – уровень статистической значимости по показателю Ki-67 до лечения и после ХТ (по критерию Фишера); p3 – уровень статистической значимости по показателю Bcl-2 до лечения и после ХТ (хи-квадрат); p4 – уровень статистической значимости по показателю Bcl-2 до лечения и после ХТ (хи-квадрат); p5 – уровень статистической значимости по показателю Bcl-2 до лечения и после ХТ (хи-квадрат); p6 – уровень статистической значимости по показателю COX-2 до лечения и после ХТ (хи-квадрат); p7 – уровень статистической значимости по показателю p16ink4a до лечения и после ХТ (хи-квадрат).

Анализ иммуногистохимических маркеров, определяемых до начала противоопухолевого лечения и после 2 курсов НАХТ, у больных МРРШМ выявил достоверное снижение экспрессии индекса пролиферации Ki-67, антиапоптотического белка bcl-2, циклооксигеназы COX-2 и ингибитора циклинзависимых киназ белка p16ink4a после завершения курсов химиотерапии. Показано, что если до нача-

ла лечения показатель пролиферативной активности Ki-67 выявлялся у всех больных МРРШМ, то после курсов НАХТ 24% пациенток не экспрессировали этот антиген.

Среднее его значение уменьшилось с 60% до 42% ( $p<0,05$ ), то есть менее половины опухолевых клеток находилось в митотическом периоде клеточного цикла. Уровень высокой и очень высокой экспрессии Ki-67 снизился в 2 раза по сравнению с показателями до лечения: с 64% до 32%. Отсутствие экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 после курсов ПХТ выявлялось у 92% больных, у 2 позитивных пациенток выявлялась слабая экспрессия этого белка, в то время как до лечения у этих больных отмечалась высокая (свыше 50%) и очень высокая (более 75%) экспрессия bcl-2 ( $p<0,05$ ).

Отчетливая экспрессия циклооксигеназы COX-2, оказывающей влияние на подавление апоптоза, активацию неоангиогенеза, способствующей адгезии опухолевых клеток, выявлялась в 76% случаев у первичных больных МРРШМ. После проведения НАХТ отмечается достоверное снижение её экспрессии в клетках опухоли – до 40%, причем в 36% наблюдается слабая экспрессия – до 25%. Анализ экспрессии белка ингибитора циклин-зависимых киназ p16ink4a после проведения НАХТ показал его достоверное снижение. До лечения p16ink4a экспрессировался у 80% пациенток МРРШМ, после лечения – у 52% больных. Также отмечается снижение уровня экспрессии: если до лечения экспрессия более 50% отмечалась у 40% больных МРРШМ, то после лекарственной терапии высокая и очень высокая экспрессия выявлялась в 2 раза реже. Отмечалось и снижение удельного веса умеренной и слабой экспрессии. Было выявлено, что существенной динамики в экспрессии гормональных рецепторов не отмечалось, что, вероятно, связано с отсутствием влияния гормональных факторов на опухолевые клетки у больных МРРШМ, что подтверждается результатами и других исследований [46, 250].

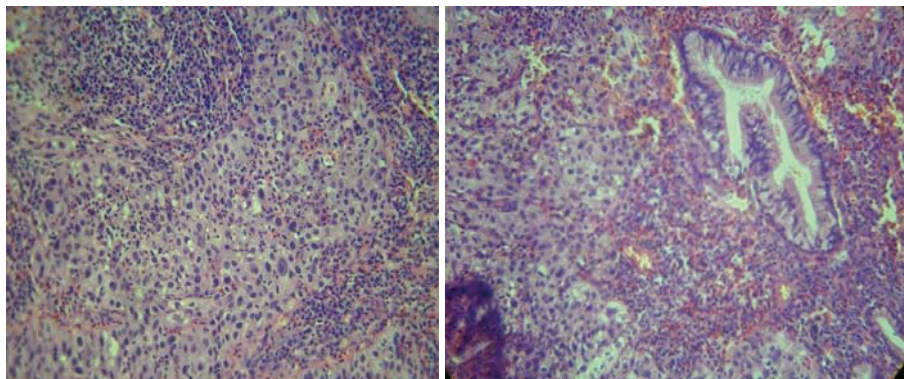
В ходе исследования выполнена оценка лекарственного патоморфоза в опухоли шейки матки после проведения 2 курсов НАХТ. Морфологическому исследованию подвергалась ткань шейки матки первичных больных, полученная после диагностической биопсии шейки матки, а также изучались гистологические препараты после проведенной НАХТ: операционный материал и биопсийные препараты. Соотношение клинического эффекта и лекарственного патоморфоза у больных МРРШМ, получивших НАХТ, представлено в таблице 40.

Таблица 40

**Лекарственный патоморфоз и клиническая эффективность  
у больных МРРШМ, получивших НАХТ (n=25)**

Клинический эффект (RECIST)	Степень лекарственного патоморфоза			
	I степень Абс. (%)	II степень Абс. (%)	III степень Абс. (%)	IV степень Абс. (%)
Полная регрессия	-	-	1 (4%)	-
Частичная регрессия	17 (68%)	-	2 (8%)	1 (4%)
Стабилизация процесса	4 (16%)	-	-	-

Было выявлено, что у всех больных МРРШМ, получивших НАХТ, отмечался лечебный патоморфоз. Однако III и IV степени патоморфоза наблюдались только у 4 больных (16%), в остальных случаях выявлялась только I степень патоморфоза. На ниже представленных рисунках отражен патоморфоз различной степени у больных МРРШМ после проведения НАХТ (рис. 22).



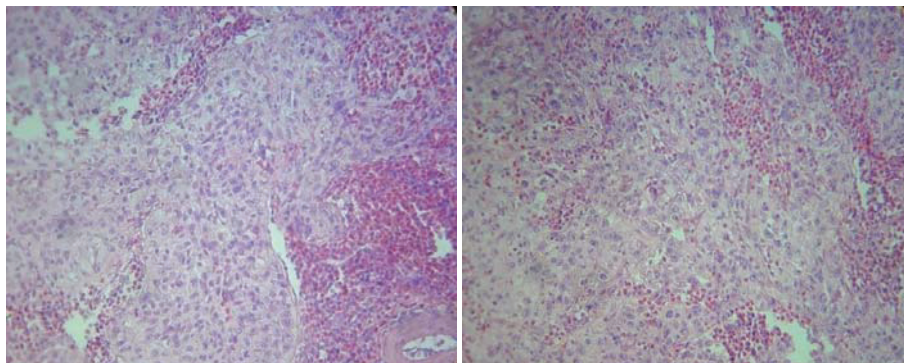
**Рис. 22.** Больная Г., 24 г. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки. Первичный материал. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

Определяется выраженная лимфоидная инфильтрация стромы. Высокая митотическая активность. Полиморфизм ядер (рис. 23).

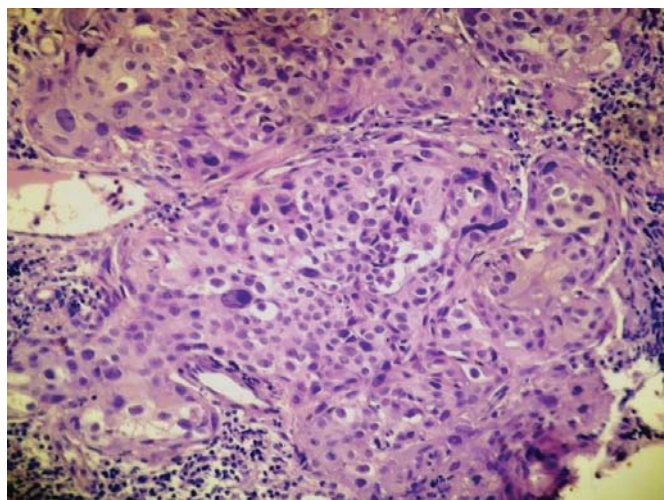
На фотоснимках больной МРРШМ отмечается густая эозинофильная инфильтрация в строме. Бледность ядер и цитоплазмы опухолевых клеток. Дискомплексация, фрагментация клеток опухолевых пластов. Данные изменения соответствуют лечебному патоморфозу

I степени. При гистологическом исследовании лимфоузлов опухолевого поражения не обнаружено (рис. 24).

На фотоснимках выраженный полиморфизм ядер опухолевых клеток, низкая митотическая активность. Выраженная воспалительная инфильтрация стромы опухоли (рис. 24, 25).

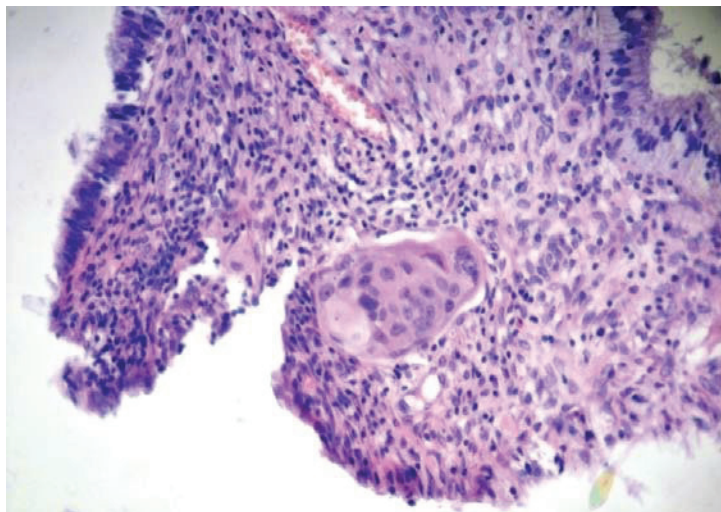


**Рис. 23.** Больная Г., 24 г. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки. Материал послеоперативного лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200



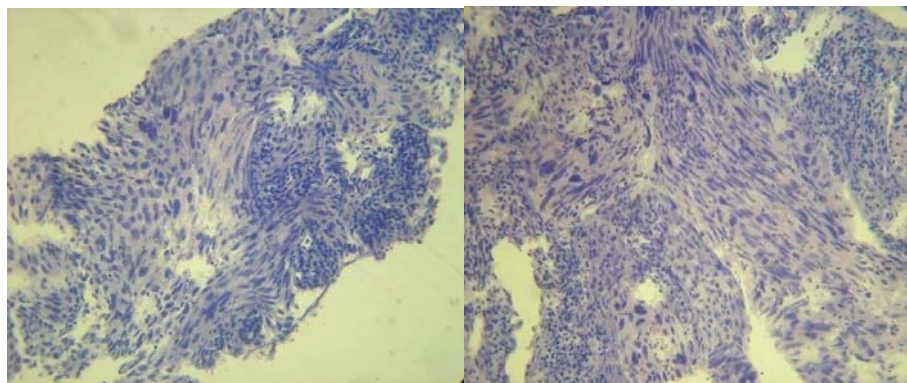
**Рис. 24.** Больная Е., 34 г. Умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома ткани шейки матки. Первичный материал. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400





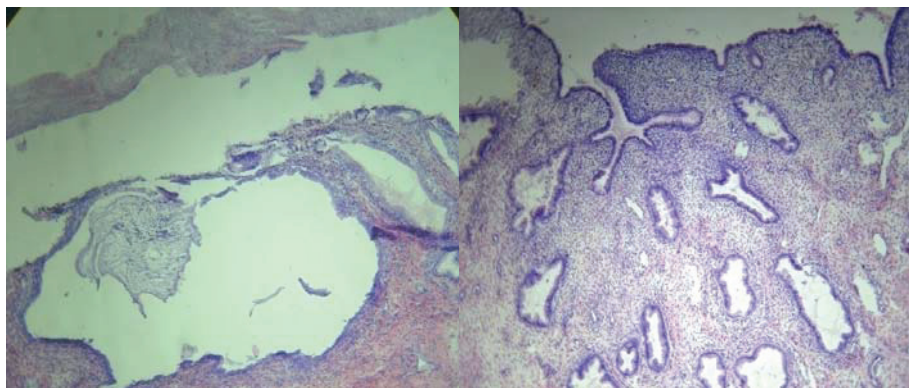
**Рис. 25.** Больная Е., 34 г. Умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома ткани шейки матки. Операционный материал. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400

В шейке матки определяются мелкие редкие гнезда опухолевой ткани, представленной клетками умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциномы. Выраженная воспалительная инфильтрация стромы шейки матки. Изменения оценены как лечебный патоморфоз III степени (рис. 26).



**Рис. 26.** Больная К., 37 лет. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки. Первичный материал. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200

На фотоснимках визуализируется полиморфизм ядер. Низкая митотическая активность.



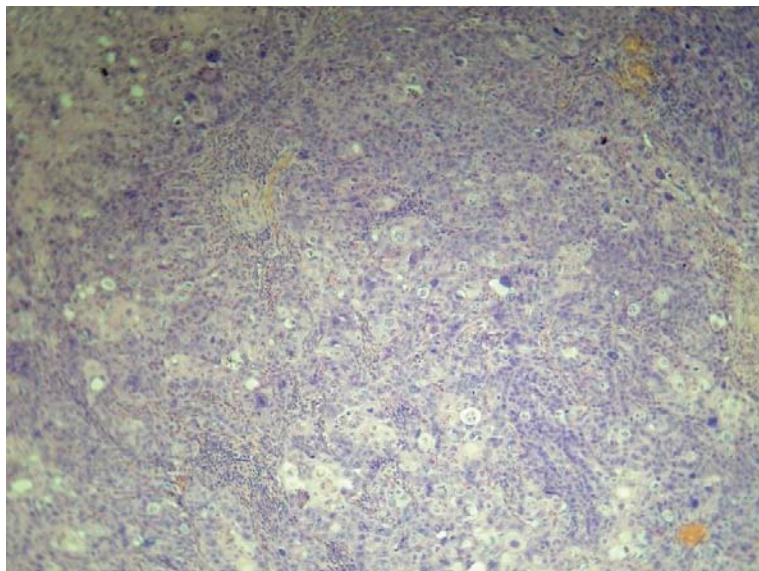
**Рис. 27.** Больная К., 37 лет. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки. Операционный материал. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

В операционном материале опухолевых структур не найдено. Фоном является хронический слабо выраженный цервицит. Лекарственный патоморфоз IV степени. В лимфоузлах выявлен хронический лимфаденит, гистиоцитоз синусов.

Было выявлено, что у 21 больной наблюдаемый клинический эффект не соответствовал степени патоморфоза остаточной опухоли.

**Клинический пример 3.** Больная С., 30 лет. При поступлении в ФГБУ НИИО СО РАМН предъявляла жалобы на боли внизу живота, контактные кровянистые выделения, подъем температуры тела до субфебрильных цифр. При проведении биопсии шейки матки по месту жительства морфологически верифицирован низкодифференцированный плоскоклеточный рак шейки матки. При осмотре в зеркалах: наружные половые органы развиты правильно. Влагалище емкое, слизистая без патологических образований. Шейка матки представлена экзофитной опухолью, в диаметре более 6 см, контактно обильно кровит. Матка средних размеров. Придатки не увеличены. Параметрии уплотнены с обеих сторон. Выделения кровянистые (из шейки матки). Заключение УЗИ органов малого таза: Опухоль шейки матки. Единичные кисты шейки матки. Ретенционная киста левого яичника. Диффузные изменения миометрия тела матки. Лимфаденопатия подвздошных лимфатических узлов слева.

Первичный объем шейки матки составил 101 см<sup>3</sup>. На рис. 28 продемонстрирована морфологическая картина опухоли шейки матки до лечения.



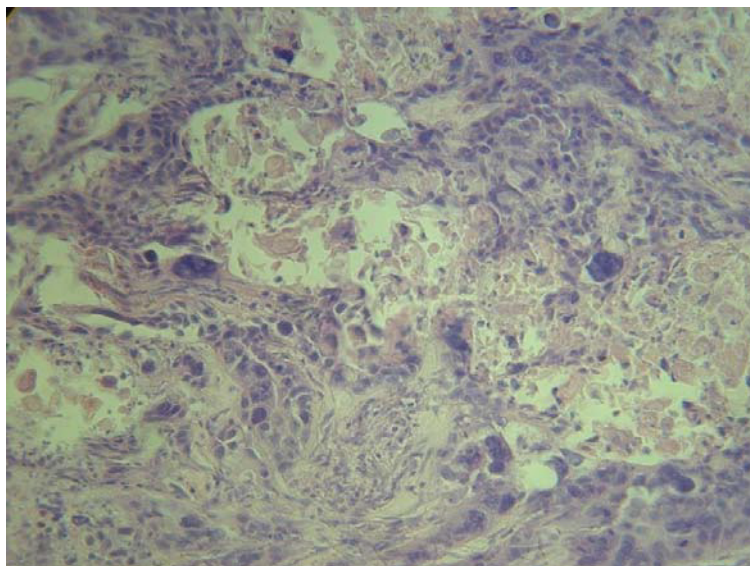
**Рис. 28.** Больная С. Гистологическая картина опухоли шейки матки до лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

Визуализируется сплошное поле инфильтрирующего плоскоклеточного рака, высокая митотическая активность, выраженный полиморфизм ядер, выраженная лимфоидная инфильтрация стромы.

Учитывая молодой возраст, распространенность процесса, больной на первом этапе было проведено 3 курса НАХТ по схеме «цисплатин/гемцитабин» в связи с отмеченным клиническим эффектом после 2 курсов НАХТ в виде уменьшения объема первичной опухоли и купирования клинической симптоматики. Осложнением НАХТ была лейкопения I степени. После проведенных 3 курсов химиотерапии при осмотре в зеркалах шейка уменьшилась в объеме, до 4 см в диаметре, сохраняются папиллярные разрастания по передней губе. Параметрии без признаков инфильтрации. Клинический эффект расценен как частичная регрессия. В дальнейшем больной выполнен хирургический этап лечения в объеме расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. Послеоперационная гистология: пло-

скоклеточный РШМ с низкой и умеренной дифференцировкой, язвенно-инфильтративная форма роста с распространением по цервикальному каналу, не достигающее до внутреннего зева. Инвазия в дне язвы до  $\frac{1}{2}$  толщины шейки матки. Метастазов в ЛУ нет.

На рис. 29 представлена гистологическая картина опухоли шейки матки после НАХТ.



**Рис. 29.** Больная С. Гистологическая картина опухоли шейки матки после 3 курсов НАХТ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

Визуализируются асептические некрозы в опухоли, снижение митотической активности, уродливые гиперхромные клетки с вакуолизацией ядра, дистрофия опухолевых клеток. Патоморфоз I степени. При исследовании лимфоузлов – фолликулярная гиперплазия. Гистиоцитоз синусов.

В дальнейшем пациентка получила курс сочетанной лучевой терапии: ВПЛТ 25 Гр, ДГТ в СОД 44 Гр. Лучевыми реакциями были лейкопения II степени, лучевой цистит. В настоящее время больная находится на динамическом наблюдении без признаков прогрессирования в течение 63 месяцев.

Таким образом, несмотря на несоответствие клинического эффекта степени лекарственного патоморфоза, что может быть связано



с резорбтивными способностями тканей, скоростью элиминации опухолевых клеток, а также отсроченным проявлением морфологических изменений под воздействием ХТ, объективный клинический эффект отмечался у 21 пациентки, что позволило 16 (64%) из них выполнить хирургический этап лечения вследствие резектабельности опухоли.

Данные литературы относительно наблюдающегося патоморфоза опухоли после проведенного химиотерапевтического лечения различны.

Г.А. Галил–Оглы и др. сообщают, что при проведении ХТ у больных РШМ патоморфоз практически не наблюдался или не превышал I степени, в то время как после лучевой терапии терапевтический патоморфоз III–IV степени выявлялся в 75% случаев [41]. Другие отмечают, что III–IV степень патоморфоза после ХТ достигаются в 20–25% случаев [69]. В то же время степень лечебного патоморфоза не всегда коррелирует с клиническим эффектом, что связано с резорбтивными способностями тканей, скоростью элиминации опухолевых клеток, а также с гетерогенностью опухоли [93].

Проведен анализ взаимосвязи иммуногистохимических параметров с клиническим эффектом, который наблюдался у больных после комбинированного лечения. После завершения лечения у 16 больных, подвергшихся хирургическому этапу после 2 курсов НАХТ, диагностирована полная регрессия процесса (табл. 41).

Таблица 41

**Взаимосвязь показателей Ki-67, COX-2 и p16ink4a до и после курсов НАХТ с клиническим эффектом после проведенного химиолучевого лечения**

Клинический эффект лечения	Иммуногистохимические показатели					
	Ki-67 (%)		COX-2 (%)		p16ink4a (%)	
	До лечения	После НАХТ	До лечения	После НАХТ	До лечения	После НАХТ
Полная регрессия (n=18)	53,9%	31,5%	43,7%	7,5%*	27,5%	16,7%**
Частичная регрессия (n=5)	72,2%	80,6%	20%	7%	36%	25%
Прогрессирование (n=2)	85%	45%	7,5%	2,5%	42%	5%

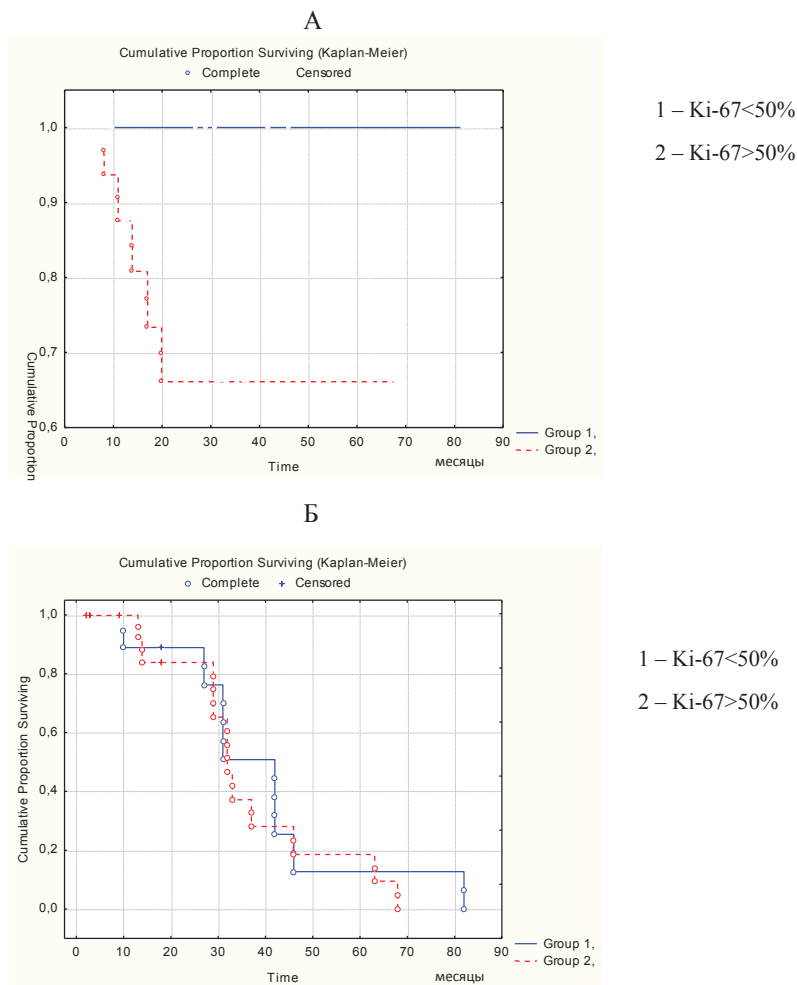
**Примечание:** \* – статистическая значимость различий показателя COX-2 до и после НАХТ,  $p=0,04$  (SignTest); \*\* – статистическая значимость различий показателя p16ink4a до и после НАХТ,  $p=0,04$  (SignTest).

Анализ динамики ИГХ-маркеров показал, что до начала противоопухолевого лечения экспрессия Ki-67 была максимально высокой у

больных, у которых впоследствии наблюдалось прогрессирование заболевания, и достигала 85%. У пациенток с полной регрессией уровень Ki-67 был самым низким и составлял 53,9%. У больных с частичной регрессией опухоли средний уровень маркера пролиферативной активности Ki-67 после НАХТ незначительно увеличился, что, видимо, и обусловило неполную регрессию опухоли. Кроме того, у одной из этих больных через 9 месяцев наблюдалось прогрессирование заболевания, что свидетельствует об активности опухолевого роста. У остальных пациенток отмечалась положительная динамика снижения экспрессии антигена Ki-67. Анализ динамики циклооксигеназы COX-2 и белка p16ink4a установил уменьшение экспрессии этих маркеров у всех пациенток, независимо от достигнутого клинического эффекта. Несмотря на исходную более высокую активность COX-2 у больных, достигнувших полной регрессии по сравнению с остальными пациентками, после курсов НАХТ отмечалось выраженное снижение этого маркера, что свидетельствует о снижении функционально-метаболической активности опухолевых клеток, уменьшении их метастатического потенциала.

Гиперэкспрессия белка p16ink4a с уровнем 42% наблюдалась у 2-х первичных больных, у которых впоследствии прогрессировало заболевание, у больных с частичной регрессией исходный уровень белка p16ink4a составил 36% и у больных с полной регрессией начальный уровень этого белка был наиболее низким и составил 27,5%, что, вероятно, позволяет рассматривать данный показатель как один из факторов, оказывающих влияние на прогноз заболевания.

В процессе исследования проанализирована связь иммуногистохимических показателей с отдаленными результатами лечения у больных МРРШМ (рис. 30–32). Было выявлено, что у больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 менее 50% показатели 5-летней общей выживаемости статистически значимо превышают аналогичные показатели больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 > 50% (Gehan's Wilcoxon  $p=0,01056$ , Log-Rank Test  $p=0,00899$ , Cox-Mantel Test  $p=0,01011$ ). В группе больных, у которых экспрессия Ki-67 была ниже 50%, 5-летняя общая выживаемость составила 100%, среди пациенток с индексом пролиферации Ki-67 > 50% – 67%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у пациенток МРРШМ независимо от уровня экспрессии Ki-67 статистически значимо не различалась.



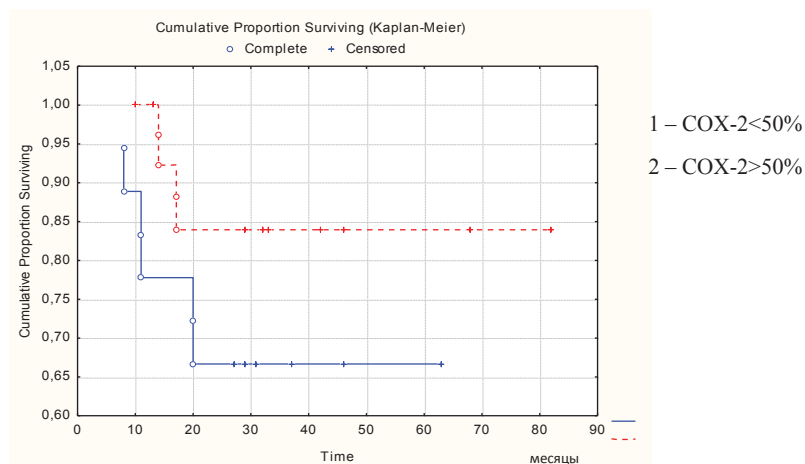
**Рис. 30.** Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных МРРШМ в зависимости от исходного уровня маркера пролиферативной активности Ki-67

Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у p16ink4a-отрицательных больных составил 50%, у пациенток с низкой экспрессией этот показатель составил 40%, а у больных с высокой экспрессией – 25%. 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ с отсутствием экспрессии и низким её уровнем не отлича-

лась и достигала 20%, а у больных с высокой экспрессией белка p16ink4a в этом сроке наблюдения не было.

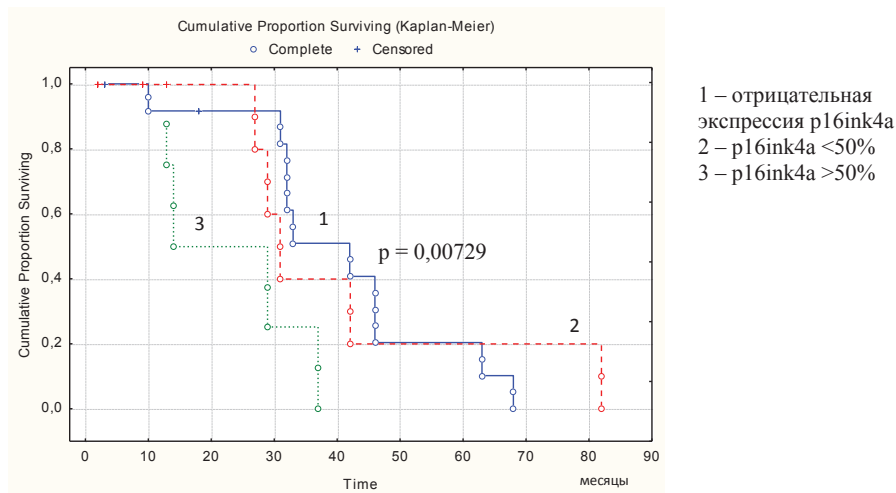
Значимой взаимосвязи исходных уровней СОХ-2 и p16ink4a у больных МРРШМ на отдаленные результаты лечения выявлено не было. Однако установлено, что экспрессия этих показателей после проведения НАХТ сопряжена с отдаленными результатами лечения (рис. 31).

