

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ**

АРУТЮНЯН ЛУСИНЕ СЕРГЕЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.08 - Онкология

**Научный руководитель:
Член-корр. НАН РА, доктор
медицинских наук, проф. А.М. Галстян**

ЕРЕВАН - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (Обзор литературы)	10
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Общая характеристика работы	34
2.2 Методы лечения	35
2.3 Методы статистического анализа результатов исследования	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
ГЛАВА 4. ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ	80
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	91

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКШМ	- аденокарцинома шейки матки
ВПЧ	- вирус папилломы человека
ЗППП	- заболевания, передающиеся половым путем
КТ	- компьютерная томография
ЛТ	- лучевая терапия
ЛШМ	- лейкоплакия шейки матки
МР РШМ	- местно-распространенный рак шейки матки
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НАХТ	- неоадьювантная химиотерапия
ОПОР	- отношение правдоподобия для отрицательного результата
ОППР	- отношение правдоподобия для положительного результата
ПЦПР	- предсказательная ценность положительного результата
ПЦОР	- предсказательная ценность отрицательного результата
ПРШМ	- плоскоклеточный рак шейки матки
ПХТ	- полихимиотерапия
ПЭТ	- позитронно-эмиссионная томография
РАТ	- радикальная абдоминальная трахелэктомия
РОД	- разовая очаговая доза
РШМ	- рак шейки матки
СОД	- суммарная очаговая доза
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФД	- флуоресцентная диагностика
ХЭМА	- химиоэмболизация маточных артерий
ЭМП	- эпителиально-мезенхимальный переход
ASCUS	- atypical squamous cells of undetermined significance
H-SIL	- поражения высокой степени тяжести
LEEP	- электрохирургическая эксцизия (loop electrosurgical excision procedure)
L-SIL	- поражения низкой степени тяжести
SCC	- антиген плоскоклеточной карциномы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее часто встречаемых форм новообразований, занимая 6-е место (5,3%) среди всех злокачественных опухолей и 3-е место (9,8%) среди злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире регистрируются более 500 000 новых случаев РШМ и умирают более 274 000 женщин (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012; Смирнов Ю.А. и соавт., 2012; Тарачкова Е.В. и соавт., 2015; Osman M., 2014). Несмотря на широкое внедрение современных диагностических и лечебных методов, причиной смерти примерно 30% женщин с инвазивным РШМ служит прогрессирование опухоли, общая 5-летняя выживаемость может составлять менее 10% (Прошин А.А. и соавт., 2012).

Выживаемость больных РШМ ассоциирована со стадией заболевания, методами лечения и многими другими факторами (Румянцева Т.В., Смирнова Н.Н., 2015). Согласно обобщенным данным канцер-регистров Евросоюза 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах соответствовала 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012). Стадирование позволяет выбрать метод лечения и определить прогноз заболевания (Березовская Т.П. и соавт., 2009). Отмечено, что частота рецидивирования при стадии IA1 составляла менее 3 %, летальных исходов – менее 1%; при стадии IA2 частота рецидивов – 5%, летальных исходов – до 2% (Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., 2012). Частота метастазирования зависит от возраста женщин, гистологического типа рака, глубины инвазии стромы, состояния регионарных лимфатических узлов (Landoni F. et al., 2007).

Объемное дозиметрическое планирование лучевой терапии позволяет увеличить уровни суммарных очаговых доз, повысить 5-летнюю выживаемость без ухудшения качества жизни больных (Разумова Е.Л. и соавт., 2012). При этом 5-летняя выживаемость при IIb стадии составила 63,1%, при IIIa – 44,5%, при IIIb – 31,5%. Показатели 5-летней выживаемости при II стадии – 57,0%, III – 31,0%, IV – 7,8% (Чазова Н.Л. и соавт., 2009).

В последние три десятилетия имеет место тенденция отказа от ультрарадикальных операций в связи с отсутствием увеличения продолжительности жизни больных, высокой частотой развития послеоперационных серьезных осложнений (Илларионова Н.А. и соавт., 2012). У больных с диагнозом РШМ IA1 - IIa стадии за период наблюдения от 1 до 41 мес.

установлено развитие 2 (4,2%) рецидивов после радикальной абдоминальной трахелэктомии, что сопоставимо с лечением в объеме операции Вертгейма (Новикова Е.Г. и соавт., 2010).

При использовании полихимиотерапии с включением в схемы лечения цисплатина противоопухолевая эффективность увеличилась до 85,2%, уменьшилась частота местных рецидивов и увеличилась 3-летняя выживаемость на 10% (Исамухамедова М.А., Мамадалиева Я.С., 2010), а 5-летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 87,3% и 76,4% соответственно (Scandurra G. et al., 2015).

Общая 3-летняя выживаемость после оперативного вмешательства с предшествующей неоадьювантной химиотерапией гемцитабином и цисплатином с химиоэмболизацией одной или двух маточных артерий составила 82,3%, безрецидивная – 84,6%, выживаемость без метастазов – 88,4% (Косенко И.А. и соавт., 2012).

Большинство исследователей утверждают, что при аденокарциноме шейки матки (АКШМ) прогноз существенно хуже, чем при плоскоклеточном РШМ (ПРШМ): показатели 5-летней безрецидивной выживаемости на 10–20 % ниже, чем при ПРШМ (Takeda N. et al., 2002; Davy M.L. et al., 2003). Имеется ряд разногласий в отношении тактики лечения и прогноза у больных железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (Танривердиева Э.К. и соавт., 2012). Метастатическое поражение лимфатических узлов, лимфоваскулярного пространства и параметрия могут служить независимыми прогностическими факторами при АКШМ (Kato T. et al., 2013). В то же время имеется ряд работ, в которых различий в уровнях выживаемости для ПРШМ и АКШМ не зарегистрировано (Alfsen G.C. et al., 2001; Lee K.V. et al., 2006).

На основе многофакторного анализа показано, что размер опухоли служит независимым прогностическим фактором для каждой стадии РШМ (Wagner A.E. et al., 2013).

Данные литературы относительно прогностического значения типа вируса папилломы человека (ВПЧ) при РШМ противоречивы (Назарова Н.М. и соавт., 2015). Одни авторы считают, что опухоли с ВПЧ 18-го типа более агрессивны, для них характерны высокая частота развития рецидивов, метастазов, короткая выживаемость (Im S.S. et al., 2003; Graflund M. et al., 2004). Другие авторы считают, что ВПЧ 16-го типа является преобладающим и наиболее агрессивным генотипом, связанным с инвазивным РШМ и обуславливающим частое рецидивирование процесса (Kashyap V., Hedau S., 2012; Michimata

R. et al., 2013). Высказано мнение, что ВПЧ-инфекцию не следует рассматривать в качестве прогностического фактора при РШМ (Tong S.Y. et al., 2007). Несмотря на отмеченные противоречия, в апреле 2014 года FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило применение в качестве первичного скрининга для женщин в возрасте 25 лет и старше определение ВПЧ высокого онкогенного риска (Дубровина С.О., 2015).

Общепризнанной считается точка зрения, согласно которой ВПЧ является неоспоримым фактор, способствующим развитию РШМ. Несмотря на разработанные рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения, программы профилактики РШМ в большинстве стран полноценно до настоящего времени не реализованы. Отмеченный недостаток в первую очередь обусловлен социально-экономическими проблемами и необходимостью существенных финансовых вливаний на организацию широкого и всеобъемлющего скрининга и вакцинации женского населения. Риск инфицирования ВПЧ возрастает с увеличением числа половых партнеров у самой женщины и числа половых партнеров у партнеров. Частота выявления ВПЧ при отсутствии клинической симптоматики варьирует в широких пределах от 2 до 44%. Такой разброс определяется зависимостью рассматриваемого параметра от возраста, географического региона и социально-экономического статуса (Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А., 2015).

Биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012).

Ряд аспектов, служащих фундаментальными для рассматриваемой проблемы, так и не получили на сегодняшний день однозначного решения. Среди них такие вопросы, как определение молекулярно-генетических основ самопроизвольной регрессии предопухолевых изменений эпителия шейки матки, константация формулирования четких триггерных факторов способствующих возникновению и прогрессированию заболевания с необратимым переходом дисплазии в рак (Курмышкина О.В. и соавт., 2015; Peng L. et al., 2016).

Таким образом, на основании ознакомления с данными современной литературы выяснено, что существуют противоречивые мнения о значимости определенных факторов

при прогнозировании выживаемости женщин с РШМ. Актуальность проблемы обусловлена и тем фактом, что в недостаточной мере раскрыты вопросы эффективности различных лечебных подходов к РШМ.

В то же время возможность расчета выживаемости служит необходимым условием для адекватной организации комплекса противораковых мероприятий. Указанные особенности и предопределили цель нашего исследования.

Цель и задачи исследования

Определение основных прогностических факторов у больных раком шейки матки в зависимости от вида проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин.

Для реализации указанной цели были поставлены *следующие задачи*.

Определить выживаемость и частоту рецидивирования рака шейки матки в зависимости от:

1. возраста, социального статуса, наследственных факторов и сопутствующей генитальной и соматической патологии,
2. стадии заболевания: глубины инвазии (по классификации FIGO); микроинвазивных форм; глубины стромальной инвазии; параметральной инвазии; инвазии лимфоваскулярной системы ; количества метастатически пораженных лимфатических узлов,
3. размеров, анатомической формы роста опухоли (экзо-, эндофитная или смешанная), степени дифференцировки клеток и гистоструктурных характеристик опухоли: плоскоклеточная; железистая; железисто-плоскоклеточная,
4. характера проведенных лечебных мероприятий: хирургия и радио-терапия; только лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия; химиолучевая терапия; предлучевая химиотерапия с последующей сочетанной лучевой терапией.

Научная новизна

Научная новизна настоящего исследования заключается в том, что впервые проведено многоплановое, аналитическое, когортное, ретроспективное исследование результатов лечения больных раком шейки матки.

На большом клиническом материале исследованы частота, локализация регионарных и отдаленных метастазов у больных раком шейки матки.

Установлена прогностическая значимость таких факторов, как вид проведенного лечения, стадия заболевания, анатомо-гистологические особенности опухоли, социально-возрастные характеристики больных РШМ.

Изучены сроки выживаемости (до 1 года, от 1 года до 3 лет, от 3 до 5 лет и свыше 5 лет) у больных раком шейки матки в зависимости от метода лечения и клинико-анатомо-морфологических факторов.

Практическая значимость

На основе проведенного исследования представлена актуальность проблемы рака шейки матки в Армении и даны рекомендации по прогнозированию течения заболевания в зависимости от таких параметров, как: вид проведенного лечения, стадия заболевания, анатомо-гистологические характеристики опухоли и социально-возрастные показатели женщин.

Практическая ценность работы состоит в определении роли клинико-анатомо-морфологических критериев при прогнозировании течения рака шейки матки и сроков выживаемости больных.

Полученные данные позволили определить особенности индивидуальной тактики лечения у больных раком шейки матки.

Внедрение в практику

Результаты исследования учтены и внедрены в клиническую практику Национального центра онкологии МЗ РА и в онкологическом диспансере г. Гюмри.

Апробация работы

Основные материалы диссертации доложены на заседании Ученого Совета НЦО МЗ РА от 25.11.2016г.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с приведением характеристик материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 193 источника. Из них 126 русскоязычных и 67 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

(Обзор литературы)

РШМ служит не только медицинской, но и важной социальной проблемой. В последние десятилетия в развивающихся странах удельный вес РШМ среди всей онкологической патологии среди женщин достигает 15%. При этом отмечено, что доля отмеченной патологии в развитых странах составляет только 4,4% от всех впервые диагностированных случаев рака (Разумова Е.Л. и соавт., 2012).

Наиболее высокие значения стандартизованных показателей заболеваемости РШМ отмечены в экономически слабо развитых странах, а наиболее низкие – в странах с широким внедрением скрининговых программ. Среди последних главенствующие позиции у Финляндии (4,0°/0000) и Израиля (5,4°/0000) (Мерабишвили В.М. и соавт., 2012).

Среди причин смерти от злокачественных новообразований пациенток в возрасте до 45 лет РШМ уступает лидирующие позиции только раку молочной железы, а по количеству сокращенных лет жизни не имеет конкурентов. РШМ сокращает жизнь женщины примерно на 24 года (Галицкая М.Г., 2012; Прошин А.А. и соавт., 2012).

РШМ рассматривается как основная причина смертности женщин в возрасте от 20 до 60 лет с онкогинекологическими заболеваниями, среди которых частота рассматриваемой патологии достигает 60%. Отмечен однозначный рост заболеваемости у женщин возрастной категории до 40 лет. Особенно выражен прирост заболеваемости у женщин до 29 лет, который составляет 7% в год. Летальный исход регистрируется в почти половине наблюдений в течение первого года наблюдения, как следствие выявления заболевания в III-IV стадии (Илларионова Н.А. и соавт., 2012).

Частота РШМ в некоторых регионах России за последнее десятилетие возрасла в 3 раза – с 10,5 до 30,5 случаев на 100 тысяч женского населения. Отмеченная тенденция обусловлена в основном ростом заболеваемости у женщин репродуктивного возраста. Следует отметить значимое возрастание диагностирования преинвазивных форм РШМ с 24,34±9,2% в 1998–2002 гг. до 62,8±20,9% в 2008–2012 гг. (Бахидзе Е.В. и соавт., 2014).

В большинстве случаев РШМ представлен ПРШМ, АКШМ выявляется значительно реже. В 80% и даже 90% случаев диагностируется ПРШМ, на долю АКШМ приходится от 8 до 17%. Отмечена тенденция к увеличению частоты АКШМ особенно у пациенток репродуктивного возраста (Липова Е.В. и соавт., 2012; Marquardt K. et al., 2016; Singh R. et al., 2016).

Согласно данным других авторов, ПРШМ диагностирован в 59% случаев, АКШМ – 29%, а в 12% наблюдений – неопределенные злокачественные новообразования шейки матки (Lönnberg S. et al., 2013).

В США в структуре злокачественных новообразований шейки матки преобладают неплоскоклеточные формы рака (Ward K.K. et al., 2012). В то же время, увеличение заболеваемости и смертности от АКШМ отмечено во многих странах, таких как США, Канада, Великобритания, Исландия, Швеция, Англия, Испания, Финляндия, Словакия, Словения, Нидерланды (Mathew A., George P.S., 2009).

Железисто-плоскоклеточный рак является редкой формой. Из-за недостаточного количества наблюдений железисто-плоскоклеточный РШМ остается малоизученной патологией (Танривердиева Э.К. и соавт., 2012).

Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики и лечения РШМ, причиной летального исхода у 30% пациенток с инвазивным РШМ служит прогрессирование опухоли, а общая пятилетняя выживаемость может составлять менее 10% (Прошин А.А. и соавт., 2012).

Выявление при первичном обращении опухолевого процесса III-IV стадии при РШМ за последнее десятилетие не изменилось и составило приблизительно 40% (Ашрафян Л.А. и соавт., 2012). По данным других авторов, в 17-20% наблюдений РШМ выявляется в запущенной стадии (Болгова Л.С. и соавт., 2012).

От прогрессирования основного заболевания в течение первых 5 лет погибают от 30 до 45% больных местно-распространенным РШМ (МР РШМ) (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012). Выживаемость связана со стадией заболевания, методами лечения и рядом других факторов. По данным канцер-регистров Евросоюза, однолетняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах достигала 84%, трехлетняя – 66%, пятилетняя – 62% (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012). В рассматриваемом аспекте необходимо отметить, что диагностика

инвазивного процесса до возникновения видимой опухоли крайне трудна не только при микроинвазивном раке, но даже и в начале 1B1 стадии при локализации опухоли в цервикальном канале, и пока возможна только после операции по результатам морфологического исследования удаленной шейки матки (Короленкова Л.И. и соавт., 2012). Также, вопросы терминологии и классификации заболеваний шейки матки представляют один из наиболее дискуссионных аспектов проблемы. Разработаны и внедрены многочисленные морфологические и клинические классификации (Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., 2012). Существует неопределенность и в отношении эффективности скрининга у женщин вне возрастного диапазона 30-60 лет (Lönnberg S. et al., 2013).

В настоящее время основные позиции в этиопатогенезе РМШ отводятся вирусной гипотезе, согласно которой основная роль принадлежит папилломавирусной инфекции (Choi Y.J., Park J.S., 2016; Mbatani N. et al., 2016). Курение также рассматривают как один из вероятных факторов риска патологии шейки матки. Табакокурение рассматривается как управляемый фактор риска РШМ. Считается неоспоримым, что частота и продолжительность пассивной экспозиции к табачному дыму у некурящих больных РШМ значительно выше, чем среди некурящих женщин с другой патологией в аналогичных условиях. Не только активное курение, но и пассивная экспозиция к табачному дыму значительно способствует риску развития РШМ у некурящих женщин (Завельская А.Я. и соавт., 2015).

При изучении анамнеза больных РШМ определено, что длительное применение эстрогенгестагенных препаратов с целью контрацепции увеличивает риск данного заболевания. В возникновении предраковой патологии шейки матки многие исследователи придают важное значение травматическим повреждениям органа после родов и/или искусственного аборта (Бадретдинова Ф.Ф. и соавт., 2012).

Наследственность, имеющая значение в этиологии раков других органов, в том числе тела матки, яичников, при РШМ не играет роли. Среди факторов риска развития РШМ наследственность в порядке значимости расположена на последнем месте, а зависимость патологии от наличия наследственной отягощенности не имеет достоверного характера (Галицкая М.Г., 2012; Joy T. et al., 2011).

Необходимо отметить и влияние климатического фактора. Онкологическая патология шейки матки наиболее часто диагностируется среди женщин, живущих в странах, расположенных в приэкваториальных регионах. Установлено, что в последнее время произошло постепенное снижение влияния на риск развития гормонозависимых опухолей у женщин климатических факторов и увеличение вклада в этот процесс социальных факторов (Анисимов В.Н., Борисенков М.Ф., 2011).

Важную роль в возникновении РШМ играют раннее начало половой жизни, наличие большого числа половых партнеров и частая их смена, наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), иммунодефицитное состояние (Козаченко В.П. и соавт., 2009; Берлев И.В. и соавт., 2015).

Доказано, что злокачественные поражения шейки матки редко возникают на неизменном эпителии. Так, лейкоплакия шейки матки (ЛШМ) признана доброкачественным заболеванием, но может служить предрасполагающим фактором для развития предраковых состояний и РШМ. Установлено, что злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия шейки матки наблюдается у 31,6% женщин с ЛШМ (Прилепская В.Н. и соавт., 2012).

Молекулярные механизмы онкогенеза и рецидивирования РШМ изучены недостаточно (Hou T. et al., 2013). Среди эндогенных факторов в генезе малигнизации цервикального эпителия наиболее важной считается роль иммунной системы. Активация механизмов специфического иммунного ответа – образование цитотоксических Т-лимфоцитов и/или специфических противовирусных антител, антителозависимая клеточная цитотоксичность и определяет исход течения патологического процесса (Телешева Л.Ф. и соавт., 2011).

Отмечено, что важным этапом в развитии инвазивности эпителиальных опухолей служат изменения в актиновом цитоскелете и перестройка адгезионных межклеточных контактов. При этом, инвазивные характеристики обусловлены понижением экспрессии молекул адгезионных контактов и повышением экспрессии мезенхимальных маркеров. Данный процесс получил название эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). При ЭМП происходит дезорганизация структур бета-цитоплазматического актина, а также снижение его экспрессии (Шагаева Г.С. и соавт., 2012).

При инфицировании ВПЧ в эндоцервиксе происходит ремоделирование ниши стволовых клеток эндоцервикса. Отмеченная особенность лежит в основе патологической репарации эпителия и, соответственно, развитию предрака и РШМ. Основная роль при этом отводится слиянию или интеграции ВПЧ с тканевыми стволовыми клетками эпителия и нарушениям работы прогениторной мезенхимальной клетки (Коган Е.А. и соавт., 2012; Буданов П.В. и соавт., 2015). Этиологическая роль ВПЧ в развитии РШМ была доказана немецким исследователем Гарольдом цур Хаузенем, за что он был удостоен присуждения в 2008 г. Нобелевской премии (Лилова Е.В. и соавт., 2012).

Все виды ВПЧ делятся на 2 группы: высокого онкогенного риска, выявляемые в злокачественных опухолях, и низкого – обнаруживаемые при доброкачественных заболеваниях шейки матки. Риск инфицирования людей в течение жизни достигает 70-90% (Козаченко В.П. и соавт., 2009).

Доказано, что почти в 100 % случаев цервикальный рак вызывается онкогенными типами ВПЧ (Петров С.В. и соавт., 2009; Hausen H. zur, 2009). По способности инициировать предраковые изменения и РШМ ВПЧ предложено условное выделение 3 групп: «высокого», «среднего» и «низкого» риска. Типы ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 соотносятся с группой «низкого риска» развития РШМ, ВПЧ 31, 33, 35, 52, 58 – «среднего» риска, а типы 16, 18, 45, 48, 56 включены в группу «высокого» риска (Рахматулина М.Р., 2012).

В процессе дифференцировки клеток согласно принципам современной вирусной концепции канцерогенеза рассматриваются два возможных пусковых механизма патологического процесса. Во-первых, допускается ауторепродукция вируса группы высокого канцерогенного риска с последующей гибелью инфицированной клетки. Во вторых - интеграция ДНК ВПЧ в клеточные хромосомы с развитием неоплазии шейки матки, что протекает в большинстве случаев без синтеза вирусов (Ершов В.А., Ильинская Е.В., 2013). Длительное пребывание вирусов в организме (персистенция) высокоонкогенных типов вируса служит наиболее опасным фактором риска прогрессии предрака шейки матки (Соловьев А.М., Логвинова Д.В., 2013).

Наибольшая частота инфицирования гениталий ВПЧ соответствует возрастному интервалу от 18 до 25 лет, то есть возрасту, который сопровождается наибольшей половой активностью. После 30 лет частота ВПЧ-инфицирования снижается, но параллельно при этом

резко возрастает частота дисплазий и РШМ. В рассматриваемом аспекте целесообразно отметить, что пик частоты РШМ приходится на возраст 45 лет (Молочков А.В., 2009; Tjalma W.A. et al., 2013).

Онкогенные типы ВПЧ обнаружены в первичной опухоли у 87,8% больных. При этом у 75,58% заболевших обнаружены два и более генотипа вируса, и только у 24,42% – диагностирована моноинфекция. У пациентов с моноинфицированием ВПЧ в первичной опухоли шейки матки значительно чаще отмечается наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Метод определения ВПЧ в регионарных лимфатических узлах для раннего диагностирования метастазов обладает высокой специфичностью (96,9%) и чувствительностью (81,8%). Отмеченные цифры обосновывают целесообразность использования последнего в качестве диагностического (Киселев О.И. и соавт., 2011).

При ПРШМ ВПЧ типов 16, 18 и 33 диагностировался в 66,2%; 10,8% и 5,3% наблюдений соответственно. В то же время, при АКШМ выявлены типы 16, 18 и 45 в 54,2%, 40,4% и 8,3% случаев соответственно (Tjalma W.A. et al., 2013). Возросла и доля ассоциаций нескольких типов ВПЧ – от 4,0% до 15,7%, а также удельный вес ВПЧ 16-го типа с 51,8 до 60,0% (Li N. et al., 2011).

Использование таких определений, как “нагрузка ДНК ВПЧ” и “порог клинической значимости вирусной нагрузки” может служить маркерами тяжести и прогнозирования характера течения папилломавирусной инфекции. Количество ВПЧ соответствующее значениям ниже порогового уровня не должно рассматриваться в качестве клинического критерия. Значения рассматриваемого показателя превышающие порог соответствуют «клинически значимому инфицированию». Выделен так же и второй порог, который получил определение «порога прогрессии». Вирусная нагрузка выше “порога прогрессии” должна рассматриваться как повышенная и свидетельствует о высоком риске наличия или прогрессии в цервикальную интраэпителиальную неоплазию (Андосова Л.Д. и соавт., 2013). Отмечено, что вирусная нагрузка при РШМ достоверно превышала таковую при диспластических процессах (Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., 2013).

До настоящего времени не разработаны препараты, специфичные к ВПЧ. Учитывая тот факт, что заболевания ассоциированные с ВПЧ-инфицированием, протекают в условиях дисрегуляции иммунного статуса организма, целесообразным и перспективным служит

вопрос о использовании в комплексной терапии ВПЧ-инфекции иммуномодулирующих средств (Евсеев А.А., Пивоварова О.Ю., 2010).

Профилактика, ранняя диагностика и своевременное выявление и лечение заболеваний, ассоциированных с ВПЧ-инфицированием, служат основными факторами предотвращения и профилактики РШМ. Применение противовирусных препаратов, иммуномодуляторов допускается при реинфицировании или длительной персистенции вируса. Отмеченные положения способствуют снижению вероятности персистенции ВПЧ и возникновения рецидива заболевания (Роговская С.И. и соавт., 2012; Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., 2013).

Определяющей задачей в диагностике злокачественных процессов служит преодоление затруднений при выявлении опухоли на ранней стадии. В диагностике патологических процессов слизистой шейки матки, подозрительных на интраэпителиальную неоплазию различной степени тяжести, у пациенток репродуктивного возраста приоритетными задачами служат: определение истинных границ опухолевого поражения и глубины инвазии (Шулико Л.А. и соавт., 2012).

В диагностике предраковых заболеваний и РШМ применяются различные методы, среди которых наиболее доступны для практики клинико-визуальный метод, кольпоскопия, молекулярно-биологические методы и морфологические исследования. Последовательное применение отмеченных методов вкупе с новыми лабораторными технологиями определения биомаркеров патологического процесса позволит расширить возможности ранней диагностики заболеваний шейки матки и выявлять онкологическую патологию на начальных этапах развития (Андосова Л.Д. и соавт., 2011; Зардиашвили М.Д. и соавт., 2016).

Основу ранней диагностики РШМ составляет цитологическое исследование мазков шейки матки. Это простой и доступный метод диагностики, который можно использовать с целью скрининга населения (Адамян Л.В. и соавт., 2010). Цитологический скрининг привел к 75% уменьшению смертности от РШМ в мире (Минкина Г.Н. и соавт., 2010). Цитологические заключения в 5–55 % случаев имеют ложноотрицательные заключения, особенно при преинвазивных поражениях шейки матки (Wiener H.G. et al., 2007). Трудности возникают при дифференциальной диагностике клеток АКШМ и цилиндрического эпителия (Саргсян С.А. и соавт., 2006).

Большие надежды возлагаются на внедрение современных технологий и методов. Возможна компьютерная интерпретация большого числа мазков. Чувствительность ВПЧ-тестирования (88-98%) значительно превышает таковую при цитологическом исследовании (51-86%), при этом специфичность ВПЧ-теста (83-94%) незначительно отличается от цитологического метода (92-99%). Чувствительность и прогностическая значимость при сочетании методов приближается к 100% (Роговская С.И. и соавт., 2011; Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья», 2012; Im S.S. et al., 2003). Ввиду высокой стоимости ВПЧ-теста его применяют не в качестве основного скринингового метода, а для выделения больных с поражениями клеток плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и поражениями низкой степени тяжести (L-SIL), а также в динамическом мониторинге после лечения поражений высокой степени тяжести (H-SIL) (Meijer C.J. et al., 2009).

Цитологическое исследование клеток шейки матки позволяет диагностировать диспластические нарушения на ранних стадиях. Но имеются сообщения о том, что порядка 50% предраковых состояний шейки матки в силу ложноотрицательной оценки могут быть пропущены. Исходя из представленных данных особую актуальность представляет метод обнаружения предраковых состояний шейки матки, заключающийся в дополнении цитологического исследования молекулярно-цитогенетическими методами. Данный метод получил название флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с молекулярными зондами на специфические гены hTERT и c-MYC (Голуб Е.В. и соавт., 2016).

Комплексное рассмотрение клинико-anamnestических данных и определение молекулярно-генетических маркеров позволяет повысить достоверность расчета риска прогрессирования патологического процесса. При этом возрастание уровней мРНК генов MKI67 (KI67), CDKN2A (P16), снижение уровней PGR, BCL2 ассоциированных с онкогенными типами ВПЧ, патологической кольпоскопической картиной, коррелируют с характером течения LSIL и могут служить прогностическими биомаркерами развития неопластической трансформации цервикального эпителия (Бурменская О.В. и соавт., 2016).

Сроки проведения цервикального скрининга варьируют. Так, в Европе следуют рекомендациям Консультативного комитета по профилактике РШМ, в соответствии с

которыми периодичность составляет 3–5 лет с 20–30 до 60 лет (Castiglione G. et al., 2000). Несмотря на рекомендации, порядок осуществления скрининга значительно различается в зависимости от страны (Anttila A. et al., 2004), а в большинстве развивающихся стран скрининг развит слабо или отсутствует (Bradley J. et al., 2005; Gakidou et al., 2008). Считается, что средний период прогрессии преинвазивного ПРШМ до I стадии составляет 5–8 лет, АКШМ *in situ* до железистого рака I стадии – 7,2 года, поэтому оптимальным и эффективным интервалом между скрининговыми обследованиями считается период 2–3 года (Сухих Г.Т. и соавт., 2010).

Главенствующая роль в диагностике патологии шейки матки отводится клиническому обследованию, обязательной составной частью которого служит гистологическое подтверждение диагноза. Для достоверного определения стадии РШМ, наряду с рутинными методами обследования (осмотр в зеркалах и бимануальное исследование), широкое применение нашли такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и радионуклидные методы исследования. Относительная простота, доступность, а так же возможность многократного повторения обусловили доминирующие позиции УЗИ перед остальными методами визуального контроля эффективности проводимого лечения (Михайлова Е.А. и соавт., 2009; Cao C.N. et al., 2016).

Необходимым условием при выборе метода терапии и прогноза заболевания является определение стадии РШМ. В последнее время важную роль при этом играют КТ и МРТ, что обусловлено способностью отмеченных методов обследования давать четкую картину анатомических структур таза и нарушений их строения при РШМ и распространении опухолевого процесса (Березовская Т.П. и соавт., 2009). Обладая достаточно высокой информативностью в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при РШМ и раке эндометрия, являющегося фактором неблагоприятного прогноза, МРТ способствует индивидуализации к подходам лечения (Рубцова Н.А. и соавт., 2012).

Данные, полученные при проведении МРТ и УЗИ, диагностически значительно уступают результатам лимфаденэктомии с последующим морфологическим исследованием удаленных узлов. Целесообразно проведение стадирования путем выполнения

лапароскопической парааортальной лимфаденэктомии при МР РШМ с целью дальнейшей коррекции лечения (Максимов С.Я. и соавт., 2012).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный метод диагностической визуализации. Результаты ПЭТ позволяют идентифицировать группы больных, отвечающих и не отвечающих на лечение, а также влияют на решение о необходимости более агрессивной терапии. Метаболические данные, полученные при ПЭТ после окончания первичного лечения больных РШМ, имеют важное прогностическое значение, способствуют раннему выявлению рецидивов заболевания (Асланиди И.П. и соавт., 2009).

Не вызывает сомнений необходимость строго дифференцированного подхода к выбору оптимального метода лечения женщин с патологическими процессами шейки матки. Допускается применение как терапевтических, так и хирургических методов лечения. Паллиативная или радикальная направленность последних определяется с учетом этиопатогенеза патологии шейки матки, возраста пациентки, возможности и желания осуществления репродуктивной функции (Гренкова Ю.М., 2012). Установлено отсутствие различий в эффективности лечения женщин с наличием инфицированности одним или несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска одновременно. Предполагается, что генотип ВПЧ служит одним из маркеров, определяющих прогноз РШМ на ранних стадиях, однако для окончательных выводов необходимы более многочисленные выборки и более длительные сроки наблюдения (Саенко А.С. и соавт., 2010).

Пристального внимания заслуживает проблема LSIL, в силу того обстоятельства, что большинство гистологически верифицированных наблюдений регрессирует спонтанно. При этом, только менее чем в 1% случаев отмечается развитие инвазивной карциномы (Роговская С.И., Тербнева Л.И., 2013).

Одним из самых широко применяемых методов при лечении патологии шейки матки служит петлевая электрохирургическая эксцизия шейки матки – LEEP (loop electrosurgical excision procedure). Суть методики заключается в иссечении пораженных тканей шейки матки петлей, форма и размеры которой подбираются в зависимости от размеров и локализации патологического процесса (Фириченко С.В. и соавт., 2012).

Результаты лечения МР РШМ до сих пор остаются неудовлетворительными. Практически у половины пациенток в течение первых двух лет после проведенного лечения

диагностируются рецидивы заболевания. В то же время широкий ряд вопросов о роли различных показателей опухолевого роста в качестве прогностических маркеров при МР РШМ остаются дискутабельными (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012).

Объем оперативного вмешательства при стадии IA1 определяется в зависимости от репродуктивных задач женщины: в случаях необходимости сохранения фертильности целесообразно использование конизации шейки матки, а пациенткам с решенной репродуктивной функцией выполняется экстрафасциальная гистерэктомия. В наблюдениях, где диагностирована стадия IA2 должен быть использован радикальный подход, который заключается в выполнении гистерэктомии по методу Вертгейма-Мейгса II класса. При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству показана внутриволостная лучевая терапия (брахитерапия). Возможными вариантами служат функциональнощадящие операции. В числе последних выступают радикальная влагалищная или абдоминальная трахелэктомии с тазовой лимфодиссекцией. Прогноз заболевания благоприятный: частота рецидивов при стадии IA1 не превышает 3%, а летальных исходов – 1%; при стадии IA2 частота рецидивов составляет 5%, летальных исходов – менее 2 % (Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., 2012).

Не выработано консенсуса в отношении тактики лечения и прогноза у пациенток с железисто-плоскоклеточным РШМ. Отмеченное заболевание представляет из себя смешанные опухоли, которые включают элементы плоского и железистого эпителия. Частота рассматриваемой патологии колеблется в интервале от 2,6% до 15% от всех случаев инвазивного РШМ. Частота их продолжает неуклонно расти. В современной научной литературе приводятся противоречивые, порой взаимоисключающие сообщения о результатах данных прогнозирования течения заболевания и сроков выживаемости по сравнению с опухолями с однородным строением (Танривердиева Э.К. и соавт., 2012).

Основной метод лечения РШМ – лучевой. Данный метод служит «золотым стандартом» при лечении локализованных процессов и является единственным способом радикального лечения при МР РШМ и инвазивном раке. Увеличение дозы облучения при использовании данной методики приводит к возрастанию радикальности лечения, но при этом отмечается нарастание частоты лучевых повреждений кожи, кишечника и нижних

мочевыводящих путей. В отмеченных случаях возникает необходимость досрочного прерывания терапии (Корепанов С.В. и соавт., 2012).

Лучевая терапия (ЛТ) в качестве монотерапии или самостоятельного лечения, а так же как составная часть комбинированных и комплексных программ используется у 80-90% больных РШМ. При лечении больных с МР РШМ сочетанная ЛТ применяется как основной радикальный метод лечения. Объёмное дозиметрическое планирование позволяет увеличить уровни суммарных очаговых доз, повысить 5-летнюю выживаемость без ухудшения качества жизни больных (Разумова Е.Л. и соавт., 2012). При использовании объемного дозиметрического планирования 5-летняя выживаемость среди больных с IIb стадией составила 63,1%, при IIIa – 44,5%, при IIIb – 31,5%. Согласно данным FIGO за 2004 год показатели 5-летней выживаемости при II стадии – 57,0%, III – 31,0%, IV – 7,8%. Как видно из приведенных данных, несмотря на совершенствование методик и качества аппаратуры для ЛТ, результаты лечения остаются далекими от оптимальных (Чазова Н.Л. и соавт., 2009).

Планирование внутриволостной ЛТ с использованием трехмерного изображения позволяет достичь более точного и оптимального распределения программируемой дозы по объему патологического процесса, выступающего в роли мишени. Данная особенность обусловлена “прицельным” наложением аппликаторов, что приводит при малых объемах опухолевого процесса к снижению нагрузки на критические органы, а при больших объемах позволяет целенаправленно проводить распределение дозы облучения с направлением максимальной дозы ко всему объему опухолевого процесса и максимально снизить нагрузку на критические органы (Нечушкин М.И. и соавт., 2010).

Внутриволостное облучение, состоящее из серии сеансов облучения, следующих друг за другом с определенными, как правило, равными интервалами, то есть фракционированно, проводится с введением источников в кольпостатах в полость матки и в боковые своды. Методика дистанционного облучения заключается в использовании фотонного излучения, получаемого от полей размерами от 10 x 10 до 16 x 18 см. Подведение программируемой дозы облучения достигается при помощи многопольных и ротационных методов. В настоящее время дозиметрическое планирование подразумевает расчет и построение интервальных графиков (гистограмм или диаграмм) доза-объем не только для пораженных участков, но и для всех окружающих здоровых тканях. Необходимость расчета

предопределена неравномерным облучением вовлеченных в патологический процесс тканей, а математическое построение графиков делает возможным определение величины модальных доз, воздействующих на облучаемые органы (Ставицкий Р.В. и соавт., 2009).

При проведении радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ) у 12,5% больных при получении результатов экстренного (интраоперационного) гистологического исследования объем оперативного вмешательства был расширен до радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников. У 6% пациенток после РАТ согласно заключению планового гистологического исследования диагностированы метастатические поражения тазовых лимфатических узлов. Провести радикальное органосохраняющее лечение удалось 82% больных. У больных с диагнозом РШМ IA1 - IIA стадии за период наблюдения от 1 до 41 месяцев установлено 4,2% рецидивов после РАТ, что сопоставимо с исходами при проведении “классического лечения” в объеме операции Вертгейма. Даже при тщательном и всестороннем отборе больных до 10% случаев нуждаются в проведении адъювантного лечения. Общепринятой методикой среди таких пациенток считается проведение лучевой или химиолучевой терапии, следствием которой является необратимая утрата фертильности (Новикова Е.Г. и соавт., 2010).

Некоторые авторы стандартными для лечения МР РШМ считают ЛТ и хирургический метод. Отмечена тенденция к снижению частоты проведения ультрарадикальных операций, что обусловлено отсутствием увеличения продолжительности жизни больных и высоким риском развития серьезных осложнений (Илларионова Н.А. и соавт., 2012).

Ведущий компонент комбинированного лечения больных репродуктивного возраста с МР РШМ – ЛТ обуславливает необратимое угасание функции яичников и, соответственно, значительному снижению качества жизни. Приведены результаты анализа исходов лечения 50 женщин с ПРШМ, которым на первом этапе комбинированного лечения, предваряющим проведение химиолучевой терапии была проведена транспозиция яичников лапароскопическим доступом с целью сохранения овариальной функции. На протяжении всего периода наблюдения, медиана которого составила 23,8 месяцев, метастатического поражения яичников не было выявлено ни в одном случае. Гормональную функцию гонад удалось сохранить у 62% женщин. Лапароскопическая транспозиция яичников служит

простым, доступным, надежным и эффективным способом сохранения овариальной функции и улучшения качества жизни пациенток молодого возраста (Новикова Е.Г. и соавт., 2012).

Сравнительный анализ исходов терапии женщин, подвергшихся химиолучевому лечению с предварительным проведением предлучевой химиотерапии и последующей сочетанной ЛТ и сочетанную ЛТ по радикальной программе показал, что проведение химиолучевого лечения ассоциировано с более выраженной положительной динамикой параметров функциональных шкал, и достоверному возрастанию общего статуса здоровья (Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., 2012).

Константировано широкое и повсеместное внедрение полихимиотерапии (ПХТ), общепризнаны существенные успехи в лечении РШМ при использовании данного метода. Но в то же время, у около трети больных диагностируются первично резистентные или прогрессирующие на фоне ПХТ формы опухоли. Приходится признавать, что традиционные стандарты радикальной сочетанной ЛТ ассоциировано с высокой частотой местных рецидивов – 40% и лимфогематогенным метастазированием в процессе традиционной сочетанной ЛТ – 12-26% (Титова В.А. и соавт., 2009).

Подвергнуты анализу данные исходов внутриартериальной химиотерапии с последующей эмболизацией у 20 больных РШМ. Возраст женщин колебался в интервале от 33 до 48 лет. Для всего обследованного контингента диагнозом служила стадия процесса Па-Пв. Методика оказалась достаточно эффективной среди всех 20 больных (Арыбжанов Д.Т. и соавт., 2009).

Представлены данные ретроспективного анализ результатов терапии 286 больных с МР РШМ в возрасте 20-79 лет, из которых 178 больных получили сочетанное лучевое лечение (контрольная группа), 108 – сочетанное лучевое лечение и полихимиотерапию с включением в схемы лечения цисплатина (основная группа). Анализ результатов лечения показал, что в основной группе частота общего противоопухолевого эффекта увеличилась до 85,2%, уменьшилась частота местных рецидивов и увеличилась 3-летняя выживаемость на 10% (Исамухамедова М.А., Мамадалиева Я.С., 2010).

Разработан и использован у больных МР РШМ комплексный метод, суть которого заключается в использовании неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) гемцитабином и цисплатином в сочетании с химиоэмболизацией одной или двух маточных артерий (ХЭМА)

гемцитабином, сеансом брахитерапии в дозе 10 Гр и гистерэктомии III типа с придатками и двусторонней подвздошной лимфаденэктомией. Радикальность оперативного вмешательства после НАХТ с ХЭМА составила 92,9%, частота послеоперационных осложнений – 11,9%. Общая 3-летняя выживаемость составила 82,3%, безрецидивная – 84,6%, выживаемость без метастазов – 88,4% (Косенко И.А. и соавт., 2012).

Химиоэмболизация приводит к значительным изменениям, которые сопровождаются возрастанием на 10% патоморфоза III степени, реализуемого при снижении патоморфоза II степени. Индекс эффективности метода служит доказательством целесообразности использования терапии с применением химиоэмболизации перед методом с использованием простой эмболизации (Важенин А.В. и соавт., 2012).

Терапия на основе препаратов платины и таксанов признана одной из наиболее действенных в составе комплексной терапии МР РШМ (Ашрафян Л.А. и соавт., 2012). Поиск и внедрение в клиническую практику доступных методов предотвращения повреждений при проведении ЛТ остается актуальной задачей современной онкологии. Высказано, мнение, что применение сборов лекарственных растений с этой целью может дать неплохие результаты (Корепанов С.В. и соавт., 2012).

Использование гипертермии с традиционными методами – химиотерапией и/или ЛТ – повышает частоту полной резорбции опухоли и показателей выживаемости. При облучении в условиях гипертермии было установлено возрастание темпов регрессии опухоли в среднем до 2-4 раза. Общая частота опухолевого ответа достигала 97%, а частота полной регрессии опухоли в результате использования отмеченной методики составила 66%, частичная – у 31%). Острых токсических реакций при проведении лечения зафиксировано не было (Титова В.А. и соавт., 2012).

Фотодинамическая терапия предрака и начального РШМ с фотосенсибилизаторами фотогемом и фотосенсом является “минимальным вариантом” органосохраняющего лечения (Чиссов В.И. и соавт., 2009).

Проблема иммунотерапии опухолей шейки матки остается нерешенной. В то же время нет оснований считать данную локализацию не иммуногенной и не подлежащей лечению с применением соответствующих методов (Лазарев А.Ф. и соавт., 2012). Показано, что наибольшей клинической эффективностью обладает схема сочетанной иммунотерапии.

Клинической эффективности лечения сопутствовала положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета (Кенбаева Д.К., Лазарев А.Ф., 2012).

Результаты сравнительного анализа клинической эффективности базисной терапии, специфической иммунотерапии и сочетания специфической и адаптивной иммунотерапии свидетельствуют о клинической эффективности применения методов иммунотерапии у женщин с онкологической патологией шейки матки и яичников. Клиническая эффективность заключается в возрастании степени регрессии первичного опухолевого процесса на протяжении лечения, снижении частоты рецидивирования и поздних метастазов. Отмечено увеличение частоты 3-летней выживаемости пациенток (Кенбаева Д.К. и соавт., 2012).

Достаточно высокой эффективностью обладает такой метод лечения патологии шейки матки на фоне инфицированности ВПЧ, как сочетание деструкции патологического участка шейки матки с адьювантной противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Включение в комплекс терапии активаторов противовирусного иммунитета позволило повысить эффективность лечения, при котором имеет место снижение частоты рецидивирования ассоциированного с воздействием непосредственно на репродукцию вируса (Соловьев А.М., Анискова И.Н., 2011).

Существует мнение, что тактика лечения при ПРШМ и АКШМ стандартна и зависит от распространенности процесса, возраста больных, наличия сопутствующих заболеваний. Предпочтение при лечении должно отдаваться комбинированному методу (Антипов В.А. и соавт., 2010; Mabuchi S. et al., 2012). Однако, при выборе тактики лечения необходимо учитывать вероятность метастазирования опухоли. Так, метастатическое поражение яичников было обнаружено у 0,4% больных ПРШМ и у 8,2% – несквамозным РШМ, на основании чего было сделано заключение о том, что сохранение яичников должно проводиться преимущественно у пациенток с ПРШМ (Yamamoto R. et al., 2001). Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы, которыми метастазы в яичники были диагностированы у 0,9% пациенток. Частота метастазирования зависела от возраста женщин, гистологического типа рака, толщины инвазии стромы, состояния лимфатических узлов. Сохранение яичников может быть безопасно выполнено у молодых пациенток с ранней стадией ПРШМ, с макроскопически нормальными яичниками и с сохраненной периферийной стромой шейки матки (Landoni F. et al., 2007). Российские

исследователи считают, что АКШМ не является редким гистотипом у больных репродуктивного возраста. АКШМ не должна рассматриваться в качестве противопоказания к проведению органосохраняющего лечения. Выполнение радикальной трахелэктомии обеспечивает высокую онкологическую эффективность лечения АКШМ начальных стадий. Данных о более неблагоприятном прогнозе АКШМ по сравнению с ПРШМ на ранних стадиях заболевания не получено (Антипов В.А. и соавт., 2010).

Оценка глубины стромальной инвазии, объема опухоли и инвазии лимфоваскулярной области (lymphovascular space invasion) имеет решающее значение для выбора соответствующего лечебного воздействия. Нерадикальные методы лечения могут быть применены у пациенток с отсутствием инвазии лимфоваскулярной области при АКШМ, глубине стромальной инвазии менее 5 мм и объемом опухоли не более 500 мм (Murakami I. et al., 2012).

Прогностическая значимость стадии заболевания, объема первичной опухоли, наличие параметральной инвазии считается доказанной и признана давно. Однако, не смотря на это рост, распространение и метастазирование опухолей до настоящего времени остается в определенной степени непредсказуемым процессом, а проведение прогностических параллелей даже у пациенток на одной и той же стадии патологического процесса не представляется возможным. Совокупность прогностических критериев при онкологическом заболевании зачастую выступают в роли более значимых факторов в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012).

Для прогнозирования эффективности ЛТ и комплексного лечения разработаны следующие факторы клинического прогнозирования исхода заболевания: гистологический тип и степень дифференцировки раковых клеток, клинически определяемый объем опухоли, форма анатомического роста опухоли, возраст больной, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (Прошин А.А. и соавт., 2012).

Так, мезонефроидный РШМ чаще диагностировался у пациенток относительно молодого возраста (средний возраст $42,2 \pm 1,2$ года) без каких-либо общепринятых или “классических” предрасполагающих факторов. В большинстве случаев (62,1%) имели место локализованные стадии заболевания (I, II стадии). Регионарное метастазирование первичного процесса коррелировало с глубиной инвазии опухоли (при глубине инвазии более 10 мм – в

57,8%). Благодаря тому, что у 2/3 больных светлоклеточным РШМ диагностированы локализованные формы опухоли и большинству пациенткам было назначено комбинированное лечение (51,8%), 5-летняя выживаемость отмечена в 79,3% наблюдений (Халимбекова Д.И. и соавт., 2013).

Большинство исследователей утверждают, что при АКШМ прогноз существенно хуже, чем при ПРШМ: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости на 10–20 % ниже (Takeda N. et al., 2002; Davy M.L. et al., 2003). Пятилетняя выживаемость у женщин с АКШМ на стадии IB1 составила 96,6%, IB2 – 75,0%, IIA – 100%, IIB – 5,8%. В качестве прогностического признака было выбрано количество метастически пораженных лимфатических узлов. Прогноз у больных с одним пораженным узлом аналогичен таковому при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов. Наиболее неблагоприятным прогноз был у пациенток с множественным метастазированием в лимфатические узлы. Метастатическое поражение множества лимфатических узлов, лимфоваскулярного пространства и параметрия могут служить независимыми прогностическими факторами при АКШМ (Kato T. et al., 2013).

К неблагоприятным факторам следует относить низкодифференцированный вариант опухоли и инвазию в лимфоваскулярное пространство (Антипов В.А. и соавт., 2010). АКШМ часто локализуется ниже поверхностной слизистой оболочки, что затрудняет ее цитологическую диагностику. Кроме того, АКШМ имеет более агрессивное течение, чем ПРШМ и значительно менее чувствительна к ЛТ. Хотя оба поражения связаны с ВПЧ высокого онкогенного риска, при АКШМ отмечена более высокая ассоциация с ВПЧ 18-го типа и более высокая скорость интеграции генома (Cherovetsky J. et al., 2013). В то же время имеется ряд работ, в которых различий в уровнях выживаемости для ПРШМ и АКШМ не зарегистрировано (Alfsen G.C. et al., 2001; Lee K.B. et al., 2006).

Своевременная диагностика рецидивов в полости малого таза при РШМ остается актуальной проблемой онкогинекологии, а сроки их развития, зависимость от гистологического типа опухоли и методов лечения служат предметом дискуссий. По мнению одних исследователей большинство рецидивов реализуется в течение 3 лет после окончания лечения (Рубцова Н.А. и соавт., 2012). Другие авторы считают, что в 60% случаев рецидивы РШМ развиваются в первые два года после окончания лечения, в 90% случаев – в первые 5

лет (Прошин А.А. и соавт., 2012). Имеются сообщения, согласно которым рецидивы РШМ чаще возникают через 12-20 месяцев после начала терапии, а их частота колеблется в интервале от 3,3% до 40%, но в то же время 78,3% всех рецидивов выявляется в первые два года после начала лечения. Наиболее часто рецидивы возникают среди больных, у которых был использован метод монотерапии (хирургическое лечение – 32,4%, ЛТ – 24,7%). Рецидивы значительно чаще отмечены при ПРШМ – 53,6% случаев. В то же время, при АКШМ рецидивирование опухоли диагностировано только в 6,3% наблюдений, а при низкодифференцированном раке – в 4,9%. Комбинирование различных методов терапии позволяет получить и возрастание количества объективных ответов – 68%, тогда как при применении только ЛТ или химиотерапии объективный клинический ответ был отмечен в 26% и 20% наблюдений соответственно (Баженов А.Г. и соавт., 2009). Представлены результаты анализа развития метастатических опухолей у пациенток с РШМ после сочетанного лучевого лечения. Были обследованы 3812 больных, у 5% из которых диагностирована вторая опухоль через 3-10 лет (Максимов С.Я. и соавт., 2010).

Прогноз железисто-плоскоклеточного РШМ, при терапии которого использована радикальная гистерэктомия, не хуже такового для опухолей с однородным гистологическим строением (Танривердиева Э.К. и соавт., 2012).

Для лечения местных и отдаленных рецидивов в подавляющем большинстве случаев с паллиативной целью применяют платиносодержащие режимы химиотерапии. ЛТ проводится в тех наблюдениях, когда первичное лечение ее не включало. Отмечены немногочисленные попытки использования экзентерация таза, однако анализ отдаленных результатов позволил установить высокую травматичность операции, связанную с объемом оперативного вмешательства, влияние предлагаемого лечения на общую выживаемость оказалось невысоким, а на безрецидивную не влияло совсем. Установлено, что при проведении экзентерации таза значительно и чаще всего необратимо снижается качество жизни (Савкова Р.Ф. и соавт., 2012).

В рекомендации Федерации акушеров-гинекологов (FIGO) недавно были внесены поправки в плане учета размера опухоли наряду со стадией злокачественного процесса шейки матки. Предложено подразделение размеров опухоли 2 x 4 см для I стадии, 4 см для

стадии IIВ, 4 и 6 см для стадии IIIВ. Размер был единственной переменной служащей независимым прогностическим фактором для каждой стадии РШМ (Wagner A.E. et al., 2013).

Среди кинетических характеристик РШМ скорость роста и клеточные потери могут быть наиболее значимыми (Винокуров В.Л. и соавт., 2009), а наличие перинеуральной инвазии служит показанием к проведению адьювантной терапии (Cho H.C. et al., 2013). МРТ, учитывая последние тенденции к индивидуализации лечения больных РШМ, обосновывает особый исследовательский интерес к оценке возможностей метода не только в определении распространенности опухолевого процесса и эффективности лечения, но и в определении ряда дополнительных факторов прогноза РШМ (Прошин А.А. и соавт., 2012).

В качестве маркеров прогнозирования и оценки риска рецидивов после лучевого/химиолучевого лечения предложено использование первичного МРТ-стадирования РШМ с определением следующих критериев: распространение опухоли на тело матки, объем опухоли более 30 см³, наличие тазовых и забрюшинных лимфоузлов с поперечником более 1 см (Березовская Т.П. и соавт., 2010).

Обоснована целесообразность применения новой модификации оптической когерентной томографии (скорость получения изображений 8-10 кадров в секунду), которая позволяет максимально исключать рандомные биопсии и оценивать в динамике поверхность эктоцервикса после лечения (Качалина О.В., 2012). Доказана возможность оптической когерентной томографии в масштабе реального времени фиксировать изменения структуры опухоли и окружающих тканей, обусловленных воздействием проводимой фотодинамической терапией. Полученная информация может быть использована в качестве метода контроля проводимого лечения (Кузнецова И.А. и соавт., 2008).

Комплексное УЗИ с применением энергетического, доплеровского картирования с последующей трехмерной реконструкцией изображения является высокоинформативным методом, позволяющим получить объективную информацию о динамике регресса опухоли и изменении характера кровоснабжения (Ашрафян Л.А. и соавт., 2012). При этом дифференцировать постлучевой фиброз и рецидив РШМ возможно с учетом наличия кровотока (Важенин А.В. и соавт., 2008).

Для оценки эффективности химиолучевой терапии РШМ рекомендовано в комплекс диагностических мероприятий включать УЗИ органов малого таза с использованием триплексного сканирования (Астафьева О.В., Горбушина Т.Е., 2015).

Определение уровня экспрессии антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) у больных с МР РШМ играет важную роль при решении вопроса о распространенности опухолевого процесса, характера течения и мониторингования эффективности проведенной терапии. Снижение противоопухолевого иммунитета в ассоциации с первоначально высоким уровнем SCC диагностировано у всех больных до начала лечения. Сочетание высокого уровня экспрессии SCC с сниженным уровнем факторов противоопухолевого иммунитета выявлено только у женщин с отрицательной динамикой течения процесса через один год после проведенной терапии. У больных с положительной динамикой через один год после проведенного лечения отмечено возрастание уровней факторов противоопухолевой защиты наряду с достоверным снижением уровней SCC по сравнению с таковым до лечения (Жаров А.В. и соавт., 2010).

Уровни SCC коррелировали с размером опухоли и служили прогностическими признаками в плане развития рецидивов, но не играли диагностической роли при оценке эффективности проводимой терапии (Jeong В.К. et al., 2011). Заключение о высокой вероятности начала развития рецидива обоснованно при 3 последовательных повышении уровня SCC при условии, что последнее его значение превышает верхнюю границу нормы (Новикова Е.Г. и соавт., 2010). Выявлены достоверно значимые отличия значений уровней SCC в сыворотке крови в группах больных на ранних стадиях заболевания, при инвазивных формах рака и после лечения (Жаров А.В. и соавт., 2010).

Гены-супрессоры опухолей как правило выявляются при инактивирующих мутациях, проявляющихся фенотипически в формировании опухолей. Функционально гены-супрессоры по своему воздействию инверсионны онкогенам и часто неблагоприятно координируют деление и рост клеток, а также уход от апоптоза. Наиболее известными белками-супрессорами являются p53, RB и PTEN. Ген PTEN у человека кодирует одноимённую фосфатазу PTEN, которая активна в отношении как белковых, так и липидных субстратов. Положительные уровни экспрессии PTEN – потенциальные

показатели для ранней диагностики и прогноза РШМ, также могут служить биомаркерами эффективности проводимой терапии (Lu D. et al., 2012).

Экспрессия генов CCNB1, Ki-67, BAG, BCL-2, ESR1 и PRG могут являться новыми прогностическими маркерами, парирующих возможные пути развития заболевания. Данный факт доказывает целесообразность дальнейшего изучения биомаркеров в целях профилактики возникновения и снижения заболеваемости злокачественными новообразованиями (Боженко В.К. и соавт., 2011).

Высокие уровни изоэнзима ТК1 могут служить прогностическим фактором: развития злокачественных новообразований при дисплазиях; неблагоприятного исхода лечения, особенно у пациентов с распространенным РШМ (Chen G. et al., 2013).

Повышение уровня белков, фосфорилированных по тирозину, может играть роль в прогрессировании РШМ. Определение их концентрации может рассматриваться в качестве маркера для прогнозирования рецидива ПРШМ (Hou T. et al., 2013).

Оценка активности кинетохорассоциированного белка CENP-E, участвующего в осуществлении митоза, предложена в качестве избирательной мишени при лечении онкологических заболеваний. Определение его уровня может быть использовано в качестве диагностического и прогностического маркеров при РШМ, особенно на ранних стадиях (Weng M.Y. et al., 2012).

Качественное и количественное определение фтордезоксиглюкозы при проведении ПЭТ служит независимым прогностическим фактором у пациенток с рецидивирующим РШМ. Клетки опухоли гораздо интенсивнее остальных потребляют глюкозу, это позволяет зарегистрировать при помощи ПЭТ-сканера участки накопления препарата - скопления опухолевых клеток (Maharjan S. et al., 2013).

Накоплены определенные данные об участии атипичных рецепторов хемокинов (ACRS), в частности CCX-CKR, DARC, D6 в инициализации злокачественного процесса и его метастазирования. Установлено, что уровень экспрессии DARC и CCX-CKR при ПРШМ, АКШМ и вне патологии последовательно возрастает. Снижение экспрессии ACRS может играть важную роль в канцерогенезе и метастазировании РШМ. ACRS можно рассматривать как прогностический маркер у пациентов с ПРШМ (Hou T. et al., 2013).

Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в тканях РШМ при папилломавирусной инфекции шейки матки могут являться одним из критериев индивидуального прогноза (Бехтерева И.А., Судилова В.В., 2012). Исследование информативности определения ДНК ВПЧ в регионарных лимфатических узлах в прогнозе развития рецидива обнаружило, что этот метод обладает чувствительностью 43,6% и достаточно высокой специфичностью – 79,7%. Диагностическая эффективность теста составляет 65,3% при частоте ложноотрицательного ответа – 56,4%, а ложноположительного – 20,3% (Бахидзе Е.В. и соавт., 2012). Показана эффективность и 100 % предсказательная ценность негативного результата ВПЧ-тестирования для количественного определения вирусов высокого онкогенного риска методом гибридного захвата в определении неизлеченности или рецидива заболевания до появления изменений в цитологических мазках (Короленкова Л.И., 2011).

Данные литературы относительно прогностического значения типа ВПЧ противоречивы. Одни авторы считают, что опухоли с ВПЧ 18-го типа более агрессивны, для них характерны высокая частота развития рецидивов, метастазов, короткая выживаемость (Im S.S. et al., 2003; Graflund M. et al., 2004). РШМ, обусловленный ВПЧ 18-го типа и выявленный даже на ранних стадиях, имеет более неблагоприятный прогноз, чем при РШМ, вызванном другими типами ВПЧ (Im S.S. et al., 2003). Другие – считают ВПЧ 16-го типа преобладающим и наиболее агрессивным генотипом, связанным с инвазивным РШМ и обуславливающим частое рецидивирование процесса (Kashyap V., Hedau S., 2012; Michimata R. et al., 2013). Отмечено, что ни у одного пациента с сочетанной инфекцией ВПЧ 16-типа и ВПЧ 34-го типа не диагностировано метастазов в лимфатических узлах. Авторы считают, что ВПЧ 34-го типа может предотвратить прогрессирование инвазивного РШМ, ассоциированного с ВПЧ 16-го типа (Michimata R. et al., 2013).

Имеются сообщения, согласно которым 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 80% в ВПЧ-положительной группе против 74% в ВПЧ-отрицательных группе. ВПЧ типа 18 отмечен у 54% пациенток, тип 16 – у 37%, тип 45 – у 7%. 5-летняя общая выживаемость у пациентов с ВПЧ 18-го типа не была худшей, чем у пациентов с ВПЧ 16-го типа (81% против 87%). Наименьшая 5-летняя выживаемость имела место у женщин с ВПЧ

45-го типа – 57% (Baalbergen A. et al., 2013). В тоже время, высказано мнение, что ВПЧ не следует рассматривать как прогностический фактор при РШМ (Tong S.Y. et al., 2007).

Информативность ВПЧ-тестирования после эксцизий выше, чем цитологического и кольпоскопического методов. Отмечена 100% сенситивность и предсказательная ценность отрицательного результата ВПЧ-тестирования в отношении рецидива или неизлеченности опухоли (Короленкова Л.И., 2011).

В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические показатели в качестве прогностических критериев эффективности лечения и течения РШМ. К таковым относятся маркеры, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность в силу того, что особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию (Чуруксаева О.Н. и соавт., 2012).

Таким образом, как показал анализ современной научной литературы РШМ по-прежнему остается важной социально-экономической проблемой, охватывающей в значительной степени женщин репродуктивного возраста. Прогноз зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза и, следовательно, своевременное распознавание заболевания имеет решающее значение для оптимальных исходов (Bourgioti C. et al., 2016).

Отметим, что рак и предраковые заболевания шейки матки доступны глазу врача и инструментальным исследованиям. Именно это обстоятельство при внедрении обязательного цитологического исследования и широких скрининговых программ позволит повысить эффективность борьбы с любыми болезнями шейки матки (Радзинский В.Е., 2012).

Важность уточнения значимости прогностических критериев при РШИ невозможно переоценить. Решение отмеченной проблемы позволит не только оптимизировать принципы тактики лечения патологии и последующего наблюдения больных, но и, что не менее важно, повысить качество дальнейшей жизни женщин (Kim M.K. et al., 2016; Matsunaga S. et al., 2016).

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика работы

В основу работы положены результаты ретроспективного анализа историй болезней 600 женщин с РШМ, которые находились на лечении в Национальном Центре Онкологии МЗ РА г. Еревана с 2002 по 2007 гг. и ранее не принимавших лечения по поводу рассматриваемой нами патологии. Выбор отмеченных лет обусловлен необходимостью расчета общей 5-летней выживаемости. Больные, выпавшие из поля нашего зрения в течение указанного промежутка времени, в исследование не включены.

Диагноз РШМ во всех наблюдениях был установлен на основании данных морфологического исследования, параклинических методов обследования, УЗИ, КТ.

В дальнейшем, с учетом срока общей выживаемости после диагностированного заболевания и проведенного специального лечения были выделены 4 группы: I – до 1 года (120 наблюдений), II – от 1 года до 3 лет (67 женщин), III – от 3 до 5 лет (39 пациенток) и IV – более 5 лет (374 больных). В I группе от предложенного лечения отказались 8 женщин, во II – 2, в III – 1 и в IV – 14. В окончательном виде отобрана медицинская документация 575 больных: I группа была представлена 112 пациентками, II – 65, III – 38 и IV – 360 (*Рис. 2.1*).

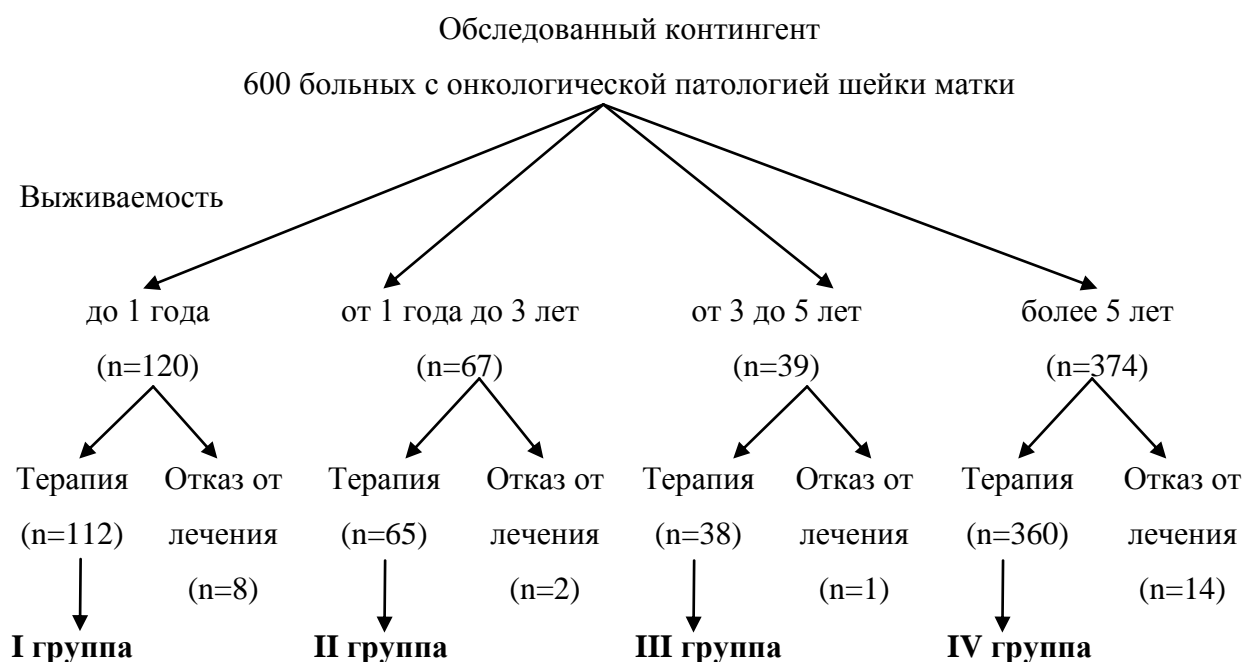


Рис. 2.1. Обследованный контингент и принцип формирования клинических групп

Ретроспективный анализ заключался в проведении сравнительной оценки выживаемости больных в зависимости от методов проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин между отмеченными клиническими группами.

2.2. Методы лечения

При проведении лечения женщин с РШМ были использованы следующие методы: комбинированный, лучевой, хирургический, комплексный и химиотерапия.

Комбинированное лечение проведено у 180 (31,3%) больных; оно включало хирургическое вмешательство и лучевую терапию, осуществляемые в различной последовательности.

Лучевое лечение в самостоятельном режиме проведено у 267 (46,4%) пациенток.

Только хирургическое лечение (без дополнительных методов воздействия) использовано среди 32 (5,6%) женщин.

Комплексный метод лечения был применен в 27 (4,7%) наблюдениях.

Применение лучевой терапии с химиотерапией (ХЛТ) проведено у 63 (11,0%) больных.

Лучевая терапия проводилась в постоперационном и в самостоятельном режиме.

Лучевая терапия в постоперационном режиме, как компонент комбинированного лечения, проводилась сочетанием дистанционного и внутриволостного облучения.

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ), в качестве самостоятельного метода лечения, может проводиться при всех стадиях РШМ.

При местнораспространенных формах СЛТ в полном объеме, ввиду ограниченных возможностей хирургического лечения, всегда является основным, а у 75% больных - единственный метод лечения.

СЛТ в самостоятельном режиме проводилась чередованием дистанционного облучения первичного опухолевого очага и тазовых лимфатических узлов с ВПТ, направленной непосредственно на опухоль.

Дистанционное облучение малого таза осуществлялась на гамматерапевтических установках “АГАТ-Р” традиционным режимом фракционирования дозы РОД 2Гр в т.Б, СОД 40Гр в т.Б.

Внутриполостная гамма-терапия проводилась на аппаратах “АГАТ-В” (ВМД) или на аппарате “Selectron LDR”(НМД).

Суммарные дозы от ВПТ с источниками высокой мощности дозы составили 50 Гр на т.А, от низкой мощности дозы 60 Гр на т.А.

Доза в т.А характеризует облучение первичного опухолевого очага, доза в т.Б-латеральных отделов параметриев и лимфатических узлов боковых стенок таза. СОД от СЛТ в самостоятельном режиме составляет 75-85 Гр в т.А.

Химиотерапию проводили с использованием следующих препаратов: 5-фторурацил, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид.

Хирургическое лечение включало выполнение оперативных вмешательств в следующих объемах:

- экстирпация матки без придатков,
- экстирпация матки с придатками,
- операция Вертгейма (удаление матки с придатками, параметральной клетчатки с лимфатическими узлами по ходу общих и наружных подвздошных сосудов, запирающего нерва, верхней половины или трети влагалища),
- расширенная экстирпация матки с придатками.

Комплексное лечение включало использование лучевой терапии, химиотерапии и хирургического вмешательства.

2.3. Методы статистического анализа результатов исследования

Для описания методов статистического анализа изложим принцип построения дизайна нашей работы, которая представляет аналитическое, наблюдательное, когортное исследование.

Аналитическое исследование позволяет оценить связь между воздействием (фактором риска) и исходом (применительно к нашему исследованию – летальный исход в определенные сроки наблюдения).

Когортное исследование подразумевает обследование группы людей (когорты), объединенных общим признаком или заболеванием. Согласно цели нашей работы критерием включения в исследование служил впервые диагностированный рак шейки матки. Для получения достаточного количества наблюдений когорту наблюдали в течение определенного времени.

В каждой клинической группе для оценки методов проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей определяли количество:

- истинноположительных результатов,
- ложноположительных результатов,
- ложноотрицательных результатов,
- истинноотрицательных результатов.

На их основе с использованием специальных формул рассчитывали предсказательную ценность положительного результата, предсказательную ценность отрицательного результата, чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для положительного результата и отношение правдоподобия для отрицательного результата. Принципы получения перечисленных показателей приведены на рисунке 2.2.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007. Определяли основные показатели описательной статистики, вычисляли t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при вероятности ошибки 5% ($p \leq 0,05$). Полученные результаты представлены в $M \pm m$ и $M \pm \delta$, процентах.

		Летальный исход	
		Есть	Нет
Фактор воздействия	Присутствует	a	B
	Отсутствует	c	D
<hr/>			
Истинноположительные результаты	- a		
Ложноположительные результаты	- b		
Ложноотрицательные результаты	- c		
Истинноотрицательные результаты	- d		
<hr/>			
Предсказательная ценность положительного результата	$\frac{a}{a+b}$	доля истинноположительных результатов (наличие фактора и летального исхода) среди всех положительных результатов	
<hr/>			
Предсказательная ценность отрицательного результата	$\frac{d}{c+d}$	доля истинноотрицательных результатов (отсутствие фактора и выжившие) среди всех отрицательных результатов	
<hr/>			
Чувствительность (Ч)	$\frac{a}{a+c}$	доля истинноположительных результатов среди всех летальных исходов	
<hr/>			
Специфичность (С)	$\frac{d}{b+d}$	доля истинноотрицательных результатов среди всех выживших	
<hr/>			
Отношение правдоподобия для положительного результата	$\frac{Ч}{1-С}$	вероятность летального исхода заболевания при наличии конкретного фактора воздействия	
<hr/>			
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	$\frac{1-Ч}{С}$	вероятность большей выживаемости при отсутствии конкретного фактора воздействия	
<hr/>			
D.W. Cramer. Epidemiology and biostatistics. In: J.S. Berek, N.F. Hacker (eds.), Gynecologic Oncology (2 nd ed.). Baltimor: Williams&Wilkins, 1994. – P. 193.			

Рис. 2.2. Статистические показатели и принцип расчета предсказательной ценности прогностических факторов

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под нашим наблюдением находились 600 женщин с онкологической патологией шейки матки. В зависимости от срока выживаемости после диагностированного заболевания обследованный контингент был разделен на 4 группы: I группа – до 1 года (120 наблюдений), II – от 1 года до 3 лет (67 женщин), III – от 3 до 5 лет (39 пациенток) и IV – более 5 лет (374 больных).

В свою очередь, в каждой из отмеченных групп отмечены наблюдения, в которых больные по различным причинам отказались от предложенного лечения: в I группе – 8 женщин, во II – 2 случая, в III – 1 пациентка, в IV – 14 больных.

Таким образом, следуя отмеченному принципу, для комплексной оценки прогностических факторов выживаемости больных РШМ, были сформированы 4 клинические группы, количественный состав которых был следующим: I группа – 112 наблюдений, II – 65, III – 38 и IV – 360.

В дальнейшем нами проведена сравнительная оценка выделенных клинических групп в зависимости от вида проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин.

Нами проанализированы социально-возрастные параметры изучаемого контингента.

Возрастные характеристики приведены в таблице 3.1.

Как видно из представленных данных наиболее часто онкологические заболевания шейки матки отмечены в возрастном диапазоне 41-50 лет – 34,3%. Превалирование указанного возрастного диапазона отмечено и во всех клинических группах. Следующим по частоте служил возраст 51-60 лет – 27,6%.

Полученные данные позволяют нам заключить, что пик заболеваемости РШМ соответствует интервалу 41-50 лет.

Минимальный возраст пациенток составил 26 лет, который отмечен в IV группе, максимальный – 82 года в этой же группе.

Заслуживают внимания данные о частоте заболеваемости РШМ женщинами в возрасте до 30 лет, которая согласно нашим данным составила 1,4%. Следует отметить, что

на сегодняшний день есть относительно немного данных, подтверждающих причинно-следственную связь влияния факторов окружающей среды или наследственной предрасположенности к раку в этой возрастной группе. Большинство случаев рака, происходящих в возрасте до 30, имеют спонтанный характер (Bleyer A. et al., 2006).

Таблица 3.1

Возрастные характеристики обследованного контингента и клинических групп

Возраст (лет)	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
≤30	1	0,9	-	-	2	5,3	5	1,4	8	1,4
31-40	22	19,6	14	21,5	7	18,4	66	18,3	109	19,0
41-50	39	34,8	21	32,3	12	31,6	125	34,7	197	34,3
51-60	30	26,8	18	27,7	11	28,9	100	27,8	159	27,6
≥61	20	17,9	12	18,5	6	15,8	64	17,8	102	17,7
Минимальный возраст	30		31		29		26		26	
Максимальный возраст	78		77		73		82		82	
Средний возраст (M±m)	51,2±11,92		50,1±11,09		49,2±11,89		50,7±11,08		50,3±11,59	

Высказано мнение, что наиболее низкая выживаемость наблюдается у женщин старше 65 лет (Muñoz N., Bravo L.E., 2014). Разделить данную точку зрения мы не можем: в I группе с наименьшей выживаемостью (до 1 года) удельный вес пациенток старше 61 года составил 17,9%, в то время как возрастной диапазон 51-60 лет встречался в 26,8% наблюдений, а интервал 41-50 лет отмечен почти в 2 раза чаще – 34,3%.

Что касается среднего возраста, то значимых изменений рассматриваемый показатель в клинических группах не претерпевал ($p>0,05$), колебаясь в незначительном интервале от 49,2±11,89 лет в III группе до 51,2±11,92 лет в I. Для всего обследованного контингента рассматриваемый показатель составил 50,3±11,59 лет.

Отсутствие достоверных различий среднего возраста в клинических группах свидетельствует о том, что сроки выживаемости, согласно полученным нами данным не зависят от возраста пациентки.

Таким образом, прогнозировать сроки выживаемости больных РШМ на основании возраста не представляется возможным, а пик заболеваемости приходится на женщин пременопаузального возраста – 41-50 лет.

Определенного внимания заслуживают данные о месте проживания женщин обследованных клинических групп (табл. 3.2). Как видно из представленных данных подавляющее большинство пациенток были городскими жительницами – 69,9%. Наиболее выраженной отмеченная особенность была в III группе, где 76,3% женщин были подвержены факторам урбанизации. Наименьшим рассматриваемый показатель был в I группе – 60,7%. Однако достоверных различий при этом не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.2.

Место проживания обследованного контингента и клинических групп

Место проживания	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Город	68	60,7	49	75,4	29	76,3	256	71,1	402	69,9
Район	44	39,3	16	24,6	9	23,7	104	28,9	173	30,1

С нашей точки зрения, отсутствие значимых различий в удельном весе жительниц города и сел между клиническими группами служит подтверждением мнению, что факторы окружающей среды и образа жизни не играют определенной роли в возникновении рака у человека (Montesano R., Hall J., 2001).

В рассматриваемом аспекте необходимо учитывать и географическое положение Армении и ее высокогорные условия, так как геофизические факторы, к которым относят ионизирующую радиацию (1017–1021 Гц) и ультрафиолетовый свет (1014–1017 Гц), могут являться причиной приблизительно около 3% всех случаев смерти от онкологической патологии (Doll R., Petro R., 1981).

Дизайн и объем нашего исследования не позволяют нам судить о влиянии климатических факторов на риск возникновения онкологической патологии шейки матки.

Таким образом, место жительства может играть определенную роль в риске возникновения онкологических заболеваний шейки матки, но критерием прогнозирования выживаемости служить не может

Данные о социальном статусе обследованного контингента и клинических групп приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Социальный статус обследованного контингента и клинических групп

Социальные группы	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
Рабочие	14	12,5	7	10,8	8	21,1	18	5	47	8,2
Служащие	11	9,8	8	12,3	7	18,4	46	12,8	72	12,5
Домохозяйки	67	59,8	40	61,5	14	36,8	248	68,9	369	64,2
Пенсионеры	20	17,9	10	15,4	9	23,7	48	13,3	87	15,1

В наименьшем количестве наблюдений для всего обследованного контингента отмечены случаи, где женщины были рабочими – 8,2%. Относительно небольшой процент составили наблюдения в которых онкологической патологией шейки матки страдали служащие и пенсионеры – 12,5% и 15,1% соответственно.

В подавляющем количестве наблюдений обследованные женщины были домохозяйками – 64,2%. Отмеченные особенности были присущи всем выделенным клиническим группам при отсутствии достоверных различий между ними ($p>0,05$).

Таким образом, почти 2/3 пациенток с онкологическими заболеваниями шейки матки не работали и были домохозяйками.

Данный факт связан, в первую очередь, с ухудшением общего экономического положения в стране, что повлекло за собой перебои в работе первичного звена в диагностике предрака и РШМ, а также снижением социального статуса населения.

Последний тезис связан с известным фактом, что количество заболеваний, передающихся половым путем – а РШМ ассоциирован с папилломавирусной инфекцией, резко возрастает в странах, «неблагополучных» в экономическом отношении, по сравнению с экономически «стабильными» странами (Городецкий Е.А., 2004).

Отмеченные позиции не позволили нам прийти к корректным заключениям о определении роли социального фактора в прогнозировании сроков выживаемости, но считаем обоснованным мнение о значимости социально-экономического статуса в риске развития РШМ.

Что касается наследственного фактора, то во всех клинических группах его отсутствие установлено в подавляющем количестве наблюдений – от 63,2% в III группе до 86,7% в IV (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Наличие наследственного фактора среди обследованного контингента
и клинических групп**

Наследственный фактор	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Имеется	17	15,2	18	27,7	14	36,8	36	10	85	14,8
Отсутствует	87	77,7	47	72,3	24	63,2	312	86,7	470	81,7
Нет данных	8	7,1	-	-	-	-	12	3,3	20	3,5

Для всего обследованного контингента отсутствие наследственного фактора имело место в 81,7% наблюдений.

Считаем целесообразным остановиться на следующих аспектах. Наличие наследственного фактора установлено только у 14,8% женщин среди всего обследованного контингента. В то же время, наличие рассматриваемого показателя в IV группе определено в 10% наблюдений, а III – 36,8%. То есть, более чем в 3 раза чаще.

Данный факт мы склонны объяснить небольшим количеством наблюдений в III группе.

Необходимо отметить, что данное противоречие отмечают и другие исследователи, которые считают, что существует сравнительно небольшое число форм новообразований, в развитии которых определен удельный вес генетических факторов: нефробластома, ретинобластома, рак толстой кишки и др. Большинство же широко распространенных онкологических заболеваний в генетическом отношении изучены недостаточно, а вопрос о соотносительной роли наследственных и внешнесредовых факторов в их этиологии и прогнозировании остается открытым (Гарькавцева Р.Ф. и соавт., 2003).

Таким образом, согласно полученным нами данным, наследственный фактор не может рассматриваться в качестве фактора риска развития РШМ и критерия прогнозирования сроков выживаемости.

Нами рассмотрена роль возраста становления менструальной функции среди обследованного контингента женщин (табл. 3.5).

Таблица 3.5

**Возраст становления менструальной функции обследованного контингента
и клинических групп**

Возраст начала менархе (лет)	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
до 10	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
10-11	2	1,8	2	3,1	4	10,5	2	0,6	10	1,7
12-14	75	67,0	43	66,1	24	63,2	240	66,7	382	66,4
15-16	29	25,9	18	27,7	10	26,3	91	25,2	148	25,8
17 и старше	6	5,3	2	3,1	-	-	26	7,2	34	5,9
минимальный	10		11		11		9		9	
максимальный	22		18		16		20		22	
средний возраст начала менархе	14,38±1,57		14,01±1,32		13,55±1,24		14,25±1,48		14,10±1,34	

В наших исследованиях ранним считали менархе, наступившее до 12 лет, поздним – начало менструальной функции после 14 лет. Нормальными сроками менархе считали интервал 12-14 лет (Joinson C. et al., 2011).

Как видно из представленных результатов, раннее менархе отмечено в единичных наблюдениях – 1,9% (0,2%+1,7%) для всего обследованного контингента.

Довольно высоким оказался процент пациенток, у которых первая менструация имела место после 15 лет – суммарно 31,7% (25,8%+5,9%).

Позднее становление менструальной функции у женщин с онкологическими заболеваниями шейки матки в наших исследованиях установлено почти у каждой третьей пациентки. Данная особенность была присуща всем выделенным клиническим группам – от 26,3% в III группе до 32,4% в IV. Достоверных изменений данного показателя в зависимости от срока выживаемости нами не установлено ($p>0,05$).

В наших наблюдениях раннее менархе наиболее часто встречалось в III группе – 10,5%. Наименьшим рассматриваемый показатель был в IV группе – 0,9%. Объяснить столь выраженную разницу нам не представляется возможным. Вероятно, данная особенность обусловлена небольшим количеством наблюдений женщин с выживаемостью от 3 до 5 лет.

Средний возраст начала менархе для всего обследованного контингента составил $14,20\pm 1,34$ лет. В клинических группах рассматриваемый показатель колебался в незначительном интервале – от $13,92\pm 1,04$ лет в III группе до $14,38\pm 1,57$ лет в I. Достоверных различий среднего возраста начала менархе в зависимости от срока выживаемости не установлено ($p>0,05$).

Таким образом, если для всего обследованного контингента раннее менархе отмечено всего в 1,9% наблюдений, то позднее становление менструальной функции имело место у каждой третьей (31,7%) женщины, т.е. почти в 17 раз чаще. При этом отсутствуют значимые различия между клиническими группами. Установленные особенности обосновывают вывод о том, что среди нарушений становления менструальной функции к факторам риска развития РШМ следует относить позднее менархе, а использование данного показателя в качестве критерия срока выживаемости не представляется возможным.

Соотношение женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе для всего обследованного контингента выглядело следующим образом: 48,3% против 51,7% (табл. 3.6).

**Соотношение женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе среди
обследованного контингента и клинических групп**

Состояние репродуктивной системы	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
сохраненный цикл	51	45,5	33	50,8	18	47,4	176	48,9	278	48,3
менопауза	61	54,5	32	49,2	20	52,6	184	51,1	297	51,7

Следовательно, рассматриваемый фактор в различных группах значительных изменений не претерпевал ($p>0,05$). Аналогичная картина определена и во всех клинических группах.

Таким образом, среди пациенток с онкологическими заболеваниями шейки матки количество женщин в менопаузе и с сохраненным менструальным циклом было почти равным.

На основании проведенного анализа можно заключить, что наличие сохраненной менструальной функции не может служить фактором как возникновения РШМ, так и прогнозирования сроков выживаемости.

Нами также изучены сроки выживаемости больных РШМ в зависимости от акушерского анамнеза обследованных женщин (табл. 3.7). Подавляющее количество женщин были рожавшими – суммарно 93,9%. Причем, значительный удельный вес составили пациентки с тремя и более родов в анамнезе – 56,5%.

Аналогичная картина установлена и при рассмотрении количества родов в каждой их выделенных клинических групп. Практически каждая вторая больная была многорожавшей.

Данную точку зрения разделяет и В. М. Дильман (1994), который отмечает высокую частоту РШМ у многорожавших.

**Количество беременностей и их исход среди обследованного контингента
и клинических групп**

Исход беременностей		Группы								Всего (n=575)	
		I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Роды	1-2	47	42,0	23	35,4	17	44,7	128	35,6	215	37,4
	3 и более	54	48,2	34	52,3	18	47,4	219	60,8	325	56,5
	Нет	11	9,8	8	12,3	3	7,9	13	3,6	35	6,1
Аборты	1-2	31	27,7	18	27,7	11	28,9	99	27,5	159	27,7
	3 и более	48	42,8	31	47,7	19	50	185	51,4	283	49,2
	Нет	33	29,5	16	24,6	8	21,1	76	21,1	133	23,1

Удручающие данные получены при рассмотрении количества абортов. Более чем 2/3 женщин в качестве основного метода планирования семьи прибегала к искусственному прерыванию беременности. Отмеченная особенность была присуща всем клиническим группам. Количество таких пациенток составило 76,9% среди всего обследованного контингента.

Как в каждой из клинических групп, так и среди всех обследованных женщин, почти в каждом втором наблюдении больные прибегали к искусственному аборту 3 и более раз – 49,2%. При сравнении данных показателей между клиническими группами достоверных изменений нами не выявлено ($p > 0,05$).

Альтернативными методами планирования семьи (презерватив, внутриматочная спираль, гормональные контрацептивы) пользовались всего 23,1% больных. Использование гормональных препаратов установлено в единичных наблюдениях, что не позволило нам считать корректным приведение полученных данных.

Таким образом, при изучении акушерского анамнеза нами установлено, что женщины с онкологическими заболеваниями шейки матки практически в половине случаев были многорожавшими и отмечали в анамнезе 3 и более инструментальных аборт.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что большое количество родов и аборт в анамнезе служит фактором риска развития РШМ, а отсутствие достоверных различий между клиническими группами свидетельствует о невозможности использования данных критериев в качестве прогностических маркеров сроков выживаемости больных.

Считаем целесообразным рекомендовать выделение женщин с высоким паритетом беременностей в группу риска по развитию онкологической патологии шейки матки и последующим их диспансерным наблюдением.

Данные о сопутствующей гинекологической патологии среди обследованного контингента и клинических групп отображены в таблице 3.8.

Сопутствующая гинекологическая патология для всего обследованного контингента диагностирована более чем в половине наблюдений – 58,1%. Отмеченная особенность сохранялась и в клинических группах. Так, в I группе сопутствующая гинекологическая патология установлена в наибольшем количестве случаев – 66,1%, а в наименьшем – в IV (55,8%). Как видно, интервал колебаний незначителен.

Нами установлено, что наиболее часто пациентки отмечали такие гормональнозависимые новообразования внутренних половых органов, как миома матки (22,6%) и кисты яичников (14,8%). В группу гормональнозависимых заболеваний входит так же и гиперплазия эндометрия, которая выявлена у 15,3% пациенток.

Суммарно частота гормональнозависимых патологических состояний половой сферы у женщин с РШМ составила 52,7%.

Отмеченный результат служит подтверждением постулату о том, что шейка матки так же, как и матка, является гормональнозависимым органом, что свидетельствует об определенной общности патогенетических механизмов, лежащих в основе развития их патологических изменений (Шиляев А.Ю., 2009).

С указанных позиций мы полностью разделяем точку зрения В.В. Кузнецова и соавт., (2006), согласно которой факторами риска РШМ являются синдром склерокистозных яичников, эстроген-секретирующие опухоли яичников, гиперплазия эндометрия.

Таблица 3.8

**Сопутствующая гинекологическая патология среди обследованного контингента
и клинических групп**

Беременности	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	Абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
Есть	74	66,1	37	56,9	22	57,9	201	55,8	334	58,1
Нет	38	33,9	28	43,1	16	42,1	159	44,2	241	41,9
Миома	23	20,5	14	21,5	9	23,7	84	23,3	130	22,6
Цервицит	38	33,9	16	24,6	10	26,3	124	34,4	188	32,7
Кольпит	40	35,7	16	24,6	11	28,9	131	36,4	198	34,4
Эндоцервикоз	5	4,5	6	9,2	1	2,6	19	5,3	31	5,4
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	12	10,7	6	9,2	4	10,5	58	16,1	80	13,9
Атипическая гиперплазия эндометрия	-	-	-	-	-	-	8	2,2	8	1,4
Кисты яичников	14	12,5	7	10,8	5	13,2	59	16,4	85	14,8
Эндомиомы	1	0,9	2	3,1	1	2,6	23	6,4	27	4,7
Аденомиоз	8	7,1	7	10,8	1	2,6	20	5,6	36	6,3
Ампутация матки	4	0,9	-	-	-	-	11	3,1	15	2,6
Всего	145	1,3	74	1,1	42	1,1	537	1,5	798	1,4

Сравнительная оценка частоты гормональнозависимых патологических состояний половой сферы между клиническими группами позволила установить, что рассматриваемые показатели не подвергались значительным колебаниям в зависимости от срока выживаемости, что не позволяет их использование в качестве прогностических критериев.

Довольно высоким оказался процент воспалительных заболеваний генитального тракта, представленных цервицитами (32,7%) и кольпитами (34,4%).

Отметим, что воспалительные заболевания генитального тракта, в том числе хронические цервициты, могут служить основой малигнизации. Процесс малигнизации связан с нарушением процесса репаративной регенерации, который, в свою очередь, во многом сопряжен с динамикой хронического воспалительного процесса. С другой стороны, около 86% женщин с наличием хронического цервицита инфицированы папилломавирусной инфекцией. Именно на фоне генитальной инфекции развиваются воспалительные заболевания шейки матки, приобретающие хроническое рецидивирующее течение (Кононов А.В., 2000; Ваганова И.Г., 2000).

Таким образом, выявленные нами формы сопутствующей гинекологической патологии не могут служить прогностическими факторами сроков выживаемости у больных РШМ.

В таблице 3.9 представлены данные о соматическом статусе женщин обследованного контингента и клинических групп.

Таблица 3.9

Соматический статус обследованного контингента и клинических групп

Соматические заболевания	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
Гипертоническая болезнь	22	19,6	14	21,5	7	18,4	61	16,9	104	18,1
Ожирение	8	7,1	5	7,7	2	5,3	27	7,5	42	7,3
Желчнокаменная болезнь	1	0,9	1	1,5	1	2,6	16	4,4	19	3,3
Диабет	5	4,5	1	1,5	1	2,6	18	5	12	2,1
Варикозная болезнь нижних конечностей	2	1,8	2	3,1	-	-	9	2,5	13	2,3
Мастопатия	31	27,7	15	23,1	9	23,7	97		97	26,9

Отметим, что приведены сведения только о наиболее часто встречаемых заболеваниях. Что касается таких патологий, как дисфункция щитовидной железы,

периодическая болезнь, эпилепсия, бронхиальная астма и прочие, то в наших исследованиях отмеченные состояния диагностированы в единичных наблюдениях и их рассмотрение нам не представилось целесообразным.

Наиболее частой патологией у женщин с РШМ являлись мастопатия (26,9%), гипертоническая болезнь (18,1%), ожирение (7,3%).

Сахарный диабет встречался в 2,1% наблюдений, а варикозная болезнь нижних конечностей – в 2,3%.

Сравнительная оценка частоты приведенных нозологических единиц в зависимости от срока выживаемости позволила установить отсутствие достоверных различий.

Необходимо отметить, что онкологическую патологию в анамнезе отмечали 4 женщины (0,7%), и все они были представительницами IV группы (1,1%).

Полученные данные о высокой частоте наличия мастопатии у женщин с онкологической патологией шейки матки подтверждают теоретическую концепцию о синхронном полиорганном дисгормональном поражении органов репродуктивной системы, о существовании “гормонального удара” (гонадотропных и стероидных гормонов) на гормонозависимые рецепторы молочных желез, шейки и цервикального канала (Пиддубный М.И. и соавт., 2001).

Что касается гипертонической болезни и ожирения, то полученные нами данные согласуются с мнением В.В. Кузнецова и соавт. (2006) о том, что факторами риска РШМ матки являются ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь.

В наших наблюдениях диабет отмечен всего в 2,1% наблюдений.

В клинических группах соматический статус пациенток значимо не различался.

Таким образом, заключая анализ возрастных, социальных и анамнестических данных женщин с онкологической патологией шейки матки, обобщим, что они не могут служить прогностическими маркерами сроков выживаемости.

Отмеченные факторы следует отнести к факторам риска развития РШМ, а именно:

- возраст 41-50 лет (34,3% случаев заболевания);
- место проживания (69,9% городских жительниц);
- низкий социально-экономический уровень (64,2% пациенток не работали);
- позднее менархе (31,7% наблюдений);

- наличие большого количества родов и абортов в анамнезе (56,5% и 49,2% соответственно);
- наличие гормональнозависимых патологических состояний внутренних половых органов (миома матки – 22,6%, киста яичника – 14,8%, гиперплазия эндометрия – 15,3%, суммарно – 52,7%);
- наличие хронических воспалительных процессов генитального тракта (цервициты – 32,7%, кольпиты – 34,4%);
- отягощенный соматический статус.

Что касается наличия наследственного фактора, то последний был отмечен в 14,8% от всех наблюдений при выраженном разбросе в клинических группах. Считаем правомочным заключить о необходимости дальнейших исследований и клиническом определении роли отмеченного показателя.

В свете полученных нами данных о том, что РШМ с различной частотой встречается во всех возрастных группах, подтвердим настоятельную необходимость динамического скрининга на предмет патологических состояний шейки матки без возрастных ограничений.

Высокий процент больных РШМ с низким социально-экономическим уровнем, который часто ассоциирован с низким уровнем образования, диктует необходимость проведения соответствующих просветительных мероприятий среди данного контингента женщин, а принудительно-добровольный доступ к обследованиям и медицинскому образованию поможет нивелировать влияние рассматриваемого фактора.

Нами уделено особое внимание вопросу о прогностической роли вируса папилломы человека, в частности типов 16 и 18 в выделенных клинических группах (табл. 3.10).

В I группе из 112 наблюдений обследованы на ВПЧ 71 пациентка, из которых у 62 результаты оказались положительными. Процент инфицированных женщин составил 87,3%. При сроке выживаемости от 1 года до 3 лет из 65 женщин обследованы 43, из которых ВПЧ диагностирован в 79,1% наблюдений. В III группе у 18 больных из 26 обследованных выявлен ВПЧ, что составило 69,2%. В IV группе результаты обследования удалось проследить у 167 женщин, из которых у 92 пациенток результаты оказались положительными – 55,1%.

**Частота диагностирования ВПЧ типов 16 и 18 и их ассоциаций в клинических группах
и среди обследованного контингента женщин**

Результат обследования на ВПЧ	Количество обследований по группам								Всего (n=307)	
	I (n=71)		II (n=43)		III (n=26)		IV (n=167)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Тип 16	16	22,5	10	23,3	7	26,9	42	25,1	75	24,4
Тип 18	12	16,9	7	16,3	5	19,2	31	18,6	55	17,9
Ассоциация типов 16 и 18	34	47,9	17	39,5	6	23,1	19	11,4	76	24,8
Отрицательный результат	9	12,7	9	20,9	8	30,8	75	44,9	101	32,9
Количество инфицированных	62	87,3	34	79,1	18	69,2	92	55,1	206	67,1

Необходимо отметить, что значение ВПЧ в канцерогенезе на сегодняшний день признано неоспоримым. Так, у пациенток с РШМ в 92,3% было инфицирование ВПЧ типами высокого канцерогенного риска, и только в 7,7% ВПЧ не выявлен (В.И. Киселева и соавт., 2008). Согласно данным других современных исследователей, распространенность вируса папилломы человека у женщин с инвазивным РШМ составила 88,0% (Y. Azuma et al., 2014).

В наших наблюдениях инфицированность ВПЧ установлена только у 67,1% пациенток. Несоответствие выше приведенным количественным показателям может быть обусловлено тем, что были рассмотрены только 16 и 18 типы вируса. Несомненно, что охват всех онкогенных видов привел бы к возрастанию полученного результата.

Согласно полученным нами данным, прослеживается четкая тенденция: с возрастанием процента инфицированных ВПЧ пациенток (55,1% в IV группе против 87,3% в I) снижаются сроки выживаемости.

Нельзя обойти вниманием и следующую особенность. Процент инфицированных женщин ВПЧ типа 16 в клинических группах значимых изменений не претерпевал и колебался в незначительном интервале от 22,5% в I группе до 26,9% в III. Аналогичная ситуация установлена и при рассмотрении количества инфицированных ВПЧ типа 18:

диапазон изменений составил от 16,3% во II группе до 19,2% в III опять при отсутствии достоверных колебаний.

В то же время частота наличия ассоциации ВПЧ типов 16 и 18 при сроке выживаемости до 1 года составила 47,9%. При выживаемости от 3 до 5 лет рассматриваемый показатель снижался более чем в 2 раза, до 23,1%, а в IV группе – более чем в 4 раза и составлял 11,4%.

Для всего обследованного контингента ВПЧ 16 типа отмечен в 24,4% наблюдений, а 18 типа – в 17,9%, то есть, имеется невыраженное превалирование 16 типа. Согласно данным других исследователей ВПЧ типа 16 встречался в 47,7% наблюдений, а тип 18 – в 23,5% (Y. Azuma et al., 2014). В наблюдениях этих авторов по-прежнему более часто диагностирован 16 тип.

Что касается прогностической роли вида ВПЧ в определении срока выживаемости, то данные литературы противоречивы. Отмечено, что более короткую выживаемость имеют больные с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-18. Частота ремиссии после лечения РШМ при ВПЧ-16 инфицировании спустя 3 года после лечения статистически значимо выше по сравнению с ВПЧ-18 РШМ (Schwartz S.M. et al., 2001; Im S.S. et al., 2003). С другой стороны, выявлен высокий уровень метастазирования в тазовые лимфоузлы у женщин с ВПЧ 18-го типа (48%) по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ (28%). При РШМ, обусловленном ВПЧ-18, наблюдалась более глубокая инвазия стромы. Частота рецидивов была более высокой у пациенток инфицированных ВПЧ-18 по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ ($p=0,03$) (Im S.S. et al., 2003).

В то же время, высказано мнение, 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 (Pilch H. et al., 2001).

Как компромисс и в определенной степени соответствующим нашим выводам, можно рассматривать предположение, согласно которому генотип ВПЧ является независимым прогностическим фактором лишь при раннем РШМ, в то время как на поздних стадиях определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса (Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., 2013).

Таким образом, мы считаем, что сроки выживаемости больных обусловлены частотой инфицированности ВПЧ вне зависимости от его типа и ассоциацией ВПЧ 16 и 18 типов.

Как известно, распространение РШМ идет по трем основным направлениям: на своды и стенки влагалища (влагалищный вариант), на тело матки (маточный вариант) и в параметрий (параметральный вариант). В дальнейшем в процесс может вовлекаться ректовагинальное пространство, мочеточники. При этом характерным для распространения РШМ служит лимфогенное метастазирование в подвздошные, парааортальные и гипогастральные лимфатические узлы.

Согласно полученным нами данным сроки выживания резко возрастают при отсутствии распространения РШМ (табл. 3.11).

Так, если в I группе отсутствие распространения РШМ установлено только в 5,4%, то в IV группе рассматриваемый показатель возростал почти в 7 раз и достигал 36,1%.

Данный вывод согласуется с мнением современных исследователей, которые отмечают, что при шеечном варианте частота выживаемости составила $84,1 \pm 2,8\%$, что было статистически достоверно выше, чем при параметральном ($61,2 \pm 2,9\%$) и параметрально-влагалищном вариантах ($44,8 \pm 2,4\%$) (Ормонова Ж.А., 2012).

Изолированный маточный вариант распространения РШМ в наших наблюдениях не встречался.

Вовлечение в процесс тела матки сопровождалось распространением опухоли в параметрий и влагалище, что имело место в 6,8% наблюдений для всего обследованного контингента женщин. Отмеченная форма распространения наиболее часто была установлена в I группе – 12,5%. В то же время в IV группе данная особенность встречалась почти в 3 раза реже – 4,4%.

Частота «чистого» параметрального варианта распространения опухоли суммарно (параметрий с одной стороны и параметрий с двух сторон) составила 9,8%, а вовлечение в процесс только влагалища отмечено всего в 0,5% случаев.

**Варианты распространения опухоли среди обследованного контингента
и клинических групп**

Вариант распространения опухоли	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
нет распространения	6	5,4	9	13,8	11	28,9	130	36,1	156	27,1
цервикальный канал	5	4,5	4	6,2	4	10,5	39	10,8	52	9,0
прорастание в цервикальный канал и мышечный слой	-	-	-	-	-	-	9	2,5	9	1,2
на влагалище (без нижней 1/3)	-	-	-	-	-	-	3	0,8	3	0,5
параметрий с одной стороны	1	0,9	5	7,7	5	13,2	5	1,4	16	2,8
параметрий с двух сторон	5	4,5	4	6,2	2	5,3	29	8,1	40	7,0
параметрий с одной стороны и влагалище	-	-	-	-	-	-	2	0,6	2	0,3
параметрий с двух сторон и влагалище	70	62,5	36	55,4	10	26,3	95	26,4	211	36,7
на тело матки, параметрий, влагалище	14	12,5	5	7,7	4	10,5	16	4,4	39	6,8
параметрий с двух сторон, влагалище (с нижней 1/3)	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
стенки таза и параметрий	5	4,5	1	1,5	2	5,3	27	7,5	35	6,1
прямую кишку	1	0,9	-	-	-	-	1	0,3	2	0,3
мочевой пузырь	3	2,7	1	1,5	-	-	2	0,6	6	1,0
ректальную клетчатку	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
мочевой пузырь и прямую кишку	1	0,9	-	-	-	-	1	0,3	2	0,3
мочеточник	1	0,9	-	-	-	-	-	-	1	0,2

При этом если в I группе распространение процесса на параметрий и влагалище имело место у 62,5% женщин, то в III и IV значительно реже – 26,3% и 26,4% соответственно.

Вовлечение в процесс мочевого пузыря, мочеточников, прямой кишки отмечено в единичных наблюдениях, что не позволило нам придти к определенным выводам.

Таким образом, неблагоприятным прогностическим признаком служит распространение опухоли, в особенности парааортально-влагалищный вариант.

Следующим прогностическим фактором, рассмотренным нами, служило метастазирование в регионарные лимфатические узлы – парацервикальные, параметриальные, гипогастральные, общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные.

Поражение других лимфатических узлов, в частности парааортальных, рассматривали как отдаленные метастазы.

Метастазирование при РШМ в регионарные лимфатические узлы установлено в 56,3% наблюдений для всего обследованного контингента пациенток (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы в клинических группах и среди обследованного контингента женщин

Метастазы в регионарные лимфатические узлы	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
Есть	96	85,7	47	72,3	22	57,9	159	44,2	324	56,3
Нет	9	8,0	12	18,5	12	31,6	189	52,5	222	38,6
не могут быть оценены	7	6,3	6	9,2	4	10,5	12	3,3	29	5,1

Данные литературы о частоте поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ соответствуют широкому диапазону колебаний.

Так, согласно мнению одних исследователей метастазы в лимфатических узлах выявлены у 26 больных (24,07%), в том числе при РШМ I стадии – у 5 больных (19,23%); II стадии – 14 (53,85%); III стадии – 7 больных (26,92%) (Болтенко А.И. и соавт., 2004).

Другие авторы сообщают, что метастазы в регионарные лимфатические узлы при 16 стадии встречаются в 16-18%, при II – в 30-35% (Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., 2002).

Имеются сообщения о более высоких показателях – инвазию лимфатических сосудов наблюдали у 60,8% больных. При анализе выживаемости больных РШМ в зависимости от

наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах таза установлено, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных в группе с метастазами в регионарных лимфатических узлах составила $61,6 \pm 4,4$ и $57,0 \pm 3,6\%$, в группе больных без метастазов – $81,5 \pm 2,8$ и $72,5 \pm 2,1\%$ соответственно (Саргсян С.А. и соавт., 2006).

По нашим данным метастазирование в регионарные лимфатические узлы было установлено у $56,3\%$ всех обследованных пациенток. Причем установлена четкая зависимость срока выживаемости от наличия поражения лимфатических узлов – в I группе у $85,7\%$ больных, в IV рассматриваемый показатель снижался почти в 2 раза и имел место только у $44,2\%$ женщин.

Отмеченная особенность служит подтверждением мнению, что метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы является одним из первичных механизмов, приводящих к смерти больных раком. В большинстве случаев диссеминация злокачественных клеток происходит по лимфатическим сосудам.

Считаем правомочной точку зрения о том, что состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором после стадии РШМ. Согласно результатам нашего исследования поражение лимфатических узлов уменьшает 5-летнюю выживаемость на $27,8\%$.

Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов служит неблагоприятным прогностическим признаком при определении предполагаемого срока выживаемости.

С учетом полученных результатов позволим разделить мнение современных исследователей, которые считают, что трудности пред- и интраоперационной оценки состояния лимфоузлов не позволяют исключить этап обязательной лимфаденоэктомии при радикальной абдоминальной трахелэктомии (Чернышова А.Л. и соавт., 2014). Обязательным фактором, который следует учитывать, служит согласно нашим данным наличие поражения лимфоузлов более чем у половины женщин с РШМ.

Качественные (одно- или двустороннее поражение) и количественные (число пораженных лимфатических узлов) характеристики метастазирования в регионарные лимфатические узлы в клинических группах и среди обследованного контингента женщин приведены в таблице 3.13.

Частота одно- и двустороннего метастатического поражения регионарных лимфатических узлов для всего обследованного контингента значительно не различалась и составила 42,0% и 58,0% соответственно.

Однако диаметрально противоположные данные получены при рассмотрении данного показателя в зависимости от срока выживаемости больных.

Таблица 3.13

Качественные и количественные характеристики метастазирования в регионарные лимфатические узлы в клинических группах и среди обследованного контингента женщин

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы		Группы								Всего (n=324)	
		I (n=96)		II (n=47)		III (n=22)		IV (n=159)			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Одностороннее		9	9,4	15	31,9	13	59,1	100	62,9	136	42,0
Двустороннее		87	90,6	32	68,1	9	40,9	59	37,1	188	58,0
Количество пораженных узлов	1-3	29	30,2	22	46,8	9	40,9	98	61,6	158	48,8
	4 и более	67	69,8	25	53,2	13	59,1	61	38,4	166	51,2

Так, в I группе одностороннее поражение регионарных лимфоузлов установлено всего в 9,4%, а двустороннее – в 90,6%. То есть, почти в 10 раз чаще.

Во II группе доминирование двустороннего поражения лимфоузлов сохранялось: 68,1% к 31,9% – более чем в 2 раза.

В III и IV группах установлена обратная картина: отмечено превалирование одностороннего метастатического поражения лимфатических узлов над двусторонним. Так, при сроках выживаемости больных от 3 до 5 лет одностороннее метастазирование в лимфоузлы установлено более чем у половины пациенток – 59,1%.

Отмеченная особенность приобретала более выраженный характер при сроках выживаемости больных более 5 лет. Рассматриваемое соотношение составило 61,6% к 38,4%.

Таким образом, двустороннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при РШМ является крайне неблагоприятным прогностическим фактором в плане сроков выживаемости больных.

Нами было также рассмотрена и зависимость сроков выживаемости больных РШМ в зависимости от количества вовлеченных в процесс регионарных лимфатических узлов. Сравнительный анализ частоты поражения 1-3 лимфоузлов и более 4 показал, что при сроках выживаемости больных до 1 года преобладающим было поражение большего количества узлов (69,8%), а среди женщин со сроком выживаемости более 5 лет доминирующим служило вовлечение в процесс 1-3 узлов (61,6%).

Таким образом, отмечена тенденция к снижению количества метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов с возрастанием сроков выживаемости больных, что позволяет судить о прогностической роли числа вовлеченных в злокачественный процесс лимфоузлов.

При рассмотрении частоты метастатического поражения различных групп регионарных лимфатических узлов установлено, что для всего обследованного контингента вовлечение в процесс наружных подвздошных лимфоузлов отмечено в 25,3% (82) наблюдений, внутренних подвздошных – в 23,8% (77), запирательных – в 21,9% (71), общих подвздошных – в 15,1% (49), параметральных – в 10,8% (35), крестцовых – в 1,9% (6), поясничных – в 1,2% (4) (*Рис. 3.1.*).

Как видно из приведенных данных, наиболее часто поражаются наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, а также запирательные. Однако достоверных различий в частоте их метастазирования нами не установлено.

Общие подвздошные и параметральные лимфоузлы вовлекались в процесс значительно реже, а крестцовые и поясничные в единичных наблюдениях.

Не установлено достоверных различий при сравнении частоты поражения различных групп лимфатических узлов в зависимости от срока выживаемости больных.

Отмеченные данные позволяют заключить о нецелесообразности использования такого фактора, как метастатическое поражение определенной группы лимфатических узлов при прогнозировании сроков выживаемости больных.

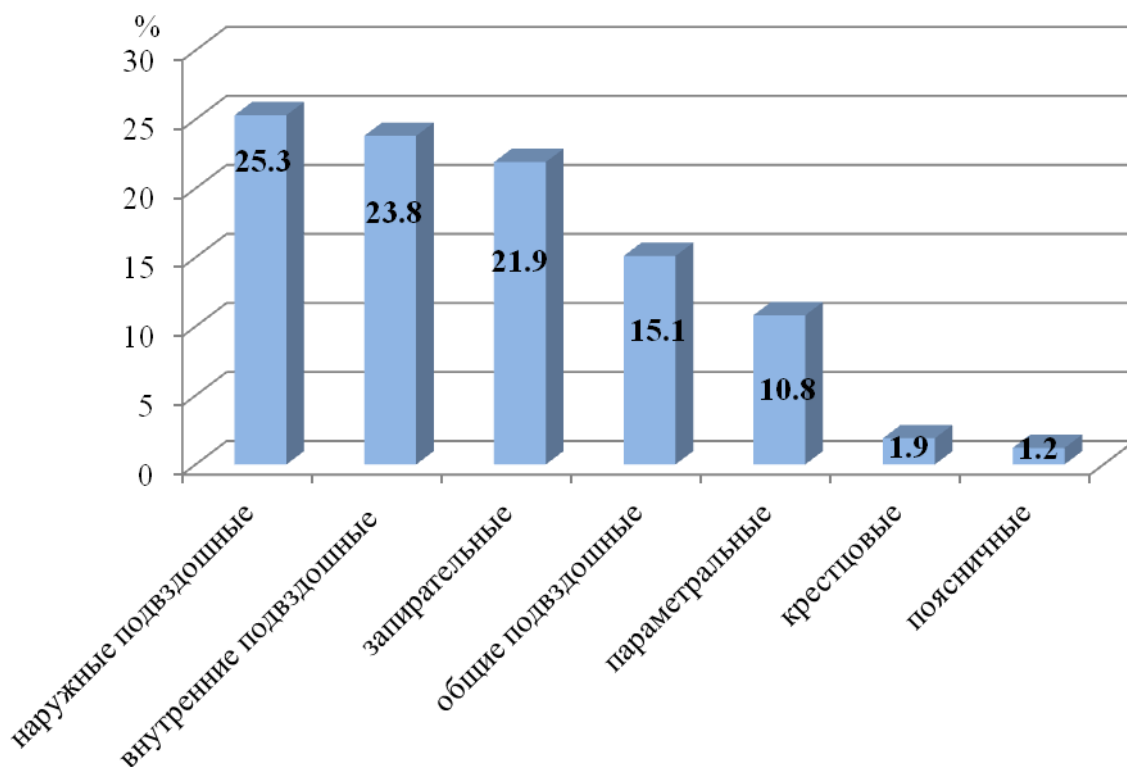


Рис. 3.1. Частота метастатического поражения различных групп регионарных лимфатических узлов при РШМ

Обобщая полученные данные о прогностической роли поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ в плане определения предполагаемых сроков выживаемости больных, заключим, что необходимо учитывать как и сам фактор вовлечения в процесс лимфоузлов, так и его качественные и количественные характеристики.

Полученные данные, с нашей точки зрения, позволяют поставить на повестку дня следующий аспект рассматриваемой проблемы. Согласно классификации FIGO (2009) при РШМ определяющими служат 3 критерия: распространение и размеры первичной опухоли (Т), наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (N) и распространение процесса в отдаленные органы (M). При этом состояние регионарных лимфатических узлов представлено всего 3 разделами: N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены; N_0 – нет метастазов в регионарных лимфоузлах; N_1 – метастазы в регионарных лимфоузлах.

Однако, как показали наши исследования, важное значение имеет и количество метастатически пораженных узлов и характер вовлечения их в процесс (одно- или двусторонний).

Считаем целесообразным рассмотрение возможности дополнения данной классификации указанными критериями. Несомненно, что предлагаемое дополнение нуждается в подтверждении на основе клинических широкомасштабных исследований.

Важным прогностическим признаком служило и наличие отдаленных метастазов. Частота отдаленных метастазов при РШМ в клинических группах и среди обследованного контингента женщин представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14

**Частота отдаленных метастазов среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Метастазы	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
в печень	6	5,4	3	4,6	1	2,6	7	1,9	17	3,0
в легкие	5	4,5	-	-	-	-	5	1,4	10	1,7
в сальник	3	2,7	2	3,1	1	2,6	5	1,4	11	1,9
на брыжейку сигмовидной кишки	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
в подвздошно-поясничную мышцу	-	-	-	-	-	-	2	0,6	2	0,3
в забрюшинные лимфоузлы	4	3,6	2	3,1	1	2,6	2	0,6	9	1,6
Всего	18	16,1	7	10,8	3	7,8	22	6,1	50	8,7

Как видно из приведенных данных, среди всего обследованного контингента женщин на момент первичного обследования отдаленные метастазы отмечены в 8,7% наблюдений.

Наиболее часто отдаленные метастазы отмечены при выживаемости до 1 года – 16,1%. При сроке выживаемости более 5 лет отдаленные метастазы диагностированы только в 6,1% наблюдений.

Наиболее часто поражению подвергалась печень – 3% для всего обследованного контингента женщин. Следующим по частоте служило поражение сальника – 1,9%.

Полученные данные отдаленно перекликаются с результатами, полученными другими исследователями.

Так, метастазирование РШМ наблюдалось у $12,5 \pm 0,9\%$ больных, чаще всего отмечалось в лимфатические узлы ($55,5 \pm 3,9\%$), легкие и плевру ($19 \pm 3,1\%$), печень ($11,6 \pm 2,5\%$) (Калабанова Е.А., 2011).

Метастазы в легких диагностированы у 6 из 151 больной ($3,9\%$) (Болтенко А.И. и соавт., 2004).

Прийти к конкретным выводам о зависимости срока выживаемости от метастатического поражения определенного органа мы посчитали некорректным, так как данные наблюдения имели единичный характер.

Соответственно отмеченным данным представлены количественные показатели осложнений патологического процесса. Ректовагинальный свищ диагностирован в 3 наблюдениях, из которых 1 – в I группе и 2 – в IV. Гидроторакс и асцит отмечены только в 1 случае – в IV группе.

Таким образом, отдаленные метастазы при выживаемости до 1 года встречались почти в 2,5 раза чаще, чем при выживаемости более 5 лет ($16,1\%$ против $6,1\%$).

Нами также изучена прогностическая ценность в зависимости от анатомического роста опухоли (табл. 3.15).

Таблица 3.15

**Анатомическая форма роста опухоли среди обследованного контингента
и клинических групп**

Анатомическая форма роста	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
экзофитная	16	14,3	14	21,5	9	23,7	91	25,3	130	22,6
эндофитная	71	63,4	30	46,2	17	44,7	154	42,8	272	47,3
смешанная	22	19,6	21	32,3	12	31,6	115	31,9	170	29,6
язвенно-некротическая	3	2,7	-	-	-	-	-	-	3	0,5

В наших исследованиях были диагностированы следующие формы анатомического роста опухоли: экзофитная, эндофитная, смешанная и язвенно-некротическая. При экзофитном росте опухоль напоминала «цветную капусту», а при эндофитном – распространялась на параметрий в сторону мочевого пузыря и прямокишечно-маточное углубление. Язвенно-некротическая форма сопровождалась частичной или полной деструкцией шейки матки с образованием «кратеров» с плотными краями (*Рис. 3.2*).



Экзофитная форма роста



Эндофитная форма роста

Рис. 3.2. Анатомические формы роста опухоли при раке шейки матки

Как видно, эндофитная форма роста РШМ в I группе встречалась более, чем в 4 раза чаще по сравнению с экзофитной – 63,4% против 14,3%. Превалирование эндофитной формы роста РШМ имело место во всех группах, однако отмеченная особенность не носила уже столь выраженного характера.

Что касается язвенно-некротической формы роста, то она диагностирована только в группе с выживаемостью до 1 года всего в 3 наблюдениях – 0,5%.

Заслуживает внимания следующий факт: с возрастанием срока выживаемости снижается частота диагностирования эндофитной формы роста опухоли с 63,4% в I группе до 42,8% в IV. В то же время для экзофитной и смешанной форм роста РШМ закономерностей не определено.

Отмеченные данные не во всем согласуются с результатами современных авторов. Так, имеются сообщения о том, что эндофитная форма анатомического роста опухоли отмечена у 46,7% больных. Экзофитная и смешанная формы диагностировались значительно

реже – по 26,7%. При анализе отдаленных результатов лечения в зависимости от формы анатомического роста опухоли получены следующие результаты. При экзофитной форме анатомического роста опухоли 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных составила $79,9 \pm 3,7$ и $76,1 \pm 5,5\%$, при эндофитной – $73,0 \pm 3,2$ и $70,6 \pm 2,8\%$, при смешанной – $63,6 \pm 6,5$ и $61,3 \pm 3,1\%$ соответственно ($p < 0,05$ при сравнении 5-летней общей выживаемости больных с экзофитной и со смешанной формами анатомического роста опухоли). При наличии некроза в опухоли 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила $58,6 \pm 4,3$ и $58,3 \pm 5,1\%$, в отсутствие некроза – $76,0 \pm 4,6$ и $72,7 \pm 3,6\%$ соответственно ($p < 0,05$). Доказано, что наиболее неблагоприятными в прогностическом плане являются смешанная и некротическая формы (Саргсян С.А. и соавт., 2006).

Согласно данным других исследователей, при эндофитном варианте общая продолжительность жизни была $62,4 \pm 2,9\%$. При этом данная частота выживаемости, т.е. $62,4 \pm 2,8\%$, была достигнута к 32 месяцу наблюдения и с этого момента умерших пациенток, с данной формой роста опухоли, не наблюдалось. При экзофитной форме одногодичная выживаемость составила $87,5 \pm 2,1\%$, двухгодичная – $72,7 \pm 2,4\%$, трехлетняя – $66,3 \pm 2,7\%$ и пятилетняя – $61,6 \pm 2,8\%$. Относительно высокие результаты выживаемости были получены при анализе группы пациенток с язвенной формой роста опухоли. При этом общая пятилетняя выживаемость была равна $69,9 \pm 2,7\%$. А самая низкая частота выживаемости была выявлена при смешанной форме – $53,5 \pm 2,9\%$. При сравнении этих двух данных статистическая достоверность обнаружена ($p < 0,05$), тогда как при сравнении других данных (смешанной с экзофитной и эндофитной формами роста) разность оказалась не достоверной (Ормонова Ж.А., 2012).

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что наиболее неблагоприятным критерием при прогнозировании срока выживаемости служат эндофитная и язвенно-некротическая формы роста опухоли.

Нами рассмотрены так же размеры первичной опухоли в выделенных клинических группах (табл. 3.16).

По мнению некоторых авторов, при РШМ важным прогностическим фактором, помимо параметральной инвазии, служит размер первичной опухоли (Perez С.А. et al., 1992; Horn L.C. et al., 2014).

Подтвердить или опровергнуть данную точку зрения мы не можем. Согласно полученным нами данным, среди всего обследованного контингента женщин с РШМ опухоли с размерами 4 см и менее и более 4 см встречались примерно в равном проценте наблюдений – 21,2% и 19,0% соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и во всех клинических группах.

Таблица 3.16

**Размер первичной опухоли среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Размеры опухоли	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
4 см и менее	3	2,7	15	23,1	9	23,7	95	26,4	122	21,2
более 4 см	4	3,6	17	26,2	9	23,7	79	21,9	109	19,0
Средний размер	4,86±0,71		4,28±1,14		3,50±1,07		3,31±0,90		3,96±1,16	

В I группе размеры менее 4 см отмечены в 2,7%, а более 4 см в 3,6%. Отмеченные показатели значительно меньше таковых в остальных группах. Данная особенность обусловлена тем, что среди пациенток с выживаемостью менее 1 года преобладали наблюдения, в которых первичная опухоль распространялась за пределы шейки и тела матки с вовлечением в процесс нижних отделов влагалища или стенок малого таза. Варианты распространения опухоли рассмотрены отдельно. Что касается II, III и IV групп, то частота наблюдений с размерами первичной опухоли менее 4 см возрастала с 23,1 до 26,4%, а частота диагностирования больших опухолей (более 4 см) снижалась с 26,2% до 21,9%.

И, хотя при этом достоверных различий нами не установлено, отмеченная тенденция соответствует мнению, что большой размер опухоли (>4 см) коррелирует с более частыми метастазами в лимфоузлы и значительным снижением сроков выживаемости (Kawagoe T. et al., 1999; Horn L.C. et al., 2007).

Таким образом, мы можем утверждать, что наличие опухолей больших размеров сопряжено с ухудшением прогноза сроков выживаемости. Однако для однозначных выводов

необходимы дальнейшие исследования с наблюдениями заболевания, в которых сроки выживаемости не превышали 1 года, а стадия заболевания и распространение патологического процесса позволяли бы судить о размерах опухоли. В нашей работе, как было отмечено выше, таких случаев было всего 7.

В определенных случаях прогностическим фактором может служить и глубина стромальной инвазии при РШМ (табл. 3.17).

Таблица 3.17

**Глубина стромальной инвазии среди обследованного контингента и
в клинических группах**

Глубина стромальной инвазии	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
3 мм и менее, горизонтальное распространение ≤ 7 мм	2	1,8	5	7,7	7	18,4	72	20	86	15,0
от 3 до 5 мм, горизонтальное распространение ≤ 7 мм	2	1,8	3	4,6	5	13,2	44	12,2	54	9,4

В I группе частота стромальной инвазии до 3мм и более 3 мм отмечена в равном количестве наблюдений – по 1,8%. В дальнейшем, с возрастанием сроков выживаемости имела место тенденция к возрастанию удельного веса РШМ с глубиной стромальной инвазии до 3 мм.

Так, в II группе соотношение рассматриваемых показателей составило 7,7% к 4,6%, а в III – 18,4% к 13,2%. Однако выраженный характер превалирование меньшей степени стромальной инвазии приобрело только при сроке выживаемости более 5 лет – 20% и 12,2% соответственно.

Сопоставимые данные приводят и другие исследователи. С.А. Саргсян и соавт. (2006) сообщают о том, что 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных АКШМ с глубиной инвазии менее 5 мм составила 85,5±3,0 и 78,7±3,5%, при глубине инвазии опухоли более 5 мм - 81,6±6,9 и 60,1±2,8% соответственно.

При этом, достоверные различия установлены только при сравнении 5-летней безрецидивной выживаемости.

Таким образом, частота глубокой стромальной инвазии при выживаемости свыше 5 лет ниже таковой при инвазии на 3 мм и менее. То есть, глубина стромальной инвазии может служить предиктором только в случаях выживаемости более 5 лет.

Данные о частоте различных гистологических форм РШМ в наших исследованиях представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18

**Гистологические формы рака шейки матки среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Гистологические формы рака шейки матки	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
плоскоклеточная	94	83,9	50	76,9	31	81,6	306	85	481	83,6
железистая	13	11,6	11	16,9	4	10,5	39	10,8	67	11,7
железисто-плоскоклеточная	5	4,5	4	6,2	3	7,9	15	4,2	27	4,7

Отметим, что мы рассматривали гистологические формы РШМ (плоскоклеточный – инициирующийся из клеток плоского эпителия влагалищной части шейки матки, железистый – развивающийся из цилиндрического эпителия канала шейки), различные степени диспластических изменений шейки матки и Ca in situ (*Рис. 3.3-3.8*).

В наших наблюдениях доминирующие позиции занимал плоскоклеточный РШМ, который был диагностирован у 83,6% женщин.

Что касается железистого РШМ, то последний был отмечен всего в 11,7%, а железисто-плоскоклеточный и того меньше – 4,7%. Отмеченная особенность превалирования плоскоклеточного гистотипа РШМ отмечена во всех клинических группах.

Несмотря на то, что ряд авторов к факторам, влияющим на прогноз заболевания, помимо начального уровня опухолевого антигена SCC, уровня гемоглобина до начала лечения, вовлеченности тазовых и парааортальных лимфатических узлов относят и гистотип

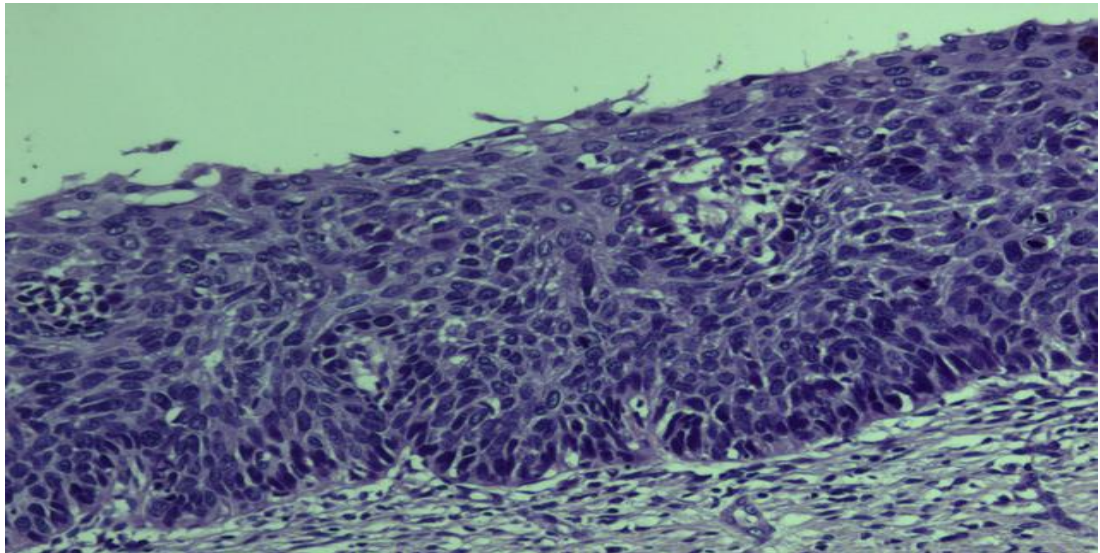


Рис. 3.3. CIN III – Ca in situ
Окраска гематоксилином и эозином, X 200

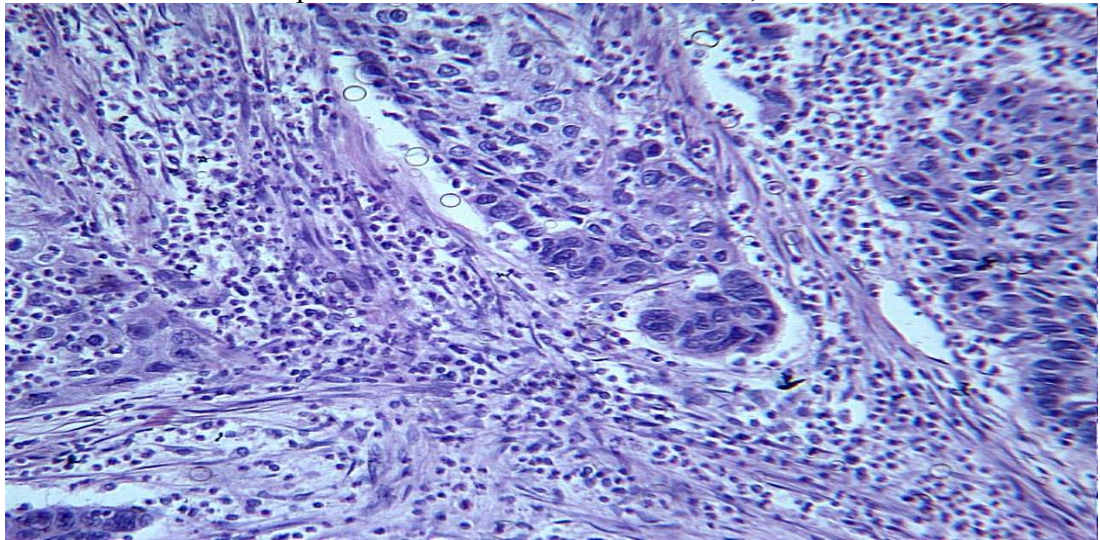


Рис. 3.4. Плоскоклеточный рак средней степени дифференциации
Окраска гематоксилином и эозином, X 200

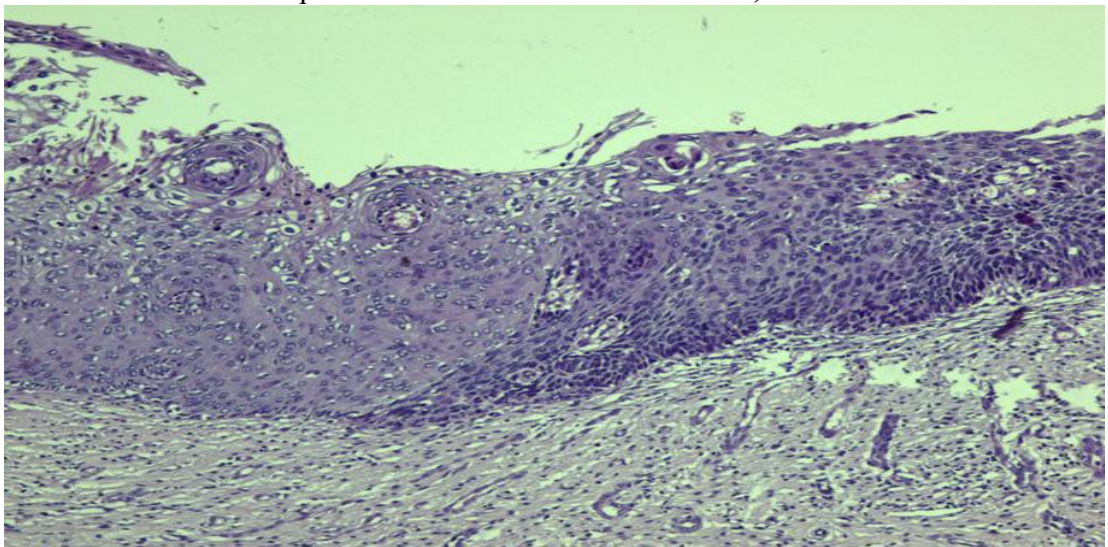


Рис. 3.5. Слева от центра CIN II–CIN III, справа - эктоцервикс без признаков дисплазии
Окраска гематоксилином и эозином, X 100

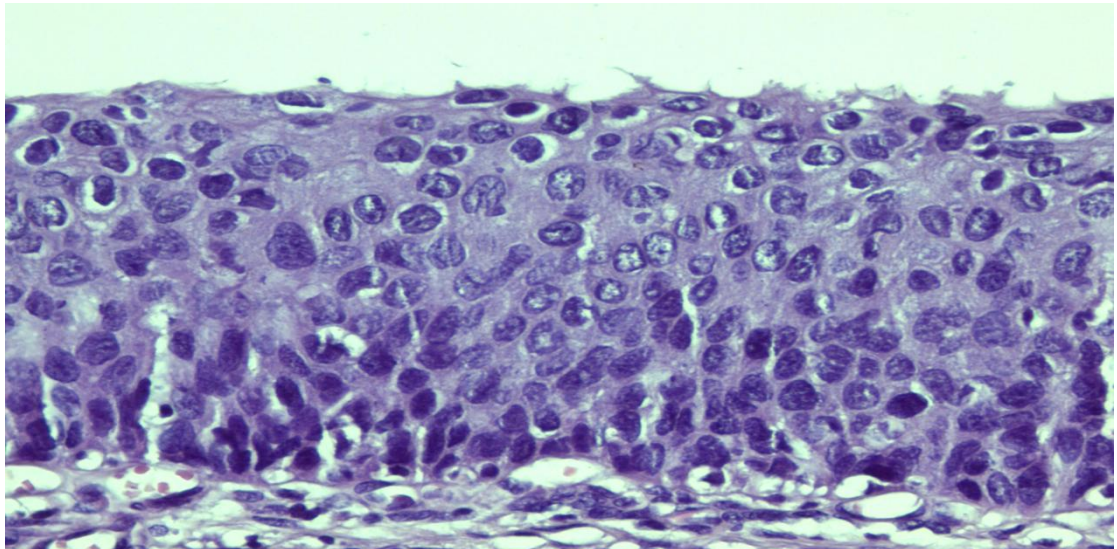


Рис. 3.6. Эктоцервикс с формированием CIN II, умеренная клеточная атипия
Окраска гематоксилином и эозином, X 400

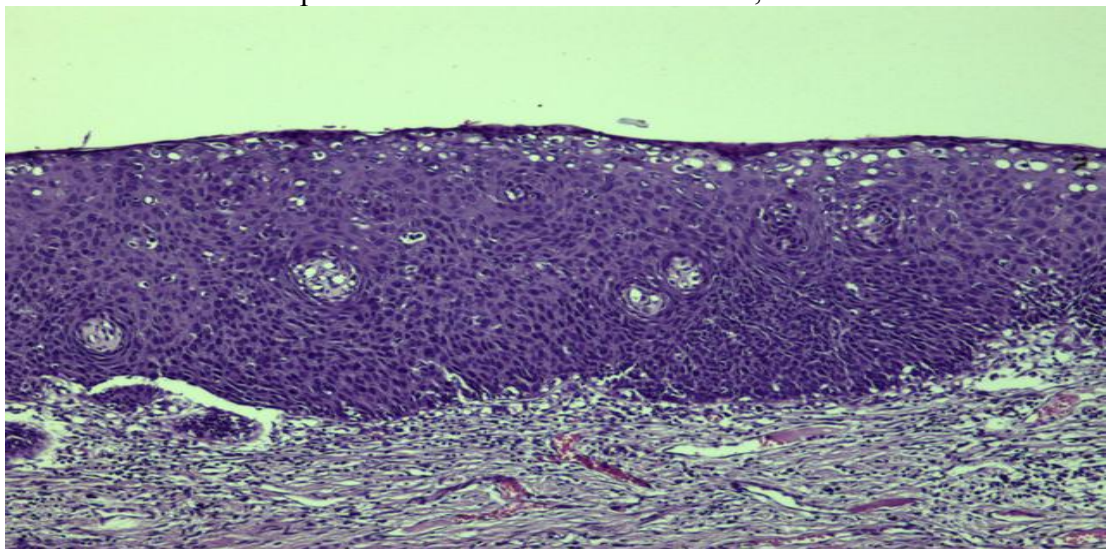


Рис. 3.7. Ca in situ с началом инвазии до 3 мм на фоне койлоцитоза. Оптически пустая цитоплазма клеток при инфицировании HPV. Окраска гематоксилином и эозином, X 200

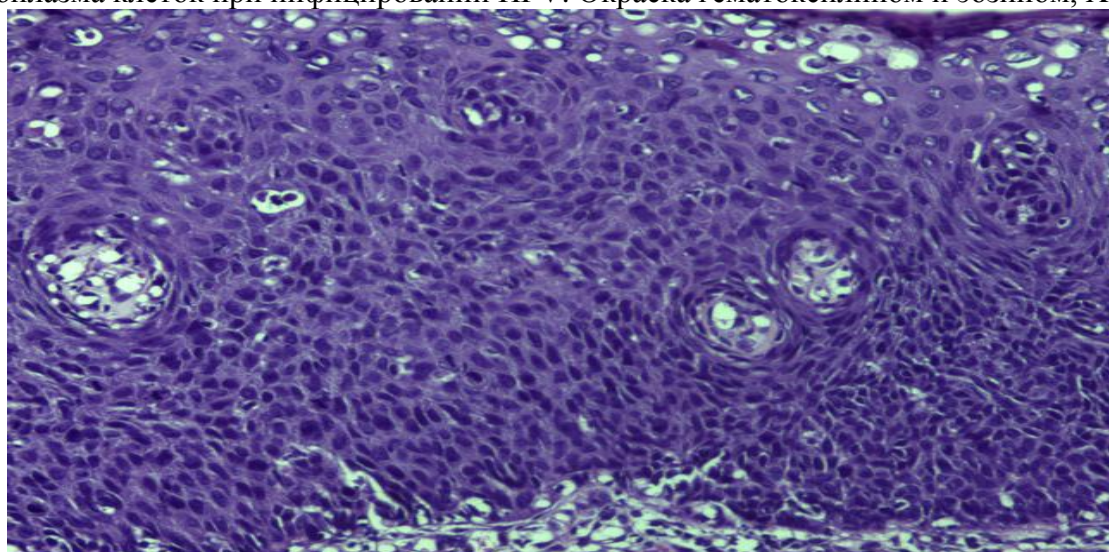


Рис. 3.8. CIN III-Ca in situ на фоне койлоцитоза. Оптически пустая цитоплазма клеток при инфицировании HPV. Окраска гематоксилином и эозином, X 300

опухоли (Perez С.А. et al., 1992; Yalman D. et al., 2003; Parker K. et al., 2009), мы придерживаемся иной точки зрения, согласно которой хотя плоскоклеточный рак и аденокарцинома являются самыми распространенными гистологическими типами РШМ, их прогностическая значимость до конца не ясна. Предполагается, что они являются прогностически равноценными в отношении эффективности химиолучевой терапии (Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., 2001; Zola P. et al., 2012).

Таким образом, достоверных изменений гистологического типа РШМ в зависимости от сроков выживаемости нами не установлено, что позволило заключить: гистологическая структура РШМ не может служить прогностическим критерием.

Следующим фактором, который был рассмотрен нами, служила степень зрелости РШМ (табл. 3.19). Выделяли три степени зрелости РШМ: зрелую форму (дифференцированный рак); рак средней степени зрелости (малодифференцированный рак) и незрелую форму РШМ (недифференцированный рак).

Таблица 3.19

**Степень дифференцирования рака шейки матки среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Степень дифференцирования рака шейки матки	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
дифференцированный	8	7,1	5	7,7	9	23,7	88	24,4	110	19,1
малодифференцированный	70	62,5	41	63,1	25	65,8	230	63,9	366	63,7
недифференцированный	34	30,4	19	29,2	4	10,5	42	11,7	99	17,2

Дифференцированная и недифференцированная степени отмечены примерно в равном количестве наблюдений – 19,1% и 17,2% соответственно.

Обращает на себя внимание следующая особенность: частота наличия дифференцированного РШМ возрастала с увеличением срока выживаемости. Так, в I группе рассматриваемый показатель составил 7,1% а в III и IV – уже 23,7% и 24,4%, что соответствует нарастанию более чем в 3 раза. В то же время, частота выявления

недифференцированного РШМ, составляя 30,4% при сроках выживаемости до 1 года, почти в 3 раза снижалась в III и IV группах до 10,5% и 11,7% соответственно.

Доминирующие позиции во всех клинических группах занимал умереннодифференцированный РШМ, который для всего обследованного контингента отмечен в 63,7%. Достоверных изменений частота его обнаружения в зависимости от срока выживаемости не претерпевала ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод об отсутствии прогностического значения умереннодифференцированного РШМ.

Считаем необходимым отметить, что в исследованиях других авторов преобладали высоко- и умереннодифференцированные опухоли (54,2%, и 35,0%, соответственно). При этом, низкодифференцированные опухоли выявлены всего у 5,0% больных (С.А. Саргсян и соавт., 2006).

При этом, если одни авторы считают, что гистологический тип, степень дифференцировки опухоли и возраст пациентки слабо коррелировали со сроком жизни с момента установки диагноза (Е.Г. Сидоренко, 2012), то другие утверждают о прогностически неблагоприятной роли низкодифференцированного РШМ (А.И. Болтенко и соавт., 2004).

Таким образом, мы считаем недифференцированные формы РШМ прогностически в плане сроков выживаемости неблагоприятными критериями.

В таблице 3.20 приведены данные стадирования онкологического процесса у женщин с РШМ согласно системе TNM и классификации Международной федерации акушеров и гинекологии (FIGO, 2009).

При рассмотрении частоты диагностирования I стадии в зависимости от срока выживаемости установлена следующая особенность. В I группе рассматриваемая стадия отмечена в 9,8% наблюдений и с возрастанием срока выживаемости неуклонно возрастала.

Так, во II группе I стадия заболевания имела место уже у 20% пациенток, а в III и IV – у 39,5% и 46,7% соответственно.

При рассмотрении II стадии отмеченная особенность имела обратный характер. У женщин с сроком выживаемости до 1 года данная стадия диагностирована в 80,3% случаев, в II группе незначительно снижалась до 76,9%. Но в III и IV группах отмечено значительное снижение наличия II стадии заболевания до 55,2% и 43,0%, соответственно.

**Клинические стадии рака шейки матки согласно системе TNM и по классификации
Международной федерации акушеров и гинекологии (FIGO)**

Клинические стадии рака шейки матки		Группы								Всего (n=575)	
		I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
FIGO	TNM	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%	Аbc	%
0	Ca in situ	-	-	-	-	-	-	5	1,4	5	0,9
IA1	T1a ¹ N0M0	2	1,8	5	7,7	7	18,4	72	20	86	15,0
IA2	T1a ² NxM0	-	-	-	-	1	2,6	-	-	1	0,2
	T1a ² N0M0	2	1,8	3	4,6	4	10,5	44	12,2	53	9,2
IB1	T1b ¹ NxM0	1	0,9	3	4,6	1	2,6	3	0,8	8	1,4
	T1b ¹ N0M0	1	0,9	-	-	-	-	14	3,9	15	2,6
	T1b ¹ N1M0	1	0,9	-	-	-	-	32	8,9	33	5,7
IB2	T1b ² NxM0	4	3,6	2	3,1	2	5,3	3	0,8	11	1,9
Всего		11	9,8	13	20	15	39,5	168	46,7	207	36
IIA	T2a ¹ N0M0	-	-	3	4,6	1	2,6	39	10,8	43	7,5
	T2a ¹ N1M0	-	-	12	18,5	7	18,4	46	12,8	65	11,3
	T2a ² N0M0	-	-	11	16,9	-	-	10	2,8	21	3,6
	T2a ² N1M0	-	-	-	-	7	18,4	27	7,5	34	5,9
	T2a ² N1M1	-	-	1	1,5	-	-	-	-	1	0,2
IIB	T2bNxM0	2	1,8	1	1,5	-	-	6	1,7	9	1,6
	T2bN0M0	4	3,6	-	-	-	-	5	1,4	9	1,6
	T2bN1 M0	77	68,8	17	26,1	5	13,2	21	5,8	120	20,9
	T2bN1M1	7	6,3	5	7,7	1	2,6	1	0,3	14	2,4
Всего		90	80,3	50	76,9	21	55,2	155	43,0	316	55,0
IIIA	T3aN1M0	-	-	-	-	-	-	11	3,1	11	1,9
	T3aN1M1	-	-	1	1,5	2	5,3	8	2,2	11	1,9
IIIB	T3bN1M1	5	4,5	-	-	-	-	9	2,5	14	2,4
Всего		5	4,5	1	1,5	2	5,3	28	7,8	36	6,3
IVB	T4N1M1	6	5,4	1	1,5	-	-	4	1,1	11	1,9
Всего		6	5,4	1	1,5	-	-	4	1,1	11	1,9

Таким образом, с возрастанием сроков выживаемости достоверно нарастает частота диагностирования I стадии заболевания и достоверно снижается наличие II стадии.

Что касается III и IV стадий РШМ, то последние отмечены в единичных наблюдениях (6,4% и 1,9% соответственно), что не позволило нам прийти к определенным выводам.

Отметим, что прогностическая значимость стадии у больных РШМ признана давно (Sigurdsson K. et al., 1991; Fyles A.W. et al., 1995). При отсутствии распространения процесса за пределы малого таза и при выполнении хирургического стадирования показатели 4-летней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости составляют при II стадии РШМ – 64,2% и 68,1 %, а при III стадии – 51,4 % и 55,4 % соответственно. Показатели выживаемости намного меньше у больных РШМ III стадии (Zola P. et al., 2012).

Полученные нами данные позволяют полностью разделить отмеченную точку зрения. Однако в рассматриваемом аспекте подчеркнем, что биологическое поведение злокачественных новообразований может значительно различаться даже при одинаковой стадии процесса.

Сведения о частоте различных методов лечения РШМ в нашем исследовании приведены в таблице 3.21.

Таблица 3.21

Методы лечения среди обследованного контингента и в клинических группах

Метод лечения	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%
комбинированный	11	9,8	16	24,6	9	23,7	144	40	180	31,3
лучевой	67	59,8	38	58,5	21	55,3	141	39,2	267	46,4
хирургический	6	5,4	2	3,1	2	5,3	22	6,1	32	5,6
комплексный	6	5,4	-	-	2	5,3	19	5,3	27	4,7
химиотерапия + лучевая терапия	16	14,3	9	13,8	4	10,5	34	9,4	63	11,0
симптоматический	6	5,4	-	-	-	-	-	-	6	1,0

Отметим, что у 6 женщин (все из I группы) проведена симптоматическая терапия, что составило 1,0% для всего обследованного контингента.

Комбинированное лечение в наших наблюдениях во всех случаях включало хирургическое вмешательство и было проведено у 31,3% больных. Наиболее часто данный метод использован в IV группе (40%), а в I – только у 9,8% женщин.

Наиболее часто в качестве метода терапии РШМ была использована ЛТ – 46,4%. Значительных различий в частоте ее применения между группами не установлено.

Хирургическое вмешательство, как единственный метод лечения, отмечен всего в 5,6% наблюдений для всего обследованного контингента.

Данная особенность была присуща всем клиническим группам. Считаем целесообразным подчеркнуть, что в совокупности хирургическое вмешательство, с учетом данных о частоте комбинированного и комплексного метода, было произведено в 41,6% наблюдений.

Приведенные количественные данные соответствуют точке зрения, согласно которой основными методами лечения РШМ является хирургический, комбинированный и лучевой (Григорян О.Р. и соавт., 2007; Швец Н.А., 2008).

Что касается комплексного метода и сочетания химиотерапии с ЛТ, то они были проведены всего в 4,7% и 11,0% наблюдений соответственно.

При рассмотрении отмеченных данных в зависимости от сроков выживаемости были получены малочисленные группы, не позволяющие проведения корректных статистических выкладок.

Таким образом, при рассмотрении частоты использования различных вариантов лечения РШМ в зависимости от сроков выживаемости, установлены значимые различия только для комбинированного метода.

В таблице 3.22 приведены данные о структуре различных методик хирургических вмешательств при РШМ.

Наиболее часто при РШМ проводилась операция Вертгейма – 23,3%. Причем, если в I группе ее частота составила только 5,4%, то в IV – уже 31,9%. То есть отмечено возрастание почти в 6 раз.

**Объем хирургического вмешательства среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Объем хирургического вмешательства	Группы								Всего (n=575)	
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
экстирпация матки без придатков	-	-	-	-	-	-	2	0,6	2	0,3
экстирпация матки с придатками	12	10,7	12	18,5	3	7,9	53	14,7	80	13,9
операция Вертгейма	6	5,4	5	7,7	8	21,1	115	31,9	134	23,3
операция Вертгейма с уретероцистонеостомией	1	0,9	-	-	-	-	-	-	1	0,2
расширенная экстирпация матки с придатками	3	2,7	-	-	2	5,3	9	2,5	14	2,4
экстирпация матки с придатками, оментэктомия	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
экстирпация матки с придатками с 1/3 влагалища	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
экстирпация матки с придатками с 1/3 влагалища, оментэктомия	1	0,9	-	-	-	-	-	-	1	0,2
экстирпация матки с придатками и резекция мочевого пузыря в связи с прорастанием	-	-	1	1,5	-	-	-	-	1	0,2
расширенная экстирпация культи шейки матки с придатками, оментэктомия	-	-	-	-	-	-	6	1,7	6	1,0
Всего	23	20,5	18	27,7	13	34,2	185	51,4	239	41,6

Следующей по частоте служила операция в объеме экстирпации матки с придатками – 13,9%, при которой значимых различий между группами не установлено.

Частота применения остальных объемов хирургического вмешательства в рассматриваемых клинических группах была минимальной (от 0,2% до 2,4% для расширенной экстирпации матки с придатками), что не позволило судить о сроках выживаемости от вида операции.

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о частоте рецидивов опухоли среди обследованного контингента и в клинических группах (табл. 3.23).

Таблица 3.23

**Частота рецидивов опухоли среди обследованного контингента
и в клинических группах**

Рецидивы	Группы								Всего (n=575)		% от общего количества рецидивов (n=72)
	I (n=112)		II (n=65)		III (n=38)		IV (n=360)				
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Есть	11	9,8	4	6,2	3	7,9	54	15	72	12,5	
Нет	101	90,2	61	93,8	35	92,1	306	85	503	87,5	
До 1 года	-	-	3	4,6	-	-	31	8,6	34	5,9	47,2
От 1 года до 2 лет	-	-	1	1,5	2	5,3	10	2,8	13	2,3	18,1
От 2 до 3 лет	-	-	-	-	1	2,6	3	0,8	4	0,7	5,6
От 3 до 4 лет	-	-	-	-	-	-	4	1,1	4	0,7	5,6
От 4 до 5 лет	-	-	-	-	-	-	6	1,7	6	1,0	8,3

Рецидивы РШМ в наших наблюдениях отмечены в 12,5% наблюдений. Причем достоверных различий рассматриваемого показателя при сроке выживаемости до 1 года и свыше 5 лет не установлено ($p > 0,05$) – 9,8% и 15% соответственно.

Наиболее часто рецидивы возникали в течение первого года после лечения – 5,9% от общего количества наблюдений или 47,2% от общего количества рецидивов. В сроках от 1 до 2 лет частота рецидивов соответствовала 2,3% от общего количества наблюдений или 18,1% от общего количества рецидивов.

Большинство исследователей приводят данные о более высокой частоте рецидивирования РШМ. Так, имеются сообщения о том, что рецидивы РШМ встречаются достаточно часто – 32-45% случаев (Лебедев А.И. и соавт., 1995). Другие исследователи считают, что частота рецидивов и метастазов РШМ после специального лечения устойчиво достигает 25-30% (Болтенко А.И. и соавт., 2004).

Полученные нами данные (12,5%) соответствуют в большей степени результатам исследований А.Г. Баженов и соавт. (2009), которые сообщают о том, что частота рецидивов РШМ после специального лечения колеблется от 3,3% до 40%.

Таким образом, обобщая полученные данные анализа зависимости сроков выживаемости больных РШМ от методики терапии, стадии заболевания, его анатомических и гистологических характеристик, а также социально-возрастных особенностей женщин, заключим, что неблагоприятными прогностическими факторами служат: параметрально-влагалищное распространение опухоли, метастазирование в регионарные лимфатические узлы и наличие отдаленных метастазов, эндофитная и недифференцированные формы роста опухоли. Совокупность отмеченных факторов свидетельствует о том, что прогноз при первичном выявлении рака шейки матки определяется степенью запущенности процесса и напрямую зависит от своевременной диагностики, правильного определения стадии заболевания и назначения адекватного лечения.

К сожалению, приходится констатировать, что согласно полученным нами данным у определенной части женщин РШМ был диагностирован на поздних стадиях. Данный факт порой не позволял использовать необходимые методы лечения и обуславливал назначение поддерживающей терапии, заключающейся в проведении обезболивания и симптоматического лечения.

Все это свидетельствует о недостаточном уровне освещения рассматриваемой проблемы среди населения и о неудовлетворительном состоянии скрининговой системы (вакцинации, регулярные осмотры гинекологом с проведением цитологического исследования).

Исходя из полученных нами данных, скрининговому охвату в обязательном порядке должны подвергаться женщины в возрасте от 41 до 50 лет с низким социально-экономическим уровнем, поздним менархе, высоким паритетом, с наличием

гормональнозависимых патологических состояний внутренних половых органов и хронических воспалительных процессов генитального тракта, а также – отягощенным соматическим статусом.

Установленное нами прогностически неблагоприятное влияние инфицированности ВПЧ служит показанием к его типированию в процессе скрининга.

Что касается прогностической роли наследственного фактора, то решение данного вопроса нуждается в дальнейших исследованиях и клиническом определении значения отмеченного показателя.

ГЛАВА 4

ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Целью нашего исследования служило определение основных прогностических факторов у больных раком шейки матки в зависимости от вида проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин.

Для достижения поставленной цели истории болезней 575 женщин с РШМ в зависимости от срока выживаемости были разделены на 4 группы: I группа – выживаемость до 1 года (112 наблюдений), II – от 1 года до 3 лет (65), III – от 3 до 5 лет (38 пациенток) и IV – более 5 лет (360 больных).

Проведен сравнительный анализ отмеченных групп в зависимости от вида проведенного лечения, стадии заболевания, анатомо-гистологических характеристик опухоли и социально-возрастных показателей женщин, в результате которого установлено, что сроки выживаемости больных РШМ снижаются при наличии:

- инфицированности ВПЧ вне зависимости от его типа;
- ассоциации ВПЧ 16 и 18 типов;
- параметрально-влагалищного варианта распространения опухоли;
- метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- отдаленных метастазов;
- эндофитной формы роста опухоли;
- недифференцированных форм РШМ;
- поздних стадий заболеваний.

Отметим, что при рассмотрении использования различных методов лечения РШМ в зависимости от сроков выживаемости значимые различия установлены только для комбинированного метода. Также определено, что с возрастанием частоты проведения операции Вертгейма, увеличивались и сроки выживаемости женщин с РШМ.

Отмеченные факты в определенной степени перекликаются с данными других авторов. Так, многофакторный анализ показал, что возраст, общее состояние больных,

состояние параортальных и тазовых лимфоузлов, размер опухоли значительно коррелируют со временем начала прогрессирования заболевания. При моделировании выживаемости, кроме этих факторов, также имели значение клиническая стадия и двустороннее поражение в пределах малого таза. Следует отметить, что при независимом многофакторном анализе стадия, дифференцировка опухоли, национальность и возраст пациентки являлись прогностическими факторами прогрессирования опухолевого процесса и общей выживаемости больных (Zola P. et al., 2012).

Исследование, проведенное учеными Тайваня, выявило 7 независимых факторов прогноза у больных РШМ IIВ–III стадий, влияющих на общую выживаемость: размер опухоли, возраст пациенток, начальный уровень SCC (с худшим прогнозом ассоциируется уровень ≥ 10 ед), параметральная инвазия, наличие гидронефроза, вовлеченность мочевого пузыря или прямой кишки, метастазы в лимфатических узлах (Tseng J.Y. et al., 2010).

Наблюдения, где имели место гидронефроз, поражение мочевого пузыря и/или прямой кишки в наших наблюдениях встречались в единичных случаях, что не позволило нам определить их влияние на сроки выживаемости.

Как мы отмечали в предыдущих главах наше исследование имело когортный и аналитический характер. Использование термина «когортное» подразумевает обследование группы людей, объединенных общим признаком – в нашем случае это РШМ. Цель аналитического исследования заключается в установлении связи между фактором воздействия (в нашем исследовании это прогностические факторы: глубина инвазии, наличие метастазов и так далее) и исходом (летальный исход в течение первого года или после 5 лет наблюдения).

Для количественного определения зависимости сроков выживаемости от выявленных нами значимых факторов воздействия (прогностических факторов) нами были использованы такие показатели, как предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) и предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР).

Смысл последних заключался в определении вероятности летального исхода заболевания при наличии конкретного фактора воздействия и вероятности большей выживаемости при его отсутствии.

Были определены также отношение правдоподобия для положительного результата (ОППР - отражает во сколько раз при наличии фактора вероятность срока выживаемости до 1 года превышает таковой свыше 5 лет) и отношение правдоподобия для отрицательного результата (ОПОР – отражает во сколько раз при отсутствии фактора вероятность срока выживаемости свыше 5 лет превышает таковой до 1 года).

Вычисление отмеченных критериев проводилось путем сравнительного анализа тех наблюдений, в которых установлены значимые различия предполагаемых прогностических факторов: то есть между группами больных с выживаемостью (летальным исходом) до 1 года и пациентками с выживаемостью более 5 лет.

Полученные данные приведены в таблице 4.1. Как видно из представленных данных при расчете ПЦПР для отобранных прогностических факторов наиболее весомыми оказались в порядке убывания абсолютной величины: метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (0.91), II стадия РШМ (0.89), инфицированность ВПЧ (0.87), параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли (0.63), эндофитная форма роста опухоли (0.63).

В то же время при рассмотрении ПЦОР установлено, что прогностические факторы расположились в следующем порядке значимости: отдаленные метастазы (0.94), ассоциация ВПЧ 16 и 18 типов (0.89), недифференцированные формы РШМ (0.88) и параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли (0.74).

Пристального внимания заслуживают результаты определения ОППР. Опять наиболее неблагоприятным прогностическим признаком в плане снижения сроков выживаемости служило метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, при наличии которого значения рассматриваемого показателя достигали 7,6.

ОПОР, в отличие от ОППР, был подвержен незначительным колебаниям при крайне низких значениях. Так, отсутствие эндофитной формы роста опухоли улучшало прогноз всего в 0,8 раз, а ассоциации ВПЧ 16 и 18 типов – в 0,45 раз.

Отмеченные значения приведенных показателей означает следующее. Так, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов в I группе отмечено у 85,7% больных, а в IV – в 44,2%, почти в 2 раза реже.

**Характеристики предсказательной ценности прогностических факторов
у больных раком шейки матки**

Прогностический фактор	Группы				ИЦПР	ИЦОР	Ч	С	ОПР	ОПОР
	I		IV							
	количество наблюдений		количество наблюдений							
	с		с							
наличием фактора (a)	отсутствием фактора (b)	наличием фактора (c)	отсутствием фактора (d)							
инфицированность	62	9	92	75	0.87	0.45	0.40	0.89	3.6	0.7
ассоциация ВПЧ 16 и 18 типов	34	37	19	148	0.48	0.89	0.64	0.8	3.2	0.45
параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли	70	42	95	265	0.625	0.74	0.42	0.86	3	0.7
метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов	96	9	159	189	0.91	0.54	0.38	0.95	7.6	0.65
отдаленные метастазы	18	94	22	338	0.16	0.94	0.45	0.78	2.0	0.7
эндофитная форма роста опухоли	71	41	154	206	0.63	0.57	0.32	0.83	1.9	0.8
недифференцированные формы РШМ	34	78	42	318	0.30	0.88	0.45	0.80	2.25	0.69
II стадия РШМ	90	11	155	173	0.89	0.53	0.37	0.94	6.2	0.67
Комплексная оценка	32	80	2	358	0.29	0.99	0.94	0.82	5.2	0.07

В свете вычисленных нами статистических показателей можно заключить, что при наличии вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов вероятность летального исхода в

течение первого года возрастает на 91%, а вероятность сроков выживания до 1 года превышает таковую свыше 5 лет в 7,6 раза.

В то же время, отсутствие метастазирования в регионарные лимфатические узлы обуславливали возрастание вероятности 5 летней выживаемости всего на 54%, а шансы сроков выживаемости больных свыше 5 лет превышали шансы летального исхода в течение первого года в 0,7 раз.

Таким образом, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов оказывает существенное влияние на сокращение сроков выживаемости больных, а его отсутствие практически не играет роли.

Выраженное влияние на сокращение сроков выживаемости оказывало и наличие инфицированности ВПЧ, а также присутствие ассоциации 16 и 18 типов. В отмеченных случаях вероятность малых сроков выживаемости больных возрастала на 87% и 48% соответственно. Риск летального исхода на первом году наблюдения после лечения превышал возможность выживания свыше 5 лет в 3,6 и 3,2 раза соответственно.

Отсутствие данных факторов приводило к возрастанию вероятности больших сроков выживания больных на 45% и 89% соответственно, а шансы 5-летней выживаемости превышали таковые летального исхода на первом года всего в 0,7 и 0,45 раз.

Как видим, имеет место аналогичная ситуация, что и при рассмотрении прогностической роли метастатического поражения регионарных лимфатических узлов – наличие фактора имеет значительно более выраженное неблагоприятное прогностическое значение, чем шансы благоприятного исхода при его отсутствии.

При рассмотрении вариантов распространения опухоли установлено, что наиболее неблагоприятным служит параметрально-влагалищный, который при сроках выживания больных до года отмечен в 62,5% наблюдений, а при выживаемости свыше 5 лет – у 26,4% женщин. В случаях диагностирования отмеченного варианта распространения опухоли можно говорить о том, что риск летального исхода при сроке наблюдения до 1 года возрастает на 63%, а вероятность сроков выживания больных до 1 года превышает 5-летнюю в 3 раза.

Как и следовало ожидать, в соответствии с вышеприведенными результатами, отсутствие рассматриваемого фактора не оказывает значительного влияния на выживаемость женщин свыше 5 лет, вероятность которой возрастает всего в 0,7 раз.

Отдаленные метастазы в наших наблюдениях обнаружены всего в 8,7% среди всего обследованного контингента больных РШМ. При диагностировании последних шанс летального исхода на первом году повышался незначительно – на 16%. Вероятность сроков выживания до 1 года превышала 5-летнюю выживаемость в 2 раза. При отсутствии отдаленных метастазов шансы возрастания сроков выживаемости больных увеличивались на 94%, а вероятность выживаемости более 5 лет превышала таковую до 1 года только в 0,7 раз.

Следующим фактором, частота которого значимо различалась в I и IV группах, служила эндофитная форма роста опухоли, которая была преобладающей как среди всего обследованного контингента (47,3%), так и в каждой клинической группе. При ее наличии риск неблагоприятного исхода в течение первого года после проведенной терапии возрастал на 63%, а при отсутствии – шансы выживаемости больных более 5 лет увеличивались на 57%.

Вероятность малых сроков выживаемости больных при эндофитной форме роста РШМ превышала таковую для больших сроков в 1,9 раза. В то же время диагностирование других анатомических форм роста опухоли (экзофитной или смешанной) было сопряжено с возрастанием сроков выживаемости больных только в 0,8 раза.

Анализ зависимости сроков выживаемости больных от степени дифференцирования РШМ позволил установить, что наиболее значимую роль имели недифференцированные опухоли. В наблюдениях, где была диагностирована отмеченная степень дифференцирования РШМ, риск сроков выживаемости больных до 1 года возрастал только на 30%, а при отсутствии данного фактора шансы 5-летней выживаемости увеличивались на 88%.

В то же время, вероятность сроков выживаемости больных менее 1 года превышают таковые свыше 5 лет в 2,25 раза при наличии недифференцированных форм РШМ, а в случаях выявления дифференцированных или малодифференцированных форм вероятность возрастания сроков выживаемости соответствует всего лишь 0,69.

Значимым прогностическим критерием сроков выживаемости больных с РШМ служило и определение клинической стадии заболевания согласно классификации FIGO (2009). В наших наблюдениях подавляющее количество составили наблюдения, где были определены I или II стадии. III и IV стадии диагностированы в небольшом проценте случаев (6,3% и 1,9% соответственно). В силу отмеченных причин сравнительный анализ проведен только для I или II стадий РШМ.

Установлено, что II стадия заболевания сопряжена с возрастанием риска малых сроков выживаемости на 89%, а I – с увеличением шансов 5-летней выживаемости на 53%.

Вероятность летального исхода в течение первого года при диагностировании II стадии РШМ превышает таковую при I стадии в 6,2 раза. Однако, вероятность сроков выживаемости больных более 5 лет у пациенток с I стадией выше последней у женщин с II стадией всего в 0,7 раз.

После перечисления несколько утомительных для клинициста цифровых выкладок остановимся на следующих аспектах отмеченных особенностей.

Так, присутствие в комплексе прогностических факторов каждого из рассмотренных критериев ухудшает в разы вероятность благоприятного исхода (возрастание сроков выживаемости). В то же время, исключение одного из критерия не оказывает значимого воздействия на данный параметр.

Данную особенность, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что прогрессирование РШМ является многофакторным процессом. Каждый из рассмотренных критериев имеет свой вклад. В исследованиях, посвященных определению прогноза при каком-либо заболевании, принято использование термина «причинно-следственные факторы». Однако при рассмотрении критериев прогноза РШМ возможно говорить только о «следственных», так как патогенез заболевания остается неустановленным. Естественно, что исключение из комплекса «следственных» одного из фактора не может оказать значительного влияния на исход заболевания.

Следующий аспект заключается в том, что ни один отдельно взятый фактор из комплекса рассмотренных нами критериев не может служить достоверным прогностическим признаком определения сроков выживаемости больных с РШМ. Необходима комплексная оценка всех приведенных критериев.

Так же необходимо подчеркнуть, что даже комплексная оценка анатомических, гистологических и клинических факторов не всегда может позволить предсказать срок выживаемости больной в каждом конкретном наблюдении, так как на прогноз может оказать влияние и совокупность других факторов (отягощенный соматический статус, пожилой возраст, сопутствующая патология).

Отдельно следует остановиться на том факте, что при рассмотрении зависимости сроков выживаемости от различных методов лечения РШМ (комбинированный, лучевой, хирургический, комплексный, химиолучевой терапии) значимые результаты получены только для комбинированного варианта.

Так же, рецидивы опухоли после проведенной терапии в наших наблюдениях отмечены во всех клинических группах и на всех стадиях заболевания. Достоверных различий при этом установить не удалось.

Отмеченное, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что положительный патоморфоз РШМ в ответ на лечение не может быть использован в качестве прогностического критерия определения сроков выживаемости больных.

Таким образом, степень биологической агрессии опухоли не представляется возможным предсказать даже для пациенток с одной стадией РШМ и аналогичными курсами терапии, а установленные в наших исследованиях критерии прогноза могут служить более чувствительными маркерами, чем лечебный эффект.

Отмеченная особенность ставит на повестку дня вопрос о необходимости разработки и внедрения в клиническую практику молекулярно-биологических маркеров, которые, вероятно, смогут оказать существенную помощь в индивидуальном прогнозе сроков выживаемости больных РШМ в каждом конкретном случае.

Остановимся на прогностической роли сроков выживаемости больных РШМ определения клинической стадии согласно классификации (FIGO, 2009). Напомним, что данный фактор служил чувствительным маркером – вероятность сокращения сроков выживаемости при II стадии заболевания превышала таковую при I в 6,3 раза.

Подчеркнем, что в рассматриваемой классификации учитывается только три фактора: Т – распространенность процесса, N – метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, M – наличие отдаленных метастазов. Однако, как показали наши

исследование существенной прогностической ценностью, помимо отмеченных критериев, обладают анатомическая форма роста опухоли (эндофитная форма), степень дифференцирования (недифференцированная форма), а также инфицированность ВПЧ.

Представляется целесообразным дополнение классификации данными параметрами, что должно привести к возрастанию точности прогнозирования сроков выживания больных РШМ и оптимизации планируемого лечения.

Пристального внимания заслуживает комплексная оценка выживаемости больных. При расчете комплексной оценки было определено, что наиболее полной ассоциацией прогностических факторов служило сочетание метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли, недифференцированная форма РШМ и эндофитная форма роста опухоли. Наличие отмеченной особенности снижает шансы пятилетней выживаемости в 5,2 раза. На первый взгляд ряд других прогностических критериев обладают более выраженным влиянием на сроки выживаемости. Однако при рассмотрении таких характеристик, как чувствительность и специфичность, установлено, что последние наиболее высоки для прогностической оценки. То есть, прогноз выживаемости больных, основанный на комплексе факторов, обладает наибольшей достоверностью.

Таким образом, проведенный анализ выявил значимое влияние некоторых факторов на выживаемость больных РШМ. Подтверждено негативное влияние вовлечения параметрия в опухолевый процесс, в особенности при билатеральном поражении, низкой степени дифференцировки опухоли, наличия метастазов и определена их прогностическая ценность.

Полученные данные о высокой частоте прогрессирования и рецидивирования РШМ в течение первого года от окончания лечения обуславливают необходимость пристального наблюдения больных в указанные сроки.

ВЫВОДЫ

1. При раке шейки матки наиболее значимой прогностической ценностью обладает состояние регионарного лимфатического аппарата, метастатическое поражение которого снижает вероятность пятилетней выживаемости в 7,6 раза.
2. Значимой прогностической ценностью обладает степень распространения опухолевого процесса, при параметрально-влагалищном варианте, отмеченном в 36,7% от всех наблюдений, прогноз ухудшается в 3 раза.
3. Весомой прогностической ценностью обладает степень дифференцирования опухоли. При недифференцированных формах рака шейки матки, которые отмечены в 17,2% среди всего обследованного контингента, прогноз ухудшается в 2,25 раза.
4. При рассмотрении прогностической роли форм роста опухоли (экзофитная, эндофитная и смешанная) установлено, что наиболее неблагоприятным фактором служит эндофитная форма, при наличии которой вероятность пятилетней выживаемости снижается в 2 раза.
5. Комплексная оценка прогноза выживаемости больных при ассоциации таких факторов, как метастатическое поражение регионарного лимфатического аппарата, параметрально-влагалищный вариант распространения опухоли, недифференцированная форма рака шейки матки, эндофитная форма роста опухоли обладает наивысшими специфичностью и чувствительностью и свидетельствует о снижении вероятности пятилетней выживаемости больных в 5,2 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что рак шейки матки с различной частотой встречается во всех возрастных группах, независимо от места проживания, социально-экономического уровня; возраста становления менструальной функции, паритета, наличия гормональнозависимых и/или воспалительных процессов половых органов, соматического статуса, вполне обоснована необходимость динамического скрининга на предмет выявления патологических состояний шейки матки.
2. В связи с тем, что выживаемость больных раком шейки матки в основном зависит от стадии заболевания, варианта распространения опухоли, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, анатомической формы роста и гистологического типа опухоли, наличия инфицированности ВПЧ целесообразно обследование женщин с определением отмеченных факторов.
3. Ввиду того, что наиболее благоприятные ближайшие и отдаленные результаты получены при комбинированном методе, целесообразно больным раком шейки матки лечение проводить поэтапно с использованием хирургического вмешательства и лучевой терапии, объем и последовательность которых устанавливается в зависимости от данных обследования с определением основных факторов, влияющих на сроки выживаемости больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. Вакцинопрофилактика против рака. // Новая аптека. – 2010, №3 (2). – С. 72-73.
2. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Качалина О.В. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии при заболеваниях шейки матки. // Медицинский альманах. – 2011, №6. – С. 98-102.
3. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Качалина О.В. Количественный подход в диагностике папилломавирусной инфекции у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. // Медицинский альманах. – 2013, №2. – С. 172-174.
4. Анисимов В.Н., Борисенков М.Ф. Риск развития рака у женщин: возможная связь с географической широтой и некоторыми экономическими и социальными факторами.// Вопросы онкологии. – 2011, №3. – С. 343-354.
5. Антипов В.А., Новикова О.В., Балахонцева О.С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Том 1, № 37. – С. 5-11.
6. Арыбжанов Д.Т., Байназарова А.А., Кулакеев О.К. и соавт. Эмболизация маточных артерий при лечении больных с раком шейки матки. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009, № 2. – С. 39-41.
7. Асланиди И.П., Шавладзе З.Н., Деревянко Е.П. и соавт. Использование позитронно-эмиссионной томографии для оценки эффективности лечения больных раком шейки матки. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009, №6. – С. 65-70.
8. Асланиди И.П., Шавладзе З.Н., Деревянко Е.П. и соавт. Применение позитронно-эмиссионной томографии у больных раком шейки матки. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009, №5. – С. 62-74.
9. Астафьева О.В., Горбушина Т.Е. Допплерометрия маточных и внутриопухолевых сосудов для клинической оценки эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. // Радиология-практика. – 2015, №6. – С. 6-14.
10. Ашрафян Л. А., Новиков Е. Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Выпуск 1, Т. XLX. – С. 27-33.

11. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и соавт. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №3-4. – С. 120-125.
12. Бадретдинова Ф.Ф., Ганцев Ш.Х., Трубин В.Б. Вторичная профилактика рака шейки матки путем разработки и реализации системы оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №3-4. – С. 133-138.
13. Баженов А.Г., Максимов С.Я., Баранов С.Б. и соавт. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2009, №3. – С. 319-326.
14. Бахидзе Е.В., Лавринович О.Е., Чепик О.Ф., Киселев О.И. Прогностическое значение теста на ДНК вируса папилломы человека при хирургическом лечении плоскоклеточного рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2012, №2. – С. 233-237.
15. Бахидзе Е.В., Ковчур П.И., Ястребова А.В. Роль цитологического и вирусологического исследований при вторичной профилактике рака шейки матки. // Инфекция и иммунитет. – 2014, №2. – С. 148-154.
16. Березовская Т.П., Шавладзе З.Н., Прошин А.А. Клинико-диагностические аспекты магнитно-резонансного стадирования рака шейки матки. // Медицинская визуализация. – 2009, №5. – С. 80-90.
17. Березовская Т.П., Шавладзе З.Н., Крикунова Л.И., Прошин А.А. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании эффективности лучевого и химио-лучевого лечения рака шейки матки. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010, №4. – С. 49-54.
18. Берлев И.В., Бахидзе Е.В., Архангельская П.А. Значение оценки нарушений биоценоза влагалища в аспекте диагностики лечения преинвазивных неоплазий шейки матки. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015, №5. – С. 16-21.
19. Бехтерева И.А., Судилова В.В. Структурно-функциональные особенности коммуникационных систем при папилломавирусной инфекции и плоскоклеточном раке в тканях шейки матки. // Клиническая дерматология и венерология. – 2012, №2. – С. 10-16.

20. Боженко В.К., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и соавт. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011, №4. – С. 72-75.
21. Болгова Л.С., Туганова Т.Н., Алексеенко О.И. Цитологическая диагностика дисплазии и плоскоклеточного рака шейки матки при исследовании ядрышкообразующих регионов хромосом. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012, №11. – С. 36-41.
22. Болтенко А.И., Епифанов Л.П., Совкова Р.Ф. Лечение рецидивов и метастазов рака шейки матки I-IV стадии. // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2004, №3. – http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/bol_v3.htm
23. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом. // Гинекология. – 2015, № 6. – С. 56-59.
24. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и соавт. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. // Акушерство и гинекология. – 2016, №2. – С. 92-98.
25. Ваганова И. Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов экзоцервикса у больных папилломовирусным и хламидийным цервицитом. // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, №5. – С. 578-582.
26. Важенин А.В., Воронин М.И., Воргова Д.Н., Квеладзе В.В. Возможности ультразвукового сканера премиум класса в диагностике инфильтратов в малом тазу у больных раком шейки матки (клиническое наблюдение). // Медицинская визуализация. – 2008, №6. – С. 60-63.
27. Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Налгиева Ф.Х. Морфологическая оценка эффективности рентгеноэндovasкулярных вмешательств при раке шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №1. – С. 69-74.
28. Винокуров В.Л., Пожариский К.М., Некласова Н.Ю. и соавт. Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2009, №2. – С. 196-200.

29. Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». О методике жидкостной цитологии как основе профилактики онкологических заболеваний. // Главврач. – 2012, №10. – С. 36-38.
30. Галицкая М.Г. Рак шейки матки: новые способы борьбы со старым смертельным недугом. // Справочник фельдшера и акушерки. – 2012, №8. – С. 73-77.
31. Гарькавцева Р.Ф., Трофимов Е.И., Казубская Т.П. и соавт. Генетические аспекты рака щитовидной железы в клинической практике. // Медицинская консультация. – 2003, №3. – С. 25-31.
32. Голуб Е.В., Михайлова Г.Ф., Шкаврова Т.Г., Цепенко В.В. Прогностическая значимость метода флуоресцентной *in situ* гибридизации при неопластических изменениях шейки матки. // Онкология. – 2016, №1. – С. 78-81.
33. Городецкий Е.А. Урологические осложнения у больных раком шейки матки: Автореф. дисс. на оиск ... кандидата медицинских наук. – СПб., 2004. – 24 с.
34. Гренкова Ю.М. Современные подходы к хирургическому лечению женщин репродуктивного и постменопаузального возраста с заболеваниями шейки матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012, №1. – С. 60-63.
35. Григорян О.Р., Ужегова Ж.А., Андреева Е.Н. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях. // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Том 53, №2. – С. 1519.
36. Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012, №6. – С. 74-81.
37. Дильман В. М. Эндокринологическая патология. – М., 1994. – 332 с.
38. Дубровина С.О. Современные тенденции в предупреждении рака шейки матки с применением скрининговых программ (обзор литературы). // Гинекология. – 2015, №6. – С. 46-50.
39. Евсеев А.А., Пивоварова О.Ю. Опыт применения иммуностропного препарата в терапии папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. // Лечащий врач. – 2010, №11. – С. 110-112.

40. Ершов В.А., Ильинская Е.В. Капсидный белок L1 ВПЧ 16 генотипа в измененном цервикальном эпителии. // Вопросы онкологии. – 2013, №2. – С. 47-51.
41. Жаров А.В., Телешева Л.Ф., Никушкина К.В. и соавт. Антиген плоскоклеточной карциномы в ранней диагностике рака шейки матки. // Уральский медицинский журнал. – 2010, №3. – С.81-83.
42. Жаров А.В., Телешева Л.Ф., Никушкина К.В. и соавт. Сопоставление показателей Т-клеточного звена иммунитета и содержания антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови у пациенток с местнораспространенными формами рака шейки матки. // Медицинская иммунология. – 2010, №4. – С. 387-392.
43. Завельская А.Я., Сырцова Л.Е., Левшин В.Ф. Пассивная экспозиция к табачному дыму из окружающей среды и риск развития рака шейки матки. // Наркология. – 2015, №11. – С. 52-56.
44. Зардиашвили М.Д., Назарова Н.М., Стародубцева Н.А. и соавт. Молекулярные маркеры цервикальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. // Акушерство и гинекология. – 2016, №1. – С. 16-21.
45. Илларионова Н.А., Оноприенко О.В., Кузнецов С.С. и соавт. Предоперационная химиолучевая терапия рака шейки матки с включением тегафура (предварительные данные). // Медицинский альманах. – 2012, №4. – С. 34-35.
46. Исамухамедова М.А., Мамадалиева Я.С. Лучевая терапия и полихимиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки. // Российский онкологический журнал. – 2010, №6. – С. 26-28.
47. Калабанова Е.А. Особенности клинического течения и прогноз метастазов рака шейки матки: Автореф. дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Ростов-на-Дону., 2011. – 24 с.
48. Качалина О.В. Выбор рациональной тактики ведения пациенток при ВПЧ-ассоциированном цервиците в репродуктивном возрасте. // Медицинский альманах. – 2012, №5. – С. 81-84.

49. Кенбаева Д.К., Лазарев А.Ф. Клинико-иммунологический анализ специфической и сочетанной иммунотерапии больных раком шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы . – 2012, №3-4. – С. 147-150.
50. Кенбаева Д.К., Макишев А.К., Манамбаева З.А. Клинические результаты применения сочетанной иммунотерапии у больных раком шейки матки и яичников. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012, №2. – С. 68-71.
51. Киселев О.И., Чепик О.Ф., Бахидзе Е.В. Вирус папилломы человека и лимфогенное метастазирование плоскоклеточного рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2011, №3. – С. 318-321.
52. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Шинкаркина А.П. и соавт. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз. // Российский онкологический журнал. – 2008, №3. – С. 23–26.
53. Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Демура С.А. и соавт. Ремоделирование ниши стволовых клеток эндоцервикса при ВПЧ-ассоциированном предраке и микроинвазивном раке шейки матки. // Акушерство и гинекология. – 2012, №7. – С. 55-59.
54. Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Демура Т.А. и соавт. Оптимальный скрининг рака шейки матки – сочетание ПЦР в реальном времени (прибор COBAS 4800) с жидкостной цитологией. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012, №12. – С. 18-20.
55. Козаченко В.П., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Чкадуа Г.З. Иммунопрофилактика рака шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009, №1. – С. 112-115.
56. Кононов А. В. Номенклатура предраковых поражений шейки матки при папилломавирусной и хламидийной инфекции. – Омск, 2000. – С. 186.
57. Корепанов С.В., Опенко Т.Г., Веряскина Н.Д. Сопроводительное лечение дикорастущими лекарственными растениями рака шейки матки во время радиационной терапии. // Российский биотерапевтический журнал. – 2012, №3. – С. 65-70.
58. Короленкова Л.И. Диагностика неизлеченности и рецидивов преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки с помощью ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (HYBRID CAPTURE 2) росле конизации. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011, №12. – С. 23-27.

59. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (HYBRID CAPTURE 2) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2011, №3. – С. 322-326.
60. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III. // Акушерство и гинекология. – 2012, №3. – С. 54-59.
61. Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и соавт. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. // Онкология. – 2012, №1. – С. 15-19.
62. Кузнецов В.В., Нечушкина В.М., Морхов К.Ю. Рак тела и шейки матки. // Проблемы клинической медицины. – 2006, №4. – С.16-22.
63. Кузнецова И.А., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и соавт. ОКТ-мониторинг фотодинамической терапии. // Российский биотерапевтический журнал. – 2008, №4. – С. 25-29.
64. Курмышкина О.В., Белова Л.Л., Ковчур П.И. и соавт. Молекулярно-генетический «портрет» рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2015, №5. – С. 828-841.
65. Лазарев А.Ф., Кенбаева Д.К., Манамбаева З.А. Клеточный иммунитет у больных раком шейки матки в процессе иммунотерапии. // Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН. – 2012, №3. – С. 24-27.
66. Лебедев А.И., Козаченко В.П., Ахметов М.Ш. и соавт. Комбинированное лечение больных раком шейки матки 1в стадии. // Сб. тез. докл. IV Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 184-185.
67. Лилова Е.В., Тарасенко Г.Н., Грязева Н.В. Эпидемиологические аспекты инфекции вируса папилломы человека и ассоциированных злокачественных новообразований (обзор литературы). // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012, №3. – С. 51-55.
68. Липова Е.В., Тарасенко Г.Н., Грязева Н.В. Эпидемиологические аспекты инфекции вируса папилломы человека и ассоциированных злокачественных новообразований

- (обзор литературы). // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012, №3. – С. 51-55.
69. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. // Практик. онкол. – 2002. – Том 3, №3. – С. 200-211.
70. Максимов С.Я., Гершфельд Э.Д., Хаджимба А.С. Метахронные полинеплазии после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. // Российский онкологический журнал. – 2010, №6. – С. 4-9.
71. Максимов С.Я., Каргополова М.В., Берлев И.В. и соавт. Роль лапароскопии в диагностике и лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2012, №2. – С. 222-226.
72. Мерабишвили В.М., Лалианци Э.И., Субботина О.Ю. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционное исследование). // Вопросы онкологии. – 2012, №1. – С. 41-44.
73. Минкина Г.Н., Комарова Е.В., 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.
74. Михайлова Е.А., Винокуров В.Л., Ушакова Г.А. и соавт. Ультразвуковая оценка эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2009, №3. – С. 365-368.
75. Молочков А.В. Иммуноterapia генитальной папилломавирусной инфекции. // Лечащий врач. – 2009, №5. – С. 37-41.
76. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Сычева Е.Г. и соавт. Новые возможности диагностики «малых» форм поражений эпителия шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. // Гинекология. – 2015, №5. – С. 32-36.
77. Нечушкин М.И., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Кравец О.А. Трехмерное планирование брахитерапии рака шейки матки. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010, №1. – С. 24-30.
78. Новикова Е.Г., Маршутина Н.В., Сергеев Н.С. Колебания уровня серологического опухолеассоциированного маркера SCC у больной плоскоклеточным раком шейки

- матки в длительной ремиссии. // Российский онкологический журнал. – 2010, №3. – С. 44-45.
79. Новикова Е.Г., Новикова О.В., Андреева Ю.Ю. Дискуссионные вопросы адъювантной терапии при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. // Российский онкологический журнал. – 2010, №6. – С. 55-58.
80. Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Новикова О.В. и соавт. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. // Российский онкологический журнал. – 2010, №1. – С. 8-14.
81. Новикова Е.Г., Демидова Л.В., Шевчук А.С. и соавт. Использование оперативной лапароскопии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки у пациенток молодого возраста. // Онкология. – 2012, №1. – С. 10-14.
82. Ормонова Ж.А. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Южном регионе Кыргызской Республики: Автореф. дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Бишкек, 2012. – 22 с.
83. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. // Гинекология. – 2015, №4. – С. 50-53.
84. Петров С.В., Мальцева Л.И., Хасанов Р.Ш. и соавт. Эффективность использования жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимическим исследованием p16ink4a в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного оиска в диагностике дисплазий и рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2009, №2. – С. 192-195.
85. Пиддубный М. И., Хасханова Л.Х., Духин А.О., Арсанукаев М.А. Состояние органов-мишеней у больных, оперированных по поводу миомы матки. // Южно-Российский медицинский журнал. – 2001, №5-6. – С. 5-6.
86. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Шиляев А.Ю. и соавт. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012, №4. – С.108-110.
87. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. // Акушерство и гинекология. – 2013, №2. – С. 101-107.

88. Прошин А.А., Березовская Т.П., Крикунова Л.И., Шавладзе З.Н. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №3-4. – С. 102-107.
89. Радзинский В.Е. Радикальное решение проблемы века. Рак шейки матки можно и нужно предотвращать. // Медицинский альманах. – 2012, №5. – С. 64-66.
90. Разумова Е.Л., Аль-Михлафи Л., Кижаяев Е.В., Каракина Н.Ф. Лучевая терапия рака шейки матки с использованием оптимальных технологий дозиметрического планирования. // Вестник последипломного медицинского образования. – 2012, №3-4. – С. 37-42.
91. Рахматулина М.Р. Опыт комплексной терапии аногенитальных (венерических) бородавок. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012, №4. – С. 105-110.
92. Роговская С.И., Шаргородская А.В., Бебнева Т.Н. Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки: изучение опыта применения глицирризиновой кислоты. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011, №5. – С. 94-97.
93. Роговская С.И., Акопова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. // Медицинский альманах. – 2012, №5. – С. 85-87.
94. Роговская С.И., Терехнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. // Акушерство и гинекология. – 2013, №2. – С. 136-143.
95. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке состояния регионарных лимфатических узлов у больных раком шейки матки и эндометрия. // Медицинская визуализация. – 2012, №5. – С.63-72.
96. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки. // Радиология-практика. – 2012, №4. – С. 41-54.
97. Румянцева Т.В., Смирнова Н.Н. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки по данным нижегородского областного диспансера. // Медицинский альманах. – 2015, №4. – С. 79-83.

98. Савкова Р.Ф., Ротобельская Л.Е., Юдина Л.Ф. и соавт. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №3-4. – С. 160-164.
99. Саенко А.С., Киселева В.И., Шипулина О.Ю. и соавт. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2010, №2. – С. 185-190.
100. Саргсян С. А., Кузнецов В. В., Шабанов М. А. Аденокарцинома шейки матки. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Том 17, №3. – С. 43-48.
101. Сидоренко Е.Г. Обоснование и совершенствование прогностических тестов при раке шейки матки: Автореф. дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Уфа., 2012. – 24 с.
102. Смирнов Ю.А., Богачева Т.М., Валеев Р.Г. Ультразвуковая диагностика в оценке местной распространенности рака шейки матки. // Казанский медицинский журнал. – 2012, №5. – С. 735-738.
103. Соловьев А.М., Анискова И.Н. Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. // Лечащий врач. – 2011, №11. – С.13-16.
104. Соловьев А.М., Логвинова Д.В. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. // Лечащий врач. – 2013, №3. – С.37-42.
105. Ставицкий Р.В., Титова В.А., Коконцев А.А. и соавт. Дозиметрический и математический контроль эффекта лучевой терапии рака шейки матки. // Медицинская техника. – 2009, №5. – С. 23-26.
106. Сухих Г.Т., Аполихина И.А., Лопатина Т.В. и соавт. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин /Учебное пособие/. – М., 2010. – 47 с.
107. Танривердиева Э.К., Жордания К.И., Захарова Т.И. и соавт. Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки – клинико-прогностические характеристики заболевания. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №1. – С. 97-101.

108. Танривердиева Э.К., Захарова Т.И., Баринов В.В. и соавт. Сравнительный анализ клинико-прогностических факторов железисто-плоскоклеточного рака шейки матки IB и IIА стадии после хирургического и комбинированного метода лечения. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012, №4. – С. 18-22.
109. Тарачкова Е.В., Стрельцова О.Н., Панов В.О. и соавт. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015, №6. – С. 43-55.
110. Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С., Зотова М.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. // Иммунология. – 2011, №2. – С. 85-87.
111. Титова В.А., Харченко Н.В., Добровольская Н.Ю., Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки. // Вопросы онкологии. – 2009, №4. – С. 471-473.
112. Титова В.А., Шевченко Л.Н., Крейнина Ю.М. Локальная лазерная гипертермия в лечении местно-распространенного рака органов женской половой системы. // Лазерная медицина. – 2012, №4. – С. 26-28.
113. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Микроинвазивный рак шейки матки. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012, №2. – С. 65-71.
114. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н. и соавт. Электрохирургическая эксцизия шейки матки и репродуктивная функция. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012, №6. – С. 19-25.
115. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Алиева М.И. Эксцизионное лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и риск преждевременных родов. // Проблемы репродукции. – 2012, №4. – С. 95-99.
116. Халимбекова Д.И., Ульрих Е.А., Мацко Д.Е., Урманчеева А.Ф. Мезонефроидный (светлоклеточный) рак шейки матки. // Вопросы онкологии. – 2013, №2. – С. 111-115.
117. Чазова Н.Л., Добровольская Н.Ю., Ашрафян Л.А. и соавт. Комплексная оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIB-IIIВ стадий). // Вопросы онкологии. – 2009, №4. – С. 463-470.

118. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и соавт. Оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. // Сибирский онкологический журнал. – 2014, № 4. – С. 25-30.
119. Чиссов В.И., Волченко Н.Н., Франк Г.А. и соавт. Противовирусная и противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии при предраке и раннем раке шейки матки. // Российский онкологический журнал. – 2009, №4. – С. 15-17.
120. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Влияние химиолучевого лечения на качество жизни больных местно-распространенным раком шейки матки. // Российский онкологический журнал. – 2012, №3. – С. 22-25.
121. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012, №3-4. – С. 126-132.
122. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки. // Сибирский онкологический журнал. – 2013, №1 (55). – С. 82-87.
123. Шагаева Г.С., Домнина Л.В., Чипышева Т.А. и соавт. Реорганизация изиформ актина и адгезионных контактов при эпителиально-мезенхимальном переходе в клетках цервикальных карцином. // Биохимия. – 2012, №11. – С. 1513-1525.
124. Швец Н.А. Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неoadъювантной терапии: Автореф. дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Москва, 2008. – 22 с.
125. Шиляев А.Ю. Клиника, диагностика и лечение патологии шейки матки у больных с миомой матки: Автореф. дисс. на соиск... кандидата медицинских наук.–М., 2009.–22 с.
126. Шулико Л.А., Дячук А.В., Дрыгин А.Н. Опыт применения фотофлуоресцентного метода для диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012, №3. – С. 47-52.
127. Alfsen G.C., Kristensen G.B., Skovlund E. et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. // Cancer. – 2001. – Vol. 92, № 9. – P. 2471-2483.

128. Anttila A., Ronco G., Clifford G. et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, № 5. – P. 935-941.
129. Azuma Y., Kusumoto-Matsuo R., Takeuchi F. et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 44, №10. – P. 910-917.
130. Baalbergen A., Smedts F., Ewing P. et al. HPV-type has no impact on survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, №3. – P. 530-534.
131. Bleyer A., Viny A., Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11, №6. – P. 590-601.
132. Bradley J., Barone M., Mahé C. et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2005. – Vol. 89, Suppl. 2. – P. 21-29.
133. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L.A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. // *World J. Radiol.* – 2016. – Vol. 8, №4. – P. 342-354.
134. Cao C.N., Luo J.W., Gao L. et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: clinical outcomes and patterns of failure. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273, №3. – P. 741-747.
135. Castiglione G., Zappa M., Ciatto S. Comments on: Recommendations on colorectal cancer (CRC) screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. // *Eur. J. Cancer.* – 2000, №36. – P. 1473-1478.
136. Chen G., He C., Li L. et al. Nuclear TK1 expression is an independent prognostic factor for survival in pre-malignant and malignant lesions of the cervix. // *BMC Cancer.* – 2013, №13.– P. 249.
137. Chepovetsky J., Kalir T., Weiderpass E. Clinical applicability of microarray technology in the diagnosis, prognostic stratification, treatment and clinical surveillance of cervical adenocarcinoma. // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, №8. – P. 1425-1429.
138. Cho H.C., Kim H., Cho H.Y. et al. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2013. – Vol. 32, №2. – P. 228-233.
139. Choi Y.J., Park J.S. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, №2. – P. 21.

140. Davy M.L., Dodd T.J., Luke C.G., Roder D.M. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101, №1. – P. 38-45.
141. Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1981. – Vol. 66, №6. – P. 1191-1308.
142. Fyles A.W., Pintilie M., Kirkbride P. et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. // *Radiother. Oncol.* – 1995. – Vol. 35, №2. – P. 107-117.
143. Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, №6. – P. 132.
144. Graflund M., Sorbe B., Sigurdardóttir S., Karlsson M. HPV-DNA, vascular space invasion, and their impact on the clinical outcome in early-stage cervical carcinomas.// *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14, №5. – P. 896-902.
145. Horn L.C., Fischer U., Raptis G. et al. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 107, №2. – P. 310-315.
146. Horn L.C., Bilek K., Fischer U. et al. A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, №1. – P. 42-46.
147. Hou T., Liang D., Xu L. et al. Atypical chemokine receptors predict lymph node metastasis and prognosis in patients with cervical squamous cell cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130, №1. – P. 181-187.
148. Hou T., Xiao J., Zhang H. et al. Phosphorylated c-Src is a novel predictor for recurrence in cervical squamous cell cancer patients. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013. – Vol. 6, №6. – P. 1121-1127.
149. Im S.S., Wilczynski S.P., Burger R.A., Monk B.J. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion.// *Clin. Cancer. Res.* – 2003. – Vol. 9, №11. – P. 4145-4150.
150. Jeong B.K., Choi D.H., Huh S.J. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. // *Radiat. Oncol. J.* – 2011.– Vol. 29, №3. – P. 191-198.

151. Joinson C., Heron J., Lewis G. et al. Timing of menarche and depressive symptoms in adolescent girls from a UK cohort. // *British J. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 198, №1. – P. 17-23.
152. Joy T., Sathian B., Bhattarai C., Chacko J. Awareness of cervix cancer risk factors in educated youth: a cross-sectional, questionnaire based survey in India, Nepal, and Sri Lanka. // *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* – 2011. – Vol. 12, №7. – P. 1707-1712.
153. Kashyap V., Hedau S. High-risk HPV-16 DNA testing after treatment for carcinoma cervix. // *Indian. J. Pathol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 55, №4. – P. 594-595.
154. Kato T., Watari H., Takeda M. et al. Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, №3. – P. 222-228.
155. Kawagoe T., Kashimura M., Matsuura Y. et al. Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. // *I. J. Gynecol. Cancer.* – 1999. – Vol. 9, №5. – P. 421-426.
156. Kim M.K., Sim J.A., Yun Y.H. et al. Health-Related Quality of Life and Sociodemographic Characteristics as Prognostic Indicators of Long-term Survival in Disease-Free Cervical Cancer Survivors. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, №4. – P. 743-749.
157. Landoni F., Zanagnolo V., Lovato-Diaz L. et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, №3. – P. 623-628.
158. Lee K.B., Lee J.M., Park C.Y. et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, №4. – P. 1569-1573.
159. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J., Clifford G.M. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128, №4. – P. 927-935.
160. Lönnberg S., Nieminen P., Luostarinen T., Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 132, №9. – P. 2134-2140.

161. Lu D., Qian J., Yin X. et al. Expression of PTEN and surviving in cervical cancer: promising biological markers for early diagnosis and prognostic evaluation. // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2012.– Vol. 69, №4. – P. 143-146.
162. Mabuchi S., Okazawa M., Kinose Y. Et al. Comparison of the prognoses of FIGO stage I to stage II adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, №8. – P. 1389-1397.
163. Maharjan S., Sharma P., Patel C.D. et al. Prospective evaluation of qualitative and quantitative 18F-FDG PET-CT parameters for predicting survival in recurrent carcinoma of the cervix. // *Nucl. Med. Commun.* – 2013. – Vol. 34, №8. – P. 741-748.
164. Marquardt K., Stubbe M., Broschewitz U. Cervical cancer in Mecklenburg-Western Pomerania. Tumor stage, histological tumor type, age and screening participation of 985 patients. // *Pathologe.* – 2016. – Vol. 37, №1. – P. 78-83.
165. Mathew A., George P.S. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix - worldwide. // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 645-650.
166. Matsunaga S., Shuto T., Sato M. Gamma Knife Surgery for Metastatic Brain Tumors from Gynecologic Cancer. // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 89. – P. 455-463.
167. Mbatani N., Adams T., Wijk Lv. Et al. Performance of an Human Papillomavirus Test in Samples From Women With Histopathologically Confirmed Invasive Cervical Cancer. // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2016. – Vol. 20, №2. – P. 151-153.
168. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 124, №3. – P. 516-520.
169. Michimata R., Watari H., Tomaru U. et al. Human papillomavirus 16-positive uterine cervical squamous cell carcinoma with coinfection with human papillomavirus 34 has a lower incidence in lymph node metastasis than that without coinfection with human papillomavirus 34. // *Pathobiology.* - 2013. – Vol. 80, №5. – P. 259-264.
170. Montesano R., Hall J. Environmental causes of human cancers.// *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol.7, Suppl. 8. – P. 67-87.

171. Muñoz N., Bravo L.E. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. // *Salud. Publica.Mex.* – 2014. – Vol. 56, №5. – P. 431-439.
172. Murakami I., Fujii T., Kameyama K. et al. Tumor volume and lymphovascular space invasion as a prognostic factor in early invasive adenocarcinoma of the cervix. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, №3. – P. 153-158.
173. Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. // *Oncol. Rev.* 2014. – Vol. 8, №2. – P. 250.
174. Parker K., Gallop-Evans E., Hanna L., Adams M. Five years' 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, №1. – P. 140-146.
175. Peng L., Yuan X., Jiang B. et al. LncRNAs: key players and novel insights into cervical cancer. // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37, №3. – P. 2779-2788.
176. 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.* – 1992. – Vol. 69, №11. – P. 2796-2806.
177. Pilch H., Günzel S., Schäffer U. et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in primary cervical cancer and in cancer free pelvic lymph nodes – correlation with clinico-pathological parameters and prognostic significance.// *Zentralbl. Gynakol.*–2001.–Vol.123, №2.–P. 91-101.
178. Scandurra G., Scibilia G., Banna G.L. et al. Efficacy and tolerability of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, №2. – P. 118-124.
179. Schwartz S.M., Daling J.R., Shera K.A. et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, №7.– P. 1906-1915.
180. Sigurdsson K., Hrafnkelsson J., Geirsson G. et al. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factors based on Icelandic population data, 1964-1988. // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 43, №1. – P. 64-70.

181. Singh R., Shetty N., Naveed M. et al. Retrospective analysis of patients with carcinoma cervix in a rural/semi-urban setting in Western India. // *Indian. J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2016. – Vol. 37, №1. – P. 25-27.
182. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M. et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2002. – Vol. 81, №12. – P. 1144-1151.
183. Tjalma W.A., Fiander A., Reich O. et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 132, №4. – P. 854-867.
184. Tong S.Y., Lee Y.S., Park J.S., Namkoong S.E. Human papillomavirus genotype as a prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, №6. – P. 1307-1313.
185. Tseng J.Y., Yen M.S., Twu N.F. et al. Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 2. – P. 174.
186. Wagner A.E., Pappas L., Ghia A.J., Gaffney D.K. Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129, №3. – P. 517-521.
187. Ward K.K., Shah N.R., Saenz C.C. et al. Changing demographics of cervical cancer in the United States (1973-2008). // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126, №3. – P. 330-333.
188. Weng M.Y., Li L., Hong S.J., Feng S.Y. Clinical Significance of CENP-H Expression in Uterine Cervical Cancer. // *Cancer. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 9, №3. – P. 192-196.
189. Wiener H.G., Klinkhamer P., Schenck U. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. // *Cytopathology.* – 2007. – Vol. 18, №2. – P. 67-78.
190. Yalman D., Aras A.B., Ozkök S. et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24, №3-4. – P. 309-314.

191. Yamamoto R., Okamoto K., Yukiharu T. Et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82. N 2. – P. 312-316.
192. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V. et al. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – №3 (51). – С. 14-21.
193. Zur Hausen H. Human papillomavirus & cervical cancer. // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 130, №3. – P. 209.