

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАШАКМАДЗЕ Софико Левановна

**ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
профессор АШРАФЯН Левон Андреевич**

Москва, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Статистические данные рака шейки матки.....	10
1.2. Лечение рака шейки матки (эволюция).....	12
1.3. Лучевая диагностика местнораспространённого рака шейки матки (IIb-IIIb стадий FIGO).....	18
1.4. Онкомаркёр плоскоклеточного рака SCC.....	28
1.5. Оценка степени лекарственного патоморфоза.....	30
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Характеристика клинического материала.....	34
2.2. Методы ультразвукового исследования.....	37
2.3. Клинико-морфологические методы исследования.....	41
2.4. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В МОНИТОРИНГЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (IIb-IIIb СТАДИЙ FIGO).....	44

3.1. Ультразвуковая семиотика местнораспространённого рака шейки матки.....	44
3.2. Оценка эффекта неоадьювантной химиотерапии с помощью комплекса ультразвуковых технологий.....	51
3.2.1. Динамика изменения объёма шейки матки по данным ультразвукового исследования в В-режиме и формирование тактики дальнейшего лечения.....	52
3.2.2. Классификация вариантов кровотока в опухоли при местнораспространённом раке шейки матки.....	57
3.2.3. Ультразвуковое исследование в импульсноволновом режиме со спектральным анализом сдвига доплеровских частот	61
3.2.4. Изменение эхографических параметров опухоли шейки матки на фоне неоадьювантной химиотерапии.....	65
3.3. Оценка лекарственного патоморфоза.....	71
3.4. Онкомаркёр SCC и динамика эффективности неоадьювантной химиотерапии (ультразвуковые параллели).....	73
3.5. Корреляционный анализ полученных данных.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИР	индекс резистентности
КДС	конечная диастолическая скорость
КТ	компьютерная томография
ЛП	лекарственный патоморфоз
ЛТ	лучевая терапия
МА	маточная артерия
МРТ	магнитно-резонансная томография
мРШМ	местнораспространённый рак шейки матки
МСС	максимальная систолическая скорость
НАХТ	неoadьювантная химиотерапия
ПСД	поточковая спектральная доплерография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РШМ	рак шейки матки
СЛТ	сочетанная лучевая терапия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХЛЛ	химиолучевое лечение
ЦДК	цветовое доплеровское картирование
ЭДК	энергетическое доплеровское картирование
3D	трёхмерное изображение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) продолжает оставаться достаточно высокой. Ежегодно в мире впервые диагностируются около 400 000 злокачественных новообразований шейки матки. Успехи в понимании причин и механизмов развития РШМ не позволили достигнуть сколько-нибудь значительного снижения показателя запущенности. Почти половина женщин умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой и высоким удельным весом (более 48%) больных с неблагоприятным прогнозом – IIb-IV стадий [4]. Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой запущенных стадий прослеживается в возрастной группе 25-49 лет, где РШМ занимает 2-е место (после рака молочной железы) и составляет 11,8% [5]. Частота местнораспространённого рака шейки матки по данным разных исследователей составляет от 41,2 до 70% [111, 166, 179]. Лучевая терапия (ЛТ) традиционно является основным методом лечения местнораспространённого рака шейки матки. Несмотря на разнообразие программ лучевой терапии, к кардинальному снижению показателей смертности это не привело. При этом 5-летняя выживаемость при IIb стадии составляет 63,1%, при IIIa - 44,5%, при IIIb - 31,5% [2].

С 80-х годов прошлого столетия началось использование лекарственной терапии в лечении рака шейки матки. Мнение о низкой чувствительности РШМ к химиотерапии постепенно сменялось более оптимистичными представлениями с появлением препаратов из группы платины и таксанов. Включение химиотерапии в комплекс лечебных мероприятий сформировало условия, позволяющие в ряде случаев выполнить полноценное хирургическое вмешательство в объёме расширенной экстирпации матки с придатками (модификация Вертгейма-Мейгса – III-IV тип). Однако для реализации всего комплекса лечения местнораспространённого рака шейки матки необходимо четко обозначить

ряд характеристик опухолевого процесса (объём первичной опухоли, ангиоархитектоника опухоли, переход на соседние анатомические структуры), оценить их параметры после неoadъювантной терапии для принятия решения о варианте второго этапа лечения. В рамках обозначенной проблемы наиболее эффективным и экономически обоснованным диагностическим методом следует рассматривать ультразвуковую диагностику. Об эффективности этого метода при уточняющей диагностике местнораспространённого рака шейки матки имеется ряд исследований (Ашрафян Л.А. и соавт., 2004, 2015). Однако до настоящего времени отсутствуют целенаправленные и обобщающие исследования по основным критериям оценки первичной опухоли и критериям, характеризующим эффективность неoadъювантного лечения.

Цель исследования

Цель исследования. Разработка эффективных ультразвуковых критериев оценки неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки.

Задачи исследования

1. Определить ультразвуковые параметры (объём опухоли, ангиоархитектонику опухоли, скоростные показатели кровотока в маточных артериях и сосудах опухоли шейки матки) мРШМ IIb-IIIb стадий (FIGO).
2. Установить ультразвуковые признаки эффективности после 1 и 2 курсов неoadъювантной химиотерапии.
3. Определить ультразвуковые критерии, указывающие на невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства после неoadъювантной химиотерапии.
4. Установить корреляционную связь между уровнем онкомаркёра SCC и данными сонографии в ходе неoadъювантной химиотерапии.

5. Представить корреляционный анализ эффективности современной сонографии и МРТ с учетом лекарственного патоморфоза при оценке неоадьювантной химиотерапии.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Впервые с помощью комплекса современной ультразвуковой диагностики с включением 3D режима, разработаны критерии эффекта неоадьювантной полихимиотерапии (1 и 2 курсов) при местнораспространённом раке шейки матки Пб-Шб стадий (FIGO). Впервые разработаны «решающие правила» эффективного неоадьювантного лечения местнораспространённого рака шейки матки, определяющие возможность последующего радикального хирургического вмешательства. Впервые проведен корреляционный анализ информативности современного УЗИ с объёмом шейки матки, скоростными показателями кровотока, результатами МРТ и патоморфологическими данными в оценке эффекта неоадьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки Пб-Шб стадий (FIGO). Разработанный алгоритм ультразвукового мониторинга больных раком шейки матки Пб-Шб стадий (FIGO), которым проводится неоадьювантная химиотерапия, улучшит качество оценки эффекта первого этапа лечения, а также сократит время исследования и уменьшит финансовые затраты.

Положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковые критерии эффекта неоадьювантной терапии при местнораспространённом раке шейки матки складываются из сравнительной характеристики объёма опухоли, максимальной систолической скорости и индекса резистентности кровотока в магистральных и опухолевых сосудах в сопоставлении с лекарственным патоморфозом.

2. Ангиоархитектоника опухоли при местнораспространённом процессе преимущественно имеет три варианта (*равномерная васкуляризация по всему объёму опухоли; ассиметрично-локальная васкуляризация; диффузная слабая васкуляризация*). При эффективности неоадьювантной терапии сосудистый компонент опухоли подвергается редукции, что является одним из важных дополнительных критериев оценки.

3. Современная сонография является самостоятельным и высокоэффективным диагностическим методом объективной оценки эффекта неоадьювантной химиотерапии рака шейки матки IIb-IIIb стадий.

Внедрение результатов исследования

Разработанные алгоритмы ультразвукового мониторинга больных во время проведения неоадьювантной химиотерапии, при которых можно судить об эффективности лечения и прогнозировать использование хирургического компонента, применяются в процессе лечения пациенток с местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO) в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на 19-м Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO19) 27.10.2015г., на совместной научно-практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 02.06.2015г.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 18.01.2016г.

Публикации по материалам диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент на изобретение, 5 тезисов на различных отечественных и международных научно-практических конференциях.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 208 источников, из них 97 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 31 рисунком.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Статистические данные рака шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний женских репродуктивных органов в мире, занимая 5-ое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин после рака молочной железы, колоректального рака, рака тела матки и желудка. [133, 144, 165, 180]. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, в мире раком шейки матки болеют более одного миллиона женщин. Ежегодно заболевает около 500 тыс. женщин, из которых каждый год умирает около 280 тыс.

В нашей стране в 2014 году выявлено 15840 случаев данной патологии, что составило 5,3% в структуре злокачественных новообразований у женщин. Заболеваемость РШМ на 100000 женского населения в 2014 году составляла 118,6 [40]. За последние 10 лет относительный прирост заболеваемости РШМ составил 26,07% (среднегодовой темп прироста – 2,28%). Максимальный уровень заболеваемости РШМ приходится на возраст 51,9 лет [39, 41]. На этом фоне отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста до 30 лет [18, 27, 63, 64, 68, 91, 93].

Ряд авторов считает, что молодой возраст является неблагоприятным фактором прогноза: опухоль проявляет себя более агрессивно независимо от гистологического строения, и частота метастазирования выше, чем у старшей возрастной группы [12, 42, 45, 48].

По смертности РШМ стабильно занимает 2-ое место в нашей стране среди злокачественных опухолей у женщин после рака молочной железы, составляя в 2014 году 16,3% [40, 70, 71, 134].

Несмотря на то, что РШМ относится к новообразованиям визуальных локализаций, более четверти больных поступает в лечебные учреждения с III – IV стадиями заболевания, что является неутешительным фактом [107, 162, 174]. Заметного сдвига в структуре стадийности РШМ до настоящего времени не отмечено. Разработка и использование скрининговых программ способствовало постепенному снижению числа больных с инвазивной формой плоскоклеточного РШМ, в то время как эта программа не повлияла на обнаружение преинвазивной и инвазивной формы аденокарциномы, и, следовательно, скрининг при аденогенном РШМ оказался неэффективным [63, 64, 79, 163, 191, 199, 207].

Если прогноз заболевания при ранних стадиях РШМ благоприятный и 5-летняя выживаемость после лечения достигает 90-100%, то при местнораспространённых стадиях (IIb-IIIb FIGO) по данным разных источников колеблется от 17% до 62% [77, 107, 158, 174]. В 2014 году удельный вес больных с III-IV стадией составлял 30,9% (в 2013г. – 36,5%) [26, 39, 40].

Несмотря на усовершенствование уже существующих и разработку новых методов терапии, результаты лечения пока малоутешительны, и показатели 5-летней выживаемости при IIb стадии (FIGO) составляют 58%, при IIIb стадии – 32% (по данным National Cancer Data Base у женщин с диагностированным РШМ между 2000-2002гг.)

Следовательно, усовершенствование вариантов лечения мРШМ (IIb-IIIb стадий FIGO), которые способствовали бы улучшению отдалённых результатов, является актуальной [8, 60, 174].

1.2. Лечение рака шейки матки (эволюция)

На сегодняшний день для лечения больных РШМ предложены различные методы: хирургический, лучевой терапии, комбинированной с пред- и послеоперационной лучевой или химиотерапией [35, 53, 86, 110, 123, 135, 136, 145, 181]. Последние два десятилетия все больше сторонников полихимиотерапии как в самостоятельном, так и в неoadъювантном режиме [62, 76, 94, 116, 178, 196].

Более 100 лет назад для лечения РШМ начали применять хирургический метод. Необходимый объём хирургического вмешательства впервые в начале прошлого века обосновал Вертгейм. Данный тип операции в прошлом столетии претерпел значительную эволюцию. После усовершенствования техники операции Вертгейма бостонским хирургом Мейгсом (1954г.), в большинстве странах мира (Япония, Западная Европа, США) при РШМ I-IIa стадии (FIGO) ведущим методом лечения стали считать хирургический [61].

Показания к применению хирургического метода, его роль и место в лечении РШМ за период его применения претерпели изменения. Операция стала единственным методом лечения больных РШМ вплоть до 30-х годов прошлого столетия. Постепенно с 1930-60 гг. хирургия стала уступать своё место лучевой терапии. С этого периода стала повышаться эффективность лучевой терапии в лечении больных РШМ [61].

Современные принципы ЛТ предусматривают сочетание внутрисполостного и дистанционного компонента. СЛТ стала считаться единственным методом лечения 75% больных [96]. Как отмечают некоторые авторы, если СЛТ при РШМ I-II стадий наряду с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства пациенток с местнораспространёнными формами заболевания (IIb-IIIb стадиями FIGO) – это единственный возможный метод лечения [14, 25, 32, 34, 46, 47, 54, 83, 99].

Однако, по мнению Л.А. Марьиной и соавт. (2008) даже в специализированных онкорadiологических клиниках, имеющих большой опыт лечения больных РШМ сочетанной лучевой терапией, в целом, по всем стадиям 30% больных не переживают 5-летний срок [61].

По данным других авторов 5-летняя выживаемость РШМ в зависимости от стадии заболевания также неудовлетворительна: Ia стадия – около 100%, Ib стадия – 75-85%, II стадия – 62-84%, III- 30-50%, IV стадия- 0-11%, а 30-45% больных умирает от прогрессирования РШМ на первом году после ЛТ, и среди умерших ежегодно идёт увеличение доли больных репродуктивного возраста [17, 53, 92, 95].

В связи с этим стало необходимым изучение противоопухолевых лекарственных препаратов, как в самостоятельном виде, так и в комбинированном и комплексном лечении [135, 159, 168, 181].

Еще в 80-х годах XX столетия РШМ считался нечувствительным к химиотерапии. Вскоре, после разработки новых препаратов, эффективных при данной локализации, появился большой интерес к использованию химиотерапии в лечении данной категории больных [141].

Изначально химиотерапию использовали у инкурабельных больных РШМ, но прошло уже более двух десятилетий, после того, как НАХТ начали внедрять в клиническую практику у первично неоперабельных больных, и после большого количества экспериментальных и рандомизированных исследований и мета-анализа подтвердили справедливость этой терапевтической стратегии у больных, которым показано хирургическое вмешательство [18, 20, 109]. Увеличение численности актуальных на сегодня цитостатиков позволило пересмотреть разновидности вариантов их применения при лечении больных с распространёнными формами онкозаболеваний [33, 44, 82].

За эти десятилетия химиотерапия претерпела существенные изменения и прошла путь от монотерапии до высокоэффективной полихимиотерапии [19].

Использование химиотерапии в настоящее время рассматривается как важный фактор ускорения темпов регрессии опухоли, и, поэтому исследования ряда авторов показывают, что использование НАХТ при мРШМ открывает перспективу применения хирургического метода на сегодняшний день как одного из ведущих компонентов комплексного лечения, дающего шансы в этой группе пациентов повысить средние показатели общей и безрецидивной выживаемости [69, 109, 114, 116, 182, 188].

В ведущих онкологических клиниках используются различные схемы полихимиотерапии. Было отмечено, что при включении в схему препаратов платины частота ремиссии значительно повышается и составляет по данным различных авторов от 39 до 53% [28, 38, 108, 129, 135, 176, 206].

На сегодня часто используемой схемой при проведении НАХТ являются таксаны с препаратами платины (паклитаксел, таксотер + карбоплатин (ТС), либо паклитаксел, таксотер + цисплатин (ТР)), результаты которых практически не уступают друг другу. В последних исследованиях R. Kitagawa и соавт. (2015), медиана выживаемости больных при использовании схемы ТР была равна 18,3, а при применении схемы ТС - 17,5 [166].

Проведённые исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счёт нарушения механизма репарации ДНК [18, 200]. Также отмечено уменьшение опухолевых клеток в фазе покоя (G0), и, кроме того, цитостатики способствуют девитализации резистентных к лучевой терапии опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [18, 20].

Считается, что, воздействуя на субклинические метастазы, НАХТ предотвращает их последующий рост [29, 53, 206].

По данным Е.Г. Новиковой, Е.Ю. Кадиевой и соавт. (2012), использование цисплатина в монорежиме или в комбинации с другими цитостатиками позволило увеличить 5-летнюю выживаемость на 27%, 5-летнюю общую выживаемость на 15%, уменьшить частоту развития отдалённых метастазов на 20%, частоту местного рецидивирования на 23% и на 39-46% снизить риск смерти (Morris M., Rose R., Keys H., et.al., 1999) [37].

Крупные международные рандомизированные исследования (GOG-851, GOG-120, RTOG-9001 и SWOG-8797) показали значительное преимущество ХЛЛ перед монорадикотерапией при лечении мРШМ. В этой связи многие ведущие медицинские учреждения при мРШМ начали применять различные схемы химиотерапии [62, 74, 93, 135, 195].

Даже при комбинированном лечении (сочетании НАХТ с СЛТ) ряд авторов установили, что при проведении ХЛЛ в самостоятельном виде, в 35% наблюдений получено прогрессирование заболевания, при этом существенного улучшения выживаемости не отмечено [75, 148, 160, 205].

Многие авторы считают, что проведение ХЛЛ связано со значительным токсическим эффектом, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и системы кровообращения [127, 157, 201]. Также многие исследования показали и поздние побочные эффекты [119, 128, 142, 149, 153].

Неoadъювантная химиотерапия перед радикальным курсом СЛТ пока не показала достоверного улучшения результатов лечения, а в 2 из 11 крупных рандомизированных исследований результаты лечения были достоверно хуже. Вместе с тем в процессе лечения больных этой категории отмечался высокий уровень токсичности [37].

Многие авторы отмечают, что применение неоадьювантной химиотерапии при мРШМ (T2abNo-1Mo) повышает частоту операбельности до 85%, снижает частоту рецидивирования на 18%, и также уменьшает на 17% выявляемость регионарного метастазирования в лимфоузлах [109, 114, 116, 152, 174, 208].

В данном вопросе подчеркивается необходимость проведения более щадящего и эффективного метода лечения, и что таким методом может стать сочетание НАХТ с хирургическим компонентом при комплексном лечении мРШМ (IIb-IIIb стадий FIGO) [109, 116, 146].

В наше время наблюдается успешное развитие варианта комплексного лечения больных мРШМ с применением на первом этапе НАХТ. Получение положительных результатов с хорошей химиочувствительностью опухоли позволило использовать её в неоадьювантном режиме [18].

Как отмечает А.В. Важенин и соавт. (2010), лечение больных мРШМ с помощью ХЛЛ не дали удовлетворительных результатов, что потребовало расширить показания к включению хирургического компонента в комбинированное и комплексное лечение РШМ, а также разработку новых подходов в комбинированном и комплексном лечении [18].

По сообщениям многих исследователей сочетание НАХТ с последующим хирургическим вмешательством связано с меньшим количеством побочных эффектов, чем при применении сочетанного ХЛЛ [84, 114, 115, 116, 117, 182, 187, 188, 204].

По данным некоторых авторов, применение платиносодержащих препаратов в схеме НАХТ при мРШМ дает эффективное снижение объёма опухолевой массы. Этот результат делает возможным проведение вторым этапом хирургического вмешательства данной категории больных [108, 169, 174]. И другие авторы обосновали применение НАХТ уменьшением размера

опухоли, возможностью перевода нерезектабельного процесса в резектабельный и создания благоприятных условий для выполнения хирургического вмешательства [5, 109, 116, 186, 187].

Имеются наблюдения, которые показали, что при использовании сочетания препаратов платины и таксанов до сочетанной лучевой терапии во многих случаях создавали реальные условия для выполнения радикальной операции. Эти наблюдения послужили основанием для формирования многокомпонентного лечения мРШМ, включающего НАХТ, вариант расширенной радикальной операции с последующей СЛТ, либо ХЛЛ [113].

Отмечено, что включение в схему комплексного лечения НАХТ значительно улучшает результаты лечения больных мРШМ за счёт уменьшения размеров опухоли, что позволяет достичь основную цель - повысить резектабельность опухоли и абластичность операции, что в конечном счёте приводит к уменьшению числа рецидивов и улучшению отдалённых результатов [29, 108, 114, 125, 156, 170, 177, 186]. По различным данным применение НАХТ с последующей операцией при мРШМ позволяет достичь общей 5-летней выживаемости от 77% до 93% [109, 167].

J. Sardi и соавт. (1990, 2005) получили достоверно более высокие результаты НАХТ с последующей операцией по сравнению с традиционным лучевым лечением у больных со IIb-IIIb стадиями (FIGO). При анализе 4-х применявшихся методик ими получены следующие результаты: лучевая терапия – 48%, хирургическое лечение – 41%, НАХТ+ЛТ – 54%, НАХТ+операция – 65% [186, 187].

Тем не менее, по рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии ESMO (European Society of Medical Oncology) 2010 года основным методом лечения мРШМ на первом этапе является одновременное химиолучевое лечение [126, 150, 172].

Многие авторы указывают, что ответ на неоадьювантную терапию может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, так же как клиническая стадия, размер опухоли, вовлечение параметриев и гистологическая структура опухоли [2, 73, 109, 114, 187].

Возможности и пределы системной НАХТ с последующим хирургическим лечением продолжают исследоваться Европейской Организацией по Исследованию и Лечению Рака Группы Гинекологического Рака (EORTC – 55994, NCT001937339), которая проводит рандомизированное исследование неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством в сравнении с химиолучевым лечением у больных Ib2–Ib3 стадиями (FIGO) рака шейки матки [174].

Применение НАХТ с последующей операцией стало одним из альтернативных методов лечения больных мРШМ [7, 116, 169, 171].

Надо учесть и тот факт, что после применения НАХТ при хирургическом лечении отмечается меньшая кровопотеря и меньше интра- и послеоперационных осложнений [49, 198].