Так, уровень экспрессии циклооксигеназы СОХ-2, определяемый после химиотерапевтического лечения, коррелирует, хотя статистически не значимо, с общей выживаемостью больных МРРШМ ( $r=0,3$ ). Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при уровне экспрессии СОХ-2 <50% составила 84%, а при экспрессии более 50% и 66%.



**Рис. 31.** Общая выживаемость в зависимости от экспрессии СОХ-2 после проведения курсов НАХТ

Анализ зависимости безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии белка p16ink4a после НАХТ показал, что безрецидивная выживаемость больных МРРШМ, у которых экспрессии данного белка не отмечалось, статистически значимо превышала аналогичный показатель выживаемости тех пациенток, у которых отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка.



**Рис. 32.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии p16ink4a после проведения курсов НАХТ (уровень статистической значимости  $p < 0,05$ )

Таким образом, было выявлено, что экспрессия маркера пролиферации Ki-67 определяется у всех больных МРРШМ и коррелирует со стадией заболевания: при IIb стадии уровень экспрессии составляет 54,5%, при IIIb стадии – 67%. Кроме того, отмечается корреляция экспрессии Ki-67 с клиническим эффектом, наблюдаемым у больных МРРШМ после лечения. Показатели общей выживаемости у больных МРРШМ с низкой экспрессией Ki-67 статистически значимо превышают аналогичные у больных МРРШМ с высоким уровнем экспрессии Ki-67 ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты согласуются с данными авторов, утверждающих, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного рака шейки матки предопределяет отдаленные результаты лечения, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [34, 108, 310, 394]. Кроме того, имеются данные о том, что пролиферативная активность эпителиальных клеток при предраковых поражениях шейки матки зависит от наличия ВПЧ ВКР [210].

В то же время ряд авторов не обнаруживают такой зависимости и указывают, что пролиферативная активность при РШМ может варьиро-

ровать в широких пределах, отличаясь у разных больных более чем в 10 раз [212]. Ряд авторов предлагает определять экспрессию PCNA, Ki-67 и p16ink4a, служащих суррогатными маркерами экспрессии вирусных онкогенов, с целью предсказания активности вирусных генов E6/E7 [269, 289, 341].

Анализ экспрессии COX-2 и p16ink4a показал, что они достоверно чаще встречаются в клетках больных МРРШМ по сравнению с больными Н-SIL шейки матки. Экспрессия белка p16ink4a коррелировала с ВПЧ высокого канцерогенного риска ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ) и наблюдалась в 68% случаев у больных МРРШМ и у 46,5% больных с Н-SIL шейки матки, что, возможно, объясняется механизмами вирусного канцерогенеза [218, 261, 348]. Ген INK4a, принадлежащий к группе ингибиторов циклинзависимых киназ, продуцирует белок p16ink4a, который, инактивируя CDK 4/6, препятствует фосфорилированию Rb.

Это приводит к тому, что транскрипционный фактор E2 остается связанным с Rb и клетки поддерживаются на стадии G1 клеточного цикла. Если в других опухолях экспрессия p16ink4a подавлена за счет гиперметилирования, точечных мутаций и потери гетерозиготности (LOH), то опухоли шейки матки представляют в этом плане особый интерес, так как ген E7 HPV взаимодействует с Rb и инактивирует его [79]. Появление клеток, экспрессирующих белок p16ink4a, появляется уже на ранних стадиях опухолевого процесса и при раке *in situ* наблюдается четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В то же время отсутствие экспрессии p16INK4a в ткани плоскоклеточной карциномы, возможно, указывает на иной механизм развития последней, не ассоциированный с ВПЧ [297]. Было выявлено, что присутствие генома HPV высокого риска не является необходимым условием для осуществления экспрессии белка p16ink4a в опухолевых клетках. Этот белок отмечался и в тканях больных раком молочной железы, легкого и мочевого пузыря. Вместе с тем причины повышенной экспрессии до конца не выявлены [313].

Нами выявлено, что экспрессия COX-2 статистически значимо чаще выявлялась у больных МРРШМ – в 76% случаев. Полученные данные об экспрессии COX-2 не противоречат результатам других авторов [267]. Ряд исследователей сообщает о вовлеченности COX-2 в цервикальный канцерогенез и свидетельствуют об ассоциации этого

маркера с распространенными стадиями заболевания, плохим прогнозом и рецидивами [224, 238, 286, 326, 396]. В других работах значимость COX-2 как фактора прогноза отрицается [380]. Одни авторы обнаруживают корреляционную связь между экспрессией COX-2 и ВПЧ, утверждая, что онкобелки E6 и E7 увеличивают транскрипцию COX-2 через EGFR-сигнальный путь [295]. Другие ученые указывают на отсутствие связи экспрессии COX-2 с наличием ВПЧ-инфекции [287, 382].

Выявлено, что уровни экспрессии пролиферативного индекса Ki-67, антиапоптотического белка BCL-2, циклооксигеназы COX-2 и ингибитора циклин-зависимых киназ белка p16ink4a достоверно снижаются после курсов НАХТ у больных МРРШМ, а исходные показатели коррелируют с непосредственным эффектом лечения. У больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 менее 50% показатели 5-летней общей выживаемости статистически значимо превышают аналогичные показатели больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 > 50%. Уровень экспрессии циклооксигеназы COX-2, определяемый после химиотерапевтического лечения, влияет, хотя статистически не значимо, на общую выживаемость больных МРРШМ. Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при уровне экспрессии COX-2 < 50% составила 84%, при экспрессии этого показателя более 50% показатель общей выживаемости достигает 66%. Анализ зависимости безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии белка p16ink4a после НАХТ показал, что безрецидивная выживаемость больных МРРШМ, у которых экспрессии данного белка не отмечалось, статистически значимо превышала аналогичный показатель выживаемости тех пациенток, у которых отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у p16ink4a-отрицательных больных составил 50%, у пациенток с низкой экспрессией этот показатель составил 40%, а у больных с высокой экспрессией – 25%. Аналогичные результаты получены другими авторами [34, 238].

Все вышеизложенное позволяет рассматривать экспрессию таких маркеров, как Ki-67, COX-2 и белка p16ink4a, в качестве прогностических факторов у больных МРРШМ.

### **3.2. ВПЧ-инфекция как фактор прогноза при местно-распространенном раке шейки матки**

В настоящее время, помимо совершенствования существующих методов лечения, актуальным является поиск объективных факторов, участвующих в цервикальном канцерогенезе и оказывающих влияние на прогноз и течение заболевания. В связи с доказанной ролью ВПЧ ВКР в этиопатогенезе предопухолевых заболеваний и РШМ, проведено исследование, целью которого являлось выявление особенностей ВПЧ-инфекции ВКР, динамики вирусной нагрузки, поиск возможных факторов прогноза у больных МРРШМ. Были сформированы 3 группы исследуемых.

Первую группу составили 133 больные МРРШМ IIb-IIIb стадий ( $T_{2b-3a,b}N_{0-1}M_0$  по TNM). Во II группу вошли 68 больных РШМ I стадии ( $T_{1a,b}N_0M_0$  по TNM). Контрольную, III группу, составили 67 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом H-SIL (high squamous intraepithelial lesions), из которых 18 больные с морфологическим диагнозом рак шейки матки *in situ*.

Материалом для исследования служили соскобы из цервикального канала (эндоцервикс), которые забирались цервикальной цитощеткой и помещались в пробирку с транспортной средой. Рабочая часть цитощеток обламывалась и оставлялась в пробирке. Проводилось генотипирование 12 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) с определением вирусной нагрузки методом ПЦР-диагностики в режиме «реального времени» с применением диагностических тест-систем «Амплисенс FRT ВПЧ ВКР скрининг» и «Амплисенс FRT ВПЧ ВКР генотип» (Россия) на основе мультипраймерной типоспецифической ПЦР, на 6-канальном амплификаторе «RotorGene 6000» фирмы «Corbett Research», Австралия.

На первом этапе проводилось выделение, детекция и количественное определение ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска методом гибридизационно-флуоресцентной детекции, основанном на одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) и детекции в режиме «реального времени» участков ДНК E1-e2 генов ВПЧ и участка  $\beta$ -глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. Диагностическая специфичность ВПЧ-теста определяется как способность метода не выявлять случаи латентной, то есть



без клинических признаков цервикальной дисплазии, ВПЧ-инфекции. В случае проведения ВПЧ-теста диагностическая специфичность определяется выявлением только ВПЧ ВКР и введением количественного порога клинической значимости инфекции. Количественное определение ДНК ВПЧ основывается на существовании линейной зависимости между циклом увеличения флуоресценции образца (пороговый цикл, Cycle threshold, Ct) и исходной концентрацией ДНК-мишени. Для реализации количественного определения в реакцию амплификации берутся ДНК-калибраторы – образцы с известной концентрацией ДНК ВПЧ. По результатам амплификации ДНК-калибраторов выстраивается калибровочная прямая, по которой происходит определение концентрации ДНК-ВПЧ в образцах. Конечный результат нормированной концентрации ДНК ВПЧ на количество геномов человека рассчитывается по формуле:

$$\lg \frac{\text{Число копий ДНК ВПЧ}}{\text{Число копий ДНК человека}} \times 200000 = \lg \text{ ВПЧ на } 10^5 \text{ клеток}$$

На сегодняшний день установлено, что нагрузка ДНК ВПЧ может отражать тяжесть и прогноз течения папилломавирусной инфекции. Вирусная нагрузка менее  $10^5$  геномных эквивалентов (ГЭ) ВПЧ КВР в соскобе (Snijders, 2003) или  $10^3$  ГЭ приходящихся на  $10^5$  клеток человека считается клинически малозначимой, так как практически не встречается при тяжелой дисплазии и РШМ, а также ассоциирована с минимальным риском их развития. Количество вируса более  $10^5$  ГЭ, приходящихся на  $10^5$  клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (ВПЧ выявляется более 1 года), обозначается как повышенная нагрузка ВПЧ и ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой дисплазии и чаще встречается при РШМ. Считается, что снижение количества ДНК ВПЧ более чем на 1 lg может являться маркером транзитной инфекции. Рост вирусной нагрузки через 3, 6, 9 месяцев после проведенного лечения свидетельствует о возможности рецидива.

В качестве метода для выявления и количественного определения ДНК ВПЧ использовалась ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы «Амплисенс FRT ВПЧ ВКР скрининг» и «Амплисенс FRT ВПЧ ВКР генотип», на основе мультипраймерной типоспецифической ПЦР, позволяющие дифференцировать 12 типов ВПЧ высокого

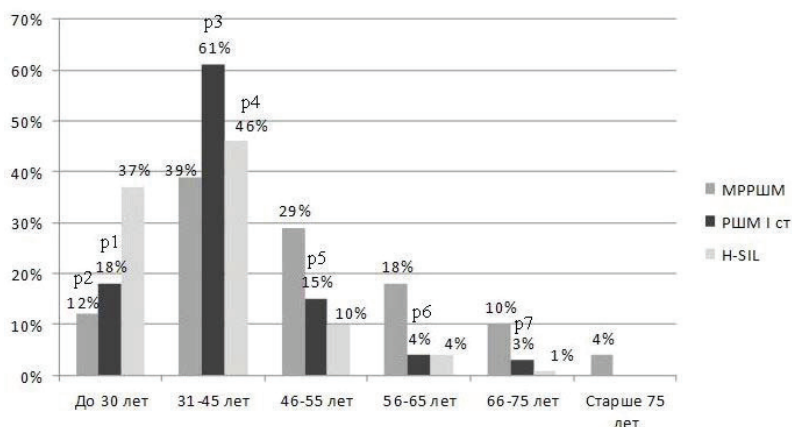
онкогенного риска и определять их концентрацию. После этапа выявления и количественного определения ДНК ВПЧ проводилась дифференциация ДНК вирусов папилломы ВКР методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс<sup>®</sup> ВПЧ ВКР генотип-FL». Каждый тип регистрируется по своему каналу флуоресценции, что позволяет не только выявлять, но и определять генотип обнаруженного вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска. ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце (цервикальный соскоб) в достаточном количестве, эквивалентном количеству клеток в мазке ( $10^3$ – $10^5$  геномов). При обработке и анализе полученных результатов устанавливается значение порога отрицательных образцов (NTC threshold/Порог Фона – ПФ): для дифференциации генотипов 20%, для скринирования – 15%.

Исследована динамика уровня ВПЧ ВКР и вирусной нагрузки у 67 больных МРРШМ на этапах лечения (до и после завершения) и динамического наблюдения (6 и 12 месяцев). Результаты исследования сопоставлены со сроками появления рецидивов и метастазов. Средний возраст больных в изучаемых группах составил  $42,5 \pm 0,8$  года (медиана 40, LQ 32, UQ 52). При этом средний возраст больных МРРШМ был  $47,3 \pm 1,2$  года (медиана 47,5, LQ 35, UQ 56), что статистически значимо превышало аналогичный показатель I и III групп (тест Манна-Уитни  $p\text{-level}=0,000002$  и  $p\text{-level}=0,000004$ , соответственно). У больных РШМ I стадии средний возраст был  $39,7 \pm 1,1$  года (медиана 37, LQ 31, UQ 44), а среди пациенток с H-SIL –  $35,9 \pm 1,6$  года (медиана 34, LQ 29, UQ 44).

При изучении удельного веса выявленной патологии шейки матки в зависимости от возраста было установлено, что из всех диагностированных случаев МРРШМ максимальное их число (51%) встречается в репродуктивном возрасте – до 45 лет, что свидетельствует о негативной тенденции омоложения как РШМ в целом, так и местно-распространенных форм (рис. 33).

Инфицированность ВПЧ ВКР у больных МРРШМ установлена в 78,2% случаев. Максимально высокие показатели инфицированности ВПЧ высокого канцерогенного риска наблюдаются у пациенток возрастной группы до 45 лет. Удельный вес вирус-ассоциированных больных в репродуктивном возрасте составляет 65%. По данным ли-

тературы выявление ВПЧ ВКР отмечается у 95% больных РШМ [182, 202, 210, 219, 317, 355, 357].



**Рис. 33.** Удельный вес РШМ и H-SIL в возрастных группах

**Примечание:** p1 – уровень статистической значимости между H-SIL и РШМ I стадии  $p=0,0086$  по Фишеру; p2 – уровень статистической значимости между H-SIL и MPPSHM  $p=0,0000$  по Фишеру; p3 – уровень статистической значимости между РШМ I стадии и MPPSHM  $p=0,0006$  по Фишеру; p4 – уровень статистической значимости между H-SIL и MPPSHM  $p=0,0084$  по Фишеру; p5 – уровень статистической значимости между РШМ I стадии и MPPSHM  $p=0,0128$  по Фишеру; p6 – уровень статистической значимости между H-SIL и MPPSHM  $p=0,0140$  по Фишеру; p7 – уровень статистической значимости между H-SIL и MPPSHM  $p=0,0477$  по Фишеру.

Анализ частоты встречаемости ВПЧ высокого канцерогенного риска у больных изучаемых групп представлен в таблице 42.

Таблица 42

**Частота встречаемости ВПЧ ВКР в обследованных группах**

Группа исследования	Типы ВПЧ высокого канцерогенного риска				
	ВПЧ 16 Абс. (%)	ВПЧ 18 Абс. (%)	ВПЧ 31 Абс. (%)	ВПЧ 33 Абс. (%)	Другие типы Абс. (%)
MPPSHM (n=133)	84 (80,8%)	16 (15,3%)*	12 (9%)	8 (6%)	17 (12,8%)*
РШМ I стадии (n=68)	40 (87%)	2 (4,3%)	3 (6,5%)	4 (8,7%)	10 (21,7%)
H-SIL (n=67)	41 (82%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (12%)*	10 (20%)

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий между I и II группами по Фишеру при  $p=0,04$ ; \*\* – статистическая значимость различий между II и III группами по Фишеру при  $p=0,0087$ ; \*\*\* – статистическая значимость различий между II и III группами по Фишеру при  $p=0,0036$ .

Проведенное типирование ВПЧ показало значительное превалирование ВПЧ 16 у больных как с предопухолевой патологией, так и с РШМ, как на начальных стадиях заболевания, так и при местнораспространенных формах РШМ (82,5%). В то же время у больных МРРШМ статистически значимо чаще выявлялся ВПЧ 18 (15,3%). Удельный вес ВПЧ 16, по данным других авторов, составляет от 38% до 80% [16, 65, 92, 140]. В.И. Киселева и др. (2010) установили, что частота ремиссии после лечения РШМ при ВПЧ-16 инфицировании спустя 3 года после лечения статистически значимо выше по сравнению с ВПЧ-18 РШМ. Среди опухолей, ассоциированных с другими онкогенными типами (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59), отмечено преобладание частоты рецидивов заболевания и смертности больных по сравнению с ВПЧ-16 РШМ спустя 2 и 3 года после лечения [80].

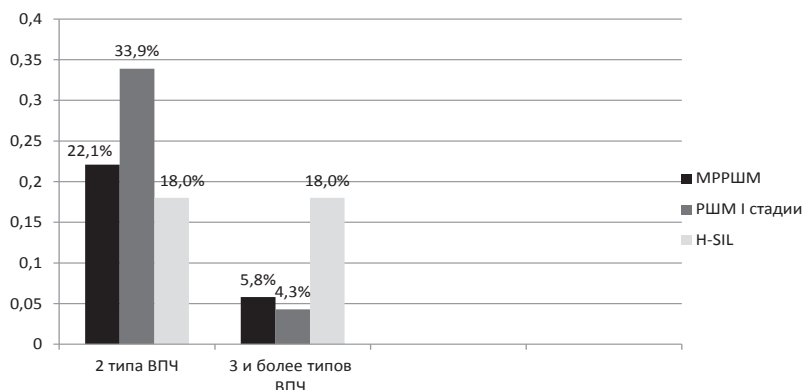
По данным литературы, наиболее высокую частоту рецидивов и метастазов, более короткую выживаемость имеют больные с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-18 [173, 277, 386]. В то время как по другим данным, ни наличие ВПЧ, ни генотип вируса не влияют на прогноз РШМ [403]. Можно полагать, что генотип ВПЧ является независимым прогностическим фактором лишь на ранних стадиях РШМ, в то время как на поздних определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса.

Анализ сочетанного инфицирования показал, что среди пациенток с патологией шейки матки смешанная инфекция отмечалась в 30% вирус-позитивных случаев. Частота встречаемости ВПЧ ВКР при сочетанном инфицировании у больных с Н-SIL и раком шейки матки представлена на рисунке 34.

Было выявлено, что сочетание 2 типов вируса наблюдалось у больных МРРШМ – в 22,1%, у пациенток с РШМ I стадии – в 33,9%, у больных с Н-SIL шейки матки – в 18% случаев. В то же время инфицирование тремя и более типами ВПЧ встречалось у 18% пациенток с Н-SIL, у 5,8% больных МРРШМ и в 4,3% случаев при РШМ I стадии.

При анализе смешанной инфекции было показано, что в 20% ВПЧ-позитивных случаев отмечалось сочетание ВПЧ 16 и 31 типов. Ассоциация ВПЧ 16 и 33 типов – в 18,3%. В 16,7% наблюдалось смешанное инфицирование ВПЧ 16 и 18, в том числе у 7 больных МРРШМ. Сочетание ВПЧ 16 типа с «азиатскими» типами ВПЧ (51,

52, 56, 58, 59), представителями филогенетической группы  $\alpha 5-6$ , наблюдалось у 24 из всех обследованных больных (40%).



**Рис. 34.** Частота встречаемости типов ВПЧ ВКР при сочетанном инфицировании у больных изучаемых групп

У пациенток МРРШМ такое сочетание встречалось в 8,7% случаев от общего числа больных вирус-ассоциированным МРРШМ. Смешанная ВПЧ-инфекция, не ассоциированная с 16 типом вируса, отмечалась у 15% пациенток, в том числе у 4 больных МРРШМ. Таким образом, по мере усугубления тяжести морфологических изменений шейки матки наблюдается уменьшение варибельности типов ВПЧ-инфекции: у больных с Н-SIL шейки матки смешанная инфекция наблюдается в 36%, среди больных МРРШМ – у 27% больных.

Наши результаты согласуются с недавно завершенным международным исследованием HERACLES (HPV Epidemiology Research Applied to cervical Lesions: a European Study), куда вошли 13 стран Европы, в том числе и Россия. Среди центров, участвующих в исследовании, был ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН. Исследование показало, что ВПЧ 16 выявляется в 70,2% случаев, на втором месте по частоте находился ВПЧ 33 (9,9%), ВПЧ 31 (5%), 52 (3,7%) и 58 (3,1%). Другие ВПЧ ВКР (ВПЧ 18, 35, 45, 51) встречались редко – у 0,6–2,5% женщин [122]. И.А. Замулаева и др. (2012) придерживаются того мнения, что наличие одновременно нескольких типов ВПЧ не коррелирует ни со стадией процесса, ни со степенью дифференцировки опухолевых клеток ( $p > 0,05$ ) [65]. Анализ ВПЧ-инфицирования в зависимости от

гистотипов МРРШМ показал, что при опухолях железистой структуры наблюдается ассоциация с ВПЧ 18 с его родственными подтипами – 33, 45, 51. Аналогичные данные получили и другие авторы [277, 386].

Анализ вирусной нагрузки у больных изучаемых групп представлен в таблице 43.

Таблица 43

**Вирусная нагрузка у больных РШМ и Н-SIL шейки матки**

Группа исследования	Вирусная нагрузка		
	<31 г/10 <sup>5</sup> клеток Абс. (%)	3–51 г/10 <sup>5</sup> клеток Абс. (%)	>51 г/10 <sup>5</sup> клеток Абс. (%)
МРРШМ (n=133)	17 (16,3%)	28 (27%)	59 (56,7%)
РШМ I стадии (n=68)	14 (30%)	9 (19,6%)	23 (50%)
Н-SIL (n=67)	10 (20%)	13 (26%)	27 (34%)
Всего (n=200)	41 (20,5%)	50 (25%)	109 (54,5%)

Было установлено, что у 109 (54,5%) больных с Н-SIL и РШМ наблюдается повышенная вирусная нагрузка (>51 г/10<sup>5</sup>клеток). Доля больных МРРШМ с высокой вирусной нагрузкой статистически значимо превышала аналогичный показатель у пациенток с Н-SIL: 56,7% и 34% соответственно. Удельный вес малозначимой нагрузки (<31 г/10<sup>5</sup>клеток) отмечался лишь у 16,3% больных МРРШМ, тогда как у больных РШМ I стадии этот показатель встречался в 2 раза чаще – в 30%. Клинически значимая вирусная нагрузка в изучаемых группах больных статистически значимо не различалась и наблюдалась у 50% пациенток с патологией шейки матки.

Таким образом, для МРРШМ характерна изначально высокая вирусная нагрузка, что может послужить исходной точкой для дальнейшего мониторинга больных. Вирусная нагрузка определяет вероятность развития рецидива и дает возможность спрогнозировать течение заболевания на ближайшие сроки [257]. При изучении прогностических факторов рецидива у больных с положительным краем резекции при отрицательном ВПЧ-тесте возникновение рецидива зафиксировано в 9,3%, а при положительном – в 36,4% случаев. При отрицательном крае резекции и отрицательном ВПЧ-тесте развития рецидивов не наблюдалось [363]. Таким образом, результаты ВПЧ-тестирования можно считать более важным прогностическим фактором, чем состояние края резекции. Отрицательная прогностическая ценность ВПЧ-теста для диагностики рецидива или неизлеченности после органосохраняющих операций приближается к 100% [349, 351, 363].

На тесную взаимосвязь вирусной нагрузки с прогрессией заболевания указывает в своих исследованиях Р. Peitsaro и др. Исследуя связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16 типа и степенью дисплазии, ученые пришли к выводу, что прогрессия заболевания обусловлена большим числом копий генома ВПЧ, что увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развитие заболевания [357].

В 2006 г. N. Datta и др. показали, что по степени тяжести прогноза заболевания РШМ располагаются по возрастающей следующим образом: ВПЧ<sup>+</sup> – опухоли с высокой вирусной нагрузкой, ВПЧ<sup>-</sup> – опухоли с низкой вирусной нагрузкой, ВПЧ<sup>-</sup> – опухоли [228].

Л.А. Евстигнеева (2008) в своей работе показала снижение показателей вирусной нагрузки по мере прогрессирования заболевания: при карциноме шейки матки *in situ* среднее количество копий вирусной ДНК составило  $8,2 \times 10^9$ , а при инвазивном раке –  $8,5 \times 10^8$ . Отмечается уменьшение количества копий ДНК ВПЧ 16 и 18 типов по мере увеличения стадии заболевания. Наблюдается снижение вирусной нагрузки при метастазировании РШМ в регионарные ЛУ: при метастатическом раке количество копий вирусной ДНК составило  $9,7 \times 10^5$ , а при отсутствии метастазов –  $2,1 \times 10^6$  [60]. Изучение встречаемости ВПЧ при местно-распространенном РШМ, мониторинг вирусной нагрузки как возможного прогностического фактора прогрессии заболевания является значимой проблемой современной онкогинекологии.

Проведенное исследование показало, что в 25% наблюдался МРРШМ с отрицательным результатом при ВПЧ-тестировании. Удельный вес вирус-негативного МРРШМ составил 22%. Мнения ученых по вопросу существования вирус-негативных раков неоднозначны.

Данные эпидемиологических исследований сообщают, что до 15% случаев цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило, более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [92, 221]. Вместе с тем вирус-отрицательные раки шейки матки могут быть связаны как с погрешностями при проведении лабораторных исследований, так и с наличием в исследуемых образцах еще неизвестных типов вирусов,



что приводит к ложно-негативным результатам при тестировании [196].

Анализ прогрессирования заболевания показал, что рецидивы и метастазы развиваются у 25,9% вирус-ассоциированных пациенток и у 58,6% среди всех вирус-негативных больных МРРШМ. Прогрессирование заболевания в 87,5% случаев связано с инфицированием ВПЧ 16, сопровождающимся повышенной вирусной нагрузкой ( $>51 \text{ г}/10^5$  клеток). У 20,8% больных МРРШМ при прогрессировании наблюдается ассоциация с ВПЧ 18, сопровождающаяся высокой вирусной нагрузкой. Анализ литературы показывает, что количественные данные о вирусной нагрузке клеток РШМ пока не так многочисленны, как результаты качественных исследований. Представленные данные свидетельствуют о широкой вариабельности вирусной нагрузки (с различиями на индивидуальном уровне в  $10^6$ – $10^7$  раз). Сообщается, что число копий ДНК ВПЧ на 1 клетку может варьировать в диапазоне от менее 1 до  $10^4$  [229, 296, 339]. Не однозначны данные, касающиеся корреляции ВПЧ-инфекции и вирусной нагрузки со стадией процесса или степенью дифференцировки клеток. Ряд авторов обнаруживает корреляцию ВПЧ-инфекции с клинικο-морфологическими показателями [365].

Было выявлено, что для больных вирус-ассоциированным МРРШМ характерно локорегионарное и отдаленное метастазирование (29,5% и 25% соответственно) (табл. 44).

Таблица 44

**Локализация рецидивов и метастазов у больных МРРШМ**

Локализация рецидивов и метастазов	МР РШМ (n=44)	
	ВПЧ-позитивный	ВПЧ-негативный
Местный рецидив	9 (20%)	15 (34%)*
Локорегионарное метастазирование	13 (29,5%)	6 (13,6%)
Отдаленное метастазирование	11 (25%)**	4 (9%)
Кости	2 (4,5%)	3 (6,9%)
Легкие	3 (6,9%)	1 (2,3%)
Печень	3 (6,9%)	-
Канцероматоз брюшной полости	3 (6,9%)	-
Отдаленные лимфоузлы	1 (2,3%)	1 (2,3%)

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий между ВПЧ-негативным и ВПЧ-ассоциированным МРРШМ при  $p=0,0124$  по критерию Фишера; \*\* – статистическая значимость различий между ВПЧ-негативным и ВПЧ-ассоциированным МРРШМ при  $p=0,0188$  по критерию Фишера и при  $p=0,0175$  (Chi-square).



