

*На правах рукописи*

БЕЖАНОВА  
Евгения Георгиевна

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

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Кедрова Анна Генриховна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением, лауреат премии Правительства Российской Федерации

**Максимов Сергей Янович**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Лариса Валентиновна Филатова**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин, зарегистрированным в 2012 году, а в структуре онкогинекологических заболеваний занимает второе место (Аксель Е.М., 2015). Ежегодно во всем мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, а число умерших женщин достигает 266 тыс., что составляет 7,3% от общей смертности женского населения (Ferlay J. et al. 2012). За последние 5 лет в России был отмечен ежегодный прирост абсолютного числа заболевших раком шейки матки на 12,2%, а стандартизованный показатель заболеваемости составил 14,4 на 100 тыс. женщин в год. Причем, начальные стадии рака шейки матки регистрируются в 33,1% случаев, в то время, как распространенные (II-III) стадии – в 60% случаев (Каприн А.Д. и соавт. 2016).

На сегодняшний день, в лечении местно-распространенного рака шейки матки используются хирургический метод, химиотерапия, лучевая терапия и их комбинация. Однако успех лечения при использовании любого из перечисленных методов напрямую связан со стадией заболевания и точной оценкой распространенности опухолевого процесса (Haie-Meder C. et al., 2004, Colombo N. et. al., 2012, Somashekhar S.P., 2015).

В настоящее время, нет сомнений в том, что состояние регионарных лимфатических узлов является наиболее значимым прогностическим фактором выживаемости больных раком шейки матки и является основополагающим при выборе лечения (Waggoner S.E., 2003, Pecorelli S. et al., 2009, Ditto A. et al., 2013).

Клиническое стадирование рака шейки матки основано на данных таких методов лучевой диагностики, как: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-КТ и ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако ряд исследований подтверждает значительные расхождения в клиническом стадировании и хирургическими находками с тенденцией к занижению стадии заболевания от 17-32% при IB стадии до 67% при II-IV стадиях заболевания (Delgado G. et al., 1990, Somashekhar S.P., 2015).

По данным различных авторов, диагностическая точность лучевых методов диагностики, в частности, МРТ в определении состояния тазовых и парааортальных лимфатических узлов остается невысокой и составляет 67% - 90% (Grant P. et al., 2014, Shen G. et al., 2015, Sarabhail T. et al., 2018).

Даже при наличии таких признаков метастатического поражения лимфатических узлов, как потеря нормальной структуры, изменение их формы и границ, гетерогенной интенсивности МР-сигнала, чувствительность метода по данным различных авторов составляет 37-90%, а специфичность - 71-100% (Balleyguier C. et al., 2011, Lv K. et al., 2014, Shen G. et al., 2015).

УЗИ в определении состояния лимфатических узлов также характеризуется невысокими показателями чувствительности и специфичности, при диагностической точности, равной 38-43% (Palsdottir K. et al., 2015).

Существующие расхождения в интерпретации полученных результатов, оказывают существенное влияние на выбор оптимальной тактики лечения данной категории больных (Downey K. et al., 2013).

Ряд авторов особое внимание уделяют размерам метастатически измененных лимфатических узлов, поскольку результаты проведенных исследований свидетельствуют о химио- и радиорезистентности лимфатических узлов размерами более 20 мм (Peters W.A. et al., 2000, Jiménez W. et al., 2010).

В связи с этим, поиск возможностей и методов, позволяющих точно определить стадию заболевания и выбрать оптимальную стратегию лечения больных, является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на то, что история проведения лапароскопического стадирования для определения состояния регионарных лимфатических узлов насчитывает более 30 лет, использование лапароскопического доступа для проведения лимфаденэктомии, длительное время оставалось предметом дискуссий.

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

Данные об отдаленных результатах лечения больных местно-распространенным раком шейки матки противоречивы. Однако по данным подавляющего большинства исследований, метастатическое поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов является неблагоприятным фактором прогноза вне зависимости от объема проведенного лечения.