Ответ на НАХТ является важным прогностическим фактором, что помогает выбрать дальнейшую лечебную тактику [115, 187]. В этой связи стало необходимым использование методов объективной оценки динамики заболевания на фоне НАХТ для выделения группы больных мРШМ, которым возможно выполнение радикального хирургического лечения.

1.3. Лучевая диагностика местнораспространённого рака шейки матки (Ib2–Ib3 стадий FIGO)

Обширность и противоречивость публикуемых данных об оценке эффекта консервативного лечения мРШМ свидетельствует об актуальности и нерешённости этой проблемы. Сохраняется необходимость исследования

эффективности методов лучевой диагностики, способствующих улучшению оценки динамики лечения [203].

В данном направлении большую актуальность приобретает оценка эффективности НАХТ с помощью объективных и доступных методов исследования, которым является комплексная ультразвуковая диагностика [2, 6, 10, 81].

Для оценки эффективности проводимой терапии РШМ применяется, предложенная в 2000 году, единая система критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST 1.0), которая была пересмотрена в 2009 году (RECIST 1.1), однако критерии оценки первичной опухоли остались прежними. Согласно системе RECIST 1.1 лечебный эффект оценивают по изменениям одного максимального размера опухолевого узла / суммы максимальных размеров опухолевых узлов в процессе терапии [130, 196]. Данная система включает в себя четыре степени ответа опухоли:

I - Полный ответ (CR- complete response) – исчезновение всей опухоли;

II - Частичный ответ (PR – partial response) - регрессия опухоли – большая или равная 30% регрессия опухоли и отсутствие прогрессирования других очагов;

III - Прогрессирование заболевания (PD – progressive disease) – большее или равное 20% увеличение размеров шейки матки или появление новых поражений;

IV - Отсутствие изменений (NC – no change) при изменении размеров опухоли, не отвечающим критериям (PR – частичный ответ и PD – прогрессирование заболевания).

Данная шкала позволяет одинаково оценивать и проводить сравнительный анализ полученных результатов клинических исследований в различных учреждениях, позволяя использовать её в повседневной

практике [43]. Для оценки эффекта консервативного лечения РШМ учитывается объём шейки матки, объём опухоли, характер и степень васкуляризации опухоли, гемодинамические показатели кровотока в шейке матки и опухоли [5, 6]. Большинство исследователей отмечают высокую информативность комплексного использования современных УЗ-технологий для оценки динамики размера опухоли на этапе комбинированного и комплексного лечения у больных как после СЛТ, так и ХЛЛ и НАХТ [15, 72, 122, 193].

На сегодняшний день возможности эхографии значительно расширились. В основе развития ультразвуковой диагностики лежит дальнейшее совершенствование УЗ-аппаратуры, и внедрение более сложных информативных методов обработки УЗ-сигнала позволило разработать новые режимы изображения сосудов (ЦДК, ЭДК, 3D-реконструкция), а также потоковый и импульсный доплеровские режимы, и тем самым повысить качество неинвазивного исследования и расширить спектр применения УЗ-диагностики, в частности, в онкологии [4, 6, 10, 21, 88, 102, 106, 112, 131, 192, 202].

Полагается, что развитие ультразвуковой диагностики началось в 1958г. с публикации наиболее важной для данного диагностического метода статьи шотландских учёных Яна Дональда, Т. Брауна и Д. Мак-Викара в специализированном медицинском журнале “Lancet”, описывающей случай, когда с помощью УЗИ в В-режиме удалось провести дифференциальную диагностику между овариальной кистой больших размеров и раком желудка, в связи с чем удалось изменить ошибочное мнение о неоперабельности пациентки. А в 1989 году трёхмерный ультразвуковой аппарат появился в Австрии, но требовались большие временные затраты (около получаса) для получения трёхмерного изображения. А сканер с трёхмерной реконструкцией в режиме реального времени начал использоваться только в 1996 году.

При традиционном УЗИ в В-режиме даётся информация в виде двухмерных чёрно-белых изображений анатомических структур в масштабе реального времени, которые получаются с помощью эффекта отражения ультразвуковой волны от границы раздела сред. Визуальная информация, полученная с помощью УЗИ в двухмерном режиме, позволяет оценить размеры, форму, контуры и эхоструктуру шейки матки [1, 13, 20, 31, 78, 81, 87, 89]. Кроме того, УЗИ позволяет определить размер опухоли, установить глубину инвазии, расположение опухоли, вовлечение параметральной клетчатки, соседних органов, а также дать оценку состоянию тазовых лимфатических узлов [22, 137]. С клинической точки зрения при мРШМ большое значение имеет характер его внутриорганный кровоснабжения, играющий важную роль в развитии опухолевого процесса и метастазировании [20, 103, 139, 151, 189].

Было показано, что ангиогенез является важным событием для роста опухоли и её прогрессии [11, 51, 140]. В частности, при раке шейки матки, ангиогенез, как было показано, является независимым прогностическим фактором [98, 183].

Применение эффекта Допплера для измерения скорости кровотока расширило возможности УЗИ для мониторинга злокачественных опухолей на этапе консервативного лечения. Благодаря эффекту Допплера, который отражает зависимость изменения частоты волны от расстояния от исследуемого объекта, стало возможным определять скорость кровотока в опухолях [16, 65, 67, 87, 88]. Изучение особенностей ангиогенеза опухоли способствует пониманию патогенетических механизмов роста опухоли и разработке противоопухолевых стратегий, степень которого возможно оценить с применением перспективных ультразвуковых методик, в частности, дуплексного сканирования, включающего в себя цветное и энергетическое доплеровское картирование (ЦДК и ЭДК) и последующую трехмерную реконструкцию изображения [11, 20, 67, 88]. При этом в

отличие от традиционного изображения в В-режиме, указанные методы позволяют оценить васкуляризацию всей опухоли [50, 97, 102, 122]. Эти методы исследования позволяют одновременно в режиме реального времени получить изображение зоны интереса с её сосудистой сетью, определить кровоток и его параметры. Трансанбдоминальное и трансвагинальное УЗ-доплеровское исследование позволяет в естественных условиях неинвазивно оценить ангиогенез опухоли [185].

С развитием данного диагностического метода, его разрешающей способности и технических характеристик, ультразвук перестал уступать методу магнитно-резонансной томографии (МРТ), и имеет такую же диагностическую точность, как и МРТ при оценке мРШМ [122].

В настоящее время нет определенных критериев оценки степени распространенности инфильтратов в параметральной клетчатке и динамики его изменения на фоне химио- или лучевой терапии, а также установление характера инфильтрации (воспалительной или опухолевой), что играет большую роль в оценке операбельности данной группы пациентов.

Ф. Moloney и соавт. (2016) сообщили о результатах исследования, в котором проведено сравнение МРТ и трансвагинального УЗИ, где УЗИ показало более высокую чувствительность в обнаружении параметральной инфильтрации, чем МРТ (86% против 40%) [175]. В таком же исследовании по данным Е.Н. Андрияничевой (2006) точность 3D УЗИ составила 97%, а МРТ – 94% [3].

Результаты Европейского мультицентрового исследования 2013 года, где сравнивались трансвагинальное УЗИ и МРТ в определении границ РШМ, вновь подтвердили результаты, полученные А.С. Testa в 2009 году. Эти результаты показали, что чувствительность УЗИ была выше МРТ [132]. J.M. Vuun и соавт. (2013) провели клиническое исследование, где сравнили трёхмерное УЗИ с МРТ в сопоставлении с операционными находками у больных с мРШМ, где точность трёхмерного УЗИ (67%) была выше по

сравнению с МРТ (41%) [122]. Сонография в настоящее время стала широко используемым доступным простым и достаточно информативным диагностическим методом, многократно воспроизводимым, не вызывающим дискомфорт, безопасным для пациента, что очень важно при необходимости динамического мониторинга в течение короткого времени [78, 81, 90, 137].

Несмотря на перечисленные преимущества данного метода, он не включен в систему клинического стадирования рака шейки матки по Международной Федерации Акушерства и Гинекологии - FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), однако количество публикаций о преимуществах данного метода растёт с большой скоростью [138, 143, 180, 193].

Как указано в работе Д.М. Ворговой (2009), УЗИ занимает ведущее место у больных РШМ, несмотря на наличие таких методов инструментальной диагностики как КТ, МРТ и ПЭТ, применение которых ограничено из-за высокой стоимости, радиационной нагрузки и низкой пропускной способности. Проведение КТ, МРТ и ПЭТ, как правило, возможны лишь в крупных медицинских центрах [20].

Исходя из разрешающих возможностей современных методов диагностики, по нашему мнению, сонография может стать наиболее приемлемой во многих аспектах, обладая рядом важных неинвазивных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухоль шейки матки, его структуру, конфигурацию, характеристику и особенности кровотока [9, 15].

Комплексная ультразвуковая диагностика позволяет не только выявлять РШМ, но и определить местную и общую распространённость опухолевого процесса, а также косвенно судить об активности РШМ на основе степени атипической васкуляризации и количественных показателей кровотока, что обеспечивает правильный выбор тактики лечения и даёт возможность оценки эффективности в процессе лечения [36].

Выявление и характеристика опухолевого кровотока является перспективным методом не только для диагностики, но и для оценки эффективности лечения [4, 102, 155, 164].

Косвенными признаками, характеризующими активность патологического процесса в шейке матки, является выраженная атипическая васкуляризация в опухоли и высокоскоростной кровотоков. Определение же этих параметров может служить критерием для мониторинга эффекта консервативного лечения мРШМ [4].

Первоначальные исследования, оценивающие гемодинамику кровотока при РШМ в начале 90-х гг. была сосредоточена на основных питающих сосудах шейки матки: маточных артериях и цервикальной ветви маточной артерии [131].

Последние десятилетия отмечается улучшение качества оценки кровотока в различных органах и тканях благодаря внедрению количественной оценки кровотока по данным импульсного или потокового режима. Для определения кровотока в опухолях шейки матки основными методами УЗИ является дуплексное сканирование с энергетическим доплеровским режимом (ЭД).

Импульсная и потоковая спектральная доплерометрия (ПСД) применяются для оценки характера и скорости кровотока в сосудах, анализируя выявленные очаги кровотока. При импульсно-волновом режиме с оценкой спектра доплеровских частот возможно получение количественной информации состояния кровотока: систолическая и диастолическая скорости кровотока, усреднённая по времени максимальная скорость кровотока, средняя скорость кровотока, индекс резистентности, пульсационный индекс. Непрерывная ПСД регистрирует движение крови на всю глубину проникновения ультразвуковой волны, а импульсная позволяет фиксировать только кровотоков на заданном расстоянии от датчика [66]. Отличительной чертой ЭДК от ЦДК, является отображение кровотока во

всех сосудах зоны исследования, в том числе самых мелких по диаметру с очень низким кровотоком. Следовательно, в связи с чувствительностью ЭД к низким скоростям тока крови по сосудам, происходит более эффективная оценка патологических образований [67, 88].

Некоторые авторы сравнили ЭДК и ЦДК в оценке внутриопухолевой васкуляризации у больных РШМ, обнаружив цветовые сигналы в 97% случаев рака. При количественной оценке скоростных показателей кровотока они пришли к заключению, что пульсационный индекс и индекс резистентности были значительно ниже у данной категории больных. Это позволило сделать вывод, что ЭДК была более информативна, чем ЦДК, так как индекс васкуляризации обозначил больше ультразвуковых характеристик среди различных видов рака шейки матки [202].

В последние десятилетия для оценки опухоли и его кровоснабжения в шейке матки начала применяться новая методика - трёхмерная ультразвуковая реконструкция в традиционном В-режиме, позволяя получить более чёткое изображение структурных особенностей, конгломерата опухоли с прилежащими тканями, контурами и формой опухоли, также в режиме ультразвуковой ангиографии или их сочетании, визуализируя магистральные сосуды и их анатомический ход, получая цельную картину патологического процесса [85]. Количественная оценка различия плотности сосудистой стенки и параметров кровотока может быть проведена с помощью спектрального анализа сдвига доплеровских частот с дальнейшей 3D реконструкцией в режиме ЭДК с целью визуализации ангиоархитектоники опухоли [112]. Трёхмерная реконструкция имеет важное преимущество, позволяющее с помощью компьютерного моделирования построить трёхмерное изображение исследуемого органа или сосуда, и в реальном времени отслеживать в нём кровоток.

Благодаря трёхмерной реконструкции изображение получается насыщеннее, таким образом, патологические участки обнаруживаются достаточно легко и быстро [59].

Некоторые авторы в оценке роли трёхмерной реконструкции в режиме ЭДК при раке шейки матки получили спорные результаты. Так, например, А.С. Testa и соавт. (2004) не нашли значимой корреляции между полученными показателями при 3D ангиографии и клинкоморфологической характеристикой опухоли у 74 больных РШМ [194]. Напротив, К.Ф. Hsu и др. (2004) сообщили о результатах применения 3D реконструкции в режиме ЭДК у 141 пациента с начальной стадией РШМ, в котором они в 85% опухолей обнаружили кровоток, при этом опухолевая васкуляризация коррелировала с объёмом опухоли [154]. Другие авторы – J.L. Alcazar и др. (2008, 2010), К. Tanaka и соавт. (2010), а также Р. Belitsos и др. (2012) обнаружили, что опухолевая васкуляризация по оценке 3D реконструкции в режиме ЭДК коррелирует с некоторыми опухолевыми характеристиками, такими как стадия процесса и степень дифференцировки опухоли [100, 106, 112, 192].

Р. Greco и соавт. (1997) оценили внутриопухолевую васкуляризацию с помощью трансвагинального ЦДК до и после неоадьювантной химиотерапии. У 71,5% больных был выявлен успешный терапевтический ответ. Авторы сообщают, что в этих случаях наблюдалось значительное увеличение внутриопухолевого индекса резистентности и пульсационного индекса после лечения, в то время как никаких различий не было найдено у 28,5% женщин, которые не реагировали на химиотерапию [147].

Y.F. Huang и др. (2013) использовали 3D реконструкцию в режиме ЭДК для мониторинга ответа на лучевую терапию и выявления рецидива опухоли. Они обнаружили, что этот метод полезен для оценки ответа опухоли во время лечения, так как в опухоли обнаружилось существенное

снижение васкуляризации, а также он показал лучшую чувствительность, чем сывороточные маркёры для выявления рецидива [155].

J.L. Alcazar и др. (2003) сообщают, что цветовые сигналы могут быть обнаружены в 100% случаев рака шейки матки, и, что кровоток опухоли при оценке трансвагинальным доступом в режиме ЦДК коррелирует с некоторыми характеристиками опухоли. Васкуляризация опухоли была выше в плоскоклеточных раковых клетках, умеренно- или низкодифференцированных поражениях и прогрессирующей стадии опухоли [104]. Эти авторы (2004, 2016) также сообщили о двух различных исследованиях, в которых они оценили роль трансвагинального ЦДК для прогнозирования патологического и клинического ответа на химио- и лучевую терапии при местнораспространённом раке шейки матки [101, 105]. Они обнаружили, что опухоли с низкой васкуляризацией имели лучшую реакцию, чем высоковаскуляризированные опухоли. Похожие результаты были получены у некоторых других учёных – С.А. Chen и др. (2004) и U. Kerimoglu и соавт. (2006) [124, 164].

В настоящее время данные показывают, что современное УЗИ является эффективным методом для оценки мРШМ даже с более высокой точностью, чем МРТ. Большинство отчетов показывают, что УЗИ может быть эффективным методом для мониторинга и прогнозирования ответа на терапию [4, 102, 175].

По данным М.А. Исамухамедовой и соавт. (2009) чувствительность комплексной эхографии (трансабдоминальная и трансвагинальная эхография, доплерография) в диагностике РШМ составляет 97,3% [36].

Эти сведения имеют несомненную фактическую и прогностическую ценность при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения, в том числе определения показаний к операции при мРШМ [4, 10].

При лечении больных мРШМ (IIb-IIIb стадий FIGO) всё больше сторонников комбинированного лечения с применением хирургического компонента. На основании использования современных лучевых методов исследования в ходе динамического наблюдения с целью выявления химиочувствительных и химиорезистентных больных, стало возможным выделение группы пациентов, которым возможно выполнение операции в радикальном объёме.

Как следует из обзора литературы, современное УЗИ с применением дуплексного сканирования в режиме ЦДК или ЭДК, импульсного режима с оценкой спектра сдвига доплеровских частот в опухоли, режима трёхмерной реконструкции привлекает своей доступностью, проведением исследования в режиме реального времени, требуя меньше материальных затрат, высокая информативность которого позволяет применять его при мониторинге НАХТ, определяя дальнейшую тактику лечения больных мРШМ (IIb-IIIb стадий FIGO).

Критериями оценки эффективности НАХТ кроме уменьшения объёма шейки матки, снижения васкуляризации опухолевых и маточных сосудов, является снижение в сыворотке крови уровня онкомаркёра SCC, что, в свою очередь сопоставляется с определением степени лекарственного патоморфоза (ЛП) опухоли.

1.4. Онкомаркёр плоскоклеточного рака SCC

Плоскоклеточный раковый антиген (SCC), являясь одной из составляющих частей опухолевого антигена ТА-4 (tumor antigen-4) выделен и описан в виде гетерологической антисыворотки из плоских клеток рака шейки матки в 1977 году Н. Kato и Т. Torigoe. Данный маркёр в норме экспрессируется в плоском эпителии, в частности, в эпидермисе. При трансформации эпителиальных клеток в раковые происходит рост онкомаркёра SCC в крови. SCC не является специфичным для РШМ, и

используется в диагностике при раке вульвы, пищевода, лёгких, головы и шеи, кожи и т.д. Высокий уровень онкомаркёра SCC обнаруживается также при псориазе, саркоидозе, заболеваниях печени и почек. В связи с этим, SCC не является надёжным маркером в диагностике и скрининге. Некоторые исследования показывают корреляцию между уровнями долеченного SCC и прогноза, но ни одни из них не рандомизированы. Таким образом, прогностическая ценность SCC, за исключением определения распространённости опухолевого процесса, остается на низком уровне, и поэтому не рекомендуется для первичной диагностики. Уровень данного маркёра коррелирует со стадией и размером опухоли [118].

Измерение уровня SCC в сыворотке крови используется в качестве маркёра для мониторинга эффективности лечения больных плоскоклеточным раком и активности опухолевого процесса. Изучение уровня онкомаркёра в сыворотке крови в динамике позволяет оценить качество лечения плоскоклеточного рака и провести своевременную коррекцию терапии при неэффективности предыдущих курсов. Уровень SCC снижается до нормы, если операция при РШМ происходит в радикальной форме, при этом снижение происходит в течение 96 часов. При динамическом наблюдении за больными, контрольное исследование показателя SCC производят через 1-2 месяца после завершения лечения.

Повышение уровня SCC может свидетельствовать о возникновении рецидива до появления первых клинических признаков. Чувствительность маркёра при рецидивах РШМ варьирует между 56 и 86%, а специфичность между 83% и 100% [30, 118, 197]. Учитывая корреляцию SCC с объёмом опухоли, он имеет важное значение при проведении НАХТ у больных мРШМ (IIb-IIIb стадий FIGO), и в совокупности с другими методами должен свидетельствовать об оправданности хирургического лечения на втором этапе.

1.5. Оценка степени лекарственного патоморфоза

Оценка ответа опухоли на консервативное лечение является важным критерием эффективности химиолучевой терапии и прогноза онкологического заболевания [9, 24].

В злокачественных опухолях, подвергающихся предоперационной терапии, происходят морфологические изменения, которые гистологически отражаются признаками лечебного патоморфоза. Эти изменения проявляются в виде некроза, резорбции и фиброза в разной степени выраженности. Основным гистологическим параметром при оценке ответа опухоли на сегодня является объём сохранивших жизнеспособность опухолевых элементов [24].

Выраженность лекарственного патоморфоза зависит от гистологического строения опухоли и её васкуляризации. В зависимости от сроков начала лечения и количества проведённых курсов отмечаются разной степени выраженности деструктивные изменения, резорбция и фиброз.

Для определения лечебного патоморфоза используется гистологическое исследование операционного материала, где определяется количество «живых» опухолевых клеток, и распространённость в ней некротических изменений.

Одной из первых гистологических классификаций выраженности ответа опухоли в нашей стране была схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым (1976, 1977, 1988, 1993) [55, 56, 57, 58], согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

- I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;

- III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

Также предложены еще несколько схем гистологической классификации оценки лечебного патоморфоза: схема Г.А. Лавниковой (1976), основанная на учёте изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение стромы/паренхимы, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность) [52]; классификация ответа опухоли по I.D. Miller и соавт. (2002), которая была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациентов в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли, учитывающей при этом состояние лимфатических узлов [173]; К.А. Галахиным и соавт. (2000) для количественной микроскопической оценки эффективности предоперационной (неoadьювантной) терапии больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта была предложена семиступенчатая шкала, основанная на определении относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ) [23]; Кельнская система классификации регрессии опухоли (The Cologne Regression Classification System), основанная на принципах классификации ВОЗ и выделяющая 4 класса ответа опухоли, базируется на измерении соотношения объёма жизнеспособных и некротически измененных элементов опухоли, дополняемых качественными показателями изменений, вызванных терапией [91, 139]; предложенная Y. Shimosato и соавт. (2005), близкая по сути к Кельнской системе классификации регрессии, является схема опухолевого ответа, в которой оценка ответа опухоли распространяется на лимфатические узлы [190].