У вирус-негативных больных МРРШМ чаще наблюдается местное рецидивирование заболевания (34%). У 6,9% вирус-позитивных больных МРРШМ, ассоциированных с ВПЧ 18, наблюдается не свойственная для РШМ локализация метастазов – канцероматоз брюшной полости. У 3 из 27 вирус-ассоциированных пациентов с прогрессированием заболевания было выявлено, что на момент установления рецидива результаты ВПЧ-тестирования были отрицательными, остальные 24 пациентки были вирус-позитивными (табл. 45).

Таблица 45

**Особенности ВПЧ-инфицирования у больных МРРШМ  
при прогрессировании заболевания**

Вирусная нагрузка	Типы ВПЧ (n=24)		
	ВПЧ 16	ВПЧ 18	Другие типы ВПЧ (33, 51, 52)
<31 г/10 <sup>5</sup> клеток	2(8,3%)	-	-
3–51 г/10 <sup>5</sup> клеток	-	-	1(4,2%)
>51 г/10 <sup>5</sup> клеток	21(87,5%)	5(20,8%)*	1(4,2%)**

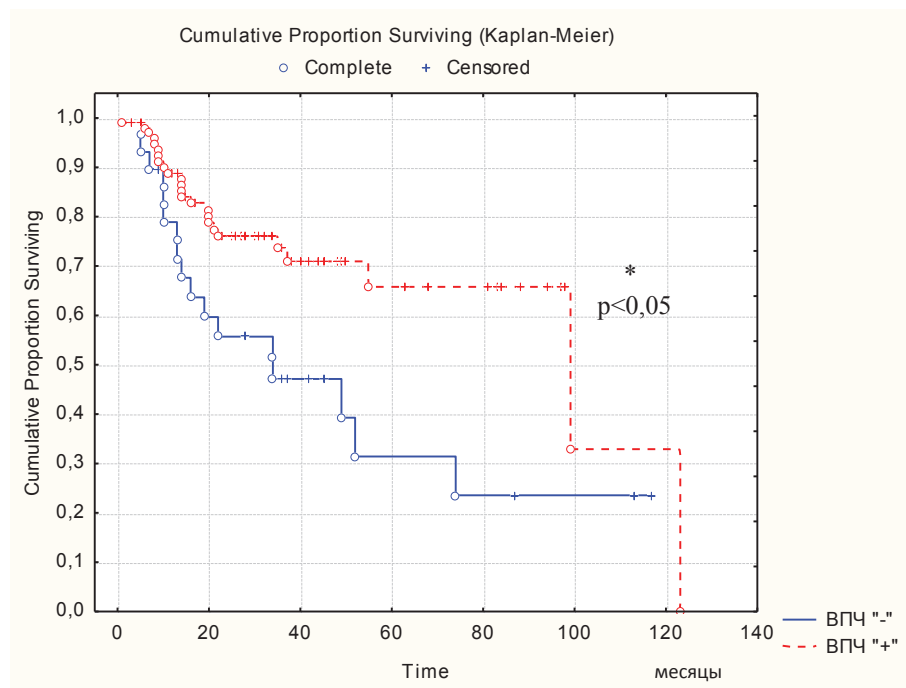
**Примечание:** \* – статистически значимые отличия между ВПЧ 16 и ВПЧ 18 при  $p=0,0000$  по Фишеру; \*\* – статистически значимые отличия между ВПЧ 16 и ВПЧ другими типами при  $p=0,0000$ .

Таким образом, было выявлено, что прогрессирование заболевания наблюдается у 58,6% больных вирус-негативным МРРШМ и у 25,9% вирус-ассоциированных пациенток. Прогрессирование вирус-ассоциированного МРРШМ сопровождается повышенной вирусной нагрузкой и ассоциацией с ВПЧ 16,0% в 87,5% случаев. Агрессивный ВПЧ 18 типа, сопровождающийся высокой вирусной нагрузкой, наблюдается при прогрессировании заболевания у 20,8% больных МРРШМ.

В исследовании проведен анализ общей выживаемости больных МРРШМ в зависимости от ВПЧ-статуса пациенток. Было выявлено достоверное увеличение общей выживаемости среди вирус-ассоциированных больных МРРШМ (рис. 35).

Анализ общей выживаемости больных МРРШМ в зависимости от ВПЧ-статуса пациенток выявил достоверное увеличение 5-летней общей выживаемости вирус-ассоциированных больных МРРШМ по сравнению с вирус-негативными пациентками МРРШМ: 66% и 32% соответственно. Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии сведений, касающихся особенностей метастазирования МРРШМ в зависимости от наличия инфекции ВПЧ ВКР. В литерату-

ре имеются данные, касающиеся корреляции ВПЧ ВКР с выживаемостью больных. Эти научные работы посвящены плоскоклеточным опухолям головы и шеи, а также ануса. Авторы сообщают, что у ВПЧ-инфицированных пациентов прогноз более благоприятный и показатели общей и безрецидивной выживаемости выше по сравнению с вирус-негативными больными [243, 300, 306]. Таким образом, проведенное исследование позволяет рассматривать наличие ВПЧ-инфекции у больных МРРШМ как возможный прогностический критерий течения заболевания, а нарастание вирусной нагрузки после завершения лечения может предполагать возможность прогрессирования МРРШМ.



**Рис. 35.** Общая выживаемость больных вирус-ассоциированным и вирус-негативным МРРШМ

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$  (Gehan's Wilcoxon Test  $p = 0,02978$ , Cox's F-Test  $p = 0,00546$ , Log-Rank Test  $p = 0,02501$ , Cox-Mantel Test  $p = 0,02243$ ).

### 3.3. Математическая модель прогноза течения заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки

Изучение клинико-морфологических особенностей и выявление факторов прогноза лечения больных МРРШМ являются важной практической задачей, позволяющей оптимизировать тактику лечения и предсказать исход заболевания у больных МРРШМ. На основании выбранной оптимальной совокупности анамнестических (возраст, наличие нелеченой эрозии шейки матки), клинических (наличие болевого синдрома, контактных кровянистых выделений, размер шейки матки, объективный ответ после завершения лечения, форма роста опухоли шейки матки), вирусологических (инфицирование ВПЧ ВКР) признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$  была разработана математическая модель с целью оценки прогноза заболевания у больных МРРШМ. При построении математической модели был применен метод мультиномиальной логистической регрессии. На основании выбранной оптимальной совокупности признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$  была определена регрессионная функция (F) для расчета прогноза заболевания у больных МРРШМ после проведенного противоопухолевого лечения.

В регрессионную функцию вошли следующие информативные показатели: возраст больных, наличие эрозии шейки матки и её лечение (или его отсутствие), наличие контактных кровянистых выделений, наличие болевого синдрома, первичный размер шейки матки более 4 см, эндофитная форма роста опухоли шейки матки, наличие объективного ответа после лечения, инфицирование ВПЧ ВКР. Уровень значимости модели логистической регрессии был значимым при показателях хи-квадрат=32,446 и  $p=0,00017$ . Значение регрессионной функции имело вид:

$$F(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9) = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 + a_6 X_6 + a_7 X_7 + a_8 X_8 + a_9 X_9,$$

где  $a_0=2,69$  (константа);  $a_1=0,09$ ;  $a_2=-0,4$ ;  $a_3=0,37$ ;  $a_4=0,06$ ;  $a_5=0,19$ ;  $a_6=0,69$ ;  $a_7=1,5$ ;  $a_8=-4,05$ ;  $a_9=-1,8$ .

X – информативные показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ ;  $X_1$  – репродуктивный возраст (1 – репродуктивный период, 0 – менопауза);  $X_2$  – наличие эрозии шейки матки (1 – эрозия шейки матки была в анамнезе, 0 – эрозии шейки матки не было в анамнезе);

$X_3$  – лечение эрозии шейки матки (1 – лечение проводилось, 0 – лечение не проводилось);  $X_4$  – болевой синдром (1 – наличие болевого синдрома, 0 – отсутствие болевого синдрома);  $X_5$  – контактные кровянистые выделения (1 – контактные кровянистые выделения беспокоили, 0 – контактные кровянистые выделения отсутствовали);  $X_6$  – размер шейки матки (1 – размер шейки матки более 4 см в диаметре, 0 – размер шейки матки менее 4 см в диаметре);  $X_7$  – форма роста опухоли шейки матки (1 – эндофитная форма роста, 0 – смешанная или экзофитная формы роста);  $X_8$  – объективный ответ после лечения (1 – был объективный ответ, 0 – не было объективного ответа);  $X_9$  – инфицирование ВПЧ ВКР (1 – инфицирование ВПЧ ВКР есть, 0 – инфицирования ВПЧ ВКР нет).

На обучающей выборке в 90 человек была сформирована матрица классификации, характеризующая абсолютные величины и относительные частоты правильных прогнозов положительных и отрицательных эффектов по модели (табл. 46).

Таблица 46

**Матрица классификации, сформированная на обучающей выборке**

Observed	Classification of Cases (Rab1–3.sta) Oddsratio: 8,8462 Perc. correct: 75,56%		
	Pred.	Pred.	Percent
Жива	45	9	83,33334
Умерла (ОЗ)	13	23	63,88889

Используя значение регрессионной функции и основание натурального логарифма (e), была разработана математическая модель в виде формулы для оценки прогноза течения заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки. Общий вид математической модели:

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где  $P$  – вероятность эффективности планируемого лечения;  $F$  – логистическая регрессионная функция.

При значении  $p \geq 0,5$  предполагается благоприятный прогноз после проведенного лечения; при  $p \leq 0,5$  – прогноз неблагоприятный. Критерием благоприятного исхода служила общая 5-летняя выживаемость.

Проверка модели проводилась на больных местно-распространенным раком шейки матки, данные которых не включались в построение модели. Точка разделения  $p=0,5$ .

Оценка качества разработанной математической модели проводилась на основе таких показателей, как специфичность, чувствительность и диагностическая точность (%).

Чувствительность рассчитывалась по формуле:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно-положительные результаты}}{\text{Истинно-положительные результаты} + \text{Ложно-отрицательные результаты}} \times 100\%$$

Специфичность рассчитывалась по формуле:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно-отрицательные результаты}}{\text{Истинно-отрицательные результаты} + \text{Ложно-положительные результаты}} \times 100\%$$

Диагностическая точность (безошибочность) – относительная частота принятия безошибочных решений, как по отношению к истинно больным, так и истинно здоровым.

Чувствительность модели для прогноза течения МРРШМ после проведенного противоопухолевого лечения составила 76%. Специфичность – 72%. Диагностическая точность – 75%.

**Клинический пример 4.** Больная П., 43 года. Поступила в ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН с диагнозом: РШМ 2Б стадии (T2bNxM0), маточно-параметральный вариант, эндофитная форма роста. Морфологический вариант: плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки без ороговения. При поступлении жалоб не предъявляла. При профилактическом осмотре у больной при цитологическом исследовании были выявлены атипичные клетки, после чего больную направили на дообследование и лечение в НИИ онкологии. В анамнезе эрозия шейки матки, лечение проводилось в объеме диатермоэлектрокоагуляции. При осмотре в зеркалах: шейка матки гиперемирована, имеются папиллярные разрастания по передней губе и кератинизированные кисты. Размер шейки матки 3 см в диаметре. Матка сред-

них размеров, плотная, ограниченно подвижная, безболезненная. Передний свод укорочен, боковые своды инфильтрированы. Выделения бели.

При УЗИ малого таза опухоль шейки матки в виде узлового образования 27х15 мм. ВПЧ-тестирование выявило инфицирование ВПЧ 16. В условиях стационара больной проведено химиолучевое лечение: 2 курса химиотерапии по схеме «гемзар+цисплатин», курс сочетанной лучевой терапии: ДГТ на область параметриев в СОД 46 Гр, внутрисполостная  $\gamma$ -терапия в СОД 50 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. Лучевые реакции в виде лучевого цистита, эпителиита, лейкопении легкой степени.

Эффект лечения расценен как полная регрессия. Полученные показатели данной больной были подставлены в разработанную формулу:

$$P \left[ \frac{1}{X_1, X_2, \dots, X_p} \right] = \frac{1}{1 + e^{-F}},$$

где  $F = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_p X_p$ ;  $a_0 = 2,69$  (константа);  $a_1 = 0,09$ ;  $a_2 = -0,4$ ;  $a_3 = 0,37$ ;  $a_4 = 0,06$ ;  $a_5 = 0,19$ ;  $a_6 = 0,69$ ;  $a_7 = 1,5$ ;  $a_8 = -4,05$ ;  $a_9 = -1,8$ .

$X_1 = 1$  (репродуктивный возраст);  $X_2 = 1$  (наличие эрозии шейки матки в анамнезе);  $X_3 = 1$  (проводилось лечение эрозии шейки матки);  $X_4 = 0$  (болевого синдром отсутствовал);  $X_5 = 0$  (контактные кровянистые выделения отсутствовали);  $X_6 = 0$  (первичный размер шейки матки не превышал 4 см в диаметре);  $X_7 = 0$  (экзофитная форма роста);  $X_8 = 1$  (после лечения была достигнута полная регрессия опухоли);  $X_9 = 1$  (инфицирование ВПЧ 16).

Значение информативных показателей подставляем в формулу и рассчитываем значение  $F$ .

$$F = 2,69 + 0,09 * 1 - 0,4 * 1 + 0,37 * 1 + 0,06 * 0 + 0,19 * 0 + 0,69 * 0 + 1,5 * 0 - 4,05 * 1 - 1,8 * 1 = -3,1$$

С учетом  $F$  рассчитываем показатель по формуле:

$$P \left[ \frac{1}{X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9} \right] = \frac{1}{1 + e^{-3,1}} = 0,956$$

Учитывая, что  $p \geq 0,5$  – прогноз заболевания благоприятный. В настоящее время больная жива в течение 79 месяцев после проведенного лечения без признаков прогрессирования заболевания.

Наше исследование позволило объективизировать оценку риска прогрессирования заболевания у больных МРРШМ после проведенного противоопухолевого лечения. Анализ факторов, вошедших в уравнение регрессионной функции, показал, что клинкоморфологические факторы, инфицирование ВПЧ ВКР одинаковы значимы для всех больных МРРШМ независимо от метода используемого лечения. Применение математической модели позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать тактику лечения этих пациенток.

Таким образом, высокий удельный вес местно-распространенных форм РШМ, выраженная тенденция роста заболеваемости МРРШМ среди женщин репродуктивного возраста (до 40%), неудовлетворительные отдаленные результаты лечения и отсутствие единого взгляда на выбор оптимальной схемы терапии МРРШМ определяют необходимость разработки новых способов комбинированного лечения МРРШМ, повышающих эффективность и улучшающих качество жизни пациенток. Поскольку патогенез рака шейки матки – многоступенчатый процесс, включающий различные патоморфологические изменения, то актуальность поисков дополнительных прогностических факторов и маркеров эффективности лечения несомненна.

Проведенное комплексное исследование, включающее клинкоморфологические и некоторые патогенетические аспекты, в том числе вирусологические и иммуногистохимические, позволило обосновать, разработать и клинически апробировать новую программу комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки с использованием неoadъювантной химиотерапии, которая улучшает не только непосредственные результаты лечения, повышая резектабельность опухоли, но и отдаленные результаты при сохранении удовлетворительного качества жизни у этих больных, а также выделить объективные прогностические критерии для мониторинга этих пациенток и разработать математическую модель прогноза течения местно-распространенного рака шейки матки.

### **3.4. Математическая модель прогноза эффективности сочетанной лучевой терапии у пожилых больных местно-распространенным раком шейки матки**

По данным литературы, реальным фактором, который способствует улучшению результатов лечения неоперабельных больных

РШМ, является изучение влияния на прогноз заболевания различных показателей, характеризующих особенности организма и развившейся в нем опухоли [96]. Однако из-за большой вариабельности учитываемых в отдельных исследованиях признаков и неоднородности клинического материала, а также различной роли отдельных факторов в зависимости от используемых методик лечения вопрос о создании единой классификации прогностических критериев и анализа их совокупной значимости для формирования индивидуального прогноза заболевания затруднен.

Изучение особенностей клинического течения и выявление факторов прогноза лечения больных раком шейки матки пожилого и старческого возрастов является актуальной практической задачей, позволяющей оптимизировать дальнейшую тактику лечения этой категории больных.

Учитывая неоднозначность литературных данных об исходах лечения местно-распространенного рака шейки матки у больных старших возрастных периодов, нами была разработана математическая модель прогноза эффективности сочетанной лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возрастов. Под благоприятным прогнозом подразумевалась двухлетняя безрецидивная выживаемость. При разработке математической модели прогноза были включены признаки, обладающие наибольшей диагностической информативностью: анамнестические, клинические, морфологические.

Всего было проанализировано 25 признаков у 139 обследованных больных. На основании выбранной оптимальной совокупности признаков, обладающих наибольшей диагностической информативностью, была разработана формула для прогноза эффективности сочетанной лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возрастов.

В результате проведенной пошаговой логистической регрессии была определена регрессионная функция, в которую вошли информативные показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ : жалобы – болевой синдром и кровотечение, лабораторные данные – общий анализ крови (уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов), лучевые реакции – эпителииты и кольпиты.



На следующем этапе было определено значение регрессионной функции (F) по формуле:

$$F(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5,$$

где:  $a_0$  – константа=7,032;  $a_1=-1,889$ ;  $a_2=-2,529$ ;  $a_3=-0,041$ ;  $a_4=-0,091$ ;  $a_5=1,608$ , X – информативные показатели с уровнем значимости  $p < 0,05$ :  $X_1$  – боли при поступлении (1 – наличие болей, 0 – отсутствие болей);  $X_2$  – кровотечение из половых путей при поступлении (1 – есть кровотечение, 0 – нет);  $X_3$  – уровень гемоглобина крови при поступлении;  $X_4$  – скорость оседания эритроцитов при поступлении;  $X_5$  – ранние лучевые реакции в виде эпителиита и кольпита (1 – есть, 0 – нет).

Затем, используя значение регрессионной функции и основание натурального логарифма (exp), была разработана математическая модель в виде формулы для оценки факторов прогноза эффективности проведения сочетанной лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возрастов.

Общий вид модели представлен в виде формулы:

$$P = \exp F [1 + \exp F]^{-1},$$

где P – вероятность эффективности планируемого лечения, F – регрессионная функция. При значении  $p \geq 0,5$  проведение лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки будет эффективным; при  $p \leq 0,5$  – прогноз неблагоприятный.

Проверка модели проводилась на группе больных пожилого и старческого возраста местно-распространенным раком шейки матки, данные которых не включались в построение модели ( $n=37$ ). Точка разделения  $P=0,5$ . Средний возраст пациенток, вошедших в проверочную группу, составил  $66 \pm 0,5$  года. Зная значения выделенных факторов, можно прогнозировать эффективность лечения для вновь поступившей больной по формуле:

$$P(1/X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) = \frac{1}{1 + e^{-(7,03 - 1,89X_1 - 2,53X_2 + 0,04X_3 - 0,09X_4 + 1,61X_5)}}$$

При проверке модели было получено 13 истинно-положительных результатов, 4 – ложноположительных, 17 – истинно-отрицательных и 3 – ложноотрицательных результатов.

Приводим клинические примеры применения модели для прогноза эффективности сочетанной лучевой терапии у больных местно-

распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возрастов.

**Пример 1.** Больная В., 69 лет. Поступила в радиологическое отделение ГУЗ ОКОД с диагнозом: местно-распространенный рак шейки матки III В стадии, параметрально-вагинальный вариант, экзофитная форма. Гистологический тип опухоли: плоскоклеточный неороговевающий рак. При поступлении жалоб не предъявляла. Уровень гемоглобина крови при поступлении – 134 г/л, скорость оседания эритроцитов – 9 мм/ч, количество лейкоцитов крови –  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Больной проведена сочетанная лучевая терапия классическим фракционированием: РОД 2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 44 Гр на точки «А» и «В». Внутриполостная лучевая терапия: РОД 5 Гр, СОД 35 Гр на точку «А». СОД от двух методов лечения составила в точке «А» 79 Гр, в точке «В» – 54,5 Гр. Ранних лучевых реакций не отмечалось.

По формуле:

$$P(1/X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) = \frac{1}{1 + e^{-F}}$$

где  $F = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_p X_p$ ;  $a_0$  – константа=7,032;  
 $a_1=-1,889$ ;  $a_2=-2,529$ ;  $a_3=-0,041$ ;  $a_4=-0,091$ ;  $a_5=1,608$ ,  $X$  – информативные показатели с уровнем значимости  $p<0,05$ :  $X_1=0$  (боли при поступлении);  $X_2=0$  (кровотечение при поступлении);  $X_3=134$  (гемоглобин при поступлении);  $X_4=5$  (скорость оседания эритроцитов при поступлении);  $X_5=0$  (ранние лучевые осложнения – эпителиит).

На основании значения  $p=0,6$  был определен благоприятный прогноз. При динамическом наблюдении за больной в течение 12 лет данных за прогрессирование нет.

**Пример 2.** Больная И., 70 лет. Поступила в радиологическое отделение ГУЗ ОКОД с диагнозом: местно-распространенный рак шейки матки III В стадии, параметрально-маточно-вагинальный вариант, смешанная форма. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести. Гистологический тип опухоли: аденокарцинома. При поступлении основной жалобой были обильные кровянистые выделения из половых путей, лабораторные показатели: гемоглобин 83 г/л, СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты крови  $6,5 \times 10^9/\text{л}$ . Больной проведена сочетанная лучевая терапия: дистанционная лучевая терапия в РОД 2 Гр, СОД

30 Гр на точки «А» и «В», на втором этапе: присоединение внутриволостной лучевой терапии в РОД 5 Гр, СОД 40 Гр в точке «А», СОД в точке «В» – 12 Гр, которая чередовалась с дистанционной лучевой терапией, РОД 2 Гр на точку «В», СОД 12 Гр. Суммарная очаговая доза от двух методов лечения в точке «А» составила 75 Гр, в точке «В» – 54 Гр.

Полученные показатели были использованы в разработанной формуле:

$$P(1/X_1, X_2, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + e^{-F}}, \text{ где}$$

$$F = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_p X_p$$

:  $a_0$  – константа=7,032;  $a_1=-1,889$ ;  $a_2=-2,529$ ;  $a_3=-0,041$ ;  $a_4=-0,091$ ;  $a_5=1,608$ ,  $X$  – информативные показатели с уровнем значимости  $p<0,05$ :  $X_1=0$  (боли при поступлении);  $X_2=1$  (кровотечение при поступлении);  $X_3=83$  (гемоглобин при поступлении);  $X_4=30$  (скорость оседания эритроцитов при поступлении);  $X_5=0$  (ранние лучевые реакции – эпителиит).

На основании значения  $p=0,16$  было сделано заключение о неблагоприятном прогнозе. В течение первых трех месяцев после окончания противоопухолевого лечения у больной наблюдалось прогрессирование процесса, явившееся причиной смерти.

Таким образом, разработанная математическая модель прогноза эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки включает как параметры, характеризующие состояние больной, так и особенности проведения лучевой терапии, и позволяет со специфичностью 80,9% и чувствительностью 81,3% оценить эффективность планируемого лечения.

## Глава 4

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Использование современных методов комбинированного лечения у больных МРРШМ позволяет достичь таких удовлетворительных онкологических результатов, как увеличение безрецидивной и общей выживаемости, увеличение медианы до прогрессирования, снижение риска развития отдаленных метастазов. Если заболеваемость, смертность, количество осложнений являются объективными показателями здоровья и результатов лечения, то субъективным показателем восприятия пациентом степени собственного благополучия является качество жизни [26, 172, 187].

В 1999 г. на конференции Национального Института рака США (NCI) и Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) было определено, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный опухолевый ответ [128, 179, 214]. С начала 90-х годов количество публикаций, посвященных исследованию качества жизни, увеличивается на 30–40% ежегодно. К настоящему времени насчитывается более 100 тысяч публикаций по оценке качества жизни в различных областях медицины [18, 56, 356, 359]. Большая часть публикаций относится к онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям [89, 159, 197, 294].

Анализ материалов отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время вопросы качества жизни у онкогинекологических больных после радикального лечения, в частности больных злокачественными опухолями шейки и тела матки, остаются практически неисследованными [161]. Имеются единичные публикации о снижении уровня качества жизни после проведенного противоопухолевого лечения рака тела и шейки матки [203, 209,

301]. В связи с увеличением сроков выживания становится актуальным не только количество лет, прожитых пациенткой, но и то, как она их прожила [160, 247, 275, 304]. Факторами, влияющими на качество жизни онкогинекологических больных, являются как сам онкологический процесс (стадия, симптоматика, осложнения), так и осложнения проводимого лечения (операция, осложнения химиотерапии и лучевой терапии) [301, 370].

В одном из немногочисленных российских исследований в сравнительном аспекте рассматривается уровень качества жизни у больных раком шейки, получивших хирургическое, комбинированное лечение и только лучевое лечение. Выявлено, что исходный уровень качества жизни был выше в группе хирургического лечения, худший – в группе лучевой терапии (72,4 и 70,7 балла, соответственно), что связано с худшими показателями «физического благополучия» (18,3 и 16,0 балла, соответственно). Через 3 месяца после завершения специфического лечения уровень качества жизни в группах хирургического и комбинированного лечения не только достигал исходных цифр, но и превышал их с дальнейшей тенденцией к увеличению (к 18-му месяцу – 88 баллов), тогда как в группе лучевого лечения показатели достигли исходного уровня только к 6-му месяцу (к 18-му месяцу – 76 баллов), что, вероятно, связано с развившимися осложнениями после лучевого лечения. Чаще встречались мочеполовые дисфункции, особенно выраженные в группе больных с лучевой терапией, что вынудило 55% больных через 3–5 лет отказаться от сексуальной жизни [153].

Психические компоненты субъективного качества жизни женщин с постовариоэктомическим синдромом после различных объемов противоопухолевого лечения исследованы в научной работе Л.В. Покуль (2010). Исследованы особенности субъективного качества жизни у больных раком шейки и тела матки, получивших хирургическое лечение (1-я группа), комбинированное (2-я группа) и сочетанную лучевую терапию (3-я группа). Группу сравнения составили больные с доброкачественными опухолями гениталий после хирургического лечения в объеме тотальной гистеровариоэктомии. Было установлено, что больные в состоянии постовариоэктомии подвержены субдепрессии и депрессии (61,9%). Их социальная адаптация достигается преимущественно за счет повышенной личностной лабильности (43,4%). Было установлено, что состоянием высокой личностной тревожности

наиболее подвержены пациентки 2-й группы (комбинированное лечение): 77,1% ( $p \leq 0,001$ ). Наименее выражены показатели личностной тревожности были в группе больных, получивших только лучевое лечение (42,7%). В этой же группе выявлен наименьший удельный вес больных, испытывающих состояние истинной депрессии: уровень «без депрессии» диагностирован у 26,5% опрошенных пациенток. В этой же группе пациенток отмечена наибольшая устойчивость социального поведения [138].

Выводы об отдаленной эффективности лучевого, хирургического и комбинированного лечения чаще всего основываются на анализе количества осложнений и уровня смертности. Однако эти объективные критерии оценки здоровья и результатов лечения не всегда дают возможность всесторонне оценить субъективное состояние здоровья человека, которое часто является более полным и точным, чем объективная врачебная оценка. Именно субъективные показатели отражают восприятие пациентом степени собственного благополучия – качества жизни [215]. Рациональное лечение, устраняющее симптомы заболевания и повышающее функциональные возможности организма пациента, наиболее часто повышает качество жизни. Вместе с тем лечение может оказаться и неблагоприятным, снижающим качество жизни, фактором [121].

В оценке качества жизни у больных раком тела и шейки матки I–II стадий в рамках исследования, проведенного Е.А. Ульрих, наблюдается отрицательная динамика показателей качества жизни во всех сферах, за исключением эмоциональной, что связано с появляющейся надеждой на выздоровление. После радикального хирургического и комбинированного методов лечения больные раком шейки матки восстанавливаются к 3-му месяцу, после сочетанной лучевой терапии – только к 6-му месяцу, что обусловлено осложнениями проведенного лечения. Факторами, влияющими на снижение уровня качества жизни, являются ипохондрический тип личности, возраст, анемия, выраженность сопутствующей патологии (ожирение II–III степени, сахарный диабет с/без сочетания с сердечно-сосудистыми заболеваниями) [159]. Данные зарубежной литературы демонстрируют аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что у больных раком шейки матки после проведенного лечения отмечается достоверное снижение показателей эмоционального, социального функционирования и общего уровня здоровья [184, 416].

Основными составляющими качества жизни для любого онкологического больного являются физическая/функциональная шкалы (активность, общее состояние, аппетит, сон, выносливость/утомляемость, симптомы основного заболевания, осложнения проведенной терапии). Для женщин со злокачественными новообразованиями приоритетными составляющими становятся демографическая (возраст, детородная функция), социальная (трудовые, семейные взаимоотношения, сексуальность), психологическая/когнитивная (тревога, депрессия, оптимизм) шкалы [247]. Онкологические больные теряют не только здоровье как таковое. Утрата психологически значимого органа (молочной железы, матки и др.) в процессе оперативного вмешательства сама по себе является тяжелой травмой [40].

Одним из неблагоприятных факторов, усложняющих процесс терапии и негативно влияющих на проявления и исход опухолевого процесса, являются нервно-психических расстройств, возникающих у онкологических больных на этапах специального лечения. В изученной литературе у онкологических больных на этапах специального противоопухолевого лечения выделяют 3 синдрома: тревожно-депрессивный (47,5%), депрессивный (24,5%), субдепрессивный (28%). На этапах паллиативного лечения, помимо депрессивного (35,3%) и тревожно-депрессивного (16,7%) синдромов, встречаются депрессивно-ипохондрический (31,4%), дисфорический (9,8%) и апатический (6,8%) [87].

В формировании нервно-психических расстройств принимают участие несколько групп факторов: соматическое состояние больного на момент возникновения онкозаболевания и его изменения в этой связи; чрезвычайное по силе и продолжительности действия психотравмирующее влияние возникшего онкологического заболевания на личность больного [148].

Данные литературы указывают на выраженные изменения в психоэмоциональной сфере женщин, страдающих онкологическим заболеванием. Так, больше половины пациенток (70%) испытывают чувство одиночества. Онкологическое заболевание для пациенток ассоциируется как крушение жизненных планов – 34%, смерть – 30%, боль – 31%, упорное лечение – 38%. После радикального лечения рака гениталий и молочных желез 42% респондентов отмечают повышенную раздражительность, чувство гнева, 46,5% – плаксивость и обидчивость, в 15,5% отмечается апатия и безразличие ко всему.



Только 30% больных стараются не думать о болезни [10]. В результате исследования, сравнивающего параметры качества жизни у пациенток с онкологической патологией и пациенток с диагнозом миома матки, выявлено, что онкологическая патология резко деформирует психоэмоциональное состояние женщин. При доброкачественной патологии страдает преимущественно социальная сфера личности, при злокачественном процессе – физические составляющие качества жизни – здоровье и материальное положение [2]. E.L. McGarvey et al. (2001) акцентируют внимание на психоэмоциональном состоянии пациенток с онкопатологией, когда лечебное воздействие связано с изменениями внешнего вида, и рекомендуют в обязательном порядке проводить персонифицированные психотерапевтические сеансы, направленные на самопринятие и преодоление дистресса [320]. Исследования указывают на то, что проблемы онкологических больных связаны в большей степени не с соматикой, а с социальным статусом, что свидетельствует об их гиперсоциализированности и необходимости социально-психологической реабилитации [130]. Физические и психоэмоциональные расстройства онкологических больных, обусловленные фактом тяжелого заболевания и современными методами радикального лечения злокачественных новообразований, требуют более широкого подхода к решению возникающих при этом проблем.

Установлено, что более 90% онкогинекологических больных репродуктивного возраста страдают симптомами выпадения функции яичников после перенесенного лечения. Помимо психоэмоционального состояния, объема противоопухолевого лечения, побочных реакций и осложнений после перенесенного лечения фактором, оказывающим существенное влияние на качество жизни больной, является тяжесть климактерического синдрома [180, 194].

При исследовании особенностей течения постовариоэктомического синдрома у больных раком шейки и тела матки репродуктивного возраста после проведения противоопухолевого лечения отмечается снижение показателей качества жизни – таких как общий уровень здоровья, уровень физического, эмоционального и социального функционирования по сравнению с пациентками перименопаузального возраста, у которых не наблюдалось существенной динамики данных показателей, что связано с развитием у молодых пациенток индуцированной менопаузы после завершения противоопухо-

левого лечения с выраженными ранними проявлениями нейровегетативных и тревожно-депрессивных расстройств [90].

Искусственная (индуцированная) менопауза развивается не только при хирургическом этапе комбинированного лечения по поводу гинекологического рака, но и при проведении лучевой и химиотерапии. Лучевая терапия на область малого таза в дозе 15–20 Гр у женщин репродуктивного возраста вызывает развитие ятрогенной индуцированной менопаузы, причем выраженность менопаузальных симптомов соответствует таковой при хирургической менопаузе [223]. Ионизирующее излучение вызывает гибель примордиальных фолликулов. Чем более интенсивно излучение, тем больше доля погибших ооцитов. Чем старше возраст, тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах – преждевременная менопауза через несколько лет. Действие лучевой терапии (ЛТ) на овulatoryную и гормонопродуцирующую функции яичников наступает при уже минимальных дозах. Облучение пахово-подвздошных областей у женщин вызывает аменорею почти в 100% случаев. Облучение парааортальных и паховых ЛУ также вызывает нарушение менструального цикла, но значительно реже. Влияние лучевой терапии на фолликулярный аппарат является дозозависимым [178]. В большинстве случаев при лечении онкологических заболеваний показано применение комбинации химиопрепаратов, что диктуется повышением эффективности воздействия, а также снижением резистентности к химиопрепаратам в последующем. Вместе с этим токсичность комбинированного лечения также возрастает [3, 43].

Таким образом, лечение онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста зачастую может приводить либо к стерилизации, либо к снижению овариального резерва и преждевременной менопаузе в будущем. Исход во многом зависит от возраста пациентки и её овариального резерва до начала лечения, типа проведенной терапии, выбранных схем лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли [263, 324]. Сохранение менструальной функции после химиотерапии еще не означает, что яичники остались интактными, так как частичная потеря резерва примордиальных фолликулов может привести к ранней менопаузе как результат отсроченной реакции на лечение [323]. Восстановление нормального менструального цикла после ПХТ происходит у 70%

женщин моложе 20 лет и у 20% женщин старше 30 лет [178]. Больные гинекологическим раком репродуктивного возраста после радикального лечения в большинстве случаев стремятся сохранить прежний образ жизни, социальный статус, а также трудовую активность [187].

Показано, что наиболее существенные изменения происходят в трудовой сфере. Так, в силу возраста 50,8% исследуемых больных прекратили свою трудовую деятельность до начала заболевания, 21,3% перешли на более легкую работу или работают на прежнем месте, 19,3% уволились по инвалидности, еще 3,7% не смогли работать на прежнем месте [130].

Публикаций, касающихся качества жизни у больных МРРШМ, в мировой литературе не так много. В России оценка качества жизни преимущественно сводится к онкогинекологическим больным в целом. Поэтому изучение качества жизни у пациенток с МРРШМ как до, так и после перенесенного тяжелого лечения представляет интерес для подбора адекватных реабилитационных мероприятий. Dzenita L., Goran Marosevic (2009) исследовали в сравнительном аспекте качество жизни у пациенток с МРРШМ до и после ХЛЛ. Больные получали курс СЛТ по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>. Повторное исследование КЖ проводилось через 12 месяцев после завершения лечения. В исследование включались женщины с МРРШМ и сохраненной когнитивной функцией. Было выявлено, что показатели КЖ были лучше после проведенного ХЛЛ. Так, общий статус здоровья составил 33 против 66 баллов. Статистически значимыми были различия и по функциональным шкалам: эмоциональное функционирование – 42 против 92, ролевое – 34 против 84, наиболее высокие показатели по социальному функционированию – 84 против 100. После ХЛЛ у больных снизились показатели симптоматических шкал: боль – с 33 до 16, усталость – с 44 до 13. Сексуальные отношения из 19 пациенток 9 не имели ни до, ни после лечения [239].

При сравнительной оценке качества жизни у больных с ранними стадиями РШМ и местно-распространенным раком шейки матки литературные данные свидетельствуют о более низких показателях качества жизни по всем шкалам у больных с распространенными формами заболевания, более высоком уровне тревожности (8,6% против 27,6% у больных МРРШМ) [235].

Ф.Н. Vaz и др. (2010) сообщают об отсутствии значимой разницы в показателях КЖ у больных МРРШМ, получавших ХЛЛ, и пациенток, получавших лечение по поводу РМЖ. Оценивались как общий статус здоровья, так и функциональные шкалы. Выявлено, что общий статус здоровья у больных МРРШМ несколько ниже, чем у больных с РМЖ (77,98 против 79,65), что не достоверно. По показателям функциональных шкал разницы не отмечалось [411].

D.M. Chase и др. (2012) изучали взаимосвязь между общей, безрецидивной выживаемостью и качеством жизни у 991 больной МРРШМ. Оценивались физическая, эмоциональная, социальная шкалы. Было выявлено, что физическое состояние пациенток напрямую коррелирует с показателями общей выживаемости и является одним из прогностических факторов [216].

Все выше изложенное свидетельствует о том, что «раковая болезнь» есть результат биопсихосоциального конфликта в организме, поэтому необходимо рассматривать комплекс биологических, психологических и социальных причин, лежащих в её основе [2].

Таким образом, проблема качества жизни требует дальнейших глубоких исследований. Недостаточно сведений о сопоставлении КЖ и клинико-функциональных данных на догоспитальном, стационарном и постгоспитальном этапах болезни. Незначительны сведения об изменениях качества жизни на этапах полихимиотерапии, лучевой терапии на фоне развившихся осложнений. Качество жизни пациенток с местно-распространенным раком шейки матки отражено в немногочисленных публикациях, что требует дальнейшего исследования. В то же время изучение качества жизни у этих больных, как критерия эффективности противоопухолевого лечения, представляется важным аспектом в проблеме местно-распространенного рака шейки матки.

Изучение качества жизни у 107 больных местно-распространенным раком шейки матки IIб–IIIб стадий проведено в рамках Международного клинического протокола Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC). Для оценки качества жизни использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-c30 (Quality of Life Questionnaire Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer) version 3.0 и специфичный модуль для больных цервикальным раком– EORTC QLQ–CX24 (см. приложение).

Данный модуль широко используется в многоцентровых исследованиях в Европе, Канаде и ряде протоколов в США и отвечает всем критериям, разработанным для опросников, применяемых в онкологии: надежность, обоснованность, реализуемость [242].

Общий опросник EORTC QLQ-OV 30 включает 30 вопросов и состоит из пяти функциональных шкал, отражающих физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие, шкал симптоматики (слабость, тошнота, боль, бессонница), шкалы общего статуса здоровья. Специальный опросник EORTC QLQ-CX 24 отражает специфику основного заболевания – рака шейки матки. Модуль определяется как группа вопросов, оценивающих вопросы качества жизни, не охваченные основной анкетой. Группа вопросов по специальному модулю отражает симптомы болезни, локализацию опухоли, распространенность процесса, побочные эффекты и осложнения, возникающие в процессе лечения. Общий и специальный опросники заполнялись больными одновременно.

Исследование КЖ у больных МРРШМ проводилось в выбранные контрольные сроки. Первая контрольная точка – до лечения – служила ориентиром исходного состояния больных. Вторая контрольная точка – по завершении лечения. Третьей контрольной точкой, взятой с целью субъективной оценки непосредственных результатов проведенного системного лечения, являлся срок 1 месяц после окончания химиотерапии. Последующие контрольные точки – во время запланированного стандартного контрольного обследования в сроки через 6 месяцев, через 1 год и через 2 года после завершения лечения. Полученные данные о качестве жизни сопоставлялись с непосредственными и отдаленными результатами проведенного лечения.

Несмотря на то, что новообразования шейки матки относятся к опухолям визуальной локализации, до 65% пациенток поступают в специализированные стационары с местно-распространенным процессом, поэтому общее состояние больных до начала лечения зависит как от самого опухолевого процесса, его распространенности, так и от психоэмоционального состояния. Анализ объективного статуса здоровья у больных МРРШМ изучаемых групп выявил исходно низкие показатели у всех больных, которые не имели статистически значимых различий между группами (табл. 47).

Анализ общего статуса здоровья до и после лечения среди больных МРРШМ выявил, что только в I группе пациенток наблюдалось

достоверное увеличение этого показателя после завершения противоопухолевого лечения (72 балла), в то время как во II и III группах этот показатель практически не изменился. В целом среди всех больных МРРШМ уровень общего статуса здоровья после лечения вырос незначительно. Было выявлено, что у больных I группы, получивших на первом этапе НАХТ, наблюдался достоверный рост показателя объективного статуса здоровья через 6 месяцев, 12 и 24 месяца. Если исходный показатель составлял 59 баллов, то через 24 месяца объективный статус здоровья достиг 88 баллов. У больных МРРШМ II группы объективный статус оставался без изменений в течение 1 месяца. Через 6 месяцев отмечается его незначительный рост до 71 балла.

Таблица 47

**Динамика объективного статуса здоровья  
у больных МРРШМ исследуемых групп**

Группа исследования	Объективный статус здоровья (баллы)						p – достоверность различий по критерию Стьюдента
	До лечения	После лечения	Через месяц	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес.	
I группа (n=40)	59	72	68	74	80	88	p1=0,0136 p2=0,0044 p3=0,0001 p4=0,0000
II группа (n=32)	64	63	62	71	76	83	p5=0,0152 p6=0,0035
III группа (n=35)	56	55	59	67	72	83	p7=0,00067 p8=0,00002 p9=0,000002

**Примечание:** p1 – достоверность различий между показателем объективного статуса здоровья до лечения и после лечения в I группе; p2 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения в I группе; p3 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения в I группе; p4 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения в I группе; p5 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения во II группе; p6 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения во II группе; p7 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения в III группе; p8 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения в III группе; p9 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения в III группе.

Достоверное увеличение показателя объективного статуса жизни наблюдалось только через 12 (76 баллов) и 24 месяца (83 балла). Оценка объективного статуса здоровья у больных МРРШМ III груп-

пы выявила достоверный рост этого показателя через 6 и 12 месяцев, достигая максимального уровня к двум годам после завершения лечения (83 балла).

Таким образом, до начала лечения у всех больных отмечалось низкое качество жизни, этот показатель оставался стабильным после завершения лечения у больных II и III групп и только в I группе объективный статус здоровья после противоопухолевого лечения достоверно вырос до 72 баллов. При сопоставлении уровня объективного статуса здоровья в исследуемых группах выявлены достоверные отличия между I и II группами после завершения лечения ( $p=0,048948$  по критерию Стьюдента) и I и III группами сразу после окончания специфического лечения и через 1 месяц ( $p=0,000136$  и  $p=0,014386$  соответственно). В целом у больных МРРШМ I группы отмечалась более выраженная тенденция роста объективного статуса здоровья по сравнению с другими группами, что обусловлено непосредственным эффектом неoadъювантной химиотерапии при удовлетворительной её переносимости. Показано, что у всех больных МРРШМ после противоопухолевого лечения наблюдается снижение уровня ответа по всем функциональным шкалам (физического, ролевого, социального, когнитивного, эмоционального). Наилучший уровень ответа достигается через 24 месяца после завершения лечения. Максимально высокие показатели у больных МРРШМ отмечаются по шкале когнитивного функционирования, наиболее низкие показатели – по шкале социального функционирования как до, так и после лечения, что требует разработки реабилитационных программ для этих больных (табл. 48).

Среди факторов, определяющих качество жизни больных гинекологическим раком, наряду с объемом проведенного лечения, осложнениями противоопухолевой терапии, выраженностью сопутствующей патологии и психо-эмоциональных нарушений, большое значение принадлежит развитию искусственной (индуцированной) менопаузы [180, 194, 259]. Исследования показали, что алкилирующие препараты, как и радиотерапия, сопровождаются гибелью примордиальных фолликулов яичников, приводя к нарушению функции яичника. Это выражается в преждевременном истощении яичников и наступлении ранней менопаузы, влекущей за собой психоэмоциональные, нейровегетативные и эндокринные нарушения [178, 323].



Таблица 48

**Показатели эмоционального, когнитивного и социального  
функционального у больных МРРШМ изучаемых групп (баллы)**

Функциональные шкалы	I группа (n=40)	II группа (n=32)	III группа (n=35)
<b>Эмоциональное функционирование</b>			
До лечения	64	88	88
После лечения	72	87	74
Через 1 месяц	71	68	67
Через 6 месяцев	76	72	72
Через 12 месяцев	80	82	75
Через 24 месяца	91	87	83
p – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,042341 p2=0,000012	p3=0,000174 p4=0,000795	p5=0,0006 p6=0,0000 p7=0,000041 p8=0,000041
<b>Когнитивное функционирование</b>			
До лечения	81	89	85
После лечения	82	74	77
Через 1 месяц	83	73	78
Через 6 месяцев	88	77	80
Через 12 месяцев	88	85	85
Через 24 месяца	93	88	86
p – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,042247 p2=0,042247 p3=0,003511	p4=0,000008 p5=0,000012 p6=0,004469	p7=0,002593 p8=0,008436
<b>Социальное функционирование</b>			
До лечения	75	84	82
После лечения	70	58	62
Через 1 месяц	71	53	57
Через 6 месяцев	76	64	62
Через 12 месяцев	84	75	72
Через 24 месяца	88	86	78
p – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,0006424	p2=0,000000 p3=0,000000 p4=0,000051 p5=0,016775	p6=0,000001 p7=0,000000 p8=0,000006 p9=0,046741

***Примечание:** Эмоциональное функционирование: p1 – достоверность различий между показателем эмоционального функционирования до лечения и через 12 месяцев после лечения в I группе; p2 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения в I группе; p3 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения во II группе;*

*p4 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения в II группе; p5 – достоверность различий до лечения и после лечения в III группе; p6 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения в III группе; p7 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения в III группе; p8 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения в III группе. Когнитивное функционирование: p1 – достоверность различий между показателем когнитивного функционирования до лечения и через 6 месяцев после лечения в I группе; p2 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения в I группе; p3 – достоверность различий и через 24 месяца после лечения в I группе; p4 – достоверность различий до лечения и после лечения во II группе; p5 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения во II группе; p6 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения во II группе; p7 – достоверность различий до лечения и после лечения в III группе; p8 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения в III группе. Социальное функционирование: p1 – достоверность различий между показателем социального функционирования до лечения и через 24 месяца после лечения в I группе; p2 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения во II группе; p3 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения во II группе; p4 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения во II группе; p5 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения во II группе; p6 – достоверность различий до лечения и после лечения в III группе; p7 – достоверность различий до лечения и через месяц после лечения в III группе; p8 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения в III группе; p9 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев после лечения в III группе.*

Необходимо отметить, что у больных I группы исследования, несмотря на более низкие исходные уровни функциональных шкал, выраженного снижения показателей функциональных шкал не отмечается, в то время как у больных II группы показатели ролевого и физического функционирования даже спустя 2 года не достигают первоначального уровня. По-видимому, это может быть связано с относительной резистентностью половых гонад к повреждающему действию цитостатиков по сравнению с воздействием лучевой терапии [22].

Исследование качества жизни у больных МРРШМ показало, что наилучший ответ по всем шкалам наблюдается у больных I группы, несмотря на более агрессивную терапию, включающую неоадьювантную химиотерапию и сочетанное лучевое лечение по радикальной программе. По всей видимости, это связано с уменьшением клинических проявлений заболевания после 2 курсов НАХТ и высоким уровнем объективного ответа. Выявлено, что общий статус здоровья у больных МРРШМ I группы достоверно возрастал после завершения противоопухолевого лечения с 59 до 72 баллов ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных II и III групп достоверное повышение общего статуса здоровья наблюдалось лишь через год. Результаты работы согласуются с данными других авторов, сообщающих об улучшении показателей

функциональных шкал и объективного статуса здоровья после химиолучевого лечения [239].

Наряду с этим существуют результаты исследований, показывающие отсутствие статистически значимых различий по объективному статусу здоровья между больными РШМ, получившими химиолучевое лечение, и здоровыми женщинами, тогда как при оценке качества жизни по специальному модулю для рака шейки матки были выявлены статистически значимые различия между группами [411]. Кроме функциональных параметров в исследовании проанализированы симптоматические шкалы у больных МРРШМ (табл. 49).

Выявлено, что до начала лечения у больных I группы исследования наблюдался достоверно более высокий показатель по шкале «Утомление» в сравнении с двумя другими группами (43 балла и 26, 21 балл соответственно). Выявлено, что после завершения лечения в I группе наблюдалось некоторое снижение симптома «утомление», тогда как во II и III группах отмечался достоверный рост этого показателя от исходного почти в 2 раза. Через месяц наблюдения во II и III группах показатель симптома «утомление» был достоверно повышен. Снижение уровня ответа наблюдалось спустя 6 месяцев после окончания лечения. У больных I группы достоверное снижение показателя «утомление» наблюдалось через 12 месяцев. У 47 (65%) пациентов и через 2 года сохранялись жалобы на слабость и усталость, что может быть связано как с наличием самого онкологического процесса и последствиями перенесенного агрессивного лечения, так и с развитием индуцированной менопаузы у больных репродуктивного возраста.

Одним из наиболее часто встречаемых симптомов у больных МРРШМ является бессонница. Характерно, что у всех больных отмечались достаточно высокие значения по этой шкале, сохраняющиеся длительное время.

До начала лечения достоверно более высокие показатели по шкале «Бессонница» отмечались в I группе в сравнении с другими группами: 36, 21 и 15 баллов соответственно. После противоопухолевого лечения наблюдался достоверный рост показателя по этой шкале во II и III группах в 2 раза. В течение полугода уровень показателя «бессонница» во II и III группах держался на достаточно высоком уровне. Существенное снижение уровня бессонницы наблюдается в I и III группах спустя 2 года, во II группе значительной динамики не отмечается. Достоверное снижение бессонницы у больных МРРШМ

I группы отмечается только через год. В целом по всем группам уровень бессонницы оставался достоверно высоким в течение 6 месяцев после завершения лечения, что объяснялось лабильным психоэмоциональным состоянием больных.

Таблица 49

**Симптоматические шкалы «Утомление», «Бессонница»,  
«Боль» у больных МРРШМ изучаемых групп (баллы)**

Функциональная шкала	I группа (n=40)	II группа (n=32)	III группа (n=35)
<b>Утомление</b>			
До лечения	43	26	21
После лечения	39	48	47
Через 1 месяц	42	47	47
Через 6 месяцев	35	41	38
Через 12 месяцев	29	29	33
Через 24 месяца	20	20	25
р – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,022459 p2=0,000765 p3=0,033360 p4=0,000856	p5=0,000075	p6=0,000000
<b>Бессонница</b>			
До лечения	81	89	85
После лечения	82	74	77
Через 1 месяц	83	73	78
Через 6 месяцев	88	77	80
Через 12 месяцев	88	85	85
Через 24 месяца	93	88	86
р – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,047460 p2=0,003559 p3=0,00073	p4=0,000003	p5=0,000002
<b>Боль</b>			
До лечения	31	16	21
После лечения	23	21	24
Через 1 месяц	20	19	15
Через 6 месяцев	13	15	12
Через 12 месяцев	14	9	16
Через 24 месяца	13	5	8
р – уровень статистической значимости по Стьюденту	p1=0,0026202 p2=0,000394 p3=0,003130 p4=0,000438		p5=0,047918 p6=0,0041358

**Примечание:** Шкала «Утомление»: p1 – достоверность различий между I и II группами до лечения; p2 – достоверность различий между I и III группами до лечения; p3 – досто-

верность различий между показателем «утомление» до лечения и через 12 месяцев у больных I группы; р4 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца у больных I группы; р5 – достоверность различий до лечения и после лечения у больных II группы; р6 – достоверность различий до лечения и после лечения у больных III группы. Шкала «Бессонница»: р1 – достоверность различий между I и II группами до лечения; р2 – достоверность различий между I и III группами до лечения; р3 – достоверность различий между показателем «бессонница» до лечения и через 12 месяцев у больных I группы; р4 – достоверность различий до лечения и после лечения у больных II группы; р5 – достоверность различий до лечения и после лечения у больных III группы. Шкала «Боль»: р1 – достоверность различий между показателем «боль» до лечения и через месяц у больных I группы; р2 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев у больных I группы; р3 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев у больных I группы; р4 – достоверность различий до лечения и через 12 месяцев у больных I группы; р5 – достоверность различий до лечения и через 6 месяцев после лечения у больных III группы; р6 – достоверность различий до лечения и через 24 месяца после лечения у больных III группы.

Болевой синдром был выражен до начала специфического лечения у больных всех групп и был обусловлен наличием местно-распространенного процесса. При оценке симптоматической шкалы «Боль» выявлено, что исходный более высокий показатель по этой шкале наблюдался у больных МРРШМ I группы исследования, возможно связанный с тем, что эти пациентки имели больший первичный объем опухоли. После завершения лечения в I группе наблюдалось купирование болевого синдрома у больных, получивших на первом этапе НАХТ. Отмечается снижение болевого синдрома по симптоматической шкале, в то время как среди больных других групп этот показатель несколько вырос. В общей сложности у больных МРРШМ исследуемых групп отмечается достоверное снижение болевого синдрома уже через 6 месяцев до 13 баллов ( $p=0,000894$ ). Сохраняющийся болевой синдром через 6, 12, 24 месяца связан с прогрессированием заболевания. Выраженность боли у трех больных МРРШМ при прогрессировании заболевания достигала 100 баллов. У больных без признаков прогрессирования заболевания болевой синдром отсутствовал.

Жалобы пациенток на тошноту и рвоту и снижение аппетита отмечались преимущественно после завершения противоопухолевого лечения. В отдаленный период наблюдения (через 12 и 24 месяца) указанные симптомы были не выражены. У больных МРРШМ также были оценены симптоматические шкалы, свидетельствующие о нарушении функции кишечника. Среди пациенток исследуемых групп, предъявляющих жалобы на запор, существенных различий по этому показателю в контрольных точках до лечения, после завершения и через месяц среди пациенток групп исследования не выявлено.

В контрольной точке через 6 месяцев отмечается более высокий уровень ответа по шкале во II группе (21 балл), что, вероятно, связано с наличием прогрессирования заболевания у 2 больных этой группы и наличием прорастания опухоли прямой кишки, развитием признаков частичной толстокишечной непроходимости. Максимальная выраженность по шкале у этих больных составила 100 и 67 баллов. Наиболее низкий уровень данной симптоматики наблюдался в I группе исследования. В III группе через год отмечалось достоверное повышение показателя по сравнению с исходным (до 18 баллов), что, вероятно, связано с развитием поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки ( $p=0,003336$ ).

Нарушения функции кишечника в виде диареи наблюдались у больных МРРШМ всех групп исследования после завершения противоопухолевого лечения ( $p=0,000000$ ). Достоверно более высокий этот показатель был во II группе больных в сравнении с I группой (34 и 20 баллов соответственно). Вероятно, это связано с одновременным проведением сочетанной лучевой терапии и введением химиопрепарата. Проявления расстройства кишечника сохранялись у пациенток и через месяц, однако выраженность их была несколько ниже. Однако в сравнении с первоначальными симптомами эти показатели были достоверно выше во всех группах: в I группе – 11 баллов ( $p=0,036345$ ), во II группе – 18 баллов ( $p=0,000069$ ), в III группе – 10 баллов ( $p=0,000289$ ). Через полгода проявления диареи среди больных МРРШМ, получивших радикальное специфическое лечение, были незначительны.

При изучении данных анкет специфичного для больных раком шейки матки опросника EORTC QLQ-CX 24 следует выделить шкалу симптомов, определяющих жизненно-важные функции организма пациентки и сексуально-вагинальное функционирование. Шкала жизненно важных функций включает 11 вопросов, выясняющих наличие болей в животе, урологических расстройств, патологических выделений из половых путей.

В таблице 50 представлены основные симптомы этой шкалы и частота их встречаемости в изучаемых группах до начала лечения. Наиболее частым симптомом у больных МРРШМ изучаемых групп являются патологические выделения из влагалища, включающие как контактные или межменструальные кровянистые выделения, так и лимфорею. Среди больных I группы патологические выделения отме-

чались в 30%, II группы – в 24,3%, в III группе – в 20,6%. Статистических различий в группах исследования не выявлено. Вторым по частоте встречаемости симптомом являлись боли внизу живота, часто с иррадиацией в прямую кишку. У больных I группы данная жалоба встречалась в 14%, во II группе – в 9,3%, в III группе – в 12,1%. Урологические расстройства наблюдались у 6 пациенток (5,6%). Асимптомное течение чаще наблюдалось у больных МРРШМ III группы – в 5,6% случаев.

Таблица 50

**Частота встречаемости симптомов шкалы жизненно-важных функций  
в изучаемых группах (баллы)**

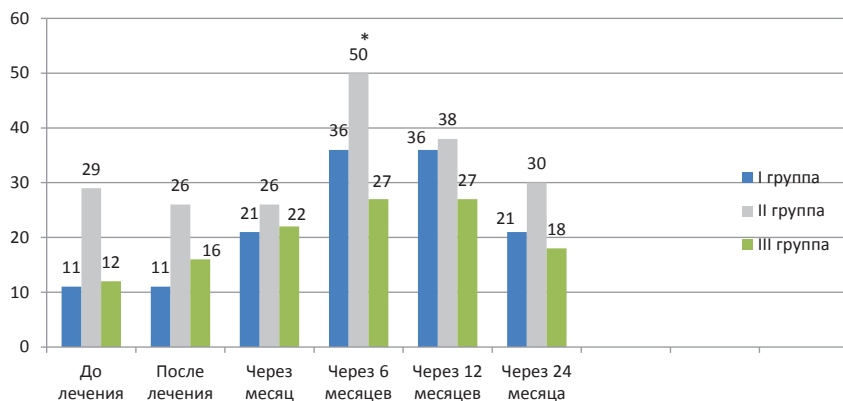
Симптом	I группа (n=40) Абс. (%)	II группа (n=32) Абс. (%)	III группа (n=35) Абс. (%)
Боли в животе	15 (14%)	10 (9,3%)	13 (12,1%)
Наличие крови в стуле	-	-	-
Частое мочеиспускание	1 (1%)	2 (1,9%)	1 (1%)
Боли и рези при мочеиспускании	-	1 (1%)	-
Недержание мочи	1 (1%)	-	-
Аномальные кровотечения	4 (3,7%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)
Боли в поясничной области	2 (1,9%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)
Зуд, жжение во влагалище	1 (1%)	-	1 (1%)
Дискомфорт во влагалище	3 (2,8%)	-	1 (1%)
Патологические выделения из влагалища	32 (30%)	26 (24,3%)	22 (20,6%)

Оценка данных по специальному модулю для рака шейки матки EORTC QLQ-CX 24 выявила исходно высокие уровни по шкале жизненно важных функций у больных МРРШМ всех групп, снижающиеся после завершения лечения. Рост показателей по этой шкале, связанный с появлением болевого синдрома, патологических выделений из влагалища, беспорядочных кровянистых выделений, наблюдался при возникновении рецидива заболевания. Оценка сексуально-вагинального функционирования выявила стабильные показатели симптомов после окончания специфического лечения, что связано, видимо, с отсутствием выраженных изменений слизистой влагалища на фоне проведенной НАХТ и еще неразвившимися поздними лучевыми осложнениями после лучевого лечения (рис. 36).

Максимальные значения по шкале во всех группах отмечаются через 6 месяцев после завершения лечения, что, вероятно, связано с нача-



лом половой жизни и возникающими трудностями при сексуальных отношениях.



**Рис. 36.** Симптоматическая шкала сексуально-вагинального функционирования в изучаемых группах

**Примечание:** \* – уровень статистической значимости по отношению к показателю до лечения ( $p < 0,05$ ).

Положительная динамика снижения симптомов отмечается через 24 месяца. Выявленная корреляция между показателями ряда функциональных шкал и объективным статусом здоровья после лечения отмечена и другими авторами. D.M. Chase и др. (2012) при исследовании качества жизни 991 больной МРРШМ выявили, что наилучшие показатели у пациенток наблюдались по шкале физического функционирования, причем эти показатели статистически значимо коррелировали с безрецидивной выживаемостью больных [216]. Полученные результаты свидетельствуют, что анализ качества жизни больных МРРШМ служит объективной оценкой эффективности проведенного лечения наряду с непосредственными и отдаленными результатами противоопухолевой терапии. Применение химиолучевого лечения с неoadъювантной ПХТ у больных МРРШМ способствует более быстрому купированию симптоматики, удлинению сроков появления рецидива заболевания, повышению безрецидивной и общей выживаемости без увеличения частоты и степени осложнений, что в свою очередь приводит к более высокому качеству жизни и восстановлению социального статуса этой категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мировой структуре онкологической заболеваемости женского населения РШМ занимает второе место, уступая лишь раку молочной железы. В возрастной группе до 30 лет РШМ занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний (27,9%), причем нередко диагностируются уже запущенные формы заболевания [91, 141, 150, 225, 244, 251, 271, 281]. В России максимальное число заболевших раком шейки матки – 59,8% случаев диагностируется в женской популяции в возрастной группе 60 лет и старше, в том числе – 25,9% приходится на возрастную группу 70–79 лет [170].

Не подлежит сомнению, что больные пожилого возраста соматически более отягощены, чем больные среднего и молодого возраста. Процесс старения сопровождается снижением функций систем организма, нарушением адаптационных механизмов [8].

Это создает серьезные проблемы в лечении женщин пожилого и старческого возрастов с онкологической патологией.

Тенденции заболеваемости отражают динамику факторов эпидемиологии и патогенеза РШМ, среди которых основным считается инфицирование вирусом папилломы человека онкогенными типами [117, 202, 231, 335, 353]. Результаты исследований подтверждают смещение заболеваемости РШМ на более молодые возрастные группы, что коррелирует с высокой частотой обнаружения у них ДНК ВПЧ ВКР [112, 213].

Согласно эпидемиологическим сведениям встречаемость ВПЧ в популяциях значительно различается в этнико-географических регионах, составляя от 5 до 40%, и во многом определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими стандартами [200, 315, 353]. В настоящее время, несмотря на большое количество исследований, посвященных ВПЧ-ассоциированным поражениям шейки матки, практически не освещаются вопросы ВПЧ-инфекции при МРРШМ. Вероятно, это связано с тем, что ВПЧ может оказывать влияние на течение заболевания лишь на стадии интраэпителиальной неоплазии и ранних стадиях РШМ, в то время как

при поздних стадиях определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса. Тем не менее, учитывая высокий удельный вес МРРШМ, инфицирование ВПЧ ВКР как основного этиологического фактора, противоречивые мнения различных авторов относительно влияния вирусной нагрузки на особенности течения и прогрессирование заболевания, исследования в этом ключе являются актуальными.

Традиционным методом лечения местно-распространенного РШМ является лучевая терапия. У 75% больных МРРШМ лучевая терапия используется в качестве основного и единственного метода лечения [4]. Несмотря на проводимое лечение, до 45% больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования заболевания [23, 115, 123]. Проведение лучевой терапии у больных старших возрастных групп связано, по данным ряда авторов, с высоким процентом постлучевых осложнений и снижением эффективности лечения [36, 401]. В связи с этим прогнозирование результатов лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки у больных старших возрастных периодов представляет важную в практическом отношении задачу, от решения которой зависит повышение эффективности лечения. Неудовлетворительные результаты сочетанной лучевой терапии проявляются в появлении локо-регионарных метастазов, рецидивов в параметральной клетчатке, отдаленных лимфатических узлах и органах.

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местно-распространенного РШМ. Применение хирургического лечения в сочетании с другими методами противоопухолевого лечения приводит к улучшению показателей выживаемости [125, 293]. В настоящее время активно изучаются возможности использования цитостатиков совместно с лучевой терапией и/или хирургическим лечением [61, 83, 274, 423]. Химиотерапевтические 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 [373]. При МРРШМ химиотерапия может применяться в адьювантном и неоадьювантном режимах [147]. Несмотря на применение комбинаций различных специфиче-

ских методов лечения больных МРРШМ, единых стандартов лечения этой категории больных нет, тактика ведения больных с местнораспространенными формами заболевания остается предметом дискуссий.

Использование современных методов комбинированных лечения у больных МРРШМ позволяет достичь увеличения безрецидивной и общей выживаемости, увеличения медианы до прогрессирования, снижение риска развития отдаленных метастазов. Наряду с вышеуказанными показателями немаловажным аспектом является изучение качества жизни у больных МРРШМ после проведенного лечения. Имеются единичные публикации о снижении уровня качества жизни после проведенного противоопухолевого лечения рака тела и шейки матки [203]. В то же время в связи с увеличением сроков жизни пациентов РШМ, высоким удельным весом лиц молодого возраста, страдающих местно-распространенными формами заболевания, используемыми агрессивными методами лечения изучение качества жизни этой категории больных является, несомненно, актуальным.

Еще одним значимым аспектом при изучении МРРШМ является выявление факторов прогноза заболевания. Помимо общеизвестных прогностических факторов (распространение и размер опухоли, глубина инвазии стромы, гистотип опухоли) на течение и прогноз заболевания оказывают влияние биологические характеристики опухоли [352, 419]. Рецепторы гормонов, биохимические маркеры, экспрессия онкогенов и антигенов, связанная с пролиферацией, а также другие молекулярные маркеры повсеместно признаны прогностически значимыми маркерами [19, 45, 104, 204, 307]. Тем не менее, в отношении МРРШМ прогностическая ценность этих показателей остается предметом споров и противоречий. Существенное влияние на прогноз заболевания имеют и возрастные особенности. Снижение функциональной активности жизненно важных органов и систем, прогрессирующие метаболические нарушения и иммуносупрессия, атрофические процессы в половых органах, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний у женщин пожилого и старческого возраста не только усугубляют течение основного заболевания, но и часто лимитируют проведение лечения по радикальной программе. Лечение пациенток старшей возрастной группы осложняется или не всегда оказывается успешным еще и потому, что заболевание часто диагностируется на поздних стадиях развития [246]. В связи с этим, разработка ком-

плексного подхода к оценке совокупности факторов, определяющих прогноз эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки у пожилых больных, представляется актуальной с медицинской точки зрения, а, учитывая прогноз экспертов ВОЗ, что к 2020 году средняя продолжительность жизни женщин увеличится в среднем до 90 лет, также актуально и в социальном плане [343, 360].

Таким образом, неуклонный рост заболеваемости и смертности среди женщин молодого возраста, неудовлетворительные результаты лечения больных местно-распространенным РШМ, отсутствие единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения МРРШМ, в том числе и для лиц пожилого и старческого возраста, отсутствие комплексного подхода к оценке факторов, влияющих на прогноз МРРШМ у больных пожилого и старческого возраста, определяют совершенствование уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения и поиск новых факторов прогноза, влияющих на эффективность лечения и качество жизни больных МРРШМ.

В ходе проведенного исследования при анализе возрастных аспектов больных МРРШМ выявлено, что 45,3% находились в репродуктивном возрасте, а 30% – старше 60 лет.

Наиболее частой гинекологической патологией, встречаемой в анамнезе больных МРРШМ, была эрозия шейки матки. Длительность эрозии шейки матки превышала 5–10 лет у 22,3%. Выявлено, что более чем у 80% больных МРРШМ лечение эрозии шейки матки не проводилось. Среди пожилых пациенток нелеченая эрозия шейки матки выявлялась в 33%, у пациенток старческого возраста – в 15,4%. Причиной несвоевременного лечения патологии шейки матки было как нежелание самой женщины, так и отсутствие настойчивости со стороны участковых врачей. Удельный вес инфекции ВПЧ ВКР у больных МРРШМ составил 78%, кроме того у больных старшей возрастной группы достоверно чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, а также 3 и более сопутствующих заболеваний.

Известно, что гиперинсулинемия может способствовать окислительному стрессу и тем самым, независимо от гипергликемии, ускорять старение организма и формирование ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и рак [7, 186].

Исследование показало, что основными жалобами, предъявляемыми больными МРРШМ были межменструальные кровянистые выделения, в том числе кровянистые выделения в менопаузе, болевой синдром, контактные кровянистые выделения и лимфоррея. Асимптомное течение у больных более молодого возраста наблюдалось в 7,5% случаев, в то время как у пациенток пожилого и старческого возраста отсутствие жалоб отмечалось в 30% случаев. У больных МРРШМ преобладала эндофитная форма роста и маточно-параметральный вариант распространения опухоли.

Первичный объем опухоли шейки матки был статистически значимо выше у больных МРРШМ I группы, получивших НАХТ, по сравнению с III группой, и значительно преобладал по сравнению со II группой больных, что в последующем во многом определяло повышение частоты регионарных метастазов и эффективность противоопухолевого лечения.

Таким образом, все пациентки, включенные в исследование, уже до начала лечения имели неблагоприятный прогноз. С целью повышения результатов лечения, уменьшения вероятности прогрессирования заболевания больным I группы было проведено комбинированное лечение с использованием НАХТ по схемам «цисплатин/гемцитабин» (патент РФ на изобретение № 2325199 от 27.05.2008 г.) (n=53) или «цисплатин/таксотер». После проведения 2-х курсов НАХТ независимо от применяемой схемы ХТ отмечалось достоверное уменьшение объема опухоли шейки матки, купирование клинических симптомов заболевания: снижение на 50% межменструальных кровянистых выделений, исчезновение болевого синдрома у каждой второй больной, сокращение жалоб на контактные кровянистые выделения в 2 раза.

Контроль над болезнью (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация процесса) в I группе в целом составил 100%.

Об эффективности использования платиносодержащих схем с включением таксотера и гемцитабина свидетельствуют и данные литературы [318, 321, 339]. Считают, что гемцитабин усиливает токсическое действие цисплатина, при этом показатель достигнутого эффекта может достигать 41–75% [203, 309].

Результаты исследования показали, что после 1-го курса ХТ среди больных, пролеченных по схеме «гемцитабин/цисплатин», было достоверно меньше осложнений по сравнению с пациентками, получившими таксаны и препараты платины. Удельный вес осложнений

составил 71,7% и 100%, соответственно. После 2-го курса осложнения наблюдались у 100% больных, получивших лечение по схеме «таксотер/цисплатин», у пациенток, получивших НАХТ по схеме «гемцитабин/цисплатин», – в 88,7% случаев. Наиболее частыми осложнениями в группе больных с использованием схемы «таксотер/цисплатин» были кожные, мочеполовые, гастро-интестинальные, что было достоверно выше, чем в группе пациенток, получивших схему «гемцитабин/цисплатин». Среди пациенток, получивших лечение по схеме «гемцитабин/цисплатин», чаще наблюдались гематологические осложнения – лейкопения, анемия различной степени тяжести.

Проведение НАХТ способствовало повышению резектабельности опухоли, что позволило в 30% случаев провести радикальное оперативное лечение больным МРРШМ, поскольку целью проведения НАХТ является уменьшение массы опухоли, повышение резектабельности процесса, облегчение выполнения хирургического вмешательства или облучения [44, 237, 381].

Сравнительный анализ непосредственных результатов противоопухолевого лечения среди исследуемых групп показал, что в I группе больных эффект полной регрессии процесса был статистически значимо выше по сравнению со II и III группами. В I группе больных полная регрессия составила 56,7%, во II и III группах – 31 и 32%, соответственно. Максимально высокий уровень объективного ответа наблюдался в I группе пациенток – 94%, во II и III группах уровень объективного ответа составил 88%.

Использование химиотерапии перед лучевым лечением оправдано, так как цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток, уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя и способствуют девитализации резистентных к лучевой терапии опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [372]. Взаимодействие двух этих методов обеспечивает большую эффективность, чем каждый из них в отдельности [71].

Анализ лучевых реакций у больных МРРШМ, получивших противоопухолевое лечение, показал, что острые лучевые реакции развились практически у всех пациенток. В большинстве случаев тяжесть осложнений не превышала 1–2 степени. Гематологические осложнения диагностировались чаще среди больных, получавших химиопрепараты. Анализ сроков появления поздних осложнений выявил, что



наиболее часто поздние осложнения развивались в первый год после завершения специфического лечения

Анализ поздних лучевых осложнений показал, что неоадьювантная химиотерапия не приводит к увеличению частоты и степени осложнений у больных МРРШМ.

Проведенный анализ одно-, 3-летней и 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости показал, что эти показатели были статистически значимо выше у пациенток, получивших на первом этапе лечения НАХТ, поскольку лучевая терапия в монорежиме не обеспечивает контроля за прогрессированием в 35–90% случаев [330].

Анализ прогрессирования МРРШМ в изучаемых группах показал, что наибольший удельный вес рецидивов выявлен при плоскоклеточном неороговевающем РШМ, несмотря на то, что этот вариант опухоли встречался в 2 раза реже, чем плоскоклеточный ороговевающий РШМ. Рецидивные опухоли локализовались в шейке матки, влагалище или параметральной клетчатке. Локорегионарное и отдаленное метастазирование достоверно чаще наблюдалось в III группе больных МРРШМ по сравнению с I группой.

Анализ программ сочетанной лучевой терапии у больных старших возрастных групп показал, что, радикальную лучевую терапию получили 54% пожилых больных и 38,5% пациенток старческого возраста, в том числе по расщепленному курсу – 39,3% и 30,8% соответственно. Расщепленный курс сочетанной лучевой терапии применяется при местно-распространенном раке шейки матки с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [105, 133]. Расщепленный курс улучшает переносимость лучевой терапии, создает условия для проведения внутривлагалищной лучевой терапии. У соматически отягощенного контингента возрастных больных МР РШМ расщепленный курс сочетанной лучевой терапии позволил подвести радикальные дозы, не ухудшая при этом отдаленных результатов лечения.

Во время проведения сочетанной лучевой терапии и в первые 3 месяца после ее окончания у больных пожилого и старческого возраста наиболее частыми реакциями были: циститы и ректиты. Достоверно чаще у больных старшей возрастной группы наблюдались лучевые реакции гнойно-воспалительного характера. Проведенный анализ выживаемости среди пожилых пациенток показал, что общая пятилетняя выживаемость статистически значимо ниже у больных

старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми пациентками, также как и безрецидивная выживаемость.

Проведенный анализ прогрессирования местно-распространенного рака шейки матки показал, что у больных старшей возрастной группы рецидивы и метастазы возникали чаще, возможно, это связано с тем, что у больных основной группы достоверно чаще проводилась паллиативная лучевая терапия, а также имели место незаконченные курсы лучевой терапии.

Существует мнение, что в репродуктивном и пременопаузальном возрасте рак шейки матки имеет более агрессивное течение и раннее метастазирование опухоли, по сравнению с больными старших возрастных групп [106].

Анализ рецидивирования в зависимости от гистологического типа опухоли показал, что при плоскоклеточном неороговевающем типе опухоли рецидивы и метастазы чаще возникли у пожилых больных, кроме того у больных старческой группы достоверно чаще встречалась генерализация процесса с развитием канцероматоза органов брюшной полости.

Высокая частота рецидивов и метастазов у больных пожилого и старческого возраста отмечается как в первые два года после окончания лечения, так и в срок от трех до пяти лет.

Анализ общей выживаемости в зависимости от СОД в точке «А» показал, что общая двухгодичная выживаемость у больных пожилого возраста увеличивается с возрастанием доз в точке «А». Наибольшая общая двухгодичная выживаемость отмечена при СОД 51-70 Гр в точке «А» и составила 71,4%. Анализ общей выживаемости в зависимости от СОД в точке «В» выявил, что наибольшая общая двухлетняя выживаемость в этой группе отмечена при СОД 41-50 Гр – 61,7%. С увеличением дозы в точке «В» до 60 Гр отмечается незначительное снижение выживаемости в обеих исследуемых подгруппах. Таким образом, наибольшая общая двухлетняя выживаемость у больных пожилого и старческого возраста отмечена при СОД в точке «В» 41–50 Гр.

В настоящее время помимо совершенствования существующих методов лечения актуальным является поиск объективных факторов, участвующих в цервикальном канцерогенезе и оказывающих влияние на прогноз и течение заболевания. В связи с доказанной ролью ВПЧ ВКР в этиопатогенезе предопухолевых заболевания и РШМ, было

проведено исследование особенностей течения инфекции ВПЧ ВКР у больных МРРШМ. Выявлена высокая инфицированность ВПЧ ВКР у больных МРРШМ в 78,2%. Максимально высокие показатели инфицированности ВПЧ высокого канцерогенного риска наблюдаются у пациенток возрастной группы до 45 лет. Удельный вес вирус-ассоциированных больных в репродуктивном возрасте составляет 65%. Проведенное типирование ВПЧ показало значительное превалирование ВПЧ 16 у больных как с предопухолевой патологией, так и с РШМ, как на начальных стадиях заболевания, так и при местнораспространенных формах РШМ. В то же время у больных МРРШМ статистически значимо чаще выявлялся ВПЧ 18 (15,3%).

Анализ ВПЧ-инфицирования в зависимости от гистотипов МРРШМ показал, что при опухолях железистой структуры наблюдается ассоциация с ВПЧ 18 с его родственными подтипами – 33, 45, 51. Аналогичные данные получили и другие авторы [277, 386]. В то же время в 25% наблюдался МРРШМ с отрицательным результатом при ВПЧ-тестировании. Удельный вес вирус-негативного МРРШМ составил 22%. Мнения ученых по вопросу существования вирус-негативных раков неоднозначны. Данные эпидемиологических исследований сообщают, что до 15% случаев цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило, более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [221]. В то же время вирус-отрицательные раки шейки матки могут быть связаны как с погрешностями при проведении лабораторных исследований, так и с наличием в исследуемых образцах еще неизвестных типов вирусов, что приводит к ложно-негативным результатам при тестировании [196].

Анализ прогрессирования заболевания показал, что рецидивы и метастазы развиваются у 25,9% вирус-ассоциированных пациенток и у 58,6% среди всех вирус-негативных больных МРРШМ. Прогрессирование заболевания в 87,5% случаев связано с инфицированием ВПЧ 16, сопровождающимся повышенной вирусной нагрузкой ( $>5\lg/105$  клеток). У 20,8% больных МРРШМ при прогрессировании наблюдается ассоциация с ВПЧ 18, сопровождающаяся высокой вирусной нагрузкой. К сожалению, данные, касающиеся корреляции ВПЧ-инфекции и вирусной нагрузки со стадией процесса или степенью дифференцировки клеток неоднозначны [227, 296, 339].

Было выявлено, что для больных вирус-ассоциированным МРРШМ характерно локо-регионарное и отдаленное метастазирование. У вирус-негативных больных МРРШМ чаще наблюдается местное рецидивирование заболевания. У 6,9% вирус-позитивных больных МРРШМ, ассоциированных с ВПЧ 18, наблюдается не свойственная для РШМ локализация метастазов – канцероматоз брюшной полости. Анализ общей выживаемости больных МРРШМ в зависимости от ВПЧ-статуса пациенток выявил достоверное увеличение 5-летней общей выживаемости вирус-ассоциированных больных МРРШМ по сравнению с вирус-негативными пациентками МРРШ. Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии сведений, касающихся особенностей метастазирования МРРШМ в зависимости от наличия инфекции ВПЧ ВКР. В литературе имеются данные, о корреляции ВПЧ ВКР с выживаемостью больных. Эти научные работы посвящены плоскоклеточным опухолям головы и шеи, а также ануса. Авторы сообщают, что у ВПЧ-инфицированных пациентов прогноз более благоприятный, и показатели общей и безрецидивной выживаемости выше по сравнению с вирус-негативными больными [243, 300, 306, 363]. Кроме ВПЧ-инфекции, как фактора прогноза, в настоящее время активно изучаются иммуногистохимические показатели в качестве прогностических критериев эффективности лечения и течения РШМ.

В исследовании проведено изучение следующих иммуногистохимических (ИГХ) показателей: рецепторов эстрогена и прогестерона, маркера пролиферативной активности Ki-67, антиапоптотического белка bcl-2, белка p16ink4a, циклооксигеназы COX-2. Оценивалась первоначальная экспрессия вышеуказанных показателей и после проведения 2-х курсов НАХТ. Группой сравнения явились образцы биопсий шейки матки, полученные от 43 больных с верифицированным диагнозом Н-SIL (из них – 13 больных с РШМ *in situ*), которые сравнивались с первичным материалом больных МРРШМ.

Было выявлено, что экспрессия маркера пролиферации Ki-67 определяется у всех больных МРРШМ и коррелирует со стадией заболевания: при Ib стадии уровень экспрессии составляет 54,5%, при IIb стадии – 67%. Кроме того, отмечается корреляция экспрессии Ki-67 с клиническим эффектом, наблюдаемым у больных МРРШМ после лечения. Показатели общей выживаемости у больных МРРШМ с низкой экспрессией Ki-67 статистически значимо превышают аналогич-

ные у больных МРРШМ с высоким уровнем экспрессии Ki-67 ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными авторов, утверждающих, что уровень пролиферативной активности плоско-клеточного рака шейки матки предопределяет отдаленные результаты лечения, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [34, 108, 394]. Также имеются данные о том, что пролиферативная активность эпителиальных клеток при предраковых поражениях шейки матки зависит от наличия ВПЧ ВКР [210]. В то же время некоторые авторы не обнаруживают такой зависимости и указывают, что пролиферативная активность при РШМ может варьировать в широких пределах, отличаясь у разных больных более чем в 10 раз [212]. Ряд авторов предлагает определять экспрессию PCNA, Ki-67 и p16ink4a, служащих сурrogатными маркерами экспрессии вирусных онкогенов, с целью предсказания активности вирусных генов E6/E7 [269, 289, 341].

Анализ экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 во всех образцах шейки матки, полученных от больных с Н-SIL и МРРШМ, выявил, что bcl-2-положительными были только 20% больных МРРШМ. В работах различных авторов в последнее время большое внимание уделяется функционированию онкогенов и антионкогенов, таких как bcl-2, bax, p53, участвующих в механизмах апоптоза, хотя до конца не ясен процесс запуска и программированной гибели клеток. Van Slooten H-J. с соавт. (1996) указывают на отсутствие корреляции между bax и bcl-2, а высокий уровень пролиферации и высокая степень злокачественности связаны с отсутствием экспрессии bcl-2 [410]. Необходимо отметить, что, согласно современной модели регуляции апоптоза, отношение уровня экспрессии белков семейства Bcl агонистов (Bax и др.) и антагонистов (Bcl-2) апоптоза – важный, но не единственный момент, определяющий развитие апоптоза клеток. Существует определенная взаимосвязь между митохондриальным и опосредованным через фактор некроза опухоли путями апоптоза опухолевых клеток [31]. Неоднозначное изменение экспрессии этих 2-х генов свидетельствует о включении сложных адаптивных механизмов и не позволяет их использовать изолированно для прогноза заболевания [95, 292, 346]. Представленные результаты свидетельствуют о разнообразии путей опосредованного апоптозом блокирования пролиферации трансформированных клеток эпителия шейки матки.

Экспрессия эстрогенов была выявлена только у 24% больных МРРШМ и у 40% пациенток с Н-SIL. Экспрессия прогестероновых рецепторов у всех больных без исключения была отрицательной. В настоящее время имеются работы, указывающие, что стероидные гормоны играют важную роль в формировании и прогрессировании РШМ путем увеличения уровня белков E2 и E7ВПЧ, синтезируемых в пораженных вирусом эпителиальных клетках. Кроме того, по данным некоторых авторов, эстрогены и их метаболиты принимают участие в регуляции апоптоза [285]. Другие авторы такой взаимосвязи не отмечают [46, 250]. Считается, что снижение уровня стероидной рецепции при неопластических поражениях шейки матки может свидетельствовать о возникновении автономного «самоподдерживающегося» роста за счет локально продуцирующихся ростовых факторов и цитокинов [140].

Анализ экспрессии COX-2 и p16 ink4a показал, что они достоверно чаще встречаются в клетках больных МРРШМ по сравнению с больными Н-SIL шейки матки. Экспрессия белка p16ink4a коррелировала с ВПЧ высокого канцерогенного риска ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ) и наблюдалась в 68% случаев у больных МРРШМ и у 46,5% больных с Н-SIL шейки матки, что, возможно, объясняется механизмами вирусного канцерогенеза [218, 261, 348]. Появление клеток, экспрессирующих белок p16ink4a, появляется уже на ранних стадиях опухолевого процесса и при раке *in situ* наблюдается четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В то же время отсутствие экспрессии p16INK4a в ткани плоскоклеточной карциномы, возможно, указывает на иной механизм развития последней, не ассоциированный с ВПЧ [297]. Было выявлено, что присутствие генома HPV высокого риска не является необходимым условием для осуществления экспрессии белка p16ink4a в опухолевых клетках. Этот белок отмечался и в тканях больных раком молочной железы, легкого и мочевого пузыря. В то же время причины повышенной экспрессии до конца не выявлены [313].

Нами выявлено, что экспрессия COX-2 статистически значимо чаще выявлялась у больных МРРШМ – в 76% случаев. Полученные данные об экспрессии COX-2 не противоречат результатам других авторов [267]. Ряд исследователей сообщает о вовлеченности COX-2 в цервикальный канцерогенез и свидетельствуют об ассоциации этого

маркера с распространенными стадиями заболевания, плохим прогнозом и рецидивами [238, 286, 326]. В других работах значимость СОХ-2 как фактора прогноза отрицается [380]. Одни авторы обнаруживают корреляционную связь между экспрессией СОХ-2 и ВПЧ, утверждая, что онкобелки Е6 и Е7 увеличивают транскрипцию СОХ-2 через EGFR-сигнальный путь [295]. Другие ученые указывают на отсутствие связи экспрессии СОХ-2 с наличием ВПЧ-инфекции [287, 382].

Было выявлено, что уровни экспрессии пролиферативного индекса Ki-67, антиапоптотического белка BCL-2, циклооксигеназы СОХ-2 и ингибитора циклин-зависимых киназ белка p16ink4a достоверно снижаются после курсов НАХТ у больных МРРШМ, а исходные показатели коррелируют с непосредственным эффектом лечения.

Было выявлено, что у больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 менее 50% показатели 5-летней общей выживаемости статистически значимо превышают аналогичные показатели больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 > 50%. Уровень экспрессии циклооксигеназы СОХ-2, определяемый после химиотерапевтического лечения влияет, хотя статистически не значимо, на общую выживаемость больных МРРШМ. Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при уровне экспрессии СОХ-2 < 50% составила 84%, при экспрессии этого показателя более 50% показатель общей выживаемости достигает 66%. Анализ зависимости безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии белка p16ink4a после НАХТ показал, что безрецидивная выживаемость больных МРРШМ, у которых экспрессии данного белка не отмечалось, статистически значимо превышала аналогичный показатель выживаемости тех пациенток, у которых отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка. Показатель 3-хлетней безрецидивной выживаемости у p16ink4a-отрицательных больных составил 50%, у пациенток с низкой экспрессией этот показатель составил 40%, а у больных с высокой экспрессией – 25%. Аналогичные результаты получены другими авторами [34, 238].

Анализ лекарственного патоморфоза показал, что III и IV степени патоморфоза наблюдаются в 16% случаев, однако при этом объективный клинический эффект отмечается у 21 (84%) из 25 больной МРРШМ, что позволило 16 (64%) из них выполнить хирургический этап лечения.

В настоящее время наряду с непосредственными и отдаленными результатами лечения важное значение уделяется оценке качества



жизни больных. В литературе есть данные, что у больных РШМ отмечаются более низкие показатели качества жизни по сравнению с больными раком эндометрия и яичников вследствие более молодой возрастной категории этих больных [332, 376]. Была проведена оценка качества жизни больных МРРШМ с помощью общего опросника EORTCQLQ-OV 30, а также специального модуля, используемого для рака шейки матки – EORTCQLQ-CX 24. Показано, что у всех больных МРРШМ после противоопухолевого лечения наблюдается снижение уровня ответа по всем функциональным шкалам (физического, ролевого, социального, когнитивного, эмоционального). Наилучший уровень ответа достигается через 24 месяца после завершения лечения. Максимально высокие показатели у больных МРРШМ отмечаются по шкале когнитивного функционирования, наиболее низкие показатели – по шкале социального функционирования как до, так и после лечения, что требует разработки реабилитационных программ для этих больных. Среди факторов, определяющих качество жизни больных гинекологическим раком, наряду с объемом проведенного лечения, осложнениями противоопухолевой терапии, выраженностью сопутствующей патологии психо-эмоциональных нарушений большое значение принадлежит развитию искусственной (индуцированной) менопаузы [180, 194, 223,259]. Исследования показали, что действие алкилирующих препаратов, как и радиотерапии, сопровождаются гибелью примордиальных фолликулов яичников, приводя к нарушению функции яичника. Это выражается в преждевременном истощении яичников и наступлении ранней менопаузы, влекущей за собой психо-эмоциональные, нейро-вегетативные и эндокринные нарушения [178, 324]. Необходимо отметить, что у больных I группы исследования, несмотря на более низкие исходные уровни функциональных шкал выраженного снижения показателей функциональных шкал не отмечается, в то время как у больных II группы показатели ролевого и физического функционирования даже спустя 2 года не достигают первоначального уровня. По-видимому, это может быть связано с относительной резистентностью половых гонад к повреждающему действию цитостатиков по сравнению с воздействием лучевой терапии [22].

Исследование качества жизни у больных МРРШМ показало, что наилучший ответ по всем шкалам наблюдается у больных I группы, несмотря на более агрессивную терапию, включающую неоадь-

ювантную химиотерапию и сочетанное лучевое лечение по радикальной программе. По всей видимости, это связано с уменьшением клинических проявлений заболевания после 2-х курсов НАХТ и высоким уровнем объективного ответа. Было выявлено, что общий статус здоровья у больных МРРШМ I группы достоверно возрастал после завершения противоопухолевого лечения с 59 до 72 баллов ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных II и III групп достоверное повышение общего статуса здоровья наблюдалось лишь через год. Результаты работы согласовываются с данными других авторов, сообщающих об улучшении показателей функциональных шкал и объективного статуса здоровья после химиолучевого лечения [239]. В то же время существуют результаты исследований, показывающие отсутствие статистически значимых различий по объективному статусу здоровья между больными РШМ, получившими химио-лучевое лечение, и здоровыми женщинами, тогда как при оценке качества жизни по специальному модулю для рака шейки матки, были выявлены статистически значимые различия между группами [411].

Оценка данных по специальному модулю для рака шейки матки EORTCQLQ-CX 24 выявила исходно высокие уровни по шкале жизненно-важных функций у больных МРРШМ всех групп, снижающиеся после завершения лечения. Рост показателей по этой шкале, связанный с появлением болевого синдрома, патологических выделений из влагалища, беспорядочных кровянистых выделений, наблюдался при возникновении рецидива заболевания. Оценка сексуально-вагинального функционирования выявила стабильные показатели симптомов после окончания специфического лечения, что связано, видимо, с отсутствием выраженных изменений слизистой влагалища на фоне проведенной НАХТ и еще неразвившимися поздними лучевыми осложнениями после лучевого лечения. Максимальные значения по шкале во всех группах отмечаются через 6 месяцев после завершения лечения, что, вероятно, связано с началом половой жизни и возникающими трудностями при сексуальных отношениях. Положительная динамика снижения симптомов отмечается через 24 месяца. Выявленная нами корреляция между показателями ряда функциональных шкал и объективным статусом здоровья после лечения была отмечена и другими авторами [216].

Изучение клинико-морфологических особенностей и выявление факторов прогноза лечения больных МРРШМ являются важной прак-

тической задачей, позволяющей оптимизировать тактику лечения и предсказать исход заболевания у больных МРРШМ. На основании выбранной оптимальной совокупности анамнестических (возраст, наличие нелеченой эрозии шейки матки), клинических (наличие болевого синдрома, контактных кровянистых выделений, размер шейки матки, объективный ответ после завершения лечения, форма роста опухоли шейки матки), вирусологических (инфицирование ВПЧ ВКР) признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$  была разработана математическая модель с целью оценки прогноза заболевания у больных МРРШМ. Проверка модели проводилась на больных местно-распространенным раком шейки матки, данные которых не включались в построение модели. Точка деления  $P = 0,5$ . При значении  $P \geq 0,5$  предполагает благоприятный прогноз после проведенного лечения; при  $P \leq 0,5$  – прогноз неблагоприятный. Критерием благоприятного прогноза являлась общая 5-летняя выживаемость. Чувствительность модели для прогноза течения МРРШМ после проведенного противоопухолевого лечения составила 76%. Специфичность – 72%. Диагностическая ценность – 75%.

Вторая математическая модель касалась прогноза эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки и была разработана для больных старшего возрастного периода. При разработке учитывались наиболее значимые критерии: клинические (болевого синдром, наличие кровянистых выделений), лабораторные (уровень гемоглобина. Скорость оседания эритроцитов 0, ранние лучевые реакции - эпителиит и кольпит. При  $P \geq 0,5$  – прогноз благоприятный, при  $P \leq 0,5$  – неблагоприятный. Под благоприятным прогнозом подразумевается 2-летняя безрецидивная выживаемость. Специфичность модели составила 80,9%, чувствительность – 81,3%.

Таким образом, проведенная комплексная оценка различных аспектов местно-распространенного рака шейки матки позволила обосновать новые подходы к прогнозированию и лечению этой патологии с учетом возрастных, клинико-морфологических, вирусологических и иммуногистохимических параметров, позволяющих не только улучшить результаты лечения этой категории больных, но и сохранить качество жизни.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

#### EORTC QLQ – C30 (version 3,0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет «верных» или «неверных» ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф. И. О.): \_\_\_\_\_

Дату рождения (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

---

1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая большую прогулку?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

**В течение последней недели:**

6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

8. Была ли у Вас одышка?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

9. Была ли у Вас боль?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

10. Нуждались ли Вы в отдыхе?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

11. Был ли у Вас нарушен сон?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

12. Было ли у Вас чувство слабости?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

13. Было ли у Вас снижение аппетита?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

**В течение последней недели:**

14. Чувствовали ли Вы тошноту?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

15. Была ли у Вас рвота?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

16. Был ли у Вас запор?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

17. Был ли у Вас понос?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

18. Чувствовали ли Вы усталость?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4  
 20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

27. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино и т. д.)?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

**При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.**

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1 2 3 4 5 6 7 Очень плохое Отличное

30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?

1 2 3 4 5 6 7 Очень плохое Отличное

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

**EORTC QLQ – C24 (version 3,0)**

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет «верных» или «неверных» ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф. И. О.): \_\_\_\_\_

Дату рождения (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

---

31. Была ли у Вас острая боль в животе?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
32. Были ли трудности с опорожнением кишечника?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
33. Была ли кровь в стуле?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
34. Частое ли мочеиспускание?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
35. Чувствовали ли Вы боль или жжение при мочеиспускании?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
36. Было ли протекание мочи?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
37. Испытывали ли Вы трудности в опорожнении мочевого пузыря?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
38. Отекали ли у Вас ноги?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4
39. Болела ли поясница?  
Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4



40. Испытывали ли Вы покалывание (пощипывание) или онемение рук или ног?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

41. Имели ли Вы раздражение или болезненную чувствительность влагалища или вульвы?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

42. Были ли выделения из влагалища?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

43. Было ли ненормальное кровотечение из влагалища?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

44. Испытывали ли Вы приливы или/и потоотделение?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

45. Чувствовали ли Вы себя менее привлекательной в результате Вашего заболевания или лечения?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

46. Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате Вашего заболевания или лечения?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

47. Были ли Вы недовольны своим телом?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

#### **За последние 4 недели:**

48. Беспокоило ли Вас, что секс будет болезненным?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

49. Были ли Вы сексуально активной?

Не было – 1 Слегка – 2 Существенно – 3 Очень сильно – 4

#### **Ответьте на эти вопросы, только если вы были сексуально активны за последние 4 недели:**

50. Чувствовали ли Вы сухость влагалища во время половой близости?

Нисколько – 1 Немного – 2 Довольно часто – 3 Очень часто – 4

51. Казалось ли Вам, что влагалище короткое?

Нисколько – 1 Немного – 2 Довольно часто – 3 Очень часто – 4

52. Казалось ли Вам, что влагалище сжатое?

Нисколько – 1 Немного – 2 Довольно часто – 3 Очень часто – 4

53. Чувствовали ли Вы боль во время полового акта?

Нисколько – 1 Немного – 2 Довольно часто – 3 Очень часто – 4

54. Доставляла ли Вам удовольствие сексуальная активность?

Нисколько – 1 Немного – 2 Довольно часто – 3 Очень часто – 4

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТШ	–	белки теплового шока
ВЗМТ	–	воспалительные заболевания малого таза
ВКР	–	высокий канцерогенный риск
ВПЛТ	–	внутриполостная лучевая терапия
ВПЧ	–	вирус папилломы человека
ДГТ	–	дистанционная гамма терапия
ДМК	–	дисфункциональные маточные кровотечения
ЗППП	–	заболевания, передающиеся половым путем
ЛТ	–	лучевая терапия
ЛУ	–	лимфоузлы
МРРШМ	–	местно-распространенный рак шейки матки
НАХТ	–	неoadъювантная химиотерапия
ПХТ	–	полихимиотерапия
РОД	–	разовая очаговая доза
РШМ	–	рак шейки матки
СЛТ	–	сочетанная лучевая терапия
СОД	–	суммарная очаговая доза
ХЛЛ	–	химиолучевое лечение
ХТ	–	химиотерапия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамов И. В.* Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И. В. Абрамов, А. А. Фильченков // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49. – С. 21–30.
2. *Агаркова Л. А.* Сравнительные исследования качества жизни у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями гинекологической сферы / Л. А. Агаркова, И. Е. Куприянова, Л. Н. Балацкая, Л. А. Коломиец, Г. Б. Дикке, В. А. Семке, А. А. Марков, В. А. Несмелова // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – № 1 (9). – С. 18–20.
3. *Адамян Л. В.* Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции / Л. В. Адамян, К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди, Е. Г. Тырсина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 118–122.
4. *Аксель Е. М.* Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2007 г. / Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2009. – Т. 20, № 3 (приложение). – С. 8–51.
5. *Аксель Е. М.* Статистика злокачественных опухолей женских половых органов / Е. М. Аксель // Клинические лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 12–19.
6. *Андреев Д. В.* Компьютерная томография в оценке распространенности опухолевого процесса и предлучевой подготовке больных раком шейки матки / Д. В. Андреев // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2004. – Т. 49, № 6. – С. 58–63.
7. *Анисимов В. Н.* Старение и канцерогенез / В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2002. – Т. 10. – С. 99–125.
8. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003. – 464 с.
9. *Антонеева И. И.* Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки

- матки / И. И. Антонеева, Е. Г. Сидоренко, Т. В. Абакумова, С. С. Пирмамедова // Медицинские науки. – 2012. – № 7. – С. 269–272.
10. *Аржаненкова Л. С.* Социально-психологическая характеристика больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы / Л. С. Аржаненкова, Г. А. Сидоров, М. Д. Сычов // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 715–716.
  11. *Ашрафян Л. А.* Неоадьювантная химиотерапия в лечении местно-распространенного рака шейки матки (IIb-IIIb) стадий / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, Н. Ю. Добровольская, С. В. Ивашина, С. Л. Вашакмадзе, Д. Б. Алимардонов // Материалы Российской научно-практической конференции. – Челябинск, 2009. – С. 29–31.
  12. *Баджиева Б. А.* Генетическая нестабильность и аллельный полиморфизм у больных с дисплазиями и раком шейки матки, вызванными персистенцией ДНК вируса папилломы человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008 – 25 с.
  13. *Бардычев М. С.* Лучевые повреждения // Лучевая терапия злокачественных новообразований / М. С. Бардычев; под ред. Е. С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – С. 437–459.
  14. *Барсуков Ю. А.* Полирадиомодификация в комбинированном и комплексном лечении больных раком прямой кишки / Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев // Материалы X Российского Онкологического конгресса. – М., 2006. – С. 95–98.
  15. *Бахидзе Е. В.* Вирус папилломы человека и лимфогенное метастазирование плоскоклеточного рака шейки матки / Е. В. Бахидзе, О. Е. Лавринович, О. Ф. Чепик // Вопросы онкологии – 2011. – № 3. – С. 318–321.
  16. *Бахлаев И. Е.* Профилактика рака шейки матки в условиях женской консультации / И. Е. Бахлаев, П. И. Ковчур // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С.94–98.
  17. *Бдайцьева Э. Т.* Оценка распространенности папилломавирусной инфекции / Э. Т. Бдайцьева, И. В. Михеева // Профилактическая медицина – практическому здравоохранению: Сборник научных статей МПФ ППО ММА им. И. М. Сеченова. Вып. 4. – М.: ФЦГЭ, 2010. – С. 193–198.

18. Бергфельд А. Ю. Эмоциональный опыт как предиктор рецидива онкологических заболеваний / А. Ю. Бергфельд // Вестник Пермского университета. – 2011. – Вып. 3 (7). – С. 60–72.
19. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
20. Бойко А. В. Химиолучевая терапия больных местно-распространенным раком шейки матки / А. В. Бойко, Л. В. Демидова, Е. А. Дунаева [и др.]. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 14 с.
21. Болтенко А. И. Лучевое и лекарственное лечение рецидивов и метастазов рака шейки матки: автореф. ... канд. мед. наук / А. И. Болтенко – М., 2007. – 26 с.
22. Боровская Т. Г. Сравнительная экспериментальная оценка отдаленных последствий гонадотоксичности цитостатических препаратов разных групп / Т. Г. Боровская, В. Е. Гольдберг, М. Е. Полуэктова, А. В. Пахомова, Ю. А. Щемерова, А. В. Вычужанина, О. А. Румпель; под ред. А. А. Пароконной // Рак и репродукция. – М.: Галеон, 2012. – С. 133–139.
23. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб.: Фолиант, 2002. – 209 с.
24. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 304 с.
25. Бохман Я. В. Рак шейки матки / Я. В. Бохман, У. К. Лютра. – Кишинев: Штиинца, 1991. – 240 с.
26. Брюзгин В. В. Лечение хронической боли у онкологических больных // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, № 12. – С. 514–518.
27. Бугайцов С. Г., Рыбин А. И. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных раком шейки матки // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 371–373.
28. Важенин А. В., Киприянов Е.А., Карнаух П.А. Гипертермия в комплексном лечении рака предстательной железы I, II, III стадии: Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – Челябинск, 2006.
29. Вартамян Л. П., Горпаева Г. Ф., Крутовских Г. Н. и др. Перспективы применения пуриновых ингибиторов репарации в качестве радиосенсибилизаторов опухолей // Управление радио-

- чувствительностью опухолевых и нормальных тканей: Материалы V Всесоюзного симпозиума. – Алма-Ата, 1987. – С. 32–33.
30. *Васильева Е. Б., Важенин А. В., Фокин А. А.* Факторы риска развития постлучевых стенозов подвздошных сосудов у онкогинекологических больных // Современные технологии в онкологии. – Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 2. – С. 17.
31. *Введение в молекулярную медицину*; под ред. М.А. Пальцева. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2004. – 496 с.
32. *Винницкая В. К., Мельник А. Н., Рыбалка А. Н.* Онкологическая гинекология. – Киев: Здоровье, 1983. – 248 с.
33. *Винокуров В. Л.* Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 656–663.
34. *Винокуров В. Л., Пожарисский К. М., Жаринов Г. М., Гаспарян Н. А., Самсонова Е. А., Кузнецова М. Е., Болдарян Н. А.* Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии // Вопросы онкологии. – 2008. – № 4. – С. 463–470.
35. *Вишневская Е. Е.* Рак шейки матки: диагностика, хирургическое и комбинированное лечение. – Минск: Беларусь, 1987. – 236 с.
36. *Вишневская Е. Е.* Эффективность сочетанной лучевой терапии с использованием различных вариантов внутриволостной гамма-терапии при лечении больных раком шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – Т. 43, № 4. – С. 44–50.
37. *Вишневская Е. Е.* Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: Беларусь, 2002. – 157 с.
38. *Вишневская Е. Е., Океанова Н. И., Шелкович С. Е., Матилевич О. П.* Оценка комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии с учетом морфологической структуры опухоли // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 355–359.
39. *Волгарева Г. М., Завалишина Л. Э., Франк Г. А. [и др.]* Экспрессия белкового маркера p16ink4a в раке шейки матки // Архив патологии. – 2002. – Вып. 1. – С. 22–24.



40. Володин Б. Ю. Качество жизни онкологических больных: подходы к проблеме // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 2. – С. 50–53.
41. Галил–Оглы Г. А., Чазова Н. Л., Алипченко Л. А., Берщанская А.М., Мельникова Н.В. Терапевтический патоморфоз при различных видах предоперационной терапии рака шейки матки // Вестник РНЦПР Минздрава России. – 2003. – № 3. – С. 62–63.
42. Ганцев К. Ш., Усманова Э. А., Ручкин В. В., Кулжабаева Ж. Т., Усманов М. Р. К методике математического моделирования при изучении отдаленных результатов лечения онкологических больных // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 2. – С. 23–24.
43. Ганцев Ш. Х., Хуснутдинов Ш. М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста: Учебное пособие – М., 2003. – 208 с.
44. Гарин А. М. Адьювантная и неоадьювантная химиотерапия // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; под ред. Н. И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
45. Гаспарян Н. А., Пожарисский К. М., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л., Кузнецова М. Е., Некласова Н. Ю. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2/neu, с-тус при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 439–444.
46. Глухова Е. И., Лукашина М. И., Богатырев В. Н., Барышников А. Ю. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, и индекс ДНК опухолевых клеток рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 1, № 3. – С. 21–51.
47. Гранов А. М., Винокуров В. Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб., 2002. – 349 с.
48. 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). – С. 144–146.
49. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006

- году // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2008. – Т. 19, № 251. – С. 52–90.
50. *Давыдов М. И.*, Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2008. – Т. 19, № 2(72) – Приложение 1. – С 52–90.
51. *Давыдов М. И.*, Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – Приложение 1. – С. 54–92.
52. *Давыдов М. И.*, Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 2. – Приложение 1. – С. 80–86.
53. *Демидова Л. В.*, Бойко А. В., Дунаева Е. А., Телеус Т. А. Опыт использования нетрадиционных режимов фракционирования при сочетанном лучевом лечении больных раком шейки матки // Материалы 6-го Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 1. – С. 166–167.
54. *Демидова Л. В.*, Бойко А. В., Телеус Т. А. Перспективы лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 110–112.
55. *Дильман В. М.* Четыре модели медицины. – Л.: Медицина, 1987. – 288 с.
56. *Добровольский С. Р.*, Абдурахманов Ю. Х., Джамынчиев Э. К., Абдуллаева А. А. Исследование качества жизни в хирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 12. – С. 73–75.
57. *Доброхотова Ю. Э.*, Венедиктова М. Г., Гришин И. И., Саранцев А. Н., Морозова К. В. Комплексный подход к лечению предраковых заболеваний шейки матки (H-SIL) на фоне ВПЧ // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 90–94.
58. *Долгушина В. Ф.*, Абрамовская О. С. Распространенность различных типов вируса папилломы человека при патологии шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 69–74.
59. *Евстигнеева Е. П.* Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в Уральском регионе // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2006. – № 1. – С. 52–56.

60. *Евстигнеева Л. А.* Вирусологические и клинко-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки: автореф. дис. .... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 21 с.
61. *Ермакова Н. А.* Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А. Ф. Урманчеевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – С. 181–191.
62. *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.
63. *Жаринов Г. М., Некласова Н. Ю.* Некоторые малозатратные подходы к повышению эффективности лечения онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 367–371.
64. *Жолкивер К. И.* Значения величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии // Медицинская радиология. – 1986. – № 3. – С. 2–9.
65. *Замулаева И. А., Киселева В. И., Крикунова Л. И. [и др.]* Роль вирусов папилломы человека в регуляции пролиферативной активности рака шейки матки // Биология и медицинская наука. – 2008. – № 4. – С. 196–205.
66. *Золотоверхая Е. А., Шипицына Е. В., Юшманова Е. С., Евстигнеева Л. А., Савичева А. М.* Распространенность онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки // Материалы международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С. 50–51.
67. *Зырянов Б. Н., Евтушенко В. А., Кицманюк З. Д.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. – Томск: СГТ, 1998. – 336 с.
68. *Иглесиас–Кортис Л., Иглесиас–Гью Дж.* Репродуктивное здоровье (в 2 томах). – Т.2. Редкие инфекции; пер. с англ.; под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. – М.: Медицина, 1998. – С. 390–402.
69. *Илларионова Н. А., Денисенко А. Н., Кузнецов С. С., Оноприенко О. В., Качалина О. В., Ермолаева А. М., Гребенкина Е. В., Зиновьев С. В.* Предоперационная химиолучевая терапия рака

- шейки матки с включением тегафура (предварительные данные) // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 50.
70. *Калабанова Е. А.* Особенности клинического течения и прогноз метастазов рака шейки матки: автореф. дис. ... к.м.н. – Ростов-на-Дону, 2011. – 18 с.
71. *Канаев С. В.* Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей // Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М., 2008. – С. 127–129.
72. *Каприн А. Д., Титова В. А., Ставицкий Р. В., Меских А. В.* Оценка степени повреждения мочевыделительной системы при лучевой терапии рака женских половых органов // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 482–483.
73. *Киприянов Е. А.* Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 20 с.
74. *Киселев В. И.* Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2004. – 184 с.
75. *Киселев В. И., Ашрафян Л. А. и др.* Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2002. – № 6 (4). – С. 174–180.
76. *Киселев В. И., Муйжнек Е. Л.* Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. – М., 2011. – 19 с.
77. *Киселев Ф. Л.* Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки // Канцерогенез; под ред. Д. Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 287–297.
78. *Киселев Ф. Л.* Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки // Вестник АМН. – 2007. – № 11. – С. 25–32.
79. *Киселев Ф. Л., Мазуренко Н. Н., Киселева Н. П. и др.* Молекулярные маркеры рака шейки матки // Вестник РАМН. – 2002. – № 1. – С. 8–14.
80. *Киселева В. И., Крикунова Л. И., Любина Л. В., Безяева Г. П., Панарина Л. В., Юрочкина Н. И., Куевда Д. А., Шипулина О. Ю., Саенко А. С.* Инфицирование вирусом папилломы

- человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 185–190.
81. Киселева Е. С., Голдобенко Г. В., Канаев С. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – С. 254–304.
82. Киселева М. В. Оптимизация внутриволостной лучевой терапии рака шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Обнинск, 2001. – 157 с.
83. Клиническая онкогинекология: в 3-х томах; под ред. Ф. Дж. Дисаи, У. Т. Крисмана; пер с англ.; под ред. Е. Г. Новиковой. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. – Т. 1. – 316 с.
84. Козаченко В. П. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 376 с.
85. Козаченко В. П. Современные возможности предупреждения рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 3. – С. 47–48.
86. Козаченко В. П. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в России и мире / Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей; под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2012. – 192 с.
87. Кокорина Н. П., Комкова Е. П., Архипова И. В. Психические расстройства при онкопатологии различной локализации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – Тезисы докладов Международной конференции по психоонкологии «Культура, мозг, тело». – 2008. – № 3 (50). – С. 20.
88. Коломиец Л. А., Важенин А. В., Чуруксаева О. Н., Гладков О. А. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения // Современная онкология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 197–202.
89. Коломиец Л. А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С. В. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения больных гинекологическим раком // Качество жизни онкологических больных; под ред. акад. РАМН Е. Л. Чойнзонова, д-ра биол. наук Л. Н. Балацкой. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – С. 105–119.
90. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н., Уразова Л.Н., Чернышова А. Л., Молчанов С. В., Мунтян А. Б., Замкова О. В., Видяева И. Г.

- Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – 116 с.
91. *Комарова Е. В.*, Минкина Г. Н., Гаврикова М. В., Храмова О. К. Вирус папилломы человека – тестирование и генотипирование в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Медицина критических состояний. – 2010. – № 1. – С. 54–61.
92. *Комарова Л. Е.* Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор // Опухоли репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 78–83.
93. *Комбинированное* и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: руководство для врачей; под ред. В. И. Чиссова. – М: Медицина, 1989. – 560 с.
94. *Копнин Б. П.* Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // Канцерогенез; под ред. Д. Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 127–156.
95. *Короленкова Л. И.* Клинические и молекулярно-генетические основы предрака и ранних форм рака шейки матки: автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 48 с.
96. *Косенко И. А.* Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. – Гомель: Изд-во Гомельский государственный университет, 2007. – 192 с.
97. *Косенко И. А.*, Вишневская Е. Е., Дударев В. С., Леусик А. М. Способ комбинированного лечения рака шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Патент 1210 РБ, МПК5 А61N5/10, А61K31/28, А61K31/505. № 369; заявл. 22.06.1993; опубл. 14.06.1996. Официальный бюллетень Белгоспатента, 1996. – № 2 (9). – С. 87.
98. *Костромина К. Н.* Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки // Материалы научно-практической конференции. – Обнинск, 2002. – С. 107–110.
99. *Кравец О. А.* Результаты лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 4–10.
100. *Кравец О. А.*, Марьина Л. А., Нечушкин М. И., Андреева Ю. В., Пирогова Н. А. Результаты лучевой терапии рака шейки матки

- с использованием  $^{192}\text{Ir}$  для контактного облучения // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 99–101.
101. Крейнина Ю. М., Титова В. А., Горбунова В. В. Химиолучевое лечение распространенного рака шейки матки: оптимизированная лучевая терапия и нормодозная химиотерапия // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 4–10.
102. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л. [и др.]. Сочетанная (локальная и системная) модификация лучевой терапии больных раком шейки матки // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 560–564.
103. Крейнина Ю. М., Титова В. А., Добровольская Н. Ю., Болтенко А. И. Современные подходы к терапии рецидивов и метастазов рака шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 36–45.
104. Крикунова Л. И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкогинекология: Избранные лекции; под ред. А. Ф. Урманчеевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – С. 127–135.
105. Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., Егорова И. В. Эффективность лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 4. – С. 70–77.
106. Кропанева В. В. Возрастные особенности клинического течения, лечения и прогноза предрака и рака шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 22 с.
107. Кузнецов В. В., Лебедев А. И., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Захарова Т. И., Тюляндин С. А. Диагностика и лечение рака шейки матки в России // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 2 (приложение 1). – С. 26–27.
108. Кузнецова М. Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: диссертация ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 84 с.
109. Кузнецова М. Е., Пожарисский К. М., Винокуров В. Л., Жаринов Г. М., Некласова Н. Ю. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местно-распространенного рака шейки матки (иммуногистохи-



- мическое исследование // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 175–180.
110. Лебедеко И. М., Ставицкий Р. В. Новые подходы в снижении лучевых повреждений онкологических больных // Современные технологии в онкологии. – Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 2. – С. 358–359.
111. Лялина Л. В., Вяткина Г. П., Петрова Т. Ф., Боровцева Т. М., Шлыгин С. А. Проблемы эпидемиологической диагностики и профилактики злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2003. – № 4 (4). – С. 147–151.
112. Лялина Л. В., Каткявичене Е. В., Бреус Е. И., Касаткин Е. В., Некрасова Н. В., Нильва С. Е., Гарлоев Р. А., Меженина М. А., Вяткина Г. П., Завадская Т. Н. Обоснование вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Северо-Западном регионе России // Материалы международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С. 87–88.
113. Лучевая терапия в лечении рака: практическое руководство / ВОЗ. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
114. Мазуренко Н. Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе рака шейки матки // Современная онкология. – 2003. – № 5 (1). – С. 7–10.
115. Максимов С. Я., Гусейнов К. Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практическая онкогинекология: избранные лекции»; под ред. А. Ф. Урманчеевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – С. 168–180.
116. Максимов С. Я., Гусейнов К. Д., Баранова С. Б. Химиолучевая терапия рака шейки матки и рака тела матки // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 39–46.
117. Максимов С. Я., Гусейнов К. Д., Косников А. Г., Антонеева И. И., Хаджимба А. С., Нахушев З. Х. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 496–501.

118. *Мамедова Л. Т.* Рак шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста (клиника, лечение, прогноз): атореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – С. 25.
119. *Манухин И. Б., Минкина Г. Н.* Проблемы и перспективы цервикального скрининга // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – Приложение. – С. 51–56.
120. *Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В.* Рак шейки и тела матки: Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. – 2-е изд., стереотип. – М.: ЗАО «РИЦ» МДК», 2008. – 432 с.
121. *Марцияш А. А.* Показатель «качество жизни» в клинической практике // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2002. – № 3 (II), 4. – С. 36–38.
122. *Минкина Г. Н., Савичева А. М., Холл К., де Сауза С. К., Шипицына Е. В., Коломиец Л. А.* Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 32–37.
123. *Мкртчян Л. С.* Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки: дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 2001. – 18 с.
124. *Морхов К. Ю., Кузнецов В. В., Лебедев А. И., Нечушкина В. М., Лазарева Н. И., Давыдова И. Ю., Захарова Г. И., Тюлядин С. А.* Предварительные результаты индукционной химиотерапии с таксанами и производными платины при местно-распространенном раке шейки матки // *Материалы Российской конференции по онкогинекологии: Тезисы докладов.* – М., 2009. – С. 27.
125. *Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Кузнецов В. В.* Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки // *Практическая онкология.* – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 93–100.
126. *Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л., Скрындца Г. М.* Локальное применение ДМСО в различных концентрациях для профилактики лучевых повреждений у больных раком шейки матки // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2006. – № 3. – С. 47 – 51.

127. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л., Скрындина Г. М. Индуктор интерферона курантил как способ повышения эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 2. – С. 20–25.
128. Новик А. А., Ионова Т. А. Качество жизни – квинтэссенция парадигмы паллиативной помощи в онкологии // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2002. – № 1. – С. 9–15.
129. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 156–162.
130. Новиков Г. А., Великолуг А. Н. Психотерапевтические аспекты реабилитации и паллиативной помощи онкологическим больным // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 37–41.
131. Нуммаев Б. Г., Кузнецов В. В., Мамедова Л. Т., Шаталова Т. М. Вопросы геронтологии в онкогинекологии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 57–60.
132. Онкология. Национальное руководство; под ред. акад. В.И. Чисова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 576 с.
133. Очерки лучевой терапии рака шейки матки; под ред. проф. Г. М. Жаринова и проф. А. В. Важенина. – Челябинск, 2002. – 167 с.
134. Пелевина И. И., Ершов Ф. И., Чижов И. Я. Модификация реакции опухолей индукторами синтеза интерферона // Индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы в радиологии и онкологии. – Обнинск, 1989. – С. 24–28.
135. Переслегин И. А., Макаров О. В., Семко В. Ф., Фролова Е. Л. Сравнительная оценка результатов дистанционной и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки III–IV стадии заболевания // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2000. – № 6. – С. 41–45.
136. Пищик Н. И. Социально-демографические, клинические и морфологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком шейки матки // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 4 (16). – С. 139–146.
137. Пожарисский К. М., Леенман Е. Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и про-

- гноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. – 2000. – Вып. 5. – С. 3–11.
138. Покуль Л. В. Постовариоэктомический синдром: особенности патогенеза, диагностики и прогнозирования у больных раком тела и шейки матки после противоопухолевого лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – 48 с.
139. Пономарева Ю. Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Сборник статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке»; под ред. Л. М. Огородовой, Л. В. Капилевича. – Томск, СибГМУ, 2004. – 413 с.
140. Пономарева Ю. Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии: автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 49 с.
141. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
142. Разумова Е. Л. Оценка результатов сочетанной гамма- и нейтронной терапии больных с распространенными формами рака шейки матки: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 120 с.
143. Ременник Л. В., Новикова Е. Г., Мокина В. Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Российский онкологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 4–8.
144. Роман Л. Д., Урманчеева А. Ф., Шостка К. Г., Костюк И. П., Павленко А. Н., Фокина А. В. Непосредственные результаты эвисцераций у пациенток с местно-распространенным раком шейки матки // Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (2–3 сентября 2010 г.). – СПб., 2010. – С. 123–126.
145. Рукавишников С. А., Иноземцев С. А., Ахмедов Т. А. Индивидуальная и групповая вариабельность лабораторных показателей в прогнозировании резистентности к радиационному воздействию // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 7. – С. 38–40.
146. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; под ред. Н. И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.

147. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*; под ред. Переводчиковой Н. И. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 463–472.
148. Семке В. Я., Чойнзонов Е. Ц. Проблемы современной онкопсихиатрии: клинические и нейробиологические аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Тезисы докладов Международной конференции по психоонкологии «Культура, мозг, тело». – 2008. – № 3 (50). – С. 34.
149. *Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году* / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 240 с.
150. Старинский В. В., Петрова Г. В., Грецова О. П. Эпидемиология злокачественных новообразований // Руководство по онкологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 30–44.
151. Столярова И. В., Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 220–227.
152. Сурова Н. В., Кирсанов В. Н., Панова Е. Я. Рецидивы рака шейки матки // Современные технологии в онкологии. – Ростов-на-Дону, 2005. – Т. 2. – С. 436.
153. Тамбиева З. А. Оценка качества жизни больных раком шейки матки после радикального лечения: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 27 с.
154. Титова В. А. Современная лучевая терапия опухолей женской половой сферы // Клиническая онкогинекология; под ред. В. П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – С. 316–356.
155. Титова В. А., Крейнина Ю. М., Шевченко Л. Н., Шипилова А. Н., Горбунова А. В. Многокомпонентное лечение рака шейки матки III–IV стадий в условиях лазерной гипертермии: реализация терапевтических программ и организация терапии сопровождения // Материалы Российской научно-практической конференции. – Челябинск, 2009. – С. 114–115.
156. Титова Л. Н. Терморадיותרпия больных раком прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1994. – 127 с.
157. Титова В. А., Харченко Н. В., Столярова И. В. Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. – М.: Медицина, 2006. – 160 с.

158. Тихонова Л. И. Общий обзор ситуации с инфекциями, передаваемыми половым путем. Анализ заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 2. – С. 4–7.
159. Ульрих Е. А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 44 с.
160. Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Кутушева Г. Ф., Михеева О. Н., Урманчеева А. Ф. Качественные характеристики жизни у молодых больных раком шейки матки после радикального лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 18–22.
161. Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Урманчеева А. Ф., Моисеенко В. М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 717–721.
162. Урманчеева 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.
163. Филатова Н. С., Винокуров В.С., Ефимов Д. А. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки // Казанский медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 211–212.
164. Филатова Н. С., Девятченко Т. Ф., Черета С. Ф., Ефимов А. Г., Старцева Л. И. Результаты сочетанной лучевой терапии пожилых больных раком шейки матки // Избранные вопросы онкологии: Материалы междунар. научно-практ. конф. – Барнаул, 1999. – С. 345–346.
165. Хансон К. П., Барчук А. С., Манихас Г. М. и др. Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Санкт-Петербурга // Вопросы онкологии. – 1999. – С. 111–117.
166. Чазова Н. Л., Берщанская А. М., Мельникова Н. В. Влияние предоперационной терапии на экспрессию онкобелка p16ink4a в раке шейки матки // Материалы XI Российского онкологического конгресса. – М., 2007. – С. 220.
167. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. (отв. редактор). Избранные лекции по клинической онкологии. – М., 2000. – 736 с.

168. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Клинические рекомендации // Онкология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 720 с.
169. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., Петрова Г. В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3–4. – С. 109–114.
170. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. П. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. – М., 2007. – 186 с.
171. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). – М., 2008. – 248 с.
172. Чойнзонов Е. Л., Балацкая Л. Н. Методологические походы к исследованию качества жизни в онкологии // Качество жизни онкологических больных / под ред. акад. РАМН Е. Л. Чойнзонова, д-ра биол. наук Л. Н. Балацкой. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – С. 7–17.
173. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (55). – С. 82–87.
174. Швеиц Н. А. Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неoadъювантной терапии: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.
175. Шевченко Л. Н. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2010. – Т. 1, № 10. – С. 14–15.
176. Шегай Т. С. Местно-распространенный рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста: автореф. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 18 с.
177. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология. Кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей; под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. – 832 с.



178. *Шмаков Р. Г., Самойлова Т. Е.* Влияние химио- и лучевой терапии на репродуктивную функцию женщин // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 6. – С. 6–8.
179. *Aaronson N. K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M.* The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular Approach to Quality of life assessment in Oncology // *Int J Ment Health.* – 1994. – № 23. – P. 75–96.
180. *Absolom K., Eiser C., Turner L. et al.* Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life // *Human Reproduction.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2506–2512.
181. *Amthauer H., Denecke T., Hildebrandt B., Rühl R., Miersch A., Nicolaou A., Ruf J., Plotkin M., Hänninen E. L., Stroszczyński 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 <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions // *Nuklearmedizin.* – 2006. – Vol. 45 (4). – P. 177–184.
182. *Anderson S., Larson B., Hjerpe A. et al.* Adenocarcinoma of the uterine cervix: the presence of human papillomavirus and the method of detection // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2003. – Vol. 82, № 10. – P. 960–965.
183. *Aoki Y., Sasaki M., Watanabe M. [et al.]* High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation // *Gynecol Oncol.* – 2000. – Vol. 77. – P. 305–309.
184. *Ashing-Giwa K. T., Kim J., Tejero J. S.* Measuring quality of life among cervical cancer survivors: preliminary assessment of instrumental validity in a cross-cultural study // *Quality of life Research.* – 2008. – Vol. 17. – P. 147–157.
185. *Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J. et al.* Prolonged longevity of hypopituitary mice // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 21–28.
186. *Battalora M. St. J., Spadling J. W., Szczesniak C. J. et al.* Age dependent skin tumorigenesis and transgene expression in the Tg. AC (v-Haras) transgenic mice // *Carcinogenesis.* – 2001. – Vol. 22. – P. 651–659.
187. *Baze C., Monk B. J., Herzog T. J.* The impact of cervical cancer on quality of life: a personal account // *Gynecologic oncology.* – 2008. – Vol. 109. – P. S12–S14.

188. *Benedetti-Paniti P., Bellati F., Mancini N. [et al.] Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer // Ann Surg Oncol. – 2007. – Vol. 14 (9). – P. 2643–2648.*
189. *Benedetti-Panici P., Bellati F., Pastore M. [et al.] An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 107 (1). – P. 20–22.*
190. *Mutch D. G., Bloss J. D. Gemcitabine in cervical cancer // Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. (2). – P. 8–15.*
191. *Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 179–188.*
192. *Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 41. – P. 212.*
193. *Benedetti-Panici P. L., Zullo M. A., Muzii L. [et al.] The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer // Eur. J. Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. 24 (6). – P. 467–470.*
194. *Bezjak A., Tu D., Bacon M. Quality of life in ovarian cancer patients: comparison of paclitaxel plus cisplatin, with cyclophosphamide plus cisplatin in a randomized study // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22. – P. 4595–4603.*
195. *Bloss J. D., Lucci J. A., DiSaia P. J. et al. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 59. – P. 105–110.*
196. *Bohmer G., van den Brule A., Brummer O. [et al.] No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 118–120.*
197. *Bona V., Khawaja M. Z., Bapat V., Young C., Hancock J., Redwood S., Fusari M., Thomas M. Early and late changes in quality of life following transcatheter aortic valve implantation using the*

- transfemoral and transapical approaches // *EuroIntervention*. 2015. – Jun. – Vol. 1 (2). – P. 221–229. doi: 10.4244/EIJV11I2A41
198. *Bory J. P.*, Cucherousset J., Lorenzato M. [et al.] Recurrent Human Papillomavirus Infection, Detected with the Hybrid Capture II assay, Selects Women with Normal Cervical Smears at Risk for Developing High Grade Cervical Lesions. A ongitudinal Study of 3, 091 Women // *Int J Cancer*. – 2002. – Vol. 102. – P. 519–525.
199. *Bosch F. X.* Global Burden of HPV Associated Diseases // Workshop book, 25th International Conference Clinical and Educational Workshop. – 2009. – P. 44–83.
200. *Bosch F. X.* Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer // *Expert Opin Pharmacother*. – 2011. – October. – Vol. 12 (14). – P. 2189–2204. – Epub 2011. – July 159.
201. *Bosch F. X.*, Burchell A. N., Schiffman M. [et al.] Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. – 2008. – 26S: K1–K16.
202. *Bosch F. X.*, Lorincz A., Munoz N., Meijer C. J., Shah K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. Clin. Pathol*. – 2002. – Vol. 55. – P. 244–265.
203. *Bradley S.*, Rose S., Lutgendorf S., Costanzo E., Anderson B. Quality of life and mental health in cervical and endometrial cancer survivors // *Gynecological oncology*. – 2006. – Vol. 100. – Suppl. 3. – P. 479–486.
204. *Brenna S. M.*, Zeferino L. C., Pinto G. A., Souza R. A., Andrade L. A., Vassalo J. [et al.] P53 expression as a predictor of recurrence in cervical squamous cell carcinoma // *Int J Gynecol Cancer*. – 2002. – May-Jun. – Vol. 12 (3). – P. 299–303.
205. *Brewer C. A.*, Blessing J. A., Nagourney R. A. et al. Cisplatin plus gemcitabin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group // *Gynecol Oncol*. – 2006. – Vol. 100. – P. 385–388.
206. *Brewster W. R.*, DiSaia P. J., Monk B. J. [et al.] Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study // *Am J Obstet Gynecol*. – 1999. – Vol. 180. – P.1464–1467.

207. *Brychtova S., Brychta T., Sedlakova E., Kolar Z.* Protooncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis // *Neoplasma*. – 2004. – Vol. 51. – P. 84–89.
208. *Buda A., Fossati R., Colombo N. et al.* Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNA P01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (18). – P. 4137–4145.
209. *Butow P. N., Price M. A., Bell M. L. et al.* Caring for women with ovarian cancer in the last year of life: A longitudinal study of caregiver quality of life, distress and unmet needs // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 690–697.
210. *Cambruzzi E., Zettler C.G., Alexandre C.O.* Expression of Ki-67 and squamous intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma // *Pathology Oncology Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 114–120.
211. *Cancer: Principles and Practice of Oncology / Ed by De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.* 5<sup>th</sup> Edition. – 1997.
212. *Carriho C., Gouveia P., Cantel M. [et al.]* Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – Vol. 199. – P. 303–311.
213. *Castellsagué Xavier* Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 110. – S4–S7.
214. *Cella D. F., Fairclough D., Bonomi P. [et al.]* Quality of life in advanced non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group study 5592 // *Proc. ASCO*. – 1997. – Vol. 31. – P. 23–24.
215. *Cella D., Paul D., Yount S. [et al.]* What are the most important symptom targets when treating advanced cancer? A survey of providers in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) // *Cancer Investigation*. – 2009. – Vol. 21, Suppl. 4. – P. 526–535.
216. *Chase D. M., Huang H. Q., Wenzel L., Cella D., McQuellon R., Long H.J., Moore D.H., Monk B.J.* Quality of life and survival in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol.* – 2012. – May. – Vol. 125 (2). – P. 315–319.

217. *Chavez–Blanco A., Perez-Sanchez V., Gonzalez-Fierro A. et al.* HER-2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target // *BioMedCentral Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 59.
218. *Clement P. B., Young R. H.* Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. – W. B. Saunders Company, 2000. – 507 p.
219. *Clifford G. M., Smith J.S., Plummer M. [et al.]* Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis // *Br J Cancer*. – 2003. – Vol. 88 (1). – P. 63–73.
220. *Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. [et al.]* High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during the rst sexual relationship // *Br J Obstet Gynaecol*. – 2002. – Vol. 109. – P. 96–98.
221. *Cox J. T.* Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus // *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. – 1995. – Vol. 9 (1). – P. 1–37.
222. *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. – Vol. 34, No 3. – P. 697–708.
223. *Critchley H. O., Bath L. E., Wallace W. H.* Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer // *Human Fertility*. – 2002. – Vol. 5. – P. 61–66.
224. *Dai Y., Zhang X., Peng Y., Wang Z.* The expression of cyclooxygenase-2, VEGF and PGs in CIN and cervical carcinoma // *Gynecol Oncol*. – 2005. – Vol. 97 (1). – P. 96–103.
225. *Danaci G., Vander Hoorn S., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M.* Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1784.
226. *Das P., Thomas A., Kannan S., Deodhar K., Shrivastava S.K., Mahantshetty U., Mulherkar R.* Human papillomavirus (HPV) genome status & cervical cancer outcome. A retrospective study // *Indian J Med Res*. – 2015. – Nov. – Vol. 142 (5). – P. 525–32. doi: 10.4103/0971–5916.171276
227. *Das P., Thomas A., Mahantshetty U., Shrivastava S.K., Deodhar K., Mulherkar R.* HPV genotyping and site of viral integration in cervical cancers in Indian women // *PLoS One*. – 2012. – N 7. – e41012.

228. *Datta N., Kumar P., Singh S. [et al.] Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation respons and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study // Gynecol. 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 100–105.*
229. *De Boer M. A., Jordanova E.S., Kenter G.G., Peters A.A., Corver W.E., Trimbos J.B. et al. High human papillomavirus oncogene mRNA expression and not viral DNA load is associated with poor prognosis in cervical cancer patients // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 132–138.*
230. *De Sanjose S., Santamaria M., Alonso de Ruiz P., Aristizabal N., Guerrero E., Castellsague X., Bosch F.X. HPV types in women with normal cervical cytology // Munoz N., Bosch E.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) The epidemiology of cervical and human papillomavirus. – Lyon, France: IARC, 1992. – P. 75–84.*
231. *De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Haisen H. Classification of papillomaviruses // Virology. – 2004. – Vol. 324. – P. 17–27.*
232. *Deehan C., Donogyue J. A. Biological Equivalence of LDR and HDR Brachytherapy // In Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed.by R. F. Mould, J. J. Battermann, A. A. Martinez, B. L. Spaiser. – 1994. – P. 19.*
233. *Denny L. Cervical cancer: the South African perspective. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int J Gynaecol Obstet. – 2006. – Vol. 95, Suppl 1. – S211–S214.*
234. *Dinshaw K. A., Shrivastava S. K., Muckaden M. A. [et al.] Factors Influencing Treatment Strategies Using MDR Brachytherapy for Cervical Cancer: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. By R. F. Mould, J. J. Battermann, A. A. Martinez, B. L. Spaiser. – The Netherlands, 1994. – P. 67–78.*
235. *Distefano M., Riccardi S., Capelli G., Costantini B., Petrillo M., Ricci C., Scambia G., Ferrandina G. Quality of life and psychological distress in locally advanced cervical cancer patients administered pre-operative chemoradiotherapy // Gynecol Oncol. – 2008. – Oct. – Vol. 111 (1). – P. 144–150.*
236. *Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez AE. [et al.] Induction chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin for locally*

- advanced cervical carcinoma // *Am J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 26. – P. 22–25.
237. *Duenaz–Conzalez A., Lopez–Graniel C., Conzalez–Enciso A. et al.* A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation // *Ann. Oncol.* – 2003. – № 14 (8). – P. 1278–1284.
238. *Dursun P., Yuce K., Usubutun A., Ayhan A.* Cyclooxygenase-2 expression in cervical intraepithelial neoplasia III and squamous cell cervical carcinoma, and its correlation with clinicopathologic variables // *Int J Gynecol Cancer.* – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 164–173.
239. *Dzenita L.* Marosevic Goran Quality of life in patients with cervical cancer FIGO IIb stage after concomitant chemoradiotherapy // *Radiol Oncol.* – 2009. – Vol. 43 (4). – P. 293–298.
240. *Edward P.* Armstrong Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types // *Journal of Managed Care Pharmacy.* – 2010. – April. – Vol. 16 (3). – P. 217–230.
241. *Elsevier Martadel Pino, Sònia Garcia, Victòria Fusté, Immaculada Alonso, Pere Fusté, Aureli Torné, Jaume Ordi* Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 201. – 488.e1–7.
242. *Fairclough D. L.* Design and analysis of quality of life studies in clinical trials Chapman and Hall/CRC. – Press, Boca Raton, Florida, 2002. – 307 p.
243. *Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial // *J Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 261–269.
244. *Farlay J., Shin H.R., Bray F. [et al.]* GLOBOCAN 2008 v1.2 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [Available at: <http://globocan.iarc.fr> last accessed April 2012. – P. 2893–2917.
245. *Feichtinger Michael,* Rodriguez-Wallberg Kenny A. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers



- // Gynecol Oncol Res Pract. – 2016. – Vol. 3. – P. 8. doi: 10.1186/s40661-016-0029-2
246. *Fentiman I., Tirelli U. et al.* Cancer in the elderly, why so badly treated? // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 1020–1022.
247. *Ferrel B., Smith S. L., Cullinane C. A. [et al.]* Psychological well-being and quality of life in ovarian cancer survivors // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, Suppl. 5. – P. 1061–1071.
248. *Ferrera A., Velema J. P., Figueroa M., Bulnes R., Toro L.A., Claros J. M., De Barahona O., Melchers W. J.* Human papillomavirus infection, cervical dysplasia and invasive cervical cancer in Honduras: a case-control study // *Int. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 82. – P. 799–803.
249. *Fioretti P., Gadducci A., Fabrini M. G. et al.* The influence of anatomo-surgical stage, tumor size histological type and lymph node status on the clinical outcome of patients with clinical FIGO state Ib-II cervical cancer // *Cancer J*. – 1990. – Vol. 3, № 2. – P. 69–73.
250. *Fonseca-Moutinho J. A., Cruz E., Carvalho L., Prazeres H. J. M., de Lacerda M. M. P., da Silva D. P., Mota F., de Oliveira C. F.* Estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 are markers with prognostic significance in CIN III // *Int J Gynecol Cancer*. – 2004. – Vol. 14. – P. 911–920.
251. *Franceschi S.* The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer // *Recent Results Cancer Rec*. – 2005. – Vol. 166. – P. 277.
252. *Franco E. L., Schleht N. F., Saslov D.* The epidemiology of cervical cancer // *Cancer J*. – 2003. – Vol. 9. – P. 348–359.
253. *Franco E. L., Rohan T. E., Villa L. L.* Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer // *J. Natl. Cancer Inst*. – 1999. – Vol. 91. – P. 506–511.
254. *Fujikawa K., Yamamichi F., Nonomura M. et al.* Spontaneous rupture of the urinary bladder is not a rare complication of radiotherapy for cervical cancer: report of six cases // *Gynecol. Oncol*. – 1999. – Vol. 73, No 3. – P. 439–442.
255. *Fyles A., Keane T.J., Barton M. [et al.]* The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer // *Radiother Oncol*. – 1992. – Vol. 25. – P. 273–279.

256. *Fyles A., Kirkbride P., Levin W. [et al.]* Prognostic factors for survival in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis // *Radiother Oncol* (in press) – 1995. – 35(2). – P. 107–117.
257. *Gaffney D. K., Erickson-Wittmann B. A., Jhingran A. et al.* ACR Appropriateness Criteria on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology Gynecology / *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 81 (3). – P. 609–614. Epub 2011 Jan.
258. *Gaffney D. K., Haslam D., Tsodikov A., Hammond E., Seaman J., Holden J. et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Jul 15. – Vol. 56 (4) P. 22–28.
259. *Ganz P. A., Greendale G. A., Petersen L., Zibecchi L., Kahn B., Belin T. R.* Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: result of a randomized controlled trial // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2000. – Vol. 92. – P. 1054–1064.
260. *Garner E. I.* Cervical cancer: disparities in screening, treatment, and survival // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2003. – Vol. 12. – 242s–247s.
261. *Gisela Dallenbach-Hellweg, Marcus J. Trunk, Magnusvon Knebel Doeberitz* Traditional and new molecular methods for early detection of cervical cancer // *Ark. Pat.* – 2004. – № 5. – P. 35–39.
262. *Gravitt P. E., Kovacic M.B., Herrero R., Schiffman M., Bratti C., Hildesheim A. et al.* High load for most high risk human papilloma-virus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease // *Int J Cancer.* – 2007. – Vol. 121. – P. 2787–2793.
263. *Green D. M., Kawashima T., Stovall M. [et al.]* Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (2). – P. 332–339.
264. *Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al.* Cancer statistics, 2001 / *CA Cancer J. Clin.* – 2001. – Vol. 36. – P. 5115.
265. *Grigsby P. W., Siegel B.A., Dehdashti F. et al.* Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: Response and outcome // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2167–2171.

266. *Hagmar B., Kalantari M., Skyldberg B., Moberger B., Johansson B., Walaas L., Warleby B.* Human papillomavirus in cell samples from Stockholm gynecologic health screening // *Acta Cytologica*. – 1995. – Vol. 39. – P. 741–745.
267. *Hammes Luciano S., Tekmal Rajeshwar Rao, Naud Paulo, Edelweiss Maria Isabel, KirmaNameer, Valente Philip T., Syrjanen Kari J., Cunha-Filho Joao Sabino* Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 110. – P. 445–451.
268. *Harris A. L.* Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth // *Nat. Rev.* – 2002. – Vol. 2. – P. 38–47.
269. *Heideman D., Snijders P., Berkhof J. et al.* Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme // *BJOG*. – 2008. – Vol. 115. – P. 938–946.
270. *Herbert A.* Cervical cancer prevention: screening. 25th International Conference Clinical and Educational Workshop // *Workshop book*. – 2009. – P. 125–139.
271. *Herrera L. A., Benitez-Bribiesca L., Mohar A., Ostrosky-Wegman P.* Role of infectious diseases in human carcinogenesis // *Environ Mol Mutagen*. – 2005. – Vol. 45. – P. 284.
272. *Herzog T. J.* New approaches for the management of cervical cancer // *Gynecol Oncol*. – 2003. – Vol. 90. – P. 22–7.
273. *Ho G. Y., Bierman R., Beardsley L. [et al.]* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young-women // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338. – P. 423–428.
274. *Hoskins W., Perez C.A., Young R.C.* Principles and Practice of Gynecologic Oncology. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; American cancer Society. Cancer facts and figures, 2002.
275. *Howard-Anderson J., Ganz P.A., Bower J.E., Stanton A.L.* Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review // *J Natl Cancer Inst*. – 2012. – Vol. 104. – P. 386–405. doi: 10.1093/jnci/djr541
276. *Huang S., Afonina I., Miller B. A., Beckmann A. M.* Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women // *Int. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 70. – P. 408–411.

277. *Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B.* Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 4145–4150.
278. *Ishikawa, Nakanishi, Inoue et al.* Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix // *Gyn. Oncol.* – 1999. – Vol. 73. – № 1. – P. 42–46.
279. *Issels R. D.* Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas // *Curr Opin Oncol.* – 2008. – Jul. – Vol. 20 (4). – P.438–443.
280. *Issels R. D., 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.Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P.1599–1608.
281. *Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.* Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* – 2011. – Mar–Apr. – Vol. 61 (2). – P. 69–90.
282. *James V., Fiorica A.* Phase II evaluation of weekly topotecan as a single agent second line therapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study // *GynOncol.* – 2009. – Vol. 115. – P. 285–289.
283. *Jen-Yu Tseng, Ming-Shien Yen, Nae-Fong Twu, Chiung-Ru Lai, Huann-Cheng Horng, Chien-Chih Tseng, Kuan-Chong Chao, Chi-Mou Juang* Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. (174). – P. e1–7.
284. *Kapp K., Stuecklschweiger G., Kapp D. et al.* Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy // *Radiother. Oncol.* – 1997. – Vol. 42, № 2. – P. 143–153.
285. *Kiess W., Gallaher B.* Hormonal control of programmed cell death/apoptosis // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138. – P. 482–491.
286. *Kim J. Y., Lim S.J., Park K., Lee C.M., Kim J.* Cyclooxygenase-2 and c-erbB-2 expression in uterine cervical neoplasm assessed using tissue microarrays // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 97 (2). – P. 337–341.

287. Kim M. H., Seo S. S., Song Y. S., Kang D. H., Park I. A., Kang S. B. et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 associated with expression of VEGF in primary cervical cancer and at metastatic lymph nodes // *Gynecol Oncol.* – 2003. – Vol. 90 (1). – P. 83–90.
288. Kim Y. T., Park S. W., Kim J. W. Correlation between expression of EGFR and the prognosis of patients with cervical carcinoma // *Gynecol Oncol.* – 2002. – Vol. 7 (1). – 84–89.
289. Kiviat N. B., Hawes S. E., Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine – the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers // *J Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 290–291.
290. Kizer N. T., Thaker P. H., Gao F. The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117 (5). – P. 948–956.
291. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U., Dallenbach-Hellweg G., Schmidt D., von Knebel Doeberitz M. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 276–284.
292. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85 (8). – P. 1799–1809.
293. Kornovski Y., Gorchev G. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB-IVA // *Journal of BUON: official journal of the Balcan Union of oncology.* – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 291–297.
294. Koukakis R., Gatta F., Hechmati G., Siena S. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials // *Qual Life Res.* – 2016. – Vol. 25 (10). – P. 2645–2656. doi: 10.1007/s11136-016-1288-4.
295. Kulkarni S., Rader J. S., Zhang F., Liapis H., Koki A. T., Masferrer J. L. et al. Cyclooxygenase-2 is over expressed in human cervical cancer // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7 (2). – P. 429–434.

296. *Kulmala S. A., Syrjanen S.M., Gyllensten U.B. et al.* Early integration of high copy HPV 16 detectable in women with normal and low grade cervical cytology and histology // *J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 513–517.
297. *Kuo K. T., Chang H. C., Hsiao C. H. et al.* Increased ki-67 proliferative index and absence of p16INK4a in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion // *British J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 894–899.
298. *Kurizark Y., Ishizuka O.* Spontaneous rupture of the urinary bladder in a woman with radiation cystitis: a case report // *Hinyokika Kyo.* – 1997. – Vol. 43, No 7. – P. 513–515.
299. *Lanciano R. M., Won M., Coia L. R. [et al.]* Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 Patterns of Care studies // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1991. – Vol. 20. – P. 667–676.
300. *Lassen P., Eriksen J. G., Hamilton-Dutoit S., Tramm T., Alsner J., Overgaard J.* Влияние ВПЧ-ассоциированной экспрессии p16INK4A на эффект лучевой терапии и выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи // *Journal of Clin Oncol.* – Vol. 27. – № 12. – 2009. – С. 214–220.
301. *Le T., Leis A., Pahwa P. et al.* Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment // *Gynecological oncology.* – 2004. – Vol 92, Suppl. 3. – P. 839–844.
302. *Lee S. W., Kim Y. M., Kim M. B., Kim D. Y., Kim J. H., Nam J. H., Kim Y. T.* Chemosensitivity of uterine cervical cancer demonstrated by the histoculture drug response assay // *Tohoku J Exp Med.* – 2009. – Dec. – Vol. 219 (4). – P. 277–282.
303. *Lehman D. S., Landman J.* Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor // *Curr Urol Rep.* – 2008. – March. – Vol. 9 (2). – P. 128–134.
304. *Li C. C., Rew L., Chen L.* Factors affecting sexual function: A comparison between women with gynecological or rectal cancer and healthy controls // *Nurs Health Sci.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 105–111. doi: 10.1111/nhs.12177
305. *Li S. W., Yuan W., Zhao B., He Z. K., Guo X., Xia W. X., Xu L. H.* Positive effect of HPV status on prognostic value of blood lymphocyte-to-monocyte ratio in advanced cervical carcinoma // *Cancer*

- Cell Int. – 2016. – Jul. – Vol. 4 (16). – P. 54. doi: 10.1186/s12935-016-0334-1 Collection 2016
306. *Licitra L.*, Perrone F., Bossi P. et al. High-risk human papilloma-virus affects prognosis in patients with surgically treated or opharyngeal squamous cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 5630–5636.
307. *Lindström. Annika* Prognostic factors for squamous cell cervical cancer / Tumor markers, hormones, smoking, and S-phase fraction // Umeå University Medical Dissertations, New Series No. 1350. – 2010. – 70 p.
308. *Lindström A. K.*, Stendahl U., Tot T., Lidström B. M., Hellberg D. Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expression // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27. – P. 1609–1616.
309. *Lissoni A. A.*, Colombo N., Pellegrino A. et al. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study // Ann. Oncol. / ESMO. – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 660–665.
310. *Liu S. S.*, Tsang B. K., Cheung A. N. [et al.] Anti-apoptotic proteins, apoptotic and proliferative parameters and their prognostic significance in cervical carcinoma // Europ. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1104–1110.
311. *Long H. J.*, Bundy B. N., Grendys E. C., Benda J. A., McMeekin D. S., Sorosky J. [et al.] Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // JCO. – 2005. – Vol. 23. – P. 4625–4633.
312. *Lordvihaya V.*, Kamnerdsupaphon P., Chitapanarux I. et al. Cisplatin and gemcitabine in patients with metastatic cervical cancer // Jpn J Cancer Chemother. – 2004. – Vol. 31 (7). – P. 1057–1062.
313. *Lowe S. W.*, Sherr C. J. Tumor suppression by ink4a – Art: progress and puzzles // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2003. – Vol. 13. – P. 77–83.
314. *Lukaszuk K.*, Liss J. Detection of HPV DNA presence in lymph nodes as predictive factor in cervical carcinoma patients // Wiad Lek. – 2007. – Vol. 60 (7–8). – P. 365–370.



315. *Maehama T.*, Asato T., Kanazawa K. Prevalence of HPV infection in cervical cytology-normal women in Okinawa, Japan, as determined by a polymerase chain reaction // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2000. – Vol. 69. – P. 175–176.
316. *Maluta S.*, Dall'Oglio S., Romano M., Marciai N., Pioli F., Giri M. G., Benecchi P. L., Comunale L., Porcaro A. B. 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. – Vol. 23 (5). – P.451–456.
317. *Matos E.*, Loria D., Amestoy G. M. [et al.] Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study // *Sex Transmis Dis.* – 2003. – Vol. 30 (8). – P. 593–599.
318. *Matulonis U. A.*, Campos S., Duska L., Krasner C., Arkinson T., Penson R. T., Seiden M. V., Varrill C., Fuller A.F., Goodman A. Phase I/II dose finding study of combination cisplatin and gemcitabine in patients with recurrent cervix cancer // *Gynecologic Oncology.* – 2006. – Vol. 103. – P. 160–164.
319. *Mauch P.* [et al.] Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy // *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, № 5. – P. 1319–1339.
320. *McGarvey E. L.*, Baum L. D., Pinkerton R. C., Roger L. M. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer // *Cancer Pract.* – 2001. – Vol. 9, № 6. – P. 283–289.
321. *McQuellon R. P.*, Thaler H.T., Cella D., Moore D.H. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study// *Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol. 101 (2) – P. 296.
322. *Meeks S.*, Buatti J., Bova E. et al. Potential clinical of intensity-modulated conformal therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.* – 1998. – Vol. 40, № 2. – P.483–495.
323. *Meirow D.* Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 169, № 1–2. – P. 123–131.
324. *Meirow D.*, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 535–543.

325. *Minagama Y., Kigawa J., Itamochi H.* The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer // *Int. J. Gyn. Obstet.* – 1997. – Vol. 58. – P. 305–309.
326. *Mitchell A., Newton J.M., Brite K., Einspahr J., Ellis M., Davis J. et al.* Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer // *J Low Genit Tract Dis.* – 2007. – Vol. 11 (2). – P. 80–85.
327. *Moild R. F.* Historical introduction. – 8th International Brachytherapy Conference. – Nice, 1995. – P. XL VII–LIII.
328. *Monk B. J., Huang H. Q., Cella D., Long H. J.* Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *JCO.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4617–4125.
329. *Monk B. J., Tewari K. S.* Invasive cervical cancer / *DiSaia P. J., Creasman W. T. (eds.) // Clinical Gynecologic Oncology (ed 7).* – Philadelphia, PA, Mosby, 2007. – P. 55–124.
330. *Monk B. J., Tewari K. S., Koh W. J.* Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2952–2965.
331. *Moore D. H., Blessing J. A., McQuellon R. P., Thaler H. T., Cella D., Benda J. [et al.]* Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *JCO.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3113–3119.
332. *Movva Sujana, Gold Michael, Grigsby Perry, Verschraegen Claire.* Challenges in the Management of Invasive Cervical // *Cancer.* – 2009. – P. 295–300.
333. *Mukherjee G., Freeman A., Moore R. et al.* Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2001. – Vol. 11. – P. 187–193.
334. *Munoz N. e al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study // *Lancet.* – 2002. – March 30. – No. 359. – P. 1093–1101.
335. *Munoz N., Bosch F., Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S., Hammouda D.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int J Cancer.* – 2004. – Vol. 111. – P. 278–285.

336. *Munoz N., Kato I., Bosch F.X., Eluf-Neto J., De Sanjose S., Asuncion N., Gili M., Izarzugaza I., Viladiu P., Tormo M.J., Moreo P., Gonzalez L.C., Tafur L., Walboomers J.M., Shah K. V.* Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women // *Sex. Transm Dis.* – 1996. – P. 504–510.
337. *Muñoz N., Mendez F., Posso H. et al.* Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results // *J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 190 (12). – P. 2077–2087.
338. *Nagao S., Fujiwara K., Oda T., Tanaca H., Kohno I.* Combination in advanced or recurrent cervix cancer // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 96 (3). – P. 805.
339. *Nagao S., Yoshinouchi M., Miyagi Y. et al.* Rapid and sensitive detection of physical status of human papillomavirus type 16 DNA by quantitative real-time PCR // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 863–867.
340. *Nagy Viorica Magdalena, Buiga R., Brie Ioana, Todor N., Tudoran Oana, Ordeanu Claudia, Virag Pirooska, Tarta Oana, Rus Meda, O. Bălăcescu* Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radiochemotherapy // *Rom J Morphol Embryol.* – 2011. – Vol 52 (1). – P. 53–59.
341. *Naucleer P., Ryd W., Tornberg S. et al.* Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101 (2). – P. 88–99.
342. *Nevin J., Bloch B., Van Wijk L. [et al.]* Primari chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advance cervical cancer. A pilot study // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol. 16 (1). – P. 170–175.
343. *Nikolaou K.* The problem of the aging population in Europe. – *Proc. of OESI. Athens*; 1996. – P. 18.
344. *Noriyuki M., Sumi T., Zhi X., Misugi F., Nobeyama H., Yoshida H., Matsumoto Y., Yasui T., Honda K., Ishiko O.* Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence prognosis of uterine cervical cancer in young women // *Int J Oncol.* – 2007. – Vol. 31 (3). – P. 531–536.

345. *Oka K., Arai T.* MIB 1 growth fraction is not related to prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with radiotherapy // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1996. – Vol. 15. – P. 23–27.
346. *Oliveira M. C., Soares R.C., Pinto L.P., Souza L.B., Medeiros S.R., Costa Ade L.* High-risk human papillomavirus (HPV) is not associated with p53 and bcl-2 expression in oral squamous cell carcinomas // *Auris Nasus Larynx.* – 2009. – Aug. – Vol. 36 (4). – P. 450–456. doi: 10.1016/j.anl.2008.10.011. Epub 2009 Jan 4
347. *Osinsky S., Shindia H.* The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience // *Exp. Oncol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 95–96.
348. *Ozgul N., Cil A. P., Bozdayi G., Usubutun A., Bulbul D., Rota S., Kose M.F., Biri A., Haberal A.* Staining characteristics of p16INK4a: is there a correlation with lesion grade or high-risk human papillomavirus positivity? // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2008. – Oct. – Vol 34 (5) . – P. 865–871.
349. *Park J., Bae J., Lim M.C. [et al.]* Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia // *J Gynecol Oncol.* – 2009. – Vol. 20 (2). – P. 86–90.
350. *Park J., Hwang E., Park S. [et al.]* Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 121–129.
351. *Park J. Y., Lee S.M., Yoo C.W. [et al.]* Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 39–44.
352. *Parker K., Gallop-Evans E., Hanna L. [et al.]* Five-year experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 74. – P. 140–146.
353. *Parkin D. M., Bray F.* Chapter 2: The burden of HPV-related cancer // *Vaccine.* – 2006. – Aug. – Vol 21; 24 Suppl 3. – S11–25.
354. *Parkin D. M., Bray F., Ferlay J. [et al.]* Global Cancer Statistics, 2002 CA // *Cancer J Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
355. *Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y., Thersakvivhya S., Ieumwananontachai N., Thephmongkhol K.* Phase II

- study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIb cervical carcinoma // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 404–407.
356. *Pearcey R., Brundage M., Drouin P. et al.* Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20 (4). – P. 966–972.
357. *Peitsaro P., Johansson B., Syrjänen S.* Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 886–891.
358. *Perez C. A., Grigsby P. W., Nene S. M. [et al.]* Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone // *Cancer* 69. – 1992. – P. 2796–2806.
359. *Petkari E., Pietschnig J.* Associations of Quality of Life with Service Satisfaction in Psychotic Patients: A Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). e0135267. doi: 10.1371/journal.pone.0135267
360. *Pettersson F. (ed).* Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. – Stockholm, 1995.
361. *Pilch H., Günzel S., Schäffer U., Tanner B., Brockerhoff P., Maeurer M., Höckel M., Hommel G., Knapstein P.G.* Human papillomavirus (HPV) DNA in primary cervical cancer and in cancer free pelvic lymph nodes-correlation with clinico-pathological parameters and prognostic significance // *Zentralbl Gynecol.* – 2001. – Feb. – Vol. 123 (2). – P. 91–101.
362. *Platts L. G., Webb E., Zins M., Goldberg M., Goldberg N. G.* Mid-life occupational grade and quality of life following retirement: a 16-year follow-up of the French GAZEL study // *Aging Ment Health.* – 2015. – Jul 3. – Vol. 19 (7). – P. 634–646. doi: 10.1080/13607863.2014.955458
363. *Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I.* Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions // *Intern J Gynecol Cancer.* – 2008. – Vol. 8 (1). – P. 90–94.
364. *Prognostic Factors in Cancer / Edited by P. Hermanek, M. K. Gospodarowicz, D. E. Henson, R.V.P. Hutter, L.H. Sobin.* Факторы прогноза в онкологии: пер. с англ.; под ред. В. Е. Кратенка. –

- Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. – 332 с.
365. *Rajaram S., Gupta G., Agarwal S. et al.* High-risk human papillomavirus, tumor suppressor protein p53 and mitomycin-Cin in invasive squamous cell carcinoma cervix // *Indian J. Cancer.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 156–162.
366. *Renetto L.* Guidelines for the management and research in older cancer patients // *Proc. Of 18 th UICC International Cancer Congress.* – Oslo, Norway, 2002. – P. 130.
367. *Ricciardi A., Langeron N., Rossi P.G., Raffaele M., Cohet C., Federici A., Palazzo F.* Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy // *Tumori.* – 2009. – Vol. 95. – P. 146–152.
368. *Richardson H., Franco E., Pintos J., Bergeron J., Arella M., Tellier P.* Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students // *Sex. Transm. Dis.* – 2000. – Vol. 27. – P. 79–86.
369. *Rodriguez-Carunchio L., Soveral I., Steenbergen R.D., Torne A., Martinez S., Fuste P., Pahisa J., Marimon L., Ordi J., del Pino M.* HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122 (1). – P. 119–127.
370. *Rodriguez-Wallberg K. A.* Principles of cancer treatment: impact on reproduction // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 732. – P. 1–8. doi: 10.1007/978-94-007-2492-1\_1
371. *Rolon P. A., Smith J. S., Munoz N., Klug S. J., Herrero R., Bosch X., Llamas F., Meijer C. J., Walboomers J. M.* Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 85. – P. 486–491.
372. *Rose P.* Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // *Semin. Oncol.* 1994. – Vol. 21 (1). – P. 47–53.
373. *Rose P.* Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21 (suppl). – P. 211–217.
374. *Rose P. G., Bundy B.N.* Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20 (4). – P. 891–893.

375. *Rose P. G., Bundy B. N., Watrins E. B. et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1144–1153.
376. *Rosen A., Rodriguez-Wallberg K.A., Rosenzweig L.* Psychosocial distress in young cancer survivors // *Semin Oncol Nurs.* – 2009. – Vol. 25. – P. 268–77. doi: 10.1016/j.soncn.2009.08.004
377. *Rylander M. N., Feng Y., Bass J., Diller K.R.* Heat shock protein expression and injury optimization for laser therapy design // *Laser Surg. Med.* – 2007. – Oct. – Vol. 39 (9). – P. 731–746.
378. *Ryu H. S., Chang K. H., Yang H. W., Kim M. S., Kwon H. C., Oh K. S.* High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion // *Gynecol Oncol.* – 2000. – Vol. 76 (3). – P. 320–325.
379. *Sahebbali S., Depuydt C. E., Segers K. [e al.]* Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? // *Gynecol Oncol.* – 2003. – Vol. 56. – P. 681–686.
380. *Sales K. J., Katz A. A., Howard B., Soeters R. P., Millar R. P., Jabbour H.* Cyclooxygenase-1 is up-regulated in cervical carcinomas: autocrine/ paracrine regulation of Cyclooxygenase-2, prostoglandine receptors, angiogenic factors by Cyclooxygenase-1 // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 424.
381. *Sardi J., Sananas C., Giaroli A.* Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: A randomized controlled trial // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1998. – Vol. 8. – P. 441–450.
382. *Sarian L. O., Derchain S. F., Yoshida A., Vassallo J., Pignataro F., De AngeloAndrade L.A.* Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki67 as related to disease severity and HPV detection in squamous lesions of the cervix // *Gynecol Oncol.* – 2006.
383. *Schiffman M. H.* Epidemiology of cervical human papillomavirus infections // *Curr.Top. Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 186. – P. 55–81.
384. *Schiffman M., Krüger Kjaer S. J.* Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia // *Natl Inst Cancer.* – 2003. – Vol. 31. – P. 14–19.
385. *Schlemmer M., Wendtner C.M., Falk M., Abdel-Rahman S., Licht T., Baumert J., Straka C., Hentrich M., Salat C., Hiddemann W., Issels R.D.* 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. – Vol. 71 (1–2). – P. 32–39.
386. *Schwartz S., Daling J., Shera K. [et al.] Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study // J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1906–1916.
387. *Sigurdsson K., Hrafnkelsson J., Geirsson G. [et al.] Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factor based on Icelandic population data, 1964–1988 // Gynecol Oncol.* – 1991. – Vol. 43. – P. 64–70.
388. *Simanovskii D. M., Mackanos M. A., Irani A. R., O'Connell-Rodwell C. E., Contag C. H., Schwettman H. A., Palanker D. V. Cellular tolerance to pulsed hyperthermia // Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* – 2006. – Jul. – Vol. 74. – P. 911–915.
389. *Sinistrero G., Sismondi P., Rumore O. V. Analysis of complications of Cervix Carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary // Radioth. Oncol.* – 1993. – Vol. 26. – P. 203–211.
390. *Slama J., Drazdakova M., Dundr P., Fischerova D., Zikan M., Pinkavova I., Freitag P., Fanta M., Kuzel D., Zima T., Cibula D. High-risk human papillomavirus DNA in paraaortic lymph nodes in advanced stages of cervical carcinoma // J Clin Virol.* – 2011. – Jan. – Vol. 50 (1). – P. 46–49.
391. *Soh L. T., Heng D., Lee I. W., Ho T. H., Hui K. M. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer // Int J Gynecol Cancer.* – 2002. – Sep-Oct. – Vol. 12 (5). – P. 465–474.
392. *Song Y. J., Kim J. Y., Lee S. K., Lim H. S., Lim M. C., Seo S. S., Kang S., Lee D.O., Park S.Y. Persistent human papillomavirus DNA is associated with local recurrence after radiotherapy of uterine cervical cancer // Int J Cancer.* – 2011. – Aug. – Vol. 15; 129 (4). – P. 896–902. doi: 10.1002/ijc.25741.
393. *Stanković Vesna, Marjanov Ivanka, Čikarić Slobodan, Gržetić Ljubomir, Čolaković Slobodanka, Raković Brankica. Locally advanced cervical cancer – preliminary results of the prospective randomised study // Archive of Oncology.* – 2003. – Vol. 11 (3). – P. 196.
394. *Sultana H., Kigawa J., Kanamori Y. [et al.] Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer // Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 214–219.

395. *Suprasert P.*, Srisomboon J., Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer: a review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15 (6). – P. 995–1001.
396. *Syrianen K.*, Matyjarvi R., Saarikoski S. [et al.] Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma in situ a long-term prospective follow-up // *Br. J. Obstet-Gynaecol.* – 1988. – Vol. 95. – P. 1096–1102.
397. *Tacev T.*, Vacek A., Stmad V., Rasovska O. [et al.] Hypoxyradiotherapy of uterine cervix cancer to decrease of acute side-effects and treatment complications // *Strahienther Oncol.* – 1990. – Vol. 166 (11). – P. 710–713.
398. *Takeshi K.*, Katsuyuki K., Yoshiaki T., Teppei S., Tadayoshi M., Akira M., Katsumi M. Definitive radiotherapy combined with high – dose – rate brachytherapy for stage 3 carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters // *Int. G. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42, N 2. – P. 319–327.
399. *Tanaka Y.*, Harima Y. Уровень экспрессии онкобелков как прогностический маркер ответа на лучевую терапию или лучевую терапию с гипертермией при лечении рака шейки матки // *Экспериментальная онкология.* – 2000. – Т. 22. – С. 52–58.
400. *Termrungruanglert*, Tresukosol D., Vasuratna A., Sittisomwong T., Lertkachonsuk R., Sirisabya N. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2 // *Gynecologic Oncology.* – 2005. – Vol. 97. – P. 576–581.
401. *Teshima T.* High-dose-rate and low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: Final results of Osaka University Hospital // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72. – P. 2409–2414.
402. *Tiersten A. D.*, Selleck M.J., Hershman D.L. [et al.] Phase II study of topotecan and paclitaxel for persistent, or metastatic cervical cancer // *Gyn Oncol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 635–638.
403. *Tong S.*, Lee Y., Park J. Human papillomavirus genotype as prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix // *Int J Gynecol Cancer.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1307–1313.
404. *Tonon S. A.*, Picconi M. A., Zinovich J. B., Liotta D. J., Bos P. D., Galuppo J. A., Alonio L. V., Ferreras J. A., Teyssie A. R. Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a re-

- gion of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 7. – P. 237–243.
405. *Trattner M., Graf A. H., Lax S. [et al.]* Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIb caervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volum // Gynecol Oncol. – 2001. – Vol. 82. – P. 11–16.
406. *Trelford J. D., Kihhey W., Vogt P.* Positive peritoneal cytology in stage I carcinoma of the cervix // Acta Cytol. – 1995. – Vol. 39, № 2. – P. 177–179.
407. *Trottier H., Franco E.L.* Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention // Am J Manag Care. – 2006. – Vol. 12. – S462–472.
408. *Troy A. Gatliffe, Tewari K.S., Shah A. [et al.]* A feasibility study of topotecan with standart-dose cisplatin and concurrent primary radiation therapy in locally advanced cervical cancer // Gynecologic Oncology. – 2009. – Vol. 112. – P. 85–89.
409. *Van der Velden J., Samlal R., Schilthuis M. S., Gonzalez D. G., Ten Kate F. J., Lammes F. B.* A limited role for adjuvant radiotherapy after the Wertheim/Okabayashi radical hysterectomy for cervical cancer confined to the cervix // Gynecol Oncol. – 1999. – Vol 75(2). – P.333–237.
410. *Van Slooten H. J., Clahmen P. C., van Dierendonck S. H. et al.* Expression of bcl-2 in node-negative breast cancer is associated with various prognostic factors, but does not predict response to one course of perioperative chemotherapy // Br J Cancer. – 1996. – Vol. 74. – P. 78–85.
411. *Vaz F. H., Ribeiro M., Opinião A., Asensio N., Roldao M., Francisca A., Oliveira J., Miranda A.* Quality of life in survivors of chemoradiation of the cervix // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28 (suppl). – Abstr e15514
412. *Verschraegen C.* Hematology // Oncology clinics of North America. – 1999. – Vol. 13, N1. – P. 290–303.
413. *Verschraegen Claire* Challenges in the Management of Invasive Cervical Cancer. – 2009. – P. 295–300.
414. *Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M., Bosch F. X., Kummer J. A., Shah K. V., Snijders P.J.F., Peto J., Meijjer C.J.L.M., Munoz N.* Human papillomavirus is necessary cause of

- invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. – 1999. – Vol. 189, No. 1. – P. 12–19.
415. *Weiderpass E.* Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist // International conference. Hormonal carcinogenesis. – SPb., 2000. – P. 233–237.
416. *Wenzel L., DeAlba I., Habbal R.* [et al.] Quality of life in long-term cervical cancer survivors // Gynecological Oncology. – 2005. – Vol. 97. – P. 310–317.
417. *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. – Vol. 55. – P. 1254–1264.
418. *Woodman C. B., Collins S., Winter H.* [et al.] Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1831–1839.
419. *Yalman D., Aras A.B., Ozkok S.* et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer // Eur J Gynaecol Oncol. – 2003. – Vol. 24. – P. 309–314.
420. *Young J. L., Jazaeri A. A., Darus C. J., Modesitt S. C.* Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review // Gynecol Oncol. – 2008. – Vol. 109. – P. 140–145.
421. *Yuki H.* et al. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIIB uterine cervical cancer // Jpn. J. Cancer Res. – 2000. – № 91. – P. 127–134.
422. *Zur H. H.* Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – № 2. – P. 342.
423. *American Cancer Society: Cancer Statistics, 2007.* Atlanta, GA: American Cancer Society 2007. [http://www.cancer.org/docroot/stt/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp)
424. *UK National office of Statistics:* <http://www.statistics.gov.uk>

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ .....</b>	<b>4</b>
1.1. Эпидемиологические аспекты местно- распространенного рака шейки матки.....	4
1.2. Папилломавирусная инфекция при местно- распространенном раке шейки матки.....	6
1.3. Клинико-морфологические особенности местно-распространенного рака шейки матки .....	11
1.4. Местно-распространенный рак шейки матки у пожилых больных .....	15
<b>Глава 2. ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ .....</b>	<b>18</b>
2.1. Современные методы лечения местно- распространенного рака шейки матки.....	18
2.2. Роль химиотерапии в лечении местно- распространенного рака шейки матки.....	27
2.2.1. Эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных МРРШМ (собственные результаты) .....	33
2.3. Лечение местно-распространенного рака шейки матки у больных  пожилого возраста .....	65
<b>Глава 3. ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ .....</b>	<b>87</b>
3.1. Иммуногистохимические маркеры при местно-распространенном раке шейки матки .....	89
3.2. ВПЧ-инфекция как фактор прогноза при местно-распространенном раке шейки матки .....	116
3.3. Математическая модель прогноза течения заболевания у больных местно-распространенным раком шейки матки .....	127

3.4. Математическая модель прогноза эффективности сочетанной лучевой терапии у пожилых больных местно-распространенным раком шейки матки .....	132
<b>Глава 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ .....</b>	<b>136</b>
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	155
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	178

Научное издание

**Лариса Александровна Коломиец  
Ольга Николаевна Чуруксаева**

# **МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ**

Редактор И.А. Зеленская  
Технический редактор О.В. Коломийцева  
Обложка Л.Д. Кривцова

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8 (3822) 51-41-53  
E-mail: [otd.redaktor@ssmu.ru](mailto:otd.redaktor@ssmu.ru)

---

Подписано в печать 20.12.2018 г.  
Формат 60х84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Бумага офсетная.

Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист. 13,9. Авт. лист. 10,4  
Тираж 500 экз. Заказ № 10

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2  
E-mail: [lab.poligrafii@ssmu.ru](mailto:lab.poligrafii@ssmu.ru)