Поскольку состояние регионарных лимфатических узлов является наиболее значимым прогностическим фактором выживаемости больных раком шейки матки, а традиционные методы лучевой диагностики на протяжении многих лет и в настоящее время

характеризуются невысокими показателями диагностической информативности, вопрос о проведении хирургического стадирования остается актуальным

**Цель исследования:** определить роль лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного рака шейки матки.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать результаты лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки.
2. Оценить информативность МРТ и УЗИ в определении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.
3. Провести анализ интраоперационных показателей и течения послеоперационного периода при выполнении лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки.
4. Проанализировать показатели выживаемости больных после радикального лечения, включающего этап лапароскопического стадирования.
5. Выявить неблагоприятные факторы прогноза у больных местно-распространенным раком шейки матки после радикального лечения.

#### **Новизна исследования**

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

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

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

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

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

Основные положения диссертации представлены на II Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи – 2016» (Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 года), III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2017» (Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 года), Международном съезде Европейского общества онкогинекологов (International meeting of of the European Society of Gynaecological Oncology, November 4-7, 2017, Vienna, Austria), II Национальном Научно-Образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» (Москва, 16 февраля 2018 г.).

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

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

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

### **Объем и структура диссертации**

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

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Характеристика наблюдаемых больных

Материалом исследования послужили данные клинико-лабораторного обследования и результаты лечения 216 больных раком шейки матки IB2-IIIВ стадии, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в период с января 2011 года по июль 2017 года (Рисунок 1). До 2015 года исследование было ретроспективным, с 2015 года носило проспективный характер.

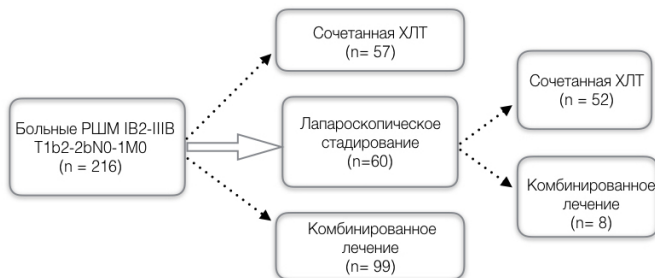


Рисунок 1. Дизайн исследования

В сравнительном аспекте изучены три группы больных. В основную группу были включены 60 больных, которым в период с 2011 г. по 2017 г. перед планированием специализированного лечения с целью определения распространенности опухолевого процесса проводилось лапароскопическое стадирование.

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

Третью группу составили 57 больных, которым в период с 2011 г. по 2015 г. был проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной

программе, включавший дистанционную лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на тт. А и СОД 50 Гр на тт. В) и внутрисполостную лучевую терапию в режиме фракционирования (РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр).

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

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

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

Больных IB2 стадии заболевания было 19 (8,80%), IA стадии – 5 (2,31%), IIВ стадии – 100 (46,29%), IIIВ стадии – 92 (42,60%) (Рисунок 2).

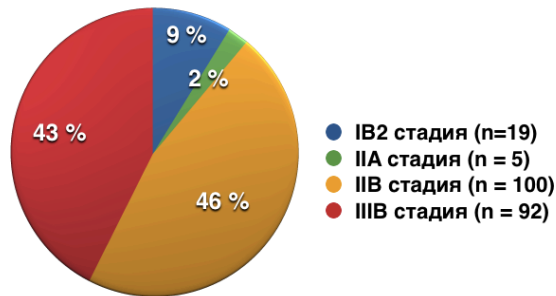


Рисунок 2. Распределение больных по клинической стадии заболевания (FIGO, 2011)

Необходимо отметить, что категорию больных с IIIВ стадией заболевания составили пациентки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, причем по их соотношению в трех группах получены статистически достоверные различия. Так, в группе лапароскопического стадирования и сочетанной ХЛТ число больных IIIВ стадии было достоверно больше, чем в группе комбинированного лечения: 31 (51,66%) и 31 (54,39%) против 30 (30,30%) соответственно,  $p < 0,05$  (Таблица 1).



Таблица 1. Распределение больных трех исследуемых групп по стадиям заболевания

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

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

По гистологической структуре опухоли обследованные группы были статистически однородными,  $p > 0,05$ . В большинстве случаев опухоль была представлена плоскоклеточным раком шейки матки – 196 (90,74%) больных. Аденокарцинома шейки матки была диагностирована у 20 (9,26%) больных (Рисунок 3).

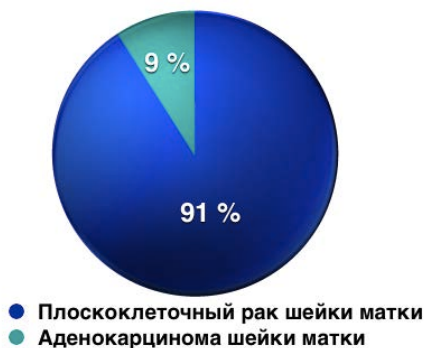


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухоли

В работе оценивались результаты клинического обследования больных (клинико-лабораторные показатели, протоколы магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования, цистоскопии и колоноскопии), гистологическая структура первичной опухоли, интраоперационные показатели хирургических вмешательств, послеоперационные осложнения и осложнения, возникшие после лечения.

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

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

### **Характеристика инструментальных методов исследования**

#### Магнитно-резонансная томография

Оценка степени распространения опухолевого процесса с помощью МРТ осуществлялась с использованием следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и контрастным усилением. С 2016 года применялась методика оценки диффузионно-взвешенных изображений. В качестве контрастного препарата использовались Магневист и Гадовист из расчета 0,2 мл на 1 кг веса. Использование МРТ органов малого таза позволило определить местное распространение опухоли шейки матки, а также, оценить состояние регионарных лимфатических узлов. Критериями метастатического поражения лимфатических узлов являлись: размеры лимфатических узлов более 10 мм по короткой оси, округлая форма с нечеткими неровными контурами и гетерогенная структура на T2 взвешенных изображениях.

#### Ультразвуковое исследование

При определении распространенности опухолевого процесса с помощью УЗИ оценивались размеры опухоли, ее распространение на параметральную, паравезикальную, параректальную клетчатку; состояние тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Эхографическими критериями метастатического поражения лимфатических узлов являлись: снижение эхогенности лимфатических узлов с неровностью и нечеткостью контура, деформация изображения в области ворот

лимфатических узлов, локальное утолщение коры лимфатических узлов в сочетании с признаками ее патологической васкуляризации.

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

#### Лапароскопическое стадирование больных (n=60)

Лапароскопическое стадирование выполнялось с использованием видеокамеры высокого разрешения, источника освещения, инсуффляции, системы подачи жидкости и аспирации, электрохирургического и ультразвукового генератора. Все хирургические вмешательства проводились под эндотрахеальным наркозом. Лапароцентез осуществлялся иглой Вереща в околопупочной области. При наличии у пациентки избыточной массы тела или ожирения, а также вероятности спаечного процесса органов брюшной полости, лапароцентез производился в точке Palmer (в левом подреберье, на 1,5 -2 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии).

После инсуффляции углекислого газа до интраабдоминального давления 12-14 мм рт. ст. параумбиликально устанавливался 10 мм троакар для оптической системы, а также, 3 дополнительных 5 мм троакара над лобком, в правой и левой подвздошной областях. После проведения ревизии органов брюшной полости и малого таза, начинали этап тазовой лимфодиссекции. Коагулировали и пересекали круглые связки матки, пересекали задний и передний листок широкой маточной связки. Широко раскрывали забрюшинное пространство вдоль сосудов.

Границами лимфодиссекции являлись: латерально – поясничная мышца и бедренно-половой нерв, медиально – пупочная артерия и мочеточник; проксимально – огибающая вена и узел Пирогова-Клоке; дистально – бифуркация общей подвздошной артерии, наружные и внутренние подвздошные сосуды. Клетчатку с заключенными в нее лимфатическими узлами удаляли единым блоком, погружали в контейнер и абластично удаляли из брюшной полости через троакарное отверстие.

У 9 больных в связи с метастатическим изменением тазовых лимфатических узлов, объем лимфодиссекции был дополнен удалением парааортальных, аортокавальных и паракавальных лимфатических узлов до уровня почечных сосудов.

Хирургическое вмешательство завершали снятием пневмоперитонеума и дренированием малого таза (в случаях повышенной кровоточивости тканей).

Активизация больных проводилась на 1-е сутки после хирургического лечения.

После проведенного лапароскопического стадирования и получения результатов гистологического исследования удаленных лимфатических узлов, определялась стратегия лечения больных.

В исследовании анализировались следующие показатели: длительность хирургического вмешательства, интраоперационная кровопотеря и осложнения, число удаленных лимфатических узлов, течение послеоперационного периода и осложнения, обусловленные хирургическим вмешательством.

#### Комбинированное лечение больных (n=99)

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

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

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

#### Сочетанная химиолучевая терапия (n=57)

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

Дистанционное облучение проводилось на линейном ускорителе электронов СЛ-75-5 ( $E_x = 6$  МэВ) в режиме стандартного фракционирования (ежедневно 5 раз в неделю РОД 2 Гр до СОД 30 Гр на

тт. А и СОД 50 Гр на тт. В). При достижении СОД 30 Гр на тт. А присоединяли внутритриполостную лучевую терапию.

Внутритриполостная лучевая терапия проводилась на брахитерапевтическом аппарате высокой мощности дозы «microSelectron HDR» с источником Ir<sup>192</sup> в режиме фракционирования РОД 7 Гр на тт. А 1 раз в неделю до СОД на тт. А 35 Гр.

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

Отдельным этапом работы являлось изучение результатов лечения больных групп комбинированного лечения и сочетанной химиолучевой терапии.

Оценка осложнений лечения проводилась в соответствии с классификацией (Common Toxicity Criteria (Cancer Therapy Evaluation Program, 1998).

Оценка отдаленных результатов лечения проводилась на основании данных лучевых и лабораторных методов обследования, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Выявлены факторы, оказывающие влияние на результаты общей и безрецидивной выживаемости больных.

### **Характеристика методов статистической обработки результатов исследования**

Клинические результаты, полученные при выполнении данного исследования, были обработаны с использованием программы MS Office Excel 2007 и программной системы STATISTICA for Windows.

Для отражения частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . Устойчивый вывод о наличии или отсутствия достоверных различий формулировался при получении одинаковых по сути результатов по всему комплексу применявшихся критериев.

Чувствительность, специфичность и диагностическую точность рассчитывали по стандартным формулам доказательной медицины

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты лечения больных, подвергшихся лапароскопическому стадированию.

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

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

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

Распределение больных, подвергшихся лапароскопическому стадированию представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных основной группы в зависимости от стадии заболевания (TNM 7 пересмотр, 2009)

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

Средняя длительность хирургического вмешательства составила  $148,67 \pm 66,57$  (30-350) минут. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило  $12,83 \pm 6,43$ , медиана – 11,5. Из факторов, оказавших влияние на длительность хирургического вмешательства, можно выделить: наличие спаечного процесса органов брюшной полости и

малого таза, а также наличие конгломератов метастатически измененных лимфатических узлов.

Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия была выполнена 45 (75%) больным, в 6 (10%) случаях – односторонняя тазовая лимфаденэктомия, 9 (15%) больным была выполнена тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

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

У 9/60 больных в связи с визуальным метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов выполнялось их срочное гистологическое исследование и удаление парааортальных, паракавальных и аортокавальных лимфатических узлов. В 3/9 случаях выявлено сочетанное поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов, в то время как изолированное поражение парааортальных лимфатических узлов не было зарегистрировано ни в одном случае.

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

Наиболее частыми осложнениями, наблюдаемыми в послеоперационном периоде, были лимфатические кисты и лимфостаз нижних конечностей. Лимфатические кисты развились у 30 (50%) больных и в большинстве случаев характеризовались бессимптомным течением. В 1 случае произошло инфицирование лимфатической кисты, что на 17-е сутки послеоперационного периода потребовало повторного хирургического вмешательства. Лимфостаз нижних конечностей развился у 22 (36,67%) больных.

В результате хирургического стадирования изменение стадии заболевания произошло в 34 (56,67%) случаях. Увеличение стадии заболевания - в 23 (38,33%) случаях, уменьшение стадии - у 11 (18,33%) больных (Таблица 3).

Изменение стадии заболевания способствовало смене тактики ведения и индивидуализации лечения больных: 52 (86,67%) больной проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе, в 8 (13,3%) случаях было проведено комбинированное лечение.

Таблица 3. Изменение статуса лимфатических узлов после лапароскопического стадирования

Клиническая стадия TNM	Стадия TNM после хирургического стадирования	Число больных	
		Абс	%
T1b2N0M0	T1b2N1M0	6	17,65
T1b2N0M0	T1b2N1M1*	2	5,89
T2bN0M0	T2bN1M0	14	41,18
T2bN0M0	T2bN1M1*	1	2,94
T1b2N1M0	T1b2N0M0	8	23,52
T2bN1M0	T2bN0M0	3	8,82
Всего		34	100

Примечание: M1\*- метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов.

У 8 (13,33%) больных IB2 стадии с потенциально операбельной опухолью произошло увеличение стадии: в 6 (10%) случаях – до IIIВ, а в 2 (3,33%) – до IVВ стадии заболевания, что способствовало отказу от проведения комбинированного лечения и проведению сочетанной ХЛТ. При этом, в 3 (5%) случаях, после окончания сочетанной ХЛТ проводилась адьювантная химиотерапия, а в 2 (3,33%) случаях в связи с вторичными изменениями в парааортальных лимфатических узлах выполнено расширение полей облучения до парааортальной зоны и проведение адьювантной химиотерапии.

В 8 (13,33%) случаях в связи с метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов, а также наличия вторично измененных нерезектабельных лимфатических узлов после окончания сочетанной ХЛТ проводилась адьювантная химиотерапия.

В группе больных, где произошло уменьшение стадии заболевания с IIIВ на IIВ и IB2 стадию, 2 (9,09%) больным проведено комбинированное лечение. В 9 (15%) случаях проведение неoadьювантной ХЛТ не позволило добиться резектабельности опухоли, что обусловило отказ от комбинированного лечения.

Нами сопоставлены данные клинической оценки и результаты гистологического исследования лимфатических узлов и выполнен расчет чувствительности и специфичности МРТ и УЗИ. Чувствительность МРТ и УЗИ составили 44,74% и 52,63% специфичность – 68,57% и 70,18%, а диагностическая точность была равна 60,19% и 63,16% соответственно (Таблица 4).



Таблица 4. Показатели диагностической информативности лучевых методов исследования

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

#### **Результаты лечения больных подгруппы А (Лапароскопическое стадирование +комбинированное лечение)**

После проведения лапароскопического стадирования и получения результатов гистологического исследования удаленных лимфатических узлов 8 (13,3%) больным проведено комбинированное лечение.

В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: IV2 стадия заболевания встречалась в 1 (12,5%) случае, IIВ – у 5 (62,5%) больных, IIIВ (T2bN1M0) стадию заболевания имели 2 (25%) больных.

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

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

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

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

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

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

Хирургическое лечение включало проведение радикальной гистерэктомии с использованием лапаротомного доступа. Интервал между окончанием неoadьювантной ХЛТ и радикальным хирургическим лечением составил  $36,6 \pm 19,32$ , медиана 29 дней. Наиболее частым осложнением радикального хирургического лечения, наблюдаемым в послеоперационном периоде, была атония мочевого пузыря - 6 (75%).

Всем 8 (100%) больным в послеоперационном периоде проведена адьювантная лучевая терапия на малый таз в РОД 2Гр до СОД  $25,25 \pm 6,58$  на малый таз. На данном этапе лечения гематологическая токсичность носила не выраженный и обратимый характер. Анемия 1 степени осложнила лечение у 2 (25%) больных. Лейкопения 1 степени была зарегистрирована у 5 (62,5%) пациенток. Постлучевой цистит развился у 3 (37,5%) больных.

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

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

### **Результаты лечения больных подгруппы В (Лапароскопическое стадирование +сочетанная химиолучевая терапия)**

В подгруппу В вошли 52 пациентки местно-распространенным раком шейки матки, которым после лапароскопического стадирования был проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе.

Средний возраст больных составил  $44,67 \pm 13,19$ ; медиана – 43 (LQ: 33 - UQ: 54,5) лет. По морфологической структуре опухоли превалировал плоскоклеточный рак шейки матки - у 50 (96,15%) больных. У 2 (3,85%) больных опухоль была представлена аденокарциномой шейки матки.

По стадиям заболевания данная группа оказалась прогностически менее благоприятной по сравнению с подгруппой А. Так, IV2 стадия заболевания встречалась в 2 (3,85%) случаях, IА – у 1 (1,92%) больной, IВ – у 20 (38,46%) больных, IIВ (T2bN1M0) стадию заболевания имели 26 (50%) больных, IVВ (T1b2-2bN1M1) – 3 (5,77%) пациенток.

Интервал времени между хирургическим стадированием и началом лучевой терапии составил  $18,63 \pm 15,38$  дней. Суммарная очаговая доза на тт. А в среднем составила  $62,98 \pm 8,94$  Гр, на тт. В –  $47 \pm 6,09$  Гр. Средняя доза Цисплатина составила  $214,76 \pm 76,64$  мг. Осложнения, связанные с проведением лучевой терапии, возникли у 24 (46,15%) больных. При расчете токсичности лечения, доминирующей оказалась гематологическая токсичность. Лейкопения развилась у 11 (21,15%) больных. При этом превалировала лейкопения 1 степени – у 9 (17,3%) больных. Лейкопения 2 степени осложнила лечение 2 (3,84%) больных, у 1 (1,92%) больной развилась лейкопения 3 степени и нейтропения 2 степени. Анемия 1 и более степени осложнила лечение 7 (13,46%) больных. Из негематологической токсичности, наиболее часто наблюдался постлучевой цистит – у 13 (25%) больных.

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

В 1 случае возникшая на фоне проводимой сочетанной ХЛТ анемия 3 степени, привела к прерыванию лечения и у пациентки отмечено прогрессирование заболевания в области первичной опухоли и тазовых лимфатических узлов. В 1 случае прерывание лечения было связано с развитием лейкопении 3 степени и фебрильной нейтропении. У больной отмечено прогрессирование в области первичной опухоли, тазовых и парааортальных лимфатических узлах.

При оценке эффективности ХЛТ после окончания лечения были получены следующие результаты: полный регресс опухоли был зарегистрирован у 8 (15,3%) больных, частичный регресс - у 39 (75%) пациенток, причем уменьшение опухоли более, чем на 90% было зарегистрировано у 12 (23,07%) больных. Стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 3 (5,77%) пациенток.

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

Медиана наблюдения за больными составила 20 мес. За это время рецидив заболевания зарегистрирован у 15 (28,85%) больных. У 6

(26,67%) больных через  $12,33 \pm 8,80$  (3-23) мес. после окончания лечения возник локорегиональный рецидив. При этом, необходимо отметить, что рецидив заболевания в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах после окончания лечения отмечено у больных с гистологически подтвержденным метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов или в случае наличия нерезектабельных метастатически измененных лимфатических узлов. В 3 (26,67%) случаях возникли отдаленные метастазы в легких, печени и костях через  $15,33 \pm 7,77$  (9-24) мес. после окончания лечения.

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

### Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения изучаемых групп

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

При анализе факторов, оказавших влияние на общую и безрецидивную выживаемость, статистические различия получены в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов, степени дифференцировки и размера опухоли (Рисунок 4, Рисунок 5).

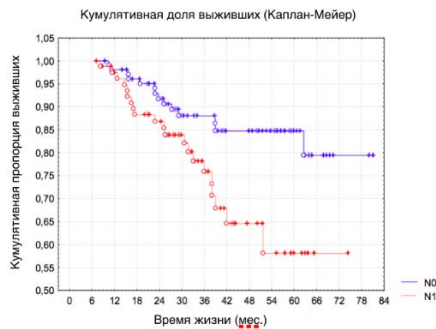


Рисунок 4. Общая выживаемость больных в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов

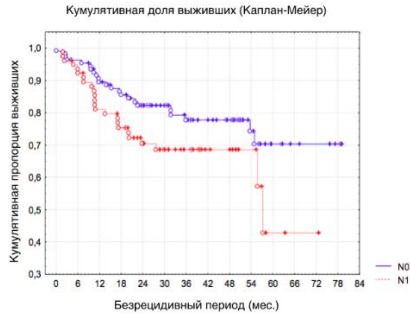


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

При оценке общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов статистически достоверные различия получены в трех группах исследования,  $p < 0,05$ . Так, 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных с негативными лимфатическими узлами составила 88% и 78%, тогда как при метастатическом поражении лимфатических узлов – 76% и 69% соответственно.

При оценке отдаленных результатов лечения больных, получивших сочетанную ХЛТ, получена тенденция к улучшению общей выживаемости в основной группе больных, которым перед планированием лечения было выполнено лапароскопическое стадирование (Рисунок 6).

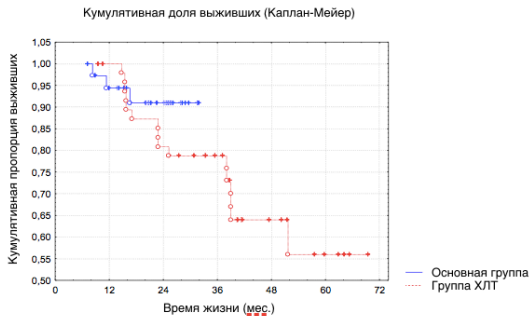


Рисунок 6. Общая выживаемость больных, получивших сочетанную ХЛТ с проведением лапароскопического стадирования и стандартного лечения

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

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

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

При оценке частоты рецидивов в трех группах получены следующие результаты: в основной группе рецидивы возникли в 16 (29,63%) случаях, в группе сочетанной ХЛТ – у 20 (38,46%) больных и в группе комбинированного лечения – в 19 (21,35%) случаях,  $p = 0,09$ , (Таблица 5)

Таблица 5. Частота рецидивов/прогрессирования заболевания в трех исследуемых группах

Вид прогрессирования	Основная группа (n=60)	Сочетанная ХЛТ (n=57)	Комбинированное лечение (n=99)
Локорегиональный рецидив	6 (43,75%)	10 (50%)	11 (57,89%)
Отдаленные метастазы	4 (25%)	8 (40%)	7 (36,84%)
Локорегиональный рецидив+ отдаленные метастазы	6** (25%)	2 (10%)	1 (5,26%)
Всего	16 (100%)	20 (100%)*	19 (100%)

Примечание: \*  $p = 0,09$

\*\* 2 случая прогрессирования на фоне проводимой ХЛТ у больных с нерезектабельными метастатически измененными тазовыми лимфатическими узлами

При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени дифференцировки опухоли были получены статистически достоверные различия, в частности, у больных с умереннодифференцированными и

низкодифференцированными опухолями ( $p < 0,01$ ), а также в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфатических узлов,  $p < 0,05$  (Рисунок 7).

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

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

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

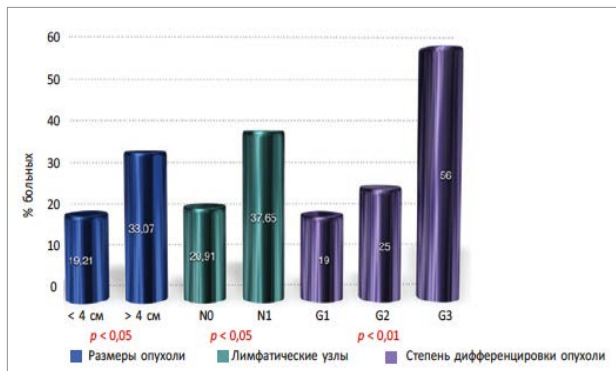


Рисунок 7. Неблагоприятные прогностические факторы рецидивирования заболевания у больных трех исследуемых групп

### Отдаленные осложнения лечения больных местно-распространенным раком шейки матки

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

При статистическом анализе отдаленных осложнений лечения выявлены достоверные различия в трех группах исследования. Так,

лимфостаз нижних конечностей в основной группе встречался в 22 (36,67%) случаях, у 31 (31,31%) пациенток группы комбинированного лечения и у 2 (3,51%) больных группы сочетанной ХЛТ,  $p < 0,001$ .

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

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

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

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

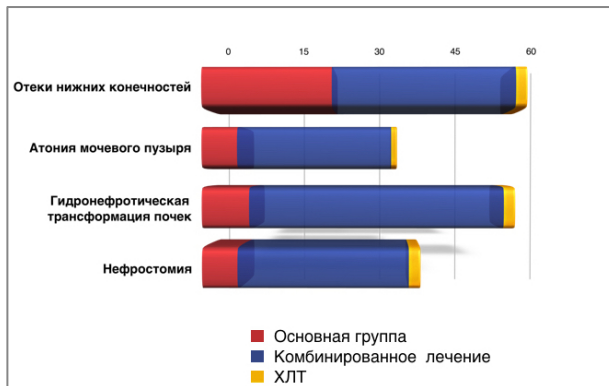


Рисунок 8. Осложнения, связанные с лечением рака шейки матки в исследуемых группах



## ВЫВОДЫ

1. Лапароскопическое стадирование у больных местно-распространенным раком шейки матки привело к изменению стадии заболевания в 34 (56,67%) случаях. Увеличение стадии заболевания произошло в 23 (38,33%) случаях, а уменьшение стадии – у 11 (18,33%) больных.
2. Определение статуса регионарных лимфатических узлов с применением лучевых методов диагностики характеризовалось невысокими показателями диагностической информативности. Для МРТ чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 44,74%, 68,57%, 60,19%; а для УЗИ – 52,63%, 70,18%, 63,16% соответственно.
3. Лапароскопическое стадирование у больных местно-распространенным раком шейки матки сопровождалось минимальным числом интраоперационных осложнений: коагуляционная травма запирающего нерва - 1(1,67%) случай; лимфатические кисты – у 30 (50%) больных; лимфостаз нижних конечностей – в 22 (36,67%) случаях.
4. При анализе отдаленных результатов лечения больных, получивших сочетанную химиолучевую терапию, отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости и снижение риска смерти в 4 раза в группе больных, где перед планированием лечения проводилось лапароскопическое стадирование (91% и 79% при медиане наблюдения 32 мес.).
5. Размеры метастатически измененных лимфатических узлов являлись неблагоприятным фактором прогрессирования заболевания: при размерах лимфатических узлов более 15 мм риск прогрессирования увеличивался в 3,4 раза, а при размерах узлов более 20 мм – в 11,34 раз.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Результаты работы могут служить основанием для планирования проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности лапароскопического стадирования у больных местно-распространенным раком шейки матки для получения данных с более высоким уровнем доказательности и последующей индивидуализацией лечения.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Возможности хирургического стадирования в лечении рака шейки матки. Обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т.13 – №1 – С. 34 – 40.**
2. **Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Опыт лапароскопического стадирования местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т.14. – №1. – С. 71 – 77.**
3. **Бежанова Е.Г. Роль лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного рака шейки матки / Е.Г. Бежанова // Сборник научных трудов молодых ученых: конференция 23 марта 2016 года. – СПб: Издательство «Ладоба», 2016. – С. 9 – 12.**
4. **Бежанова Е.Г., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Ульрих Е.А., Гусейнов К.Д., Бондарев Н.Э., Некрасова Е.А., Петухова Е.Н. Лапароскопическое стадирование в лечении местно-распространенного рака шейки матки // Сборник тезисов II Петербургский онкологический форум «Белые ночи. – 2016». – Сборник тезисов. М., 2016. – С. 193.**
5. **Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Возможности лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного рака шейки матки // Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященный памяти академика**

- РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии», 27-28 апреля 2017 г., Томск / под ред. Е.Л. Чойнозонова, Э.В. Галажинского, Н.В. Чердынцевой. – Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2017. – С. 16 – 18.
6. Бежанова Е.Г., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Гусейнов К.Д., Микая Н.А., Бондарев Н.Э. Хирургическое стадирование местно-распространенного рака шейки матки // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». СПб.: Издательство: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 218.
  7. E. Bezhanova, A. Sidoruk, A. Urmanceeva, E. Ulrikh, I. Berlev Surgical staging in treatment of locally-advanced cervical cancer // International Meeting of of the European Society of Gynaecological Oncology (Gynaecological Cancer Journal), Vienna, Austria. November 4-7, 2017. – P. 883.
  8. Бежанова Е.Г., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Эндовидеохирургия в стадировании местнораспространенного рака шейки матки / Монография: Рак шейки матки / под ред. Берлева И.В., Урманчевой А.Ф. – Спб.: Эко-Вектор, 2018. – С. 228 – 249.

Выражаю огромную благодарность и признательность руководителю диссертационной работы - доктору медицинских наук, профессору Берлеву Игорю Викторовичу за внимание и содействие при выполнении работы.

Выражаю огромную благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в особенности, сотрудникам научного онкогинекологического отделения за неоценимую помощь и поддержку при выполнении диссертационной работы.