О.А. Суховерша с соавт. (2007) была предпринята попытка объединить разные количественные и качественные признаки оценки опухоли и, таким образом, повысить объективность оценки лечебного патоморфоза и его прогностической значимости [80]. Этот метод включает в себя определение объёмов индуцированных терапией изменений опухоли, изменений объёмов жизнеспособной, дистрофической и дисконкомплексированной ткани в остаточной опухоли, характеристики пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции, однако широкого распространения он не получил.

В большинстве случаев ответа опухоли явления некроза или фиброза преобладают в центре, а жизнеспособные элементы опухоли располагаются преимущественно по ее периферии. Такая картина более заметна по краям опухоли после химиотерапии, где жизнеспособные опухолевые клетки соседствуют с неопухолевыми тканями [184].

Несмотря на предложенные схемы оценки лечебного патоморфоза, наибольшее распространение в нашей стране получили методы, предложенные Е.Ф. Лушниковым и Г.А. Лавниковой.

Изучение патоморфоза опухоли на фоне предоперационного лечения больных РШМ, учитывает не только определение эффективности терапии и прогнозирование течения заболевания, но и требуется для планирования и коррекции последующих этапов лечения, а также определения целесообразности операции [120].

В заключение обзора литературы следует отметить, что последние десятилетия появляется всё больше сторонников комбинированного лечения мРШМ с НАХТ с последующим хирургическим вмешательством и СЛТ. Это потребовало объективной оценки терапевтического эффекта для выделения групп больных, которым возможно выполнение на втором этапе радикального хирургического вмешательства. В связи с этим особую

актуальность приобретает объективная оценка эффекта проводимой предоперационной противоопухолевой терапии.

Для решения данной задачи различными исследователями в сравнительном аспекте изучались возможности лучевых методов диагностики – МРТ, КТ и современного комплексного УЗИ. Ряд исследователей отмечают, что чувствительность современного УЗИ не уступает или превосходит МРТ, однако небольшое количество клинических наблюдений не позволяет окончательно судить о преимуществе того или иного метода. Поэтому изучение роли современного комплексного УЗИ в мониторинге НАХТ при мРШМ с чётким определением критериев эффективности лекарственной терапии на основании анализа репрезентативного материала является актуальной задачей. Сопоставление данных комплексного современного УЗИ с SCC и лекарственным патоморфозом позволит дать объективную оценку полученным результатам.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

В соответствии с основной целью настоящего исследования и для решения поставленных задач в работу было включено 126 женщины, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2003 по 2014 гг. Возраст больных был от 26 до 75 лет, медиана которых составляла 47 лет, и в среднем составил $47,2 \pm 5,0$ лет (Табл.1).

Таблица 1

Возрастное распределение больных раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO)

Возраст	до 39	40-49	50 -59	60 и более	Итого
N	38	35	33	20	126
%	30,15	27,7	26,2	15,9	100

Распределение больных по стадиям было следующим: мРШМ FIGO IIb стадии (T2bNoMo) диагностирован у 60 (47,6%) больных; FIGO IIIb стадия у 66 (52,4%) женщин из которых T2aN1Mo – 3 больных, T2bN1Mo – 26 больных, T3bNoMo – 17 больных, T3bN1Mo – 20 больных).

В ходе обследования встречались три формы роста первичной опухоли: экзофитная у 51 больных (40,5%), эндофитная у 44 (34,9%), смешанная у 31 (24,6%).

Морфологический диагноз плоскоклеточного рака был обнаружен у всех 126 пациентов, среди которых ороговевающий у 65 (51,6%), неороговевающий у 61 (48,4%).

Всем больным до начала лечения было проведено комплексное обследование, которое включало в себя современные методы УЗИ органов малого таза с использованием трансабдоминального и трансвагинального УЗИ в В-режиме, режиме ЭДК, импульсном доплеровском режиме, а также 3D реконструкцию в В-режиме и режиме ЭДК. Данное исследование повторялось через 3 недели после каждого из двух курсов НАХТ.

Также у всех больных был исследован уровень онкомаркера плоскоклеточного рака SCC в крови, мониторинг которого проводился через 3 недели после каждого курса НАХТ.

МРТ проведено 56 больным до начала лечения и после 2 курсов НАХТ. Подразделение на стадии было следующим: IIb стадия (T2bNoMo) – 20 больных и IIIb стадия – 36 больных, из которых T2bN1Mo – 12 пациенток, T3bNoMo – 7 и T3bN1Mo – 17 пациенток. Исследование проводилось на аппарате Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тесла с применением контрастного препарата «Магневист» в дозе 0,4 мл/кг массы тела.

НАХТ проводилась по схеме TP (таксаны, препараты платины) в 2 курса с интервалом в 21 день. Лечение проводилось следующим образом: в первый день на фоне стандартной схемы премедикации, включающей в себя дексаметазон 20 мг внутримышечно за 12 и 6 часов до введения препарата, блокатор H1-гистаминовых рецепторов внутривенно за 30 минут до введения препарата (димедрол 50 мг), блокатор H2-гистаминовых рецепторов за 30 минут до введения препарата (квамател, зантак), внутривенно капельно вводили препарат

таксанового ряда - Паклитаксел в дозе 135мг/м² (103 больных) или Доцетаксел 75 мг/м² (23 больных). Затем следовала гипергидратация 0,9% раствором NaCl в дозе 0,5 л. На второй день НАХТ на фоне приёма антиэметиков внутривенно капельно, вводили препарат платины: Цисплатин в дозе 75мг/м² (59 больных), либо Карбоплатин (AUC5) (67 больных), который рассчитывается по формуле Кальверта: AUC5х(КК+25), где КК - это клиренс креатинина.

Формула расчета клиренса креатинина (по Cockcroft&Gault, 1978):

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{K \times (140 - \text{возраст}) \times (\text{вес в кг})}{\text{Креатинин сыворотки крови в микромолях}}$$

K= 1,05 для женщин

После окончания химиотерапии проводилась гипергидратация 0,9% раствором NaCl в объёме 0,5л.

После оценки эффекта НАХТ для выбора дальнейшей тактики лечения, на втором этапе 115 больным (91,3%) проведено хирургическое лечение в объёме расширенной экстирпации матки с придатками III-IV типа по модификации Вертгейма-Мейгса. Остальным 11 (8,7%) пациенткам в связи с неэффективностью первого этапа лечения и отсутствием условий для хирургического вмешательства была проведена СЛТ до индивидуально запланированных доз.

Морфологическое исследование послеоперационного материала было проведено у всех 115 больных.

Всем больным с интервалом в 21 день после хирургического вмешательства был проведен третий этап комплексного лечения - СЛТ.

2.2. Методы ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере ESAOT Mylab 70. При проведении ультразвукового исследования нами был применён комплекс следующих режимов:

1. Двухмерная эхография в В-режиме
2. Дуплексное сканирование в режиме ЭДК
3. Импульсный режим с оценкой спектра сдвига доплеровских частот
4. 3D реконструкция в В-режиме и режиме ЭДК

Ультразвуковое исследование проводилось с помощью мультисекторных, широкополосных датчиков, с возможностью сбора объёмной информации в автоматическом режиме. Для трансабдоминального исследования использовался объёмный линейный ультразвуковой датчик BL433 Apple Probe с частотой 4-13 МГц.

Для трансвагинального исследования использовался микроконвексный объёмный ультразвуковой датчик с частотой 3-9 МГц и глубиной сканирования 28-159 мм.

Ультразвуковые изображения архивировались одним блоком в памяти жесткого диска рабочей станции ультразвукового сканера, магнитно-оптических дисках (CD/DVD), USB носителях, видеопленке, термобумаге. Кроме того, фиксирование объёмной информации в системе архивации и дальнейшего просмотра статистических и

динамических эхограмм «ВИДАР-ИнфоРад 2.0» обеспечивало многократный ретроспективный анализ полученных данных.

Обследование больных начинали с трансабдоминального УЗИ. Пациенты принимали жидкость в количестве около 1 литра за 1 – 1,5 часа до исследования для заполнения мочевого пузыря. Процедура выполнялась стандартно в положении лежа на спине.

Трансвагинальное исследование проводили после опорожнения мочевого пузыря. При этом оценивались взаиморасположение органов малого таза; состояние мочевого пузыря; положение, общие размеры (длина, передне-задний, ширина), форма, контуры и внутренняя эхоструктура тела и шейки матки; передне - задний размер, контуры и эхографическая структура срединных маточных структур (М-эхо).

При трансвагинальном УЗИ оценивали эхоструктуру регионарных лимфоузлов, что давало возможность полноценно оценить степень локорегионарной распространённости опухолевого процесса.

При проведении дуплексного сканирования в режиме ЭДК мы получали уголнезависимые изображения сосудистого рисунка. Визуализация их происходила вне зависимости от доплеровского угла, скорости и хода кровотока. В данном режиме цветовая шкала была монохромной.

Проведение УЗИ в поперечной плоскости позволяло визуализировать маточную артерию в перешейке матки. Восходящая ветвь маточной артерии, которая кровоснабжает тело матки, определялась выше перешейка. Нисходящая ветвь, которая кровоснабжает шейку матки визуализировалась ниже данной области. Более мелкие сосуды визуализировались при установке «цветового окна» на определённую область.

При определении качественной оценки внутриопухолевого кровотока оценивалось наличие васкуляризации и её степень, расположение сосудов (в центре, либо по периферии опухоли), их форма, равномерность, разнокалиберность, прерывистость хода и плотность распределения. Для того, чтобы лучше визуализировать мелкие сосуды производилась настройка мощности на максимальный уровень, а далее её уменьшали, пока не исчезнут погрешности. Настройка частоты повтора импульсов настраивалась в соотношении с минимальными значениями кровотока.

Для оценки характера и скорости кровотока в опухолевых сосудах и сосудах матки нами применялся импульсно-волновой режим со спектральным анализом сдвига доплеровских частот. С этой целью, в место исследования кровотока помещали метку контрольного объёма, и визуализировались все сосуды вне зависимости от их хода относительно ультразвукового луча. Таким образом получали доплеровский сдвиг частот в триплексном режиме, включающем в себя сочетание В-режима с импульсно-волновым режимом со спектральным анализом. Далее проводилась обработка полученного сдвига частот в автоматическом режиме, получая кривую скоростей кровотока. В зоне интереса из полученных трёх и более кривых скоростей мы выбирали с наибольшей скоростью и наиболее низкие значения индексов с целью расчета доплерометрических показателей и индексов.

Анализируя кривые скоростей кровотока нами были определены такие показатели, как:

1. МСС (V_{max}) – максимальная систолическая скорость кровотока, которая отображает наивысшую скорость, отражающую наибольшую скорость в точке локации.

2. КДС (Vmin) – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, отражающая наибольшую скорость в конце диастолы.
3. ИР (Resistive index, Pourcelot) - индекс периферического сопротивления, который является соотношением разности МСС и КДС к МСС.

$$\text{ИР} = (\text{МСС} - \text{КДС}) / \text{МСС}.$$

Для исследования внутриопухолевого кровотока определяли три разных по типу цветовых локуса, которые имели наибольшее значение МСС и ИР, наименьшее значение ИР и наибольшую скорость венозного кровотока. В среднем норма ИР в артериях, кровоснабжающих шейку матки составляет $0,72 \pm 0,06$ (по Озёрской И.А.).

Следующим этапом выполнялось УЗИ в трёхмерном В-режиме, которое давало возможность получить информацию об обследуемом органе в объёмном виде с последующей трёхмерной реконструкцией выявленного образования.

Для получения объёмного изображения образования шейки матки в В-режиме, датчик устанавливался под углом от 20 до 130 градусов на «зону интереса», угол поворота В-изображения вокруг оси датчика (от 8 до 90 градусов), выбиралась соответствующая глубина и скорость сканирования. Таким образом, получали изображение в виде усечённой пирамиды. Объём шейки матки определялся по следующей формуле: длина шейки матки (см) x толщину шейки матки (см) x ширину шейки матки (см) x 0,52.

С целью определения изменения в сосудистой системе на фоне НАХТ следующим этапом для определения гемодинамического состояния шейки матки и кровотока внутри опухоли применялась 3D

реконструкция в режиме ЭДК. Для определения локализации сосуда в режиме ЭДК проводилась трёхмерная реконструкция срезов, создающая пространственное изображение внутриопухолевого кровотока. С этой целью, так называемое «цветовое окно» помещалось в зону интереса, выбранную в В-режиме. В последующем, для чёткости изображения устанавливался размер окна, относительно размера исследуемого сосуда, следовательно, чем меньше диаметр сосуда, тем меньше размер «окна». Следующим этапом в режиме объёмного сканирования производился выбор скорости и дуги сканирования, и далее в автоматическом режиме выводился объём. Затем, применяя режим поверхностной реконструкции, происходила обработка полученного трёхмерного изображения.

2.3. Клинико-морфологические методы исследования

Анализ уровня онкомаркёра SCC в сыворотке крови определялся на базе научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухоли ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Норма - не выше 1,5 нг/мл.

Морфологический анализ биопсийного и послеоперационного материала проводился на базе патоморфологического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Степень лечебного патоморфоза оценивалась по классификации Лушникова Е.Ф.

Исследование с помощью МРТ проводилось на базе отделения рентгеновской диагностики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический подсчет данных проводился на персональном компьютере с учетом соблюдения общих рекомендаций для медицинских исследований в программе Microsoft Office Excel, включая программы IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0. Количественные данные были обработаны с помощью метода вариационной статистики, где встречались следующие величины: дискретные и порядковые. В связи с тем, что в данной работе не делалась проверка нормальности распределения, были использованы непараметрические статистические методы. Для каждого количественного значения были определены следующие параметры: среднеарифметическое значение (M), медиана (Me), ошибка среднего значения (t), стандартное отклонение (σ), также высчитывался их 95% доверительный интервал.

С целью определения значимости различий, сопоставляемых средних величин в некоторых случаях применяли критерий Стьюдента (t).

Для сравнения в двух группах количественных данных использовался непараметрический метод Крускала-Уоллиса:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \cdot \sum_j \frac{T_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

где N — общее количество испытуемых; T_j — сумма рангов в j-й строке; n_j — число испытуемых в j-й группе.

Автоматический расчет U-критерия Манна-Уитни предназначался для оценки различий между двумя количественно измеренными выборками:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 — количество единиц в первой группе; n_2 — количество единиц во второй группе; T_x — наибольшая из двух ранговых сумм, соответствующая выборке с n_x -единиц.

Для оценки различий между качественными показателями использовали метод χ^2 .

Линейная связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Спирмена (r непараметрический метод) и последующим установлением его значимости по критерию t . Формула расчёта коэффициента корреляции Спирмена системы случайных величин X и Y :

$$r = \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}.$$

Каждому показателю X и Y приравнивается определённый ранг. На основе формирования рангов рассчитывается разность и вычисляется их коэффициент, n — число наблюдений. Различия в полученных показателях считались достоверными при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

Количественные данные, которые изменялись в динамике, рассчитывались с помощью критериев Фридмана и Вилкоксона. Статистически значимые считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Эффективность различных моделей оценивались по их чувствительности ($Se = a/(a+c)$) и специфичности ($Sp = d/(b+d)$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В МОНИТОРИНГЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (IIb-IIIb СТАДИЙ FIGO)

Объективная оценка эффекта неоадьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки является важным компонентом в современном лечении и прогнозе этой локализации рака. Исходя из функциональных возможностей современных методов диагностики, по нашему мнению, сонография может стать наиболее приемлемой во многих аспектах. Современная сонография обладает рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки, его структуру, конфигурацию, особенности кровотока, характеристики кровотока. Кроме того, именно сонография в настоящее время стала широко используемым и безопасным, что очень важно при необходимости динамического мониторинга в течение короткого времени.

3.1. Ультразвуковая семиотика местнораспространённого рака шейки матки.

Оценка эффективности результатов лечения невозможна без чётких характеристик ультразвуковых параметров местнораспространённого опухолевого процесса.

При исследовании 126 больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO) в режиме серой шкалы (B-режим) первичные размеры шейки матки колебались от 9,0 до 454,0 см³, в среднем 61,3±4,4 см³ (рис.1). В 42,8% наблюдений объём шейки матки не превышал 50 см³, в 29,4% первичный объём шейки матки был в диапазоне 50-80 см³ (рис.2), а в 27,7% наблюдений превышал 80 см³ (рис.3).

Рис. 3 Больная А., 39 лет. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1Mo). Объём шейки матки 83,1 см³.

Первичный объём шейки матки по классификации FIGO при IIb стадии составил 56,4±13,2 см³ (от 19,9 до 104,8 см³), при IIIb – 65,6±14,5 см³ (от 18,3 до 149,4 см³) (рис.4).

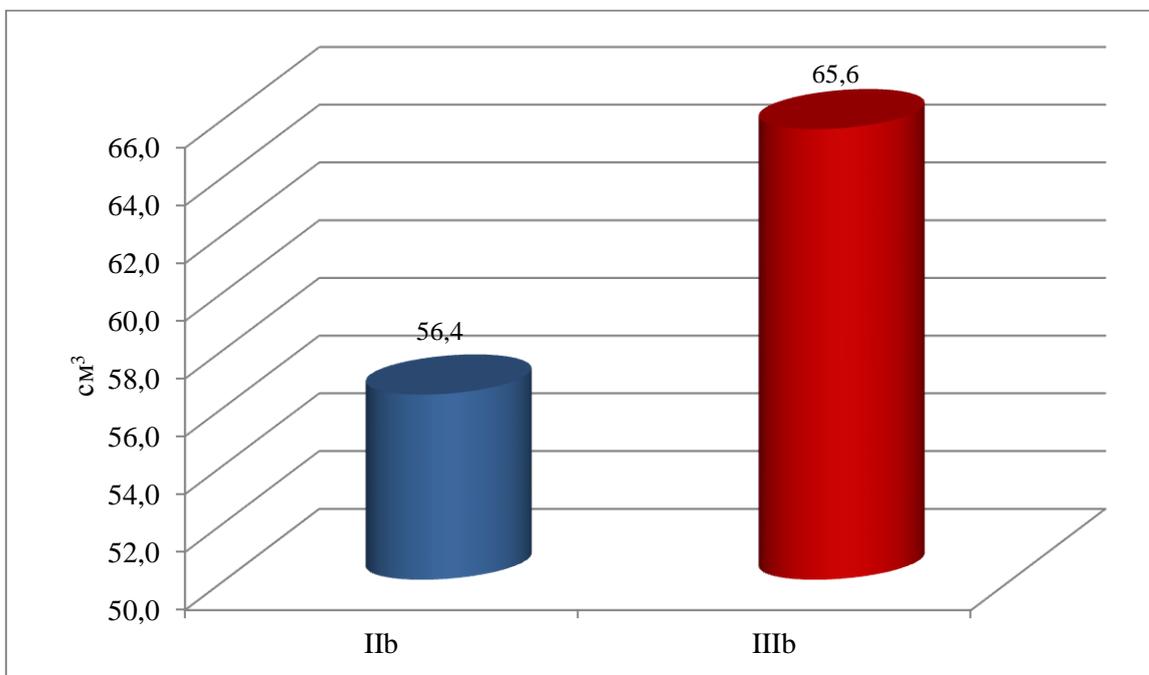


Рис.4 Первичный объём опухоли шейки матки (см³) больных местнораспространённым раком шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Разность в объёмах первичной опухоли отразилась на характеристиках конфигурации шейки матки. По своей конфигурации шейка матки при местнораспространённом процессе условно характеризовалась по форме, границам и контурам (Табл. 2).

Таблица 2

Эхографические параметры шейки матки при местнораспространённом раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO)

Стадия (FIGO)	Контур		Границы		Форма		
	Ровные n(%)	Неровные n(%)	Чёткие n(%)	Нечёткие n(%)	Бочкообразная n(%)	Правильная n(%)	Неправильная n(%)
IIb	5 (9,8)	46 (9,1)	16(31,4)	35 (68,6)	14 (27,4)	6 (11,8)	31 (60,8)

Шб	-	75 (100,0)	-	75(100,0)	8 (10,6)	-	67 (89,4)
----	---	------------	---	-----------	----------	---	-----------

$p < 0,05$

Из табл. 2 видно, что при стадии Шб нет ровных контуров, чётких границ и правильной формы. Кроме того, в ряде наблюдений (рис.5) при стадии Шб имелись участки с пониженной эхографической плотностью (25,4%), что значительно меньше, чем при Шб (9,5%) (рис.6).

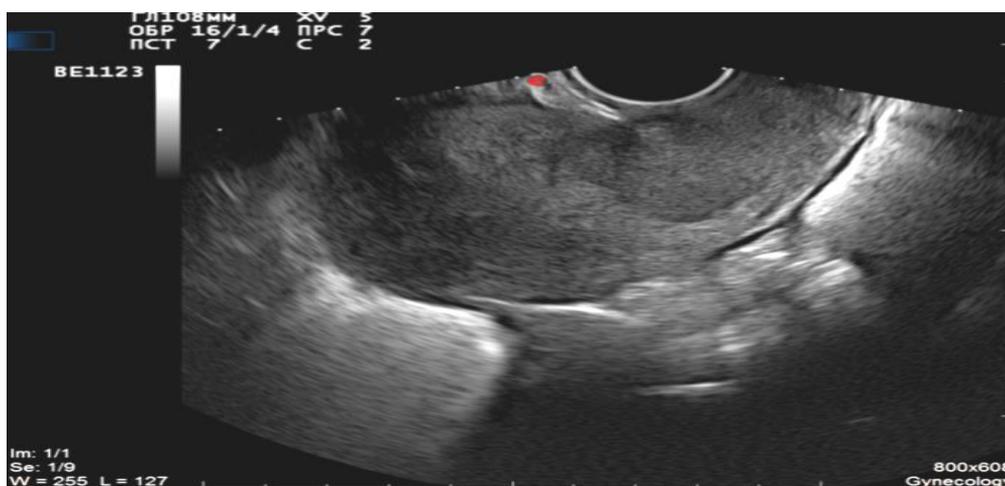


Рис.5 Больная Х., 63г. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1M0). Ультразвуковая картина в В-режиме с участками пониженной эхографической плотности.

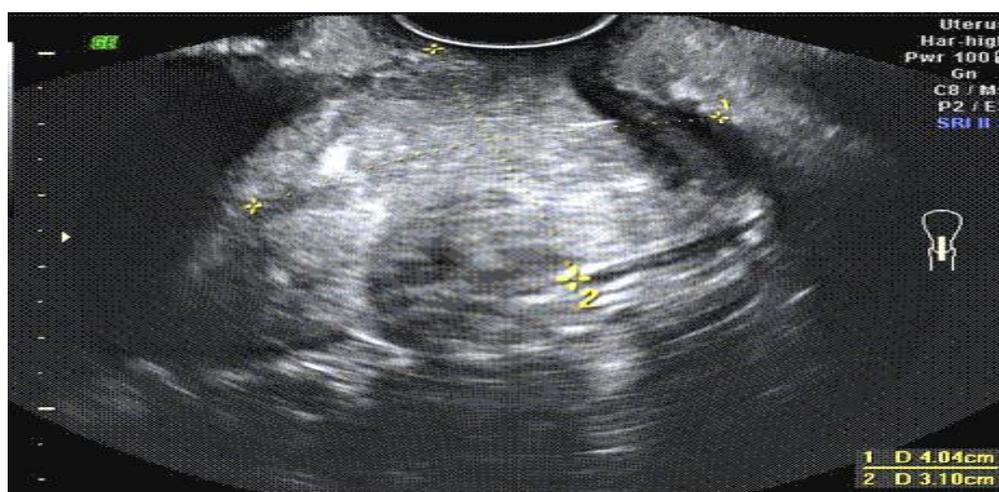


Рис.6 Больная С., 57л. Рак шейки матки IIb стадии (T2bN0M0). Ультразвуковая картина в В-режиме с участками

повышенной эхогенности. (Также наблюдаются участки с пониженной эхогенностью).

Для изучения характера и степени васкуляризации использовался режим ЭДК. Маточные сосуды и их ветви визуализировались в 100% наблюдений, при этом располагались в типичных анатомических зонах.

Внутриопухолевый кровоток визуализировался наличием большого количества хаотично расположенных с различной интенсивностью окраски цветowych локусов, как в центре, так и по периферии опухоли (синдром «пылающего костра») (рис.7).

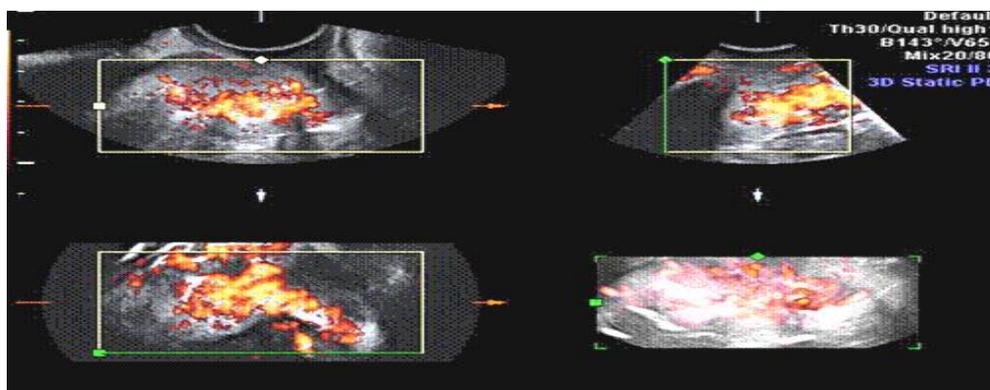


Рис.7 Больная Б., 43г. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Режим энергетического доплеровского картирования. Синдром «пылающего костра».

При этом определялся как гипervasкулярный, так и умеренноваскулярный тип кровотока (рис. 8), (рис. 9).

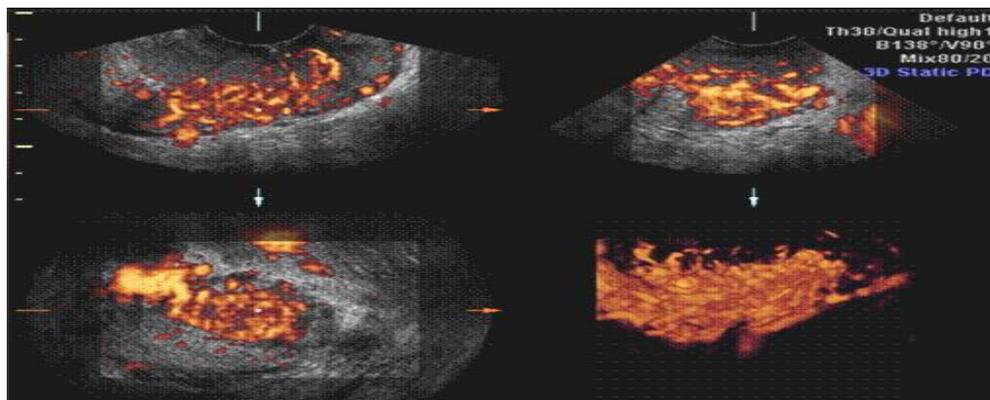


Рис.8 Больная Т., 47л. Рак шейки матки IIIb стадии (T2bN1Mo). Режим энергетического доплеровского картирования. Гиперваскулярный тип кровотока.

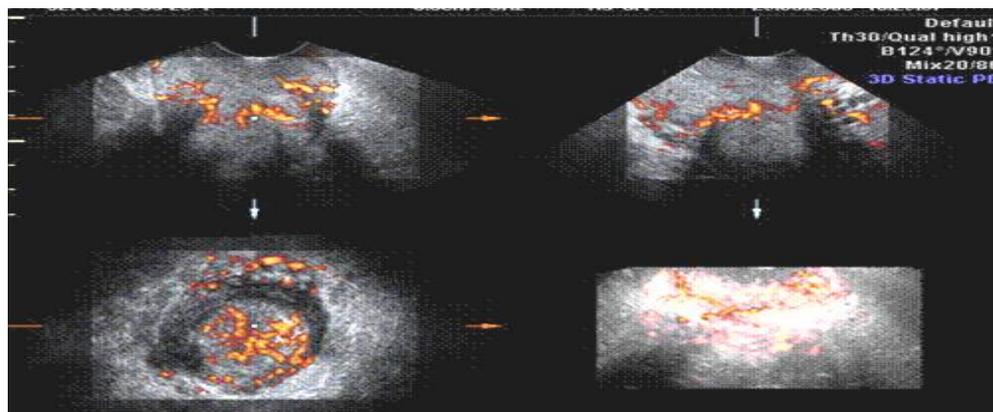


Рис.9 Больная С., 62г. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Режим энергетического доплеровского картирования. Умеренноваскулярный тип кровотока.

В наибольшей степени нам удалось получить полноценную картину кровотока при анализе трёхмерных ангиограмм. Основная характерная особенность кровотока заключалась в том, что при всех наблюдениях он имел дезорганизованный тип: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость их хода, разнокалиберность просвета и сливание сосудов в «опухолевые озера» (рис.10).

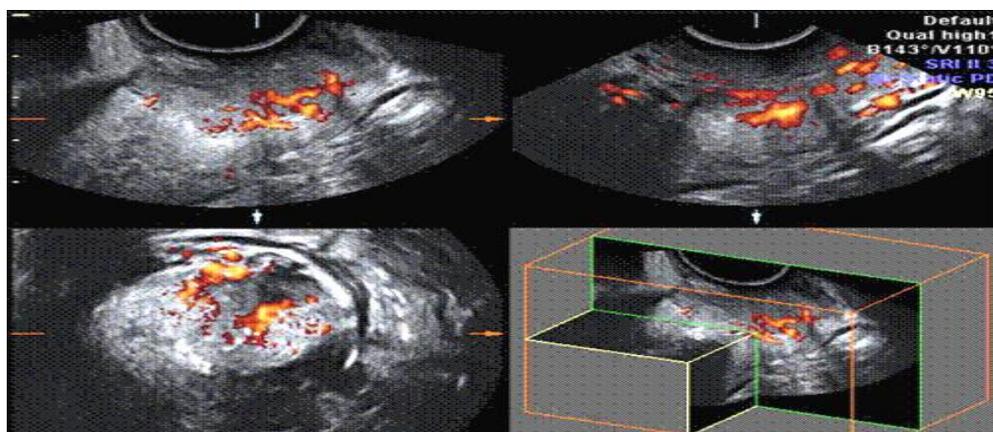


Рис.10 Больная Н., 38л. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Режим энергетического доплеровского картирования с трёхмерной реконструкцией. «Опухолевые озера».

В общей группе средняя максимальная систолическая скорость (МСС) в маточной артерии (восходящая ветвь) до начала НАХТ составила $54,4 \pm 7,2$ см/с, индекс резистентности сосудов (ИР) $0,76 \pm 0,1$. В маточной артерии (нисходящая ветвь) МСС составила $58,5 \pm 7,8$ см/с, $48,6 \pm 6,2$ см/с и $35,9 \pm 6,3$ см/с соответственно, ИР соответственно: $0,77 \pm 0,09$; $0,77 \pm 0,1$; $0,80 \pm 0,09$.

Скорость кровотока в шейке матки в среднем равнялась $18,2 \pm 6,3$ см/с. Индекс резистентности был вариабелен, но однозначно снижался по мере увеличения стадии (объёма) поражения (Табл.3).

Таблица 3

Скоростные показатели у больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO)

Стадия	Восходящая МА		Нисходящая МА		Шейка матки	
	МСС	ИР	МСС	ИР	МСС	ИР
IIb	$54,6 \pm 8,1$	$0,77 \pm 0,1$	$58,2 \pm 8,3$	$0,78 \pm 0,08$	$22,3 \pm 4,3$	$0,61 \pm 0,1$
IIIb	$54,2 \pm 6,5$	$0,75 \pm 0,1$	$58,7 \pm 7,3$	$0,76 \pm 0,09$	$22,4 \pm 4,0$	$0,69 \pm 0,1$

$p < 0,05$

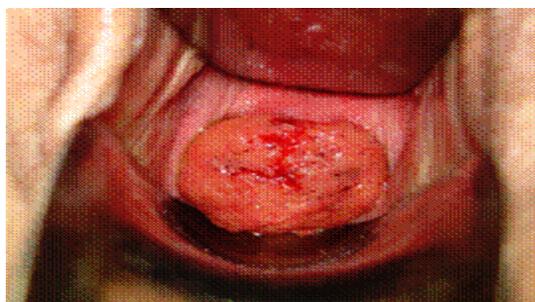
В целом, характеризуя характер кровотока при мРШМ, надо отметить, что во всех ситуациях (100%) скорость кровотока была высокой. Этот факт свидетельствует о том, что при этой стадии заболевания во всех наблюдениях успевает сформироваться патологический вариант кровотока (множественные артериовенозные шунты). При этом высокорезистентный тип имел место в 72,0% наблюдений, низкорезистентный в 17,0%, а в 11,0%

наблюдений в опухоли отмечался смешанный тип – отмечены как высокие, так и низкие показатели периферического сопротивления сосудов.

3.2. Оценка эффекта неoadьювантной химиотерапии с помощью комплекса ультразвуковых технологий

Одним из условий объективной оценки эффективности НАХТ при мРШМ является чёткое, системное определение современных ультразвуковых критериев, как на этапах исследования в зоне В-режима, так и на этапе режима ЭДК. Динамика изменения объёма шейки матки на фоне проводимой НАХТ изучалась нами отдельно для каждого варианта мРШМ после каждого курса химиотерапии (Табл.4).

На рис.11, рис.12, рис.13 представлена динамика изменения объёма шейки матки после двух курсов химиотерапии при IIb стадии (FIGO) заболевания.



а

б

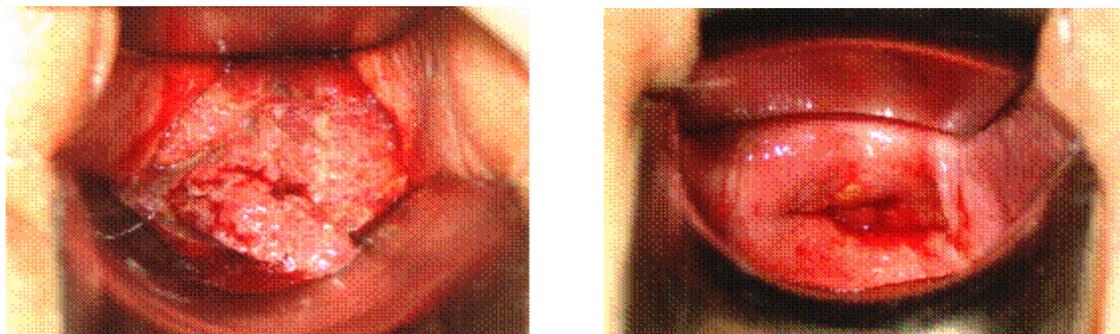
Рис.11 Динамика изменения объёма шейки матки после двух курсов химиотерапии при IIb стадии: а – до проведения лечения, б – после двух курсов неoadьювантной химиотерапии.



а

б

Рис.12 Динамика изменения объёма шейки матки после неoadъювантной химиотерапии: а – до проведения лечения, б – после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.



а

б

Рис.13 Динамика изменения объёма шейки матки после неoadъювантной химиотерапии: а – до проведения лечения, б – после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.

3.2.1. Динамика изменения объёма шейки матки по данным ультразвукового исследования в В-режиме и формирование тактики дальнейшего лечения

При мРШМ Пб стадии объём шейки матки после первого курса НАХТ снизился с $56,4 \pm 13,2$ до $36,1 \pm 9,4$ см³ (на 31,8%). После второго курса объём шейки матки снизился до $25,4 \pm 7,1$ см³ (на 24,5%), что суммарно составило 56,3% (Табл. 4), (рис.14).

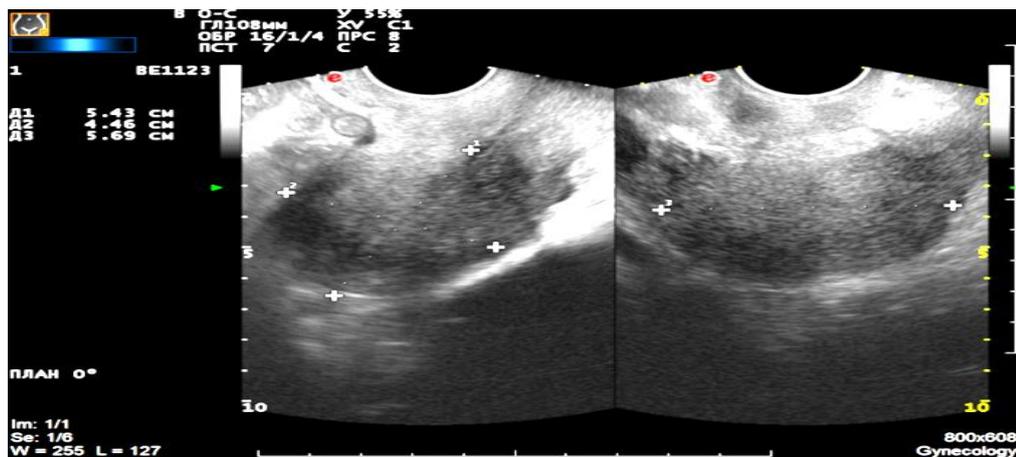
Таблица 4

Динамика изменения объёма шейки матки на фоне неoadъювантной химиотерапии в зависимости от стадии местнораспространённого рака шейки матки и первичного опухолевого очага.

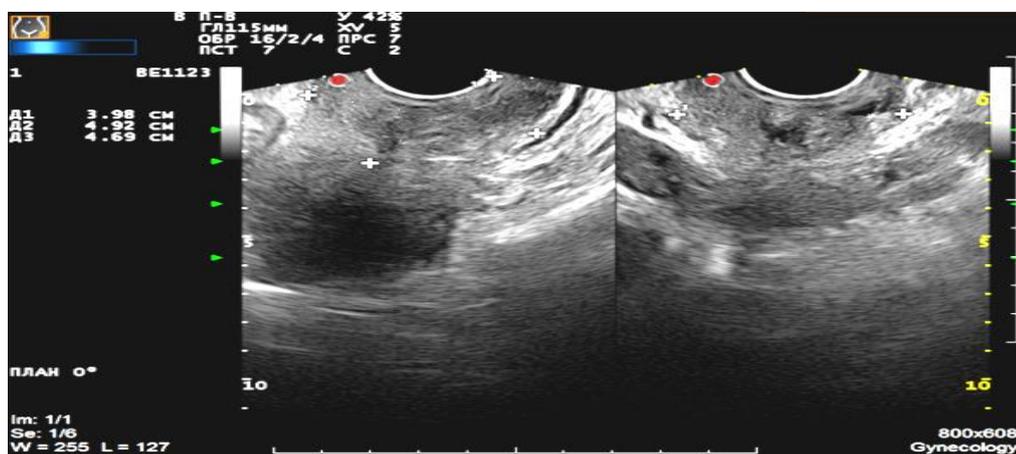
Стадия (FIGO)	Объём шейки матки до лечения, V1 (см ³)	Объём шейки матки после 1 курса НАХТ, V2 (см ³) (% эффекта)	Объём шейки матки после 2-х курсов НАХТ, V3 (см ³) (% эффекта)
Пб	$56,4 \pm 13,2$	$36,1 \pm 9,4$ (31,8%)	$25,4 \pm 7,1$ (56,3%)*
ПШб	$65,6 \pm 14,5$	$38,6 \pm 9,9$ (46,7%)*	$33,0 \pm 10,9$ (57,6%)*

Общее	61,3±13,9	37,5±9,7 (38,6%)	30,0±7,9 (57,1%)**
-------	-----------	------------------	--------------------

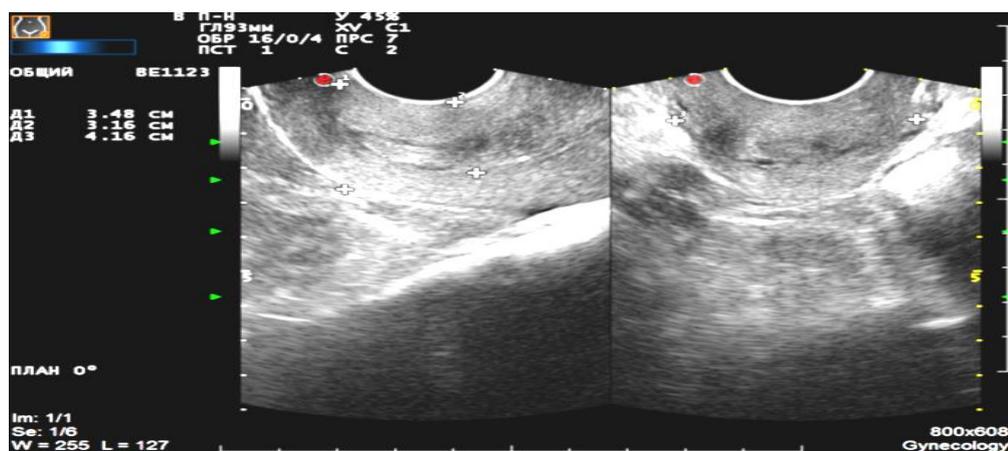
*p<0,05 , **p<0,01



а



б



в

Рис.14 Больная Л., 53 г. Рак шейки матки IIb стадия (T2bNoMo). УЗИ в В-режиме: а – до лечения, объём шейки матки 73,3 см³; б - после 1 курса НАХТ объём шейки матки

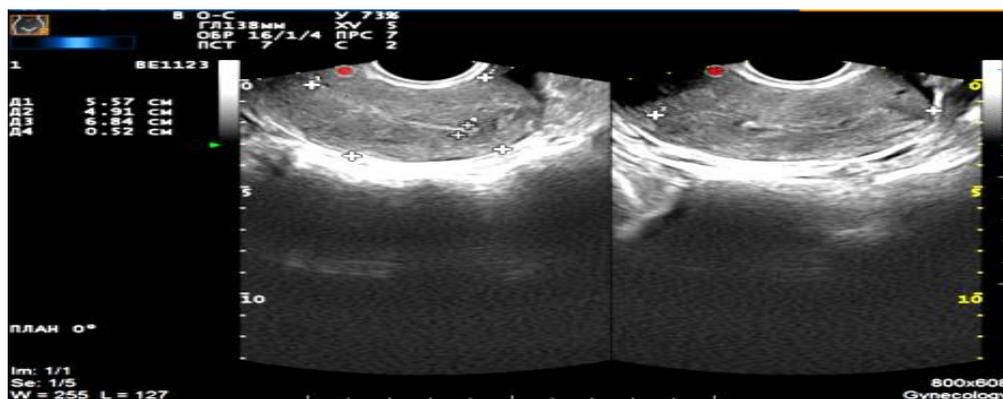
47,75 см³; в - после 2-х курсов НАХТ объём шейки матки 23,8 см³.

Значительное снижение объёма – на 46,7% (с 65,6 см³ до 38,6 см³) при стадии IIIb отмечено уже после первого курса. После второго курса уменьшение объёма составило 25,2% (с 38,6 см³ до 33,0 см³). Общая эффективность после двух курсов НАХТ при IIIb стадии достигла 57,6% (с 65,6 см³ до 33,0 см³), что само по себе создало реальные условия для выполнения полноценного хирургического вмешательства (рис.15).

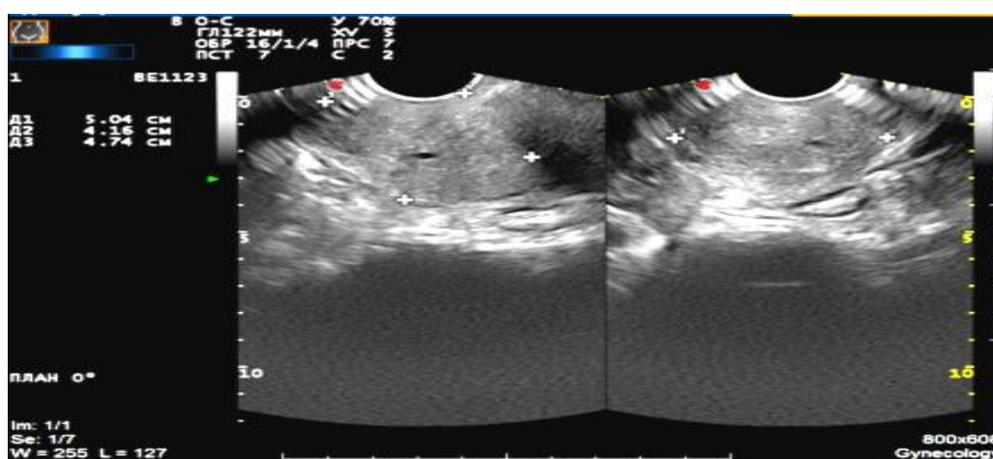
Резюмируя и обобщая эту часть исследования в таблице №4 надо отметить следующее. Эффективность НАХТ при мРШМ отмечена как при IIIb – 57,6%, так и при IIb стадии – 56,3%. Интерпретация данных следующая: учитывая разницу в объёмах первичного опухолевого очага при IIb и IIIb стадиях, вероятно, нельзя строить прямые однозначные выводы, насколько снижение объёма после лекарственной терапии позволяет достичь цели – включения хирургического компонента в систему лечебных мероприятий. С этой целью необходим анализ соотношения эффекта лечения с данными операбельности этой группы больных.

В наших исследованиях из 126 больных хирургическое лечение в объёме экстирпации матки с придатками (операция Вертгейма-Мейгса III типа) удалось выполнить 115 пациенткам. В табл. 5 представлен анализ итога хирургического компонента в этой группе больных. Анализ этих данных чрезвычайно важен для последующих объективных выводов при интерпретации данных ультразвукового обследования. Как видим из табл. 5, операбельность составила 91,3%. Не представилось возможным перейти к выполнению хирургического этапа после неoadьювантного лечения 11 пациенткам с IIIb стадией мРШМ. Сопоставляя объёмы опухоли шейки матки и динамику снижения этих объёмов мы установили, что в 3 наблюдениях после двух курсов химиотерапии объём опухоли уменьшился менее чем на 30% (36,5%; 41,8%; 44,6%). В этих же трех наблюдениях

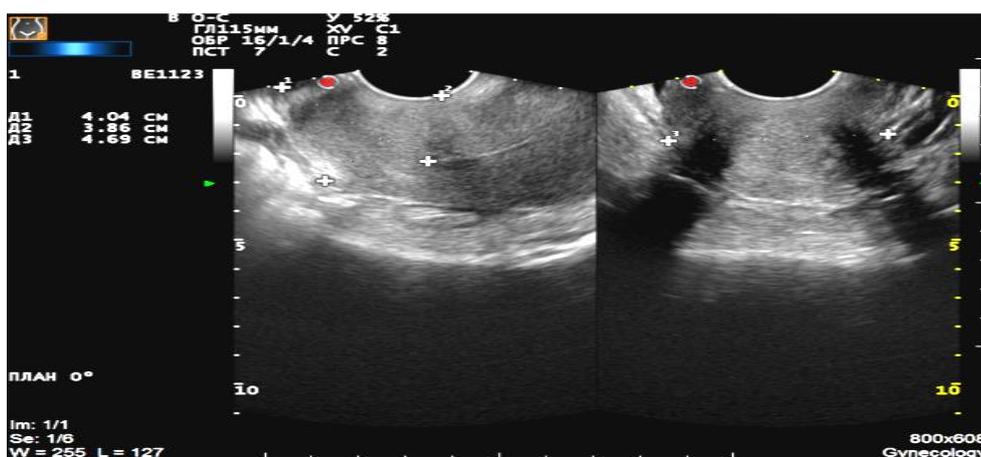
установлено, что после первого курса химиотерапии снижение объёма опухоли было менее 30% (18,6%, 24,5%, 25,6%).



а



б



в

Рис.15 Больная А., 37л. Рак шейки матки IIIb стадии (T2bN1Mo). Динамика изменения объёма шейки матки на фоне неoadьювантной химиотерапии. УЗИ в В-режиме: а –

до лечения 97,3 см³; б – после первого курса неoadъювантной химиотерапии 51,7см³; в - после двух курсов неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 38 см³.

Таблица 5

Операбельность и радикальность при IIb-IIIb стадиях (FIGO) рака шейки матки после неoadъювантной химиотерапии

Стадия	Число больных	Операбельность	Радикальность
IIb	60	60 (100%)	59 (98,3%)
IIIb	66	55 (83,3%)	54 (81,8%)
Всего	126	115 (91,3%)	113 (89,7%)

p<0,05

Во всех наблюдениях, где проявилась высокая чувствительность опухоли, уменьшение объёма после первого курса составило 30% и более.

В остальных 8 наблюдениях, где не удалось реализовать хирургический этап, несмотря на эффективное неoadъювантное лечение, (снижение объёма более, чем на 50% после 2-х курсов), объём опухоли шейки матки превышал 50 см³, а это клинически не соответствовало условиям, при которых было бы реализуемо радикальное хирургическое вмешательство.

Иными словами, объём шейки матки 50 см³ и более, является пороговым, при котором невозможно эффективное хирургическое лечение, даже если опухоль проявила высокую чувствительность к лекарственной терапии. Вероятно, при подобных ситуациях целесообразно пролонгирование неoadъювантной терапии, но это уже проблема другого научного исследования. Таким образом, из этого фрагмента исследования вытекает ряд важных положений, опираясь на которые с помощью сонографии

можно формировать тактику ведения больных с мРШМ, где используется НАХТ.

Так, если объём опухоли после первого курса не снизился на 30% и более, то следует такие наблюдения относить в разряд неэффективных и менять тактику дальнейшей терапии. Другим важным моментом является объём опухоли после двух курсов. Как показывают наши ультразвуковые и операционные сопоставления, радикальное хирургическое вмешательство после двух курсов лишь тогда реализуемо, когда объём опухоли после двух курсов уменьшается более чем на 50%, но не превышает 50 см³.

Вместе с тем уже на этом этапе можно констатировать: чувствительность первичной опухоли к НАХТ следует оценивать по прошествии двух курсов, причём, наибольшее снижение объёма шейки матки происходит после первого курса.

Наряду с изменениями объёма первичной опухоли отмечены существенные изменения и в особенностях опухолевого кровотока.

3.2.2. Классификация вариантов кровотока в опухоли при местнораспространённом раке шейки матки

Для объективной оценки опухолевого кровотока нами была разработана рабочая классификация, способная охватить по возможности максимальное число вариантов кровотока при мРШМ (рис.16) и (рис.17), (рис.18) и (рис.19).

Как свидетельствуют результаты наших исследований (рис.16) и (Табл.6), после первого курса НАХТ только в 32,5% наблюдений отмечено выраженное снижение количества цветовых локусов (рис.20). После второго курса выраженные изменения в сосудистом компоненте опухоли имели место уже в 56,4% (рис.21). В группе пациенток с умеренным

эффектом после первого курса в 26,2% отмечены изменения по прошествии второго курса. Таким образом, после двух курсов НАХТ у 17,5% не зафиксировано уменьшение количества сосудов в опухоли и изменения характера сосудов.

Вариант ангиоархитектоники

Принципы оценки НАХТ

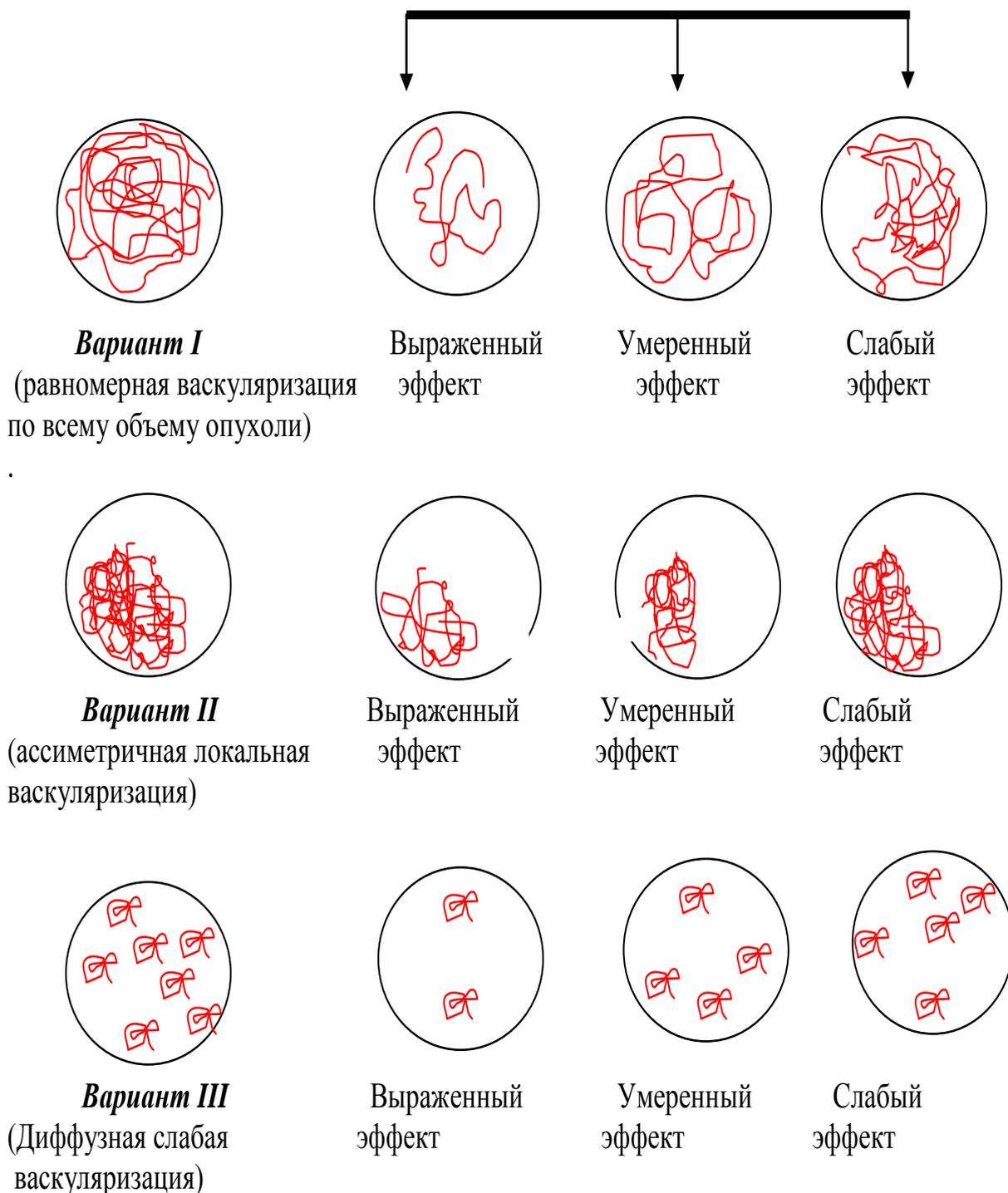
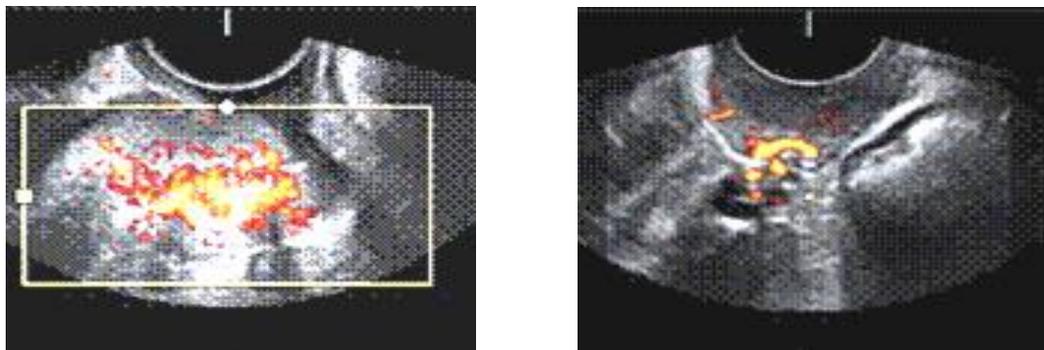
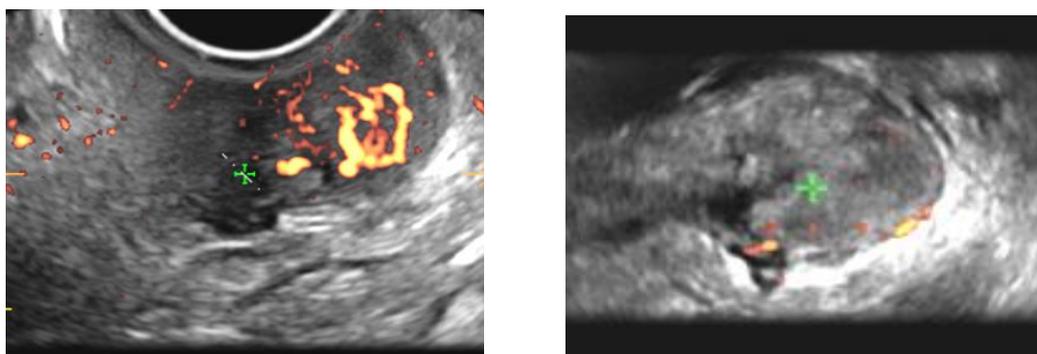


Рис.16 Рабочая классификация ангиоархитектоники при местнораспространённом раке шейки матки и принципы оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.



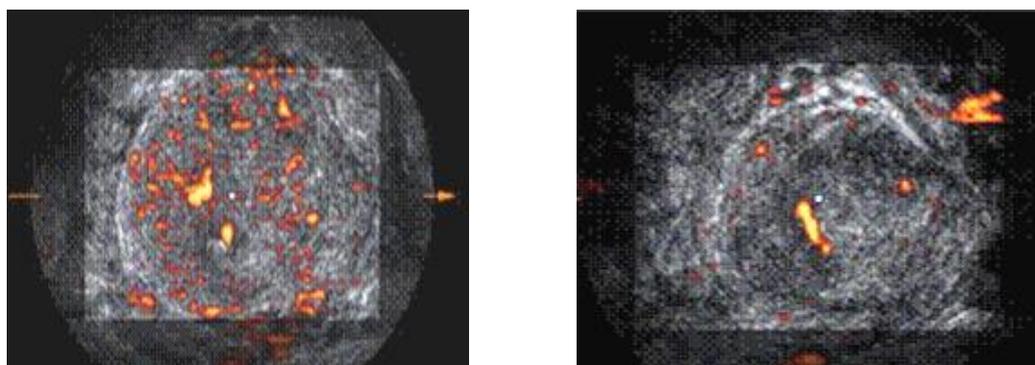
а **б**

Рис.17 Вариант I – равномерная васкуляризация по всему объёму опухоли: а – до лечения, б – эффект после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.



а **б**

Рис. 18 Вариант II – ассиметричная локальная васкуляризация: а – до лечения, б – выраженный эффект после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.



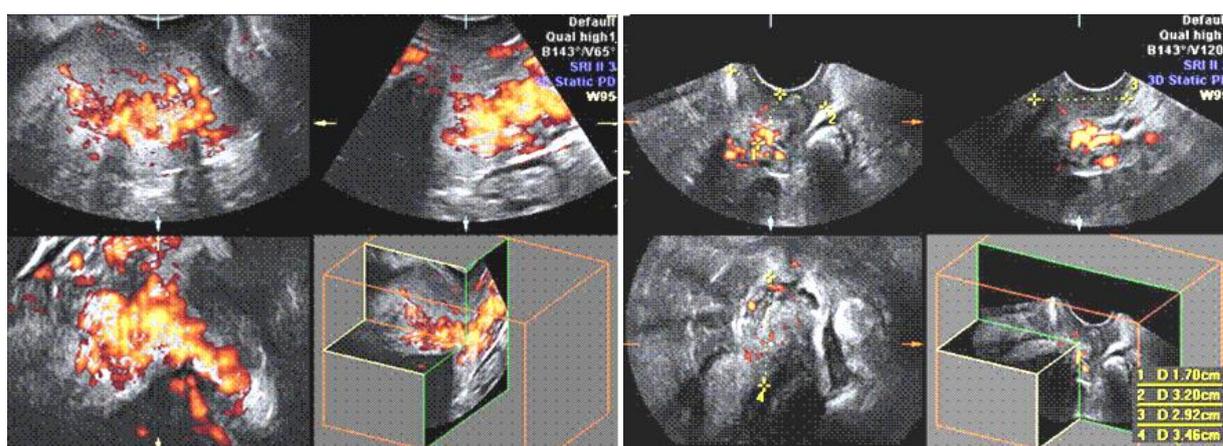
а **б**
59

Рис.19 Вариант III – диффузная слабая васкуляризация: а – до лечения, б – выраженный эффект после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.

Таблица 6

Варианты ангиоархитектоники при местнораспространённом раке шейки матки и её динамика после неoadъювантной химиотерапии

Варианты васкуляризации	Количество во больных, n	После 1 курса НАХТ			После 2-х курсов НАХТ		
		Выраженная	Умеренная	Слабая	Выраженная	Умеренная	Слабая
I- равномерная	52	23 (44,2%)	18 (34,6%)	11 (21,2%)	44 (84,6%)	5 (9,6%)	3 (5,8%)
II- ассиметричная	41	15 (36,6%)	16 (39,0%)	10 (24,4%)	21 (51,2%)	13 (31,7%)	7 (17%)
III- диффузная слабая	33	3 (9,1%)	2 (6,2%)	28 (84,5%)	6 (18,2%)	15 (45,4%)	12 (36,4%)
Итого	126	41 (32,5%)	36 (28,6%)	49 (38,9%)	71 (56,4%)	33 (26,2%)	22 (17,5%)



а

б

Рис.20 Больная Б., 53 года. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Режим энергетического доплеровского картирования с трёхмерной

реконструкцией: а - до лечения, б - после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.

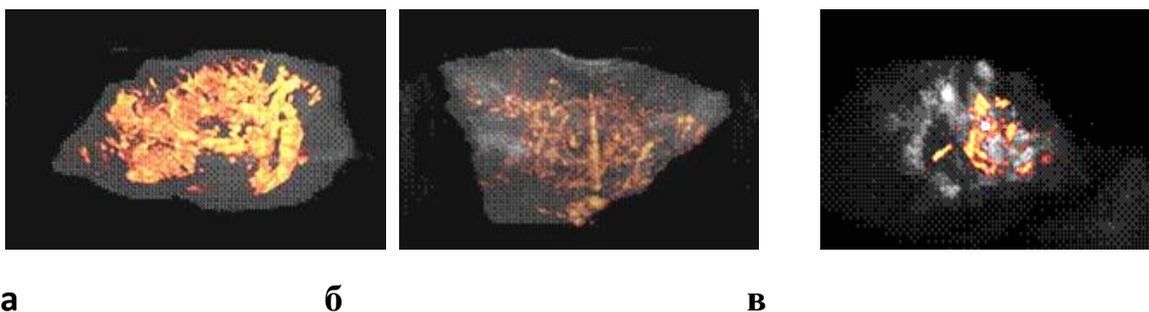


Рис.21 3D-ангиография в режиме энергетического доплеровского картирования при местнораспространённом раке шейки матки IIb стадии (Т3bN0M0): а – до начала лечения, б – после 1 курса неoadъювантной химиотерапии, в – после двух курсов неoadъювантной химиотерапии.

3.2.3. Ультразвуковое исследование в импульсноволновом режиме со спектральным анализом сдвига доплеровских частот

Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока проводилось в импульсноволновом режиме с количественной оценкой спектра сдвига доплеровских частот.

В группе больных со IIb стадией средняя максимальная систолическая скорость (МСС) в маточной артерии (восходящая ветвь) до начала НАХТ составила $54,6 \pm 8,1$ см/с, после 1 курса $45,4 \pm 7,2$ см/с, после двух курсов химиотерапии $37,5 \pm 7,0$ см/с. Индекс резистентности сосудов (ИР) $0,77 \pm 0,1$, $0,78 \pm 0,01$ и $0,81 \pm 0,01$, соответственно. В группе больных с IIIb стадией средняя МСС в маточной артерии (восходящая ветвь) до начала НАХТ составила $54,2 \pm 6,4$ см/с, после 1 курса $45,7 \pm 5,6$ см/с, после 2 курса $41,2 \pm 6,1$ см/с. Индекс резистентный сосудов $0,75 \pm 0,1$, $0,76 \pm 0,01$ и $0,79 \pm 0,01$, соответственно (Табл.7).

В маточной артерии (нисходящая ветвь) до начала лечения при IIb стадии МСС составила $58,2 \pm 8,3$ см/с, $47,1 \pm 6,5$ см/с и $35,5 \pm 6,4$ см/с, соответственно. ИР, соответственно: $0,79 \pm 0,01$, $0,76 \pm 0,01$, $0,80 \pm 0,02$. У больных с IIIb

стадией МСС нисходящей ветви маточной артерии составила: $58,8 \pm 7,4$ см/с, $49,8 \pm 6,0$ см/с и $36,1 \pm 6,2$ см/с, соответственно. Индекс резистентности менялся следующим образом: $0,76 \pm 0,09$, $0,77 \pm 0,1$, $0,80 \pm 0,1$ (Табл.8).

Таблица 7

Изменение показателей кровотока в восходящей маточной артерии на фоне неoadьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO)

Стадии по FIGO	Показатели кровотока	До лечения	После 1 курса НАХТ	После 2-х курсов НАХТ
IIb	МСС (см/с)	$54,6 \pm 8,1$	$45,4 \pm 7,2^{**}$	$37,5 \pm 7,0$
	ИР	$0,77 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,1$
IIIb	МСС (см/с)	$54,2 \pm 6,4$	$45,7 \pm 5,6^{**}$	$41,2 \pm 6,1^{**}$
	ИР	$0,75 \pm 0,1$	$0,76 \pm 0,1^*$	$0,79 \pm 0,1^{**}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Таблица 8

Изменения показателей кровотока в нисходящей маточной артерии на фоне неoadьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO)

Стадии по FIGO	Показатели кровотока	До лечения	После 1 курса НАХТ	После 2-х курсов НАХТ
IIb	МСС (см/с)	$58,2 \pm 8,3$	$47,1 \pm 6,5^{**}$	$35,5 \pm 6,4^{**}$
	ИР	$0,78 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,08^*$	$0,81 \pm 0,09^{**}$
IIIb	МСС (см/с)	$58,8 \pm 7,4$	$49,8 \pm 6,0^{**}$	$36,1 \pm 6,2^{**}$
	ИР	$0,76 \pm 0,09$	$0,77 \pm 0,1$	$0,80 \pm 0,1^{**}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

При IIb стадии увеличение МСС достоверно значимо после 1 и 2 курсов НАХТ ($p < 0,01$). Увеличение ИР после 1 курса НАХТ достоверно не

значимо ($p > 0,05$), однако, после 2-го курса НАХТ ИР достоверно увеличился ($p < 0,01$).

При IIb стадии, в целом, показатели достоверны как при снижении МСС, так и при повышении ИР, однако, после проведения 1 курса НАХТ уровень значимости ИР составил $p < 0,05$, тогда как в остальных случаях уровень значимости составил $p < 0,01$.

При IIb стадии в показателях МСС отмечалась достоверная значимость $p < 0,01$. Уровень значимости ИР после 1 курса составил $p < 0,05$, и после 2-го курса $p < 0,01$.

При IIIb стадии ИР не достоверен после 1 курса НАХТ ($p > 0,05$). В остальных случаях показатели МСС и ИР достоверно значимы ($p < 0,01$).

При IIb и IIIb стадиях достоверно снижение МСС как после 1 курса НАХТ, так и после 2-го курса ($p < 0,01$). При IIb стадии увеличение ИР не достоверно ($p > 0,05$). При IIIb стадии достоверное увеличение ИР отмечено только после 2-го курса НАХТ ($p < 0,05$).

После проведения двух курсов НАХТ в опухоли у 85,7% определялся высокорезистентный, у 5,2% - низкорезистентный и у 9,1% как высоко-, так и низкорезистентный тип кровотока (Табл.9).

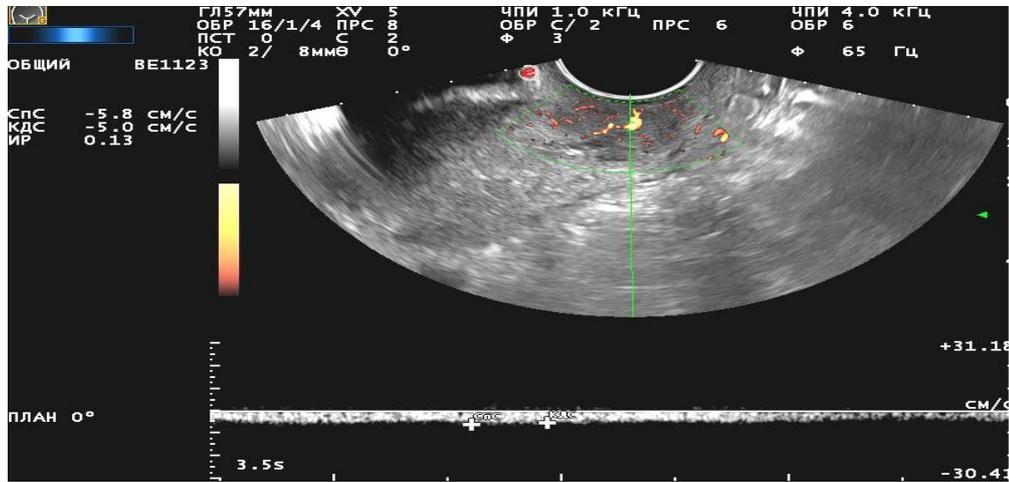
Таблица 9

**Изменение показателей кровотока в шейке матки на фоне
неoadьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке
шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO)**

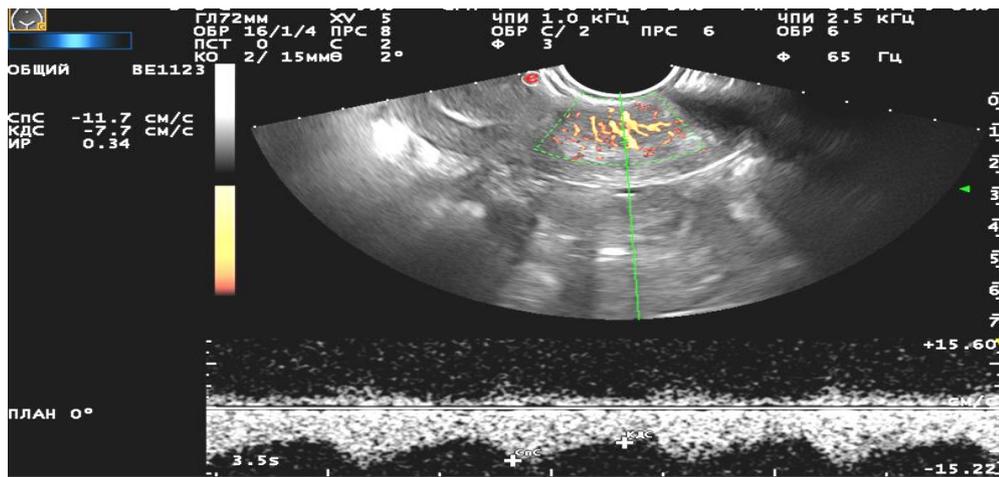
Стадии по FIGO	Показатели кровотока	До лечения	После 1 курса НАХТ	После 2-х курсов НАХТ
IIb	МСС (см/с)	15,1±5,1	12,7±5,2**	10,2±4,7**
	ИР	0,62±0,1	0,65±0,2	0,69±0,2

Шь	MCC (см/с)	20,9±7,1	15,6±5,4**	11,6±9,3**
	ИР	0,58±0,2	0,65±0,7	0,71±0,1*

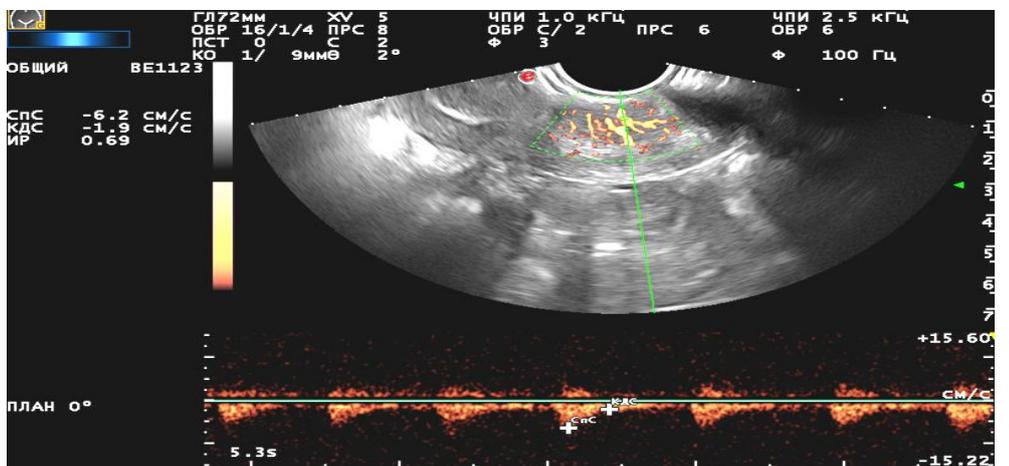
*p<0,05 **p<0,01



a



б



в

Рис.22 Пациентка Щ., 57 лет. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1Mo). Режим импульсноволновой доплерографии со спектральным анализом: а - до лечения ИР=0,13; б – после 1 курса НАХТ ИР=0,34; в – после двух курсов НАХТ ИР=0,69.

Таким образом, оценка гемодинамических показателей кровотока в ходе импульсноволнового режима УЗИ с количественной оценкой спектра доплеровских частот является достоверным и эффективным критерием оценки эффекта НАХТ РШМ. (рис.22)

3.2.4. Изменение эхографических параметров опухоли шейки матки на фоне неoadъювантной химиотерапии

Одним из важных параметров ультразвуковой оценки при солидных опухолях является конфигурация опухолевого процесса, чёткость границ и степень анатомической деформации поражённого органа. В наших исследованиях мы также провели анализ ряда параметров по контурам, границам и форме шейки матки. Эти данные представлены в табл. 10.

Как видно, лишь в единичных наблюдениях шейка матки имела ровные контуры, чёткую границу и правильную форму и это касалось только пациенток со стадией IIb (рис.23). Изменение анатомических параметров шейки матки стали проявляться уже после первого курса химиотерапии, но наиболее иллюстративно улучшение этих параметров можно наблюдать после второго курса (рис.24). Следует отметить, что во всех без исключения наблюдениях в ходе химиотерапии вышесказанные параметры подвергались изменениям, приобретая порой картину нормальной шейки матки даже при стадии IIIb (рис.25). Это ещё раз свидетельствует об эффективности современной неoadъювантной химиотерапии шейки матки, что и подтверждается данными лекарственного патоморфоза.

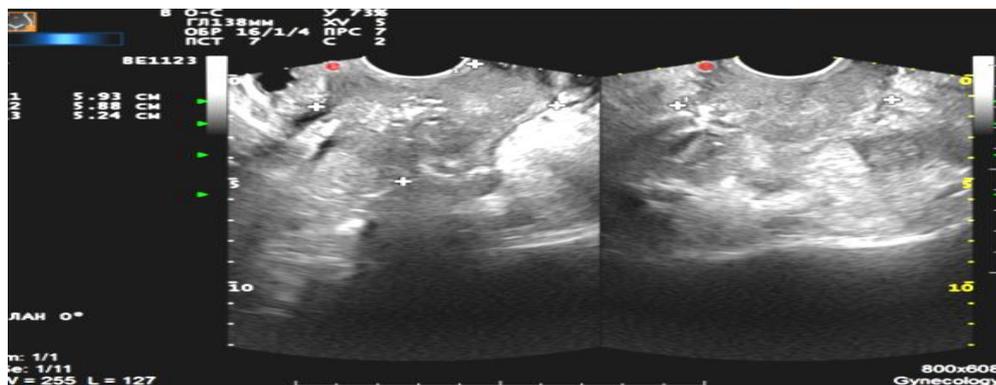
Одним из важных ультразвуковых критериев солидного опухолевого процесса является оценка структуры опухоли. Во всех наших наблюдениях структура шейки матки была неоднородной, преимущественно гипоехогенной (рис.26).

Таблица 10

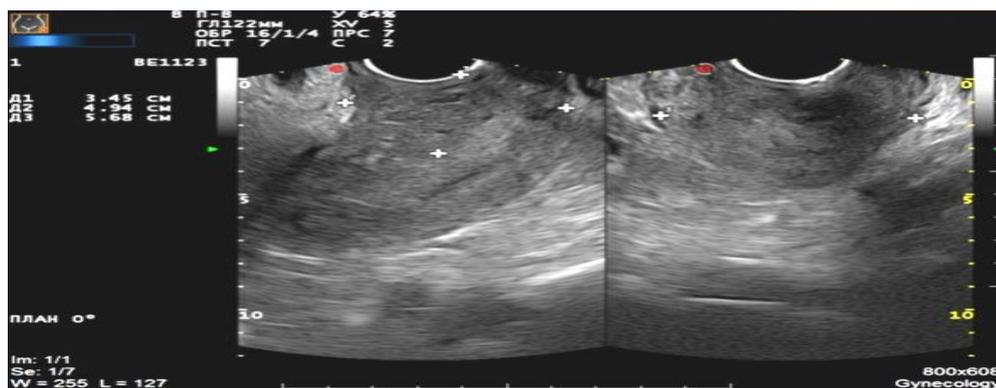
Эхографические параметры шейки матки при IIb и IIIb стадиях (FIGO) рака шейки матки в динамике на фоне неoadъювантной химиотерапии.

Стадия (FIGO) (число больных)	Конфигурация шейки матки		До лечения (%)	После 1 курса НАХТ (%)	После 2-х курсов НАХТ (%)
IIb (n=51)	Контур (%)	ровные	5 (9,8)	17 (33,3)	33 (64,7)
		неровные	46 (90,1)	34 (66,6)	18 (35,3)
	Границы (%)	чёткие	16 (31,4)	30 (58,8)	37 (72,5)
		нечёткие	35 (68,6)	21 (41,2)	14 (27,5)
	Форма (%)	правильная	6 (11,8)	7 (13,7)	9 (17,6)
		неправильная	31 (60,8)	23 (45,1)	13 (25,7)
бочкообразная		14 (27,4)	21 (41,2)	29 (56,7)	
IIIb (n=75)	Контур (%)	ровные	0	3 (4,0)	9 (12,0)
		неровные	75 (100,0)	72 (96)	66 (88,0)
	Границы (%)	чёткие	0	12 (16,0)	22 (29,3)
		нечёткие	75 (100,0)	63 (84,0)	53 (70,7)
		правильная	0	20 (26,7)	35 (46,7)

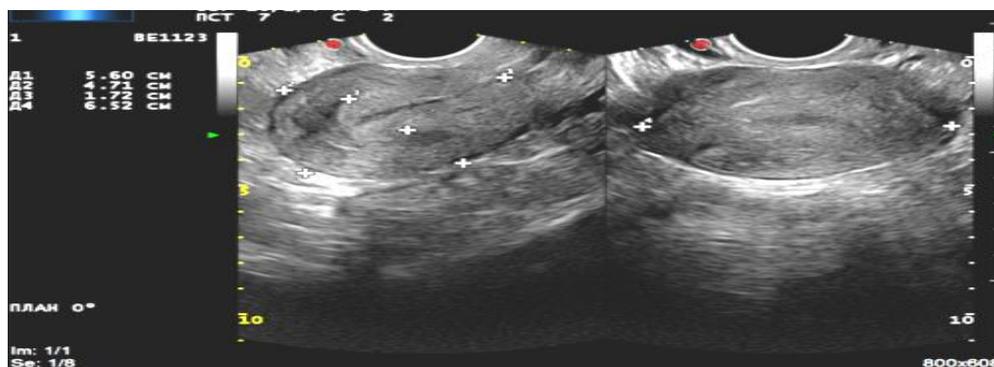
	Форма (%)	неправильная	67 (89,4)	46 (61,3)	35 (46,7)
		бочкообразная	8 (10,6)	9 (12,0)	5 (6,7)



а



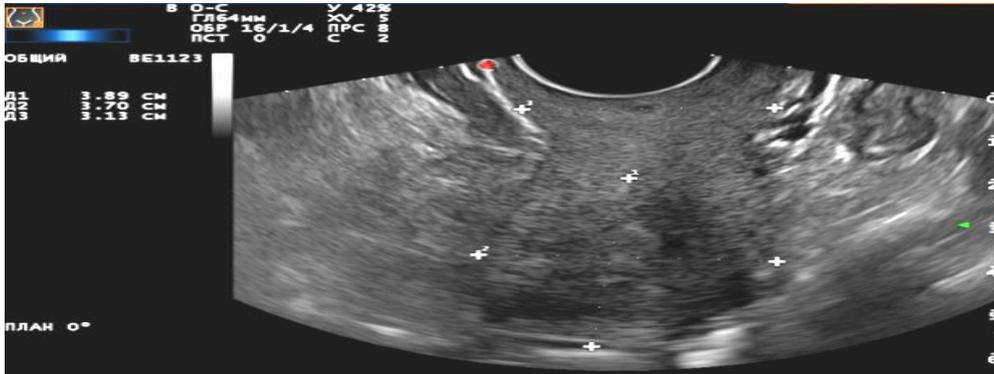
б



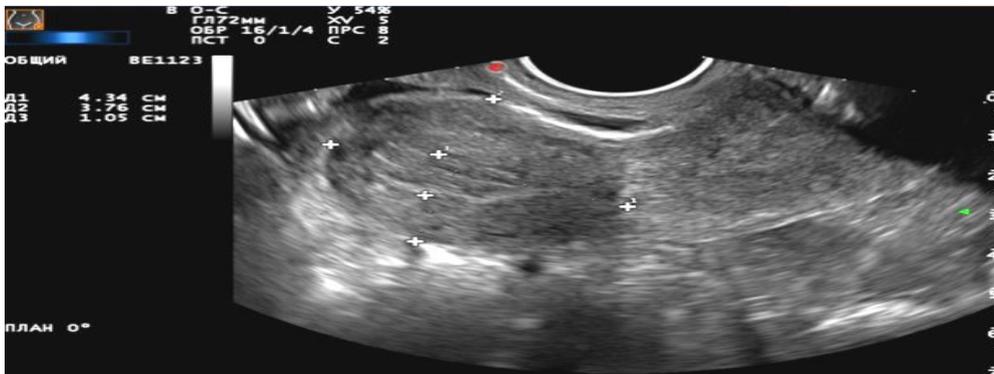
в

Рис.23 Больная А., 49 л. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). В-режим. Ровные чёткие контуры и правильная форма. А - до лечения объём шейки матки 90 см³, б- после 1

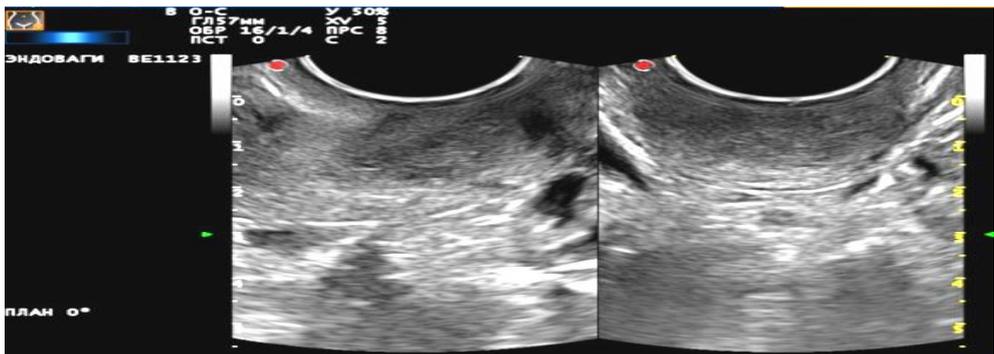
курса неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 50,3см³; в- после 2-х курсов неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 20,1см³- приобретение ровных и чётких контуров, правильной формы.



а

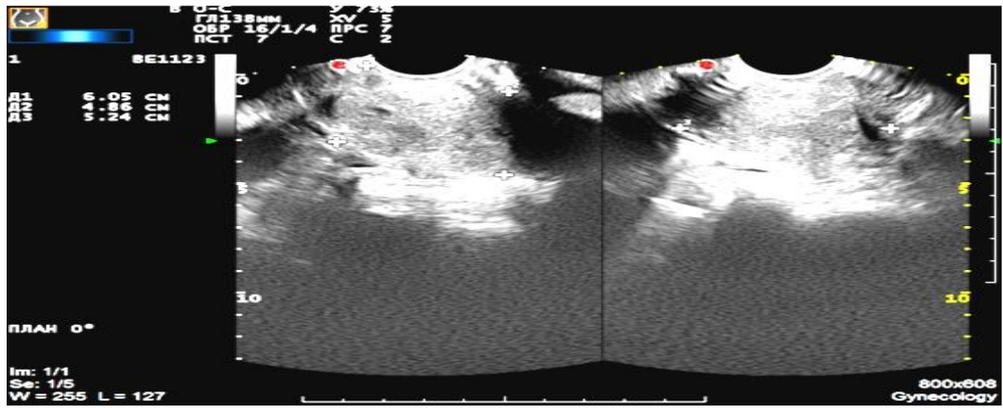


б

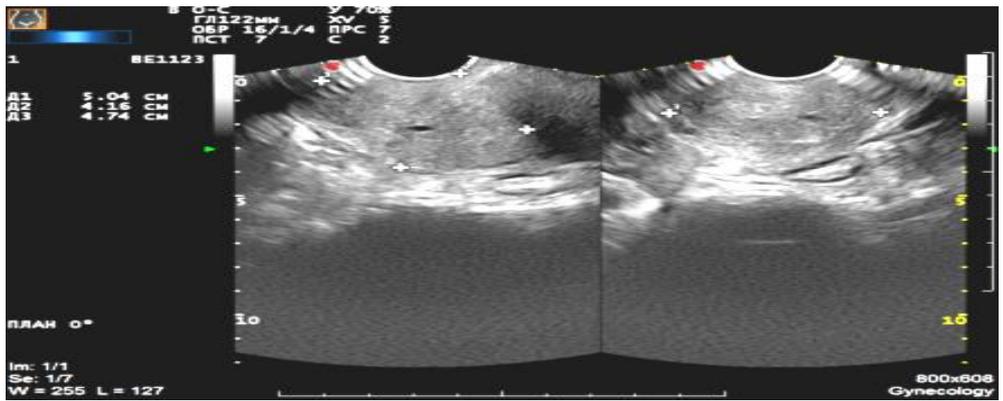


в

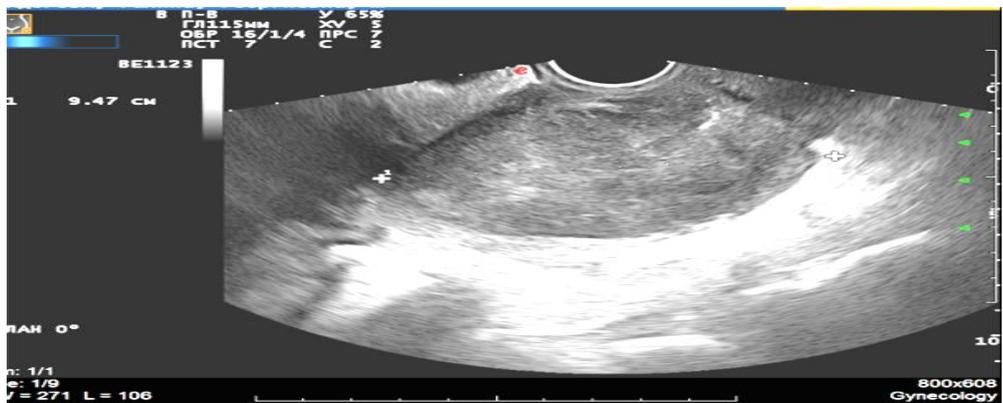
Рис.24 Пациентка Щ., 57 лет. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1Mo). В-режим: а – до лечения объём шейки матки 23 см³, б - после 1 курса неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 8,9см³, в - после двух курсов неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 7,4см³. Снижение объёма шейки матки после 2-х курсов неoadъювантной химиотерапии на 68%. (изменение анатомических параметров шейки матки).



а



б



в

Рис.25 Больная А., 37л. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bNoMo). В-режим: а – до лечения, объём шейки матки 80 см³, б - после 1 курса неoadъювантной химиотерапии объём шейки матки 51,7см³, в - после 2-х курсов неoadъювантной химиотерапии - приобретение нормальной формы шейки матки. Объём шейки матки - 33,7 см³.

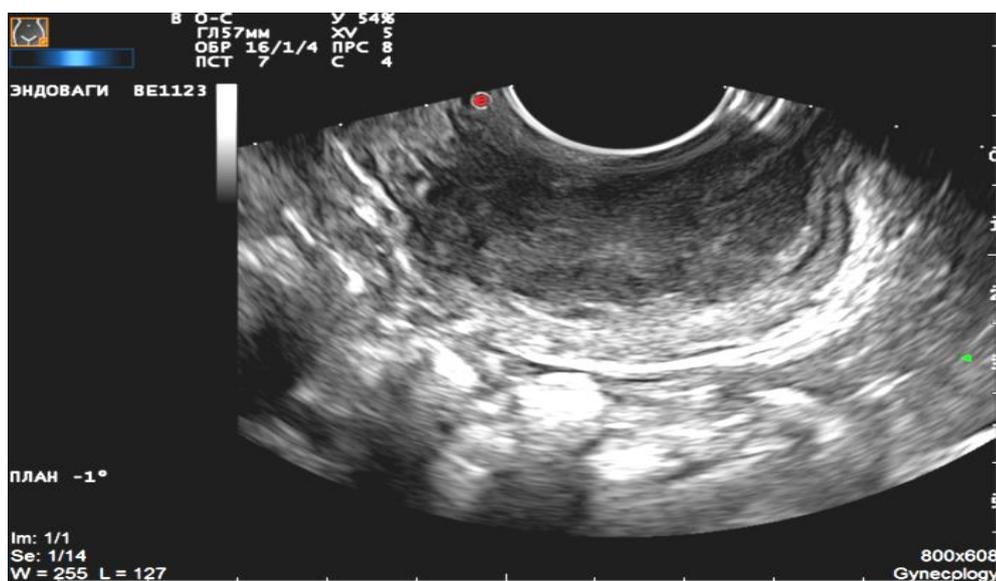


Рис.26 Больная С., 62г. Рак шейки матки IIb стадии (T2bN0Mo). Ультразвуковое исследование в В-режиме. Неоднородная, гипэхогенная структура шейки матки.

В 38,9% случаев определялся опухолевый очаг от 20,1 до 114 см³, неправильной формы, с неровными контурами, неоднородной гипэхогенной структуры. После 1 курса НАХТ структура в 100% случаев оставалась неоднородной, преимущественно гипэхогенной. После 2-го курса структура шейки матки в 93,3% оставалась прежней, и лишь в 6,7% наблюдений стала приобретать более однородный характер. Как же следует интерпретировать эти данные. Наш опыт использования сонографии в оценке эффективности неoadьювантной лекарственной терапии говорит о том, что нельзя, опираясь на один признак, строить окончательное заключение. Только совокупность признаков (объем, гемодинамика, архитектоника, структура, конфигурация) в состоянии дать более объективную картину эффективности проводимого лечения. Отсутствие положительной динамики по вышеперечисленным параметрам требует отдельного решения в отношении пролонгированной неoadьювантной терапии.

3.3. Оценка лекарственного патоморфоза

Несмотря на важность клинической, ультразвуковой или какой-либо другой интраскопической диагностики в оценке эффекта неoadъювантной терапии, патоморфологический анализ является самым объективным. Именно после патогистологического изучения послеоперационного препарата следует окончательно решать задачи последующего этапа лечения. В наших исследованиях лекарственный патоморфоз (ЛП) оценён у 115 из 126 пациенток (91,3%), которым на 2-м этапе комплексного лечения проводилась операция. Результаты этого анализа представлены в табл.11.

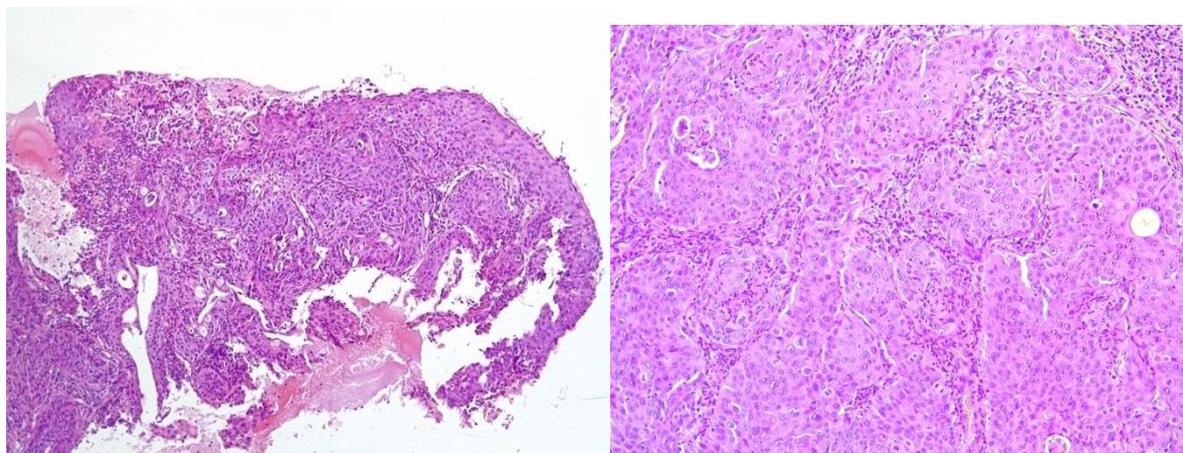
Таблица 11

**Лекарственный патоморфоз опухоли у пациенток с
местнораспространённым раком шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO)
после неoadъювантной химиотерапии**

Количество больных	Степень лекарственного патоморфоза				
	0	1	2	3	4
115	11 (9,6%)	12 (10,4%)	35 (30,4%)	47 (40,9%)	10 (8,7%)

Отсутствие патоморфоза (0 степень) и его слабая выраженность (1 степень) отмечена лишь у части больных – 23 (20,0%) (рис.27). Средний уровень патоморфоза (2 степень) имела место около трети наблюдений (35 пациенток – 30,4%). У большей части больных отмечен выраженный ЛП: 40,9% - 3 степени и 8,7% - 4 степени (рис.28). Практически у половины больных отмечена высокая чувствительность опухоли к предпринятому варианту химиотерапии. Таким образом, можно однозначно утверждать о целесообразности неoadъювантной химиотерапии мРШМ. И эта целесообразность вытекает не только в результате уменьшения общего

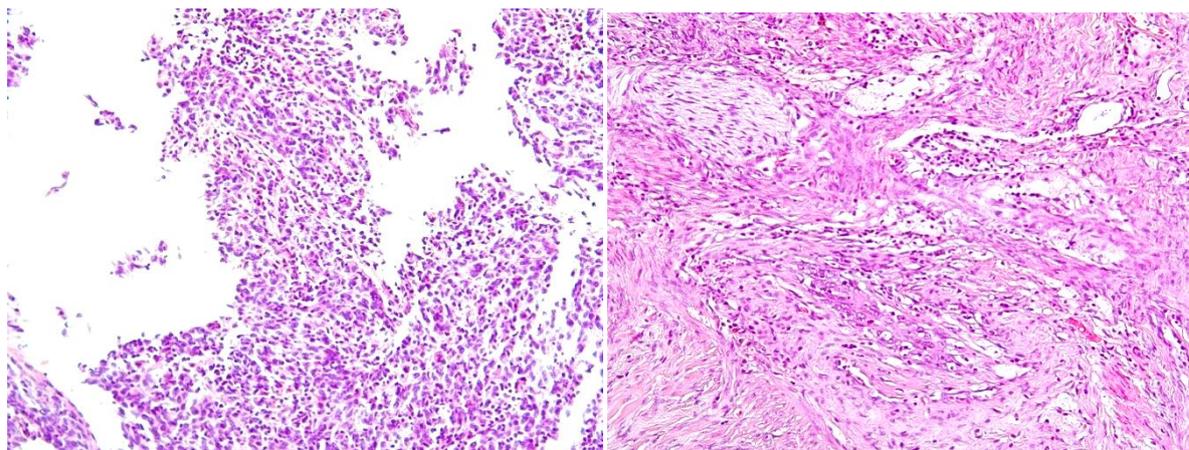
размера опухоли, специфических признаках изменения её ангиоархитектоники, анатомических параметров, но и в результате объективных критериев, которые даёт изучение характера её патоморфоза.



а

б

Рис.27 Больная М. а - очаг плоскоклеточного рака шейки матки в биопсии. Увеличение $\times 100$. б - после 2-х курсов неoadъювантной химиотерапии. Минимально выраженное посттерапевтическое изменение (1 степень лекарственного патоморфоза). Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозином.



а

б

Рис.28 Больная К. а - очаг плоскоклеточного рака шейки матки в биопсии. Увеличение $\times 100$. б - микроскопические очаги остатков рака среди густых воспалительных инфильтратов (4 степень лекарственного патоморфоза). Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозином.

3.4. Онкомаркёр SCC и динамика эффективности неoadьювантной химиотерапии (ультразвуковые параллели)

Современная молекулярная биология дала возможность получить ряд диагностических тестов, характеризующих различные этапы канцерогенеза и чувствительные к некоторым видам терапии, что расширило клинические возможности современной ранней диагностики и мониторинга лечения онкологического заболевания. Сегодня при разнообразных опухолевых процессах удалось выделить ряд прогностических факторов, коррелирующих с эффективностью проводимой лекарственной терапии и влияющих на прогноз онкологического заболевания. К числу таких маркёров, несомненно, относится маркёр плоскоклеточного РШМ – SCC.

Уровень маркёра SCC оценивался у всех пациенток до начала лекарственной терапии и далее после 1 и 2 курсов. Результаты этого фрагмента исследования представлены на рис.29.

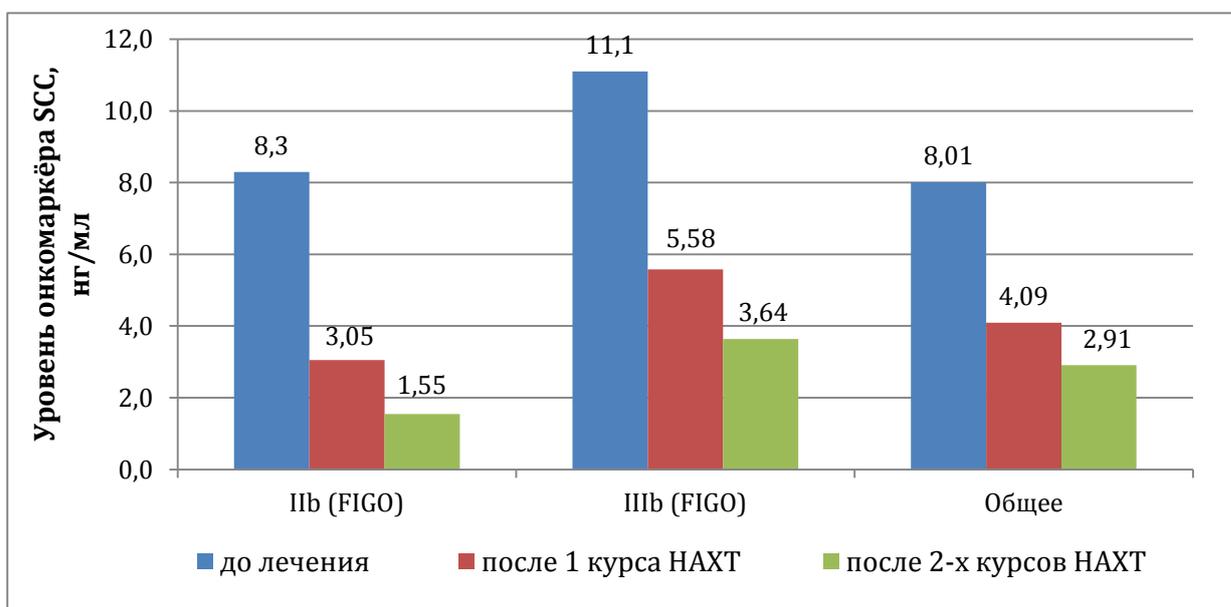


Рис.29 Динамика изменения уровня онкомаркёра SCC на фоне 1 и 2 курсов неoadьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Первичный уровень онкомаркёра SCC у больных раком шейки матки при IIb стадии (FIGO) был повышен в 76% наблюдений и в среднем составлял $8,3 \pm 3,1$ нг/мл, при IIIb стадии (FIGO) повышенный уровень онкомаркёра зафиксирован в 81,8% исследований и равнялся $11,1 \pm 4,7$ нг/мл. Изменения уровня онкомаркёра на фоне химиотерапии были следующими.

При IIb стадии (FIGO) после 1 курса НАХТ произошло снижение уровня онкомаркёра SCC с 8,3 до $3,05 \pm 1,2$ нг/мл (47% наблюдений). После 2 курсов: $1,55 \pm 0,7$ нг/мл (68,9% наблюдений).

При IIIb стадии (FIGO): после 1 курса концентрация онкомаркёра SCC в крови равнялась $5,58 \pm 2,6$ нг/мл (47,3% наблюдений), после 2 курсов $3,64 \pm 2,1$ нг/мл (67,7% наблюдений). В целом, снижение онкомаркёра было выявлено в 63,67% наблюдений.

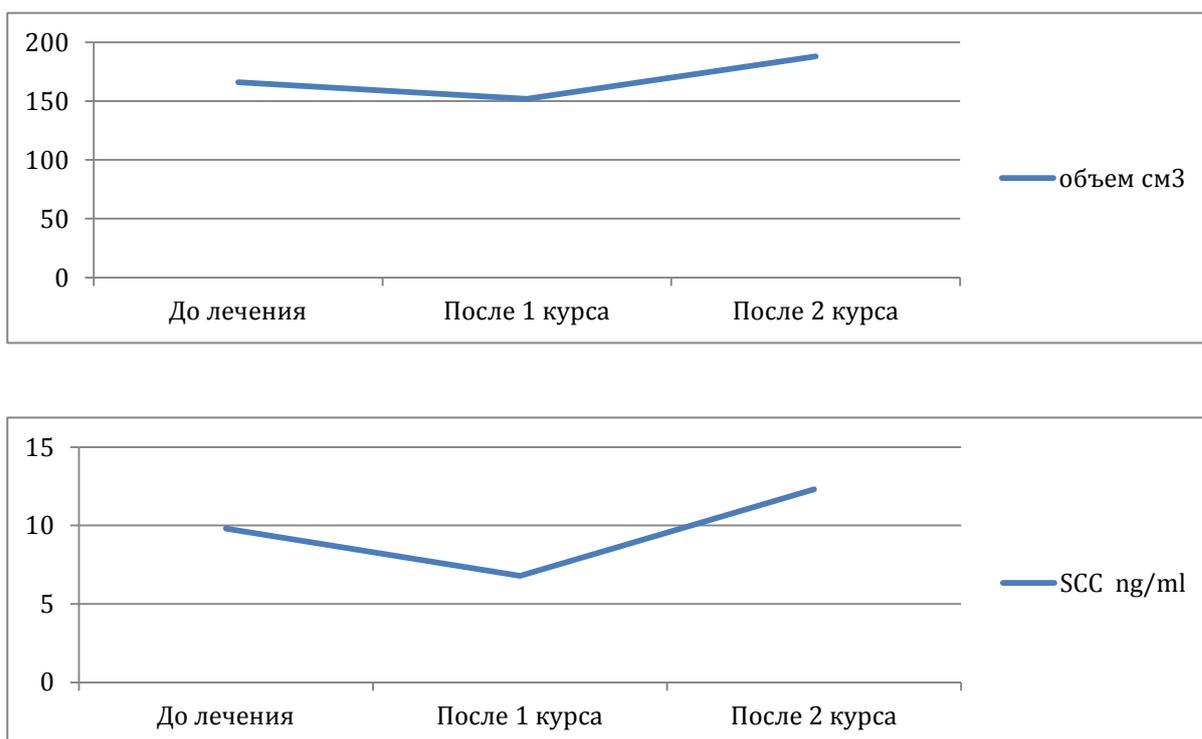


Рис.30 Изменение объёма шейки матки и уровня SCC при неэффективном варианте неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Для нас также был принципиальным вопрос: существует ли коррелятивная зависимость уровня онкомаркёра от величины объёма опухоли? Иными словами, может ли динамика экспрессии маркёра стать дополнительным критерием в решении вопроса об эффективности неoadъювантной терапии. С этой целью изучена динамика маркёра SCC как в группе больных, где состоялся эффект в ходе неoadъювантного лечения, так и в группе больных с отсутствием эффекта. Данные представлены на рис.30 и рис.31.

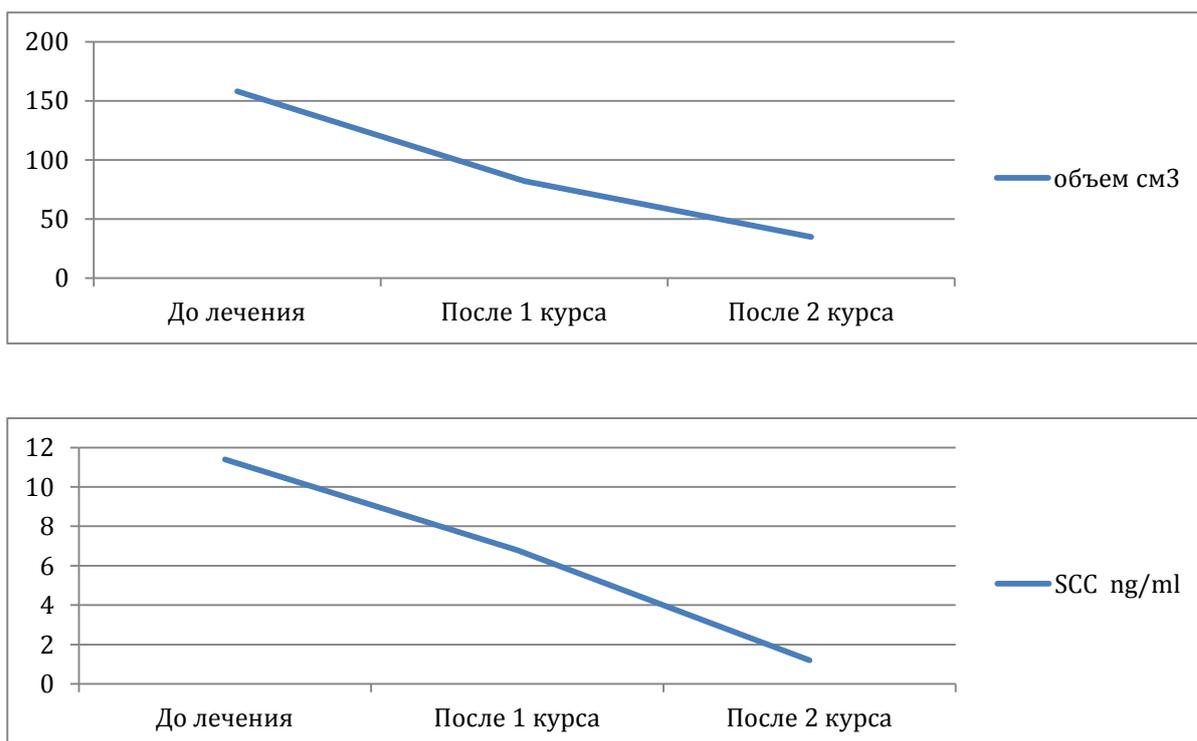


Рис.31 Изменение объёма шейки матки и уровня SCC при эффективном варианте неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Данный фрагмент исследования достаточно иллюстративен и свидетельствует о сочетанной динамике изменения данных, как при неэффективном варианте лечения, так и при эффективном варианте. Однако при неэффективном варианте всё же имеется небольшое плато снижения уровня онкомаркёра. Однако процент уменьшения объёма опухоли шейки матки после 1 курса достаточно низок (менее 30%), а этот показатель, как уже было отмечено, является наиболее важным.

3.5. Корреляционный анализ полученных данных

В ходе нашего исследования был проведён анализ определения эффективности метода ультразвуковой диагностики при НАХТ. Для этого были взяты ранее высчитанные показатели разницы объёма шейки матки по УЗИ как до, так и после каждого курса НАХТ, и в дальнейшем провели корреляционный анализ с лекарственным патоморфозом у больных мРШМ (IIb и IIIb стадий). (Табл. 12).

Таблица 12

Анализ соотношения эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных местнораспространённым раком шейки матки (IIb и IIIb стадий FIGO) по УЗИ с данными лекарственного патоморфоза опухоли

		Разница в объёме по УЗИ	Степень лекарственного патоморфоза
Разница в объёме по УЗИ	Коэффициент корреляции (R)	1	0,473
	Значение 2 - сторон (P)	-	0,023
	n	115	115
Степень лекарственного патоморфоза	Коэффициент корреляции (R)	0,473	1
	Значение 2 - сторон (P)	0,023	-
	n	115	115

Была выявлена прямая средняя зависимость между разницей объёма опухоли после проведения двух курсов НАХТ у больных мРШМ (IIb и IIIb стадий) и, выявленным в ходе патоморфологического исследования, ЛП опухоли. $R=0,473$, $P=0,023$. То есть, чем больше разница в объёме до и после двух курсов НАХТ, тем выше степень ЛП.

Для выявления различий между УЗИ и МРТ исследование на магнитно-резонансном томографе было выполнено 56 больным мРШМ (IIb

и IIIb стадий), включённых в исследование из общего объёма выборки, как до начала лечения, так и после двух курсов НАХТ. Для анализа сравнения был произведён корреляционный анализ до лечения и после двух курсов НАХТ по УЗИ с такими же показателями, полученными в ходе МРТ до и после проведения двух курсов НАХТ. (Табл. 13)

Таблица 13

Анализ соотношения эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных местнораспространённым раком шейки матки (IIb и IIIb стадий FIGO) по УЗИ с данными МРТ.

-		Объем шейки матки до лечения по УЗИ	Объем шейки матки после лечения по УЗИ	Объем шейки матки до лечения по МРТ	Объем шейки матки после лечения по МРТ
Объем шейки матки до лечения по УЗИ	Коэффициент корреляции (R)	1	0,378	0,751	0,323
	Значения 2-сторон (P)	-	0,045	0,01	0,047
	N	56	56	56	56
Объем шейки матки после лечения по УЗИ	Коэффициент корреляции (R)	0,378	1	0,317	0,738
	Значение 2-сторон (P)	0,045	-	0,048	0,01
	N	56	56	56	56
Объем шейки матки до лечения по МРТ	Коэффициент корреляции (R)	0,751	0,317	1	0,319
	Значение 2-сторон (P)	0,01	0,048	-	0,046
	N	56	56	56	56
Объем шейки матки после лечения по МРТ	Коэффициент корреляции (R)	0,323	0,738	0,319	1
	Значение 2-сторон (P)	0,047	0,01	0,046	-
	N	56	56	56	56

Была выявлена высокая прямая зависимость объёма шейки матки по УЗИ до лечения с объёмом шейки матки по МРТ до лечения. $R=0,751$, $P=0,01$. И также высокая прямая зависимость объёма шейки матки после лечения по УЗИ с объёмом шейки матки после лечения по МРТ. $R=0,738$, $P=0,01$. Учитывая тот факт, что различия в определении объёма шейки матки по УЗИ и по МРТ не значительны, у больных для определения объёма шейки матки при динамическом наблюдении в ходе применения НАХТ можно рекомендовать УЗИ, также учитывая низкую себестоимость, доступность данного исследования, безопасное и многократное его воспроизведение.

В рамках нашей работы при проведении ультразвуковой доплерографии больным мРШМ (IIb и IIIb стадий) были определены показатели скоростного кровотока до лечения, после 1-го и после 2-го курса НАХТ, что входило в задачи нашего исследования. Для оценки эффективности УЗИ при НАХТ была высчитана разница отдельно в восходящей маточной артерии, в нисходящей маточной артерии, в шейке матки до и после проведения НАХТ, и произведён корреляционный анализ данных показателей с ЛП. (Табл.14).

Было выявлено, что разница до и после лечения МСС в шейке матки имеет прямую среднюю корреляционную связь с ЛП. $R=0,556$, $P=0,02$. Данная зависимость может быть обусловлена снижением МСС при эффективности НАХТ, что подтверждается результатами ЛП. Подробнее результаты корреляционного анализа представлены в таблице ниже.

Таблица 14

**Анализ соотношения эффекта неоадъювантной химиотерапии у больных
местнораспространённым раком шейки матки (IIb и IIIb стадий FIGO) по данным
лекарственного патоморфоза опухоли и показателям кровотока**

		Лекарствен ный патоморфоз	Разница восходящей маточной артерии (МСС)	Разница восходящей маточной артерии (ИР)	Разница нисходящей маточной артерии (МСС)	Разница нисходящей маточной артерии (ИР)	Разница МСС в шейке матки	Разница ИР в шейке матки
Лекарствен ный Патоморфоз	Коэффициент корреляции (R)	1	-0,011	0,121	-0,003	0,046	0,556**	-0,036
	Значение 2- сторон (P)	-	0,902	0,177	0,970	0,607	0,021	0,691
	N	126	126	126	126	126	126	126
Разница восходящей маточной артерии (МСС)	Коэффициент корреляции (R)	-0,011	1	-0,062	0,573**	0,009	0,134	0,041
	Значение 2- сторон (P)	0,902	-	0,490	0,000	0,919	0,133	0,652
	N	126	126	126	126	126	126	126
Разница восходящей маточной артерии (ИР)	Коэффициент корреляции (R)	0,121	-0,062	1	0,107	0,189*	0,097	-0,043
	Значение 2- сторон (P)	0,177	0,490	-	0,234	0,034	0,279	0,634
	N	126	126	126	126	126	126	126
Разница нисходящей маточной артерии (МСС)	Коэффициент корреляции (R)	-0,003	0,573**	0,107	1	0,104	0,197*	0,045
	Значение 2- сторон (P)	0,970	0,000	0,234	-	0,247	0,027	0,615
	N	126	126	126	126	126	126	126
Разница нисходящей маточной артерии (ИР)	Коэффициент корреляции (R)	0,046	0,009	0,189*	0,104	1	0,053	-0,028
	Значение 2- сторон (P)	0,607	0,919	0,034	0,247	-	0,554	0,755
	N	126	126	126	126	126	126	126
Разница МСС в шейке матки	Коэффициент корреляции (R)	0,556**	0,134	0,097	0,197*	0,053	1	0,110
	Значение 2- сторон (P)	0,021	0,133	0,279	0,027	0,554	-	0,220
	N	126	126	126	126	126	126	126

Разница ИР в шейке матки	Коэффициент корреляции (R)	-0,036	0,041	-0,043	0,045	-0,028	0,110	1
	Значение 2-сторон (P)	0,691	0,652	0,634	0,615	0,755	0,220	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В истории онкологии, пожалуй, не найти аналогичных примеров как рак шейки матки, где сконцентрированы одновременно и выдающиеся успехи (скрининг, доказанный этиологический фактор, патогенетическая профилактика – вакцинация, отработанные варианты хирургического лечения и лучевой терапии и пр.) и стабильно сохраняющийся высокий уровень запущенных стадий (до 50%) и одногодичная летальность – 17,8%. Ситуация усугубляется в последнее десятилетие и выраженной тенденцией омоложения больных. Причём, в группе молодых больных (до 30 лет) частота запущенных стадий достигает 70%. Таким образом, проблема местнораспространённого рака шейки матки является одной из самых актуальных, тем более что стандарты современной терапии этой стадии процесса даже в лучших клиниках мира не превышают 40-50% 5-летнего излечения. Поиски путей улучшения этой ситуации в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с конца 90-х годов сформировали концепцию неoadьювантной химиотерапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства [2, 4, 5, 8]. Это направление исследований привело к необходимости объективной оценки неoadьювантной терапии, что и явилось предметом настоящей диссертационной работы. Таким образом, основная цель работы – установление ультразвуковых параметров местнораспространённого рака шейки матки и определение критериев эффективности неoadьювантной полихимиотерапии.

Реализация этой цели была сопряжена с решением следующих задач:

1. Определить ультразвуковые параметры (объём опухоли, ангиоархитектонику опухоли, скоростные показатели кровотока в маточных артериях и сосудах опухоли шейки матки) мРШМ IIb-IIIb стадий (FIGO)
2. Установить ультразвуковые признаки эффективности после 1 и 2 курсов неoadьювантной химиотерапии
3. Определить ультразвуковые критерии, не позволяющие реализовать хирургический компонент лечения
4. Установить корреляционную связь между уровнем онкомаркера SCC и ответом на неoadьювантную химиотерапию
5. Представить корреляционный анализ эффективности современной сонографии и МРТ с учетом лекарственного патоморфоза при оценке неoadьювантной химиотерапии.

В основу диссертационной работы вошли 126 больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадии (FIGO) (IIb стадия – 60 больных; IIIb стадия – 66 больных). Всем больным выполнено современное ультразвуковое исследование, включающее В-режим, дуплексное сканирование с режимом ЭДК, импульсноволновой режим с количественной оценкой спектра доплеровских частот, трёхмерную реконструкцию в В-режиме и режиме ЭДК. Первичный объём шейки матки по классификации FIGO при IIb стадии составил $56,4 \pm 13,2 \text{ см}^3$ (от 19,9 до $104,8 \text{ см}^3$), при IIIb – $65,6 \pm 14,5 \text{ см}^3$ (от 18,3 до $149,4 \text{ см}^3$). В подавляющем числе наблюдений при IIb и у всех больных с IIIb стадией отмечена нечёткость контуров, деформация конфигурации шейки матки. Кроме того, в каждом четвёртом наблюдении (25,4%) при стадии IIIb имелись участки с пониженной эхографической плотностью, что значительно меньше, чем при IIb стадии – 9,5%. Общеизвестно, что пониженная акустическая плотность при сонографии в рамках серой шкалы является патогномичным признаком отёка или некроза ткани. Вероятно, при IIIb стадии процесса условий, связанных с нарушением васкуляризации выше, что соответствует

современному пониманию темпов роста в динамике ангиогенеза при объёмных опухолевых процессах. Внутриопухолевый кровоток визуализировался в 100% наблюдений. В наибольшей степени нам удалось получить полноценную картину кровотока при анализе трёхмерных ангиограмм. Основная характерная особенность кровотока заключалась в том, что при всех наблюдениях он имел дезорганизованный тип: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость их хода, разнокалиберность просвета и сливание сосудов в «опухолевые озера». Маточные сосуды и их ветви визуализировались в 100% наблюдений, при этом располагались в типичных анатомических зонах. В общей группе средняя максимальная систолическая скорость (МСС) в маточной артерии (восходящая ветвь) до начала НАХТ составила $54,4 \pm 7,2$ см/с, индекс резистентности сосудов (ИР) $0,76 \pm 0,1$. В маточной артерии (нисходящая ветвь) МСС составила $58,5 \pm 7,8$ см/с, ИР соответственно $0,80 \pm 0,09$.

Скорость кровотока в зоне опухолевого поражения шейки матки в среднем равнялась $18,2 \pm 6,3$ см/с. Индекс резистентности был вариабелен, но однозначно снижался по мере увеличения стадии (объёма) поражения: от $0,61 \pm 0,1$ до $0,69 \pm 0,1$. Следует подчеркнуть, что во всех наблюдениях скорость кровотока была высокой в сравнении с данными, которые имеют место при оценке нормальной шейки матки. Этот факт свидетельствует о том, что при опухолевом процессе характер кровотока преимущественно патологический, с множеством артериовенозных шунтов.

Клиническая (визуальная и пальпаторная) оценка эффективности НАХТ, безусловно, до настоящего времени является важной, и, порой, решающей в принятии решения о последующем этапе терапии. Однако на этапе неoadьювантного лечения необходимы ранние (после 1 курса) критерии эффективности, позволяющие своевременно изменить тактику ведения больной при ситуациях, когда опухоль малочувствительна к лекарственной терапии и дальнейшая пролонгация химиотерапии только

усугубит течение заболевания. Опираясь на опыт предшествующих наблюдений, касающийся изучения динамики ультразвуковой семиотики неoadьювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, мы, в основном, изучили динамику опухолевого объёма, динамику ангиоархитектоники опухоли, динамику количественных показателей кровотока. По нашим наблюдениям эти три критерия в полной мере позволяют достаточно объективно оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии.

Объём опухоли шейки матки после двух курсов химиотерапии при местнораспространённом процессе (IIb и IIIb стадий) снизился на 57,1%. Причём, наибольшее снижение объёма отмечено после 1 курса: при IIb стадии на 31,8%, при IIIb стадии на 46,7%. Этот момент исследований чрезвычайно важен и свидетельствует о том, что если объём опухоли после первого курса не снизился на 30% и более, то следует такие наблюдения относить в разряд неэффективных и менять тактику дальнейшей терапии.

Другим важным моментом является объём опухоли после двух курсов НАХТ. Как показывают наши ультразвуковые и операционные сопоставления, радикальное хирургическое вмешательство после двух курсов лишь тогда реализуемо, когда объём опухоли после двух курсов уменьшается более чем на 50%, но не превышает 50 см³.

Особую значимость мы придавали оценке ангиоархитектоники при местнораспространённом раке шейки матки, в силу того, что сосудистый компонент опухоли является её важной составной частью, и изменение сосудистого компонента в сторону его редукции является важным объективным признаком эффективности любого противоопухолевого лечения, в том числе и лекарственной терапии. Для более точной оценки была разработана рабочая классификация, позволяющая объективно формировать ультразвуковые заключения. Согласно нашим данным после первого курса НАХТ только в 32,5% наблюдений отмечено выраженное снижение количества цветковых локусов. Наибольшая частота изменений в

сосудистом компоненте опухоли имела место после второго курса и отмечены в 56,4% наблюдений. Не зафиксировано каких-либо изменений в сосудистом компоненте в 17,5% наблюдений.

Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока проводилось с помощью импульсно-волнового режима с количественной оценкой спектра сдвига доплеровских частот. Как показали наши исследования МСС, как в восходящей, так и в нисходящей ветвях маточных артерий в ходе эффективного лекарственного лечения падает скорость кровотока при местнораспространённом (IIb и IIIb стадий FIGO) опухолевом процессе. Наряду с этим умеренно возрастает индекс резистентности. Аналогичная ситуация складывается и при анализе непосредственно внутриопухолевого кровотока: снижение скорости кровотока и увеличение индекса резистентности. Иными словами, внимательный и скрупулёзный учёт гемодинамических показателей кровотока в маточных сосудах и сосудах опухоли может стать дополнительным и весьма важным критерием оценки эффективности неoadъювантной терапии при раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Одним из важных параметров ультразвуковой оценки при солидных опухолях является конфигурация опухолевого процесса, чёткость границ и степень анатомической деформации поражённого органа. Изучение этих параметров осуществлялось по оценке контуров шейки матки, характеру её границ и форме. Лишь в единичных наблюдениях шейка матки при местнораспространённом опухолевом процессе имела ровные контуры, чёткую границу и правильную форму, и это касалось только пациенток со стадией IIb. Динамика изменений анатомических параметров шейки матки стала проявляться уже после первого курса химиотерапии, но наиболее зримо улучшение этих параметров мы стали наблюдать после второго курса. Следует особо отметить, что во всех без исключения наблюдениях в ходе химиотерапии вышеуказанные параметры подвергались более или менее выраженным изменениям. Другим немаловажным критерием оценки

неoadьювантного лечения является характеристика структуры опухоли. Во всех наших наблюдениях структура шейки матки была неоднородной, преимущественно гипоехогенная. После 1 курса НАХТ структура в 100% наблюдений оставалась неоднородной, преимущественно гипоехогенной. После 2-го курса структура шейки матки в 93,3% имела прежнюю структуру, и лишь в 6,7% наблюдений стала приобретать более однородный характер. Как же следует интерпретировать эти данные. Наш опыт использования сонографии в оценке эффективности неoadьювантной лекарственной терапии говорит о том, что нельзя, опираясь на один признак, строить окончательное заключение. Только совокупность признаков (объём, гемодинамика, архитектоника, структура, конфигурация) в состоянии дать более объективную картину эффективности проводимого лечения. Отсутствие положительной динамики по вышеперечисленным параметрам требует отдельного решения в отношении пролонгирования неoadьювантной терапии.

Несмотря на важность клинической, ультразвуковой или какой-либо другой интраскопической диагностики в оценке эффекта неoadьювантной терапии, патоморфологический анализ является окончательным. В наших исследованиях лекарственный патоморфоз (ЛП) оценён у 115 из 126 пациенток (91,3%), которым на 2-м этапе комплексного лечения проводилась операция. Как было отмечено, в наших исследованиях у всех больных имелся плоскоклеточный вариант рака шейки матки. Как свидетельствует анализ нашего материала, лекарственный патоморфоз отсутствовал или был слабо выражен в 20,0% наблюдений. Средний уровень патоморфоза (2 степень) отмечен в 30,4%. У большей части больных имел место выраженный лекарственный патоморфоз: 40,9% - 3 степени и 8,7% - 4 степени. В целом, можно однозначно утверждать о выраженном патоморфозе у преимущественного числа больных местнораспространёнными вариантами рака шейки матки, что является прямым доказательством эффективности лекарственной терапии. Таким

образом, можно однозначно утверждать о целесообразности неoadьювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки. И эта целесообразность вытекает не только в результате уменьшения общего размера опухоли, специфических признаках изменения её ангиоархитектоники, анатомических параметров, но и в результате объективных критериев, которые даёт изучение характера её патоморфоза.

Сегодня при разнообразных опухолевых процессах удалось выделить ряд прогностических факторов, коррелирующих с эффективностью проводимой лекарственной терапии и влияющих на прогноз онкологического заболевания. К числу таких маркёров несомненно относится маркёр плоскоклеточного рака шейки матки – SCC. Первичный уровень онкомаркёра SCC у больных плоскоклеточным вариантом рака шейки матки при IIb стадии (FIGO) был повышен в 76% наблюдений и в среднем составлял $8,3 \pm 3,1$ нг/мл, при IIIb стадии (FIGO) повышенный уровень онкомаркёра зафиксирован в 81,8% исследований и равнялся $11,1 \pm 4,7$ нг/мл.

Для нас был принципиальным вопрос: существует ли коррелятивная зависимость уровня онкомаркёра от величины объёма опухоли? Иными словами, может ли динамика экспрессии маркёра стать дополнительным критерием в решении вопроса об эффективности неoadьювантной терапии. Данный фрагмент исследования свидетельствует о сочетанной динамике изменения уровня маркёра как при неэффективном варианте лечения, так и при эффективном варианте. Однако при неэффективном варианте по завершении 1 курса всё же имеется небольшое плато снижения. Вместе с тем, при неэффективной химиотерапии процент уменьшения объёма опухоли шейки матки после 1 курса достаточно низок (менее 30%), а этот показатель, как уже было отмечено, является наиболее важным. Иными словами, динамика уровня онкомаркёра SCC не может рассматриваться самостоятельным критерием оценки и должна учитываться лишь в

совокупности с другими, более объективными ультразвуковыми параметрами.

В работе был также выполнен корреляционный анализ, позволивший более объективно обозначить информативность современной сонографии при местнораспространённом раке шейки матки (расчёт объёма, МСС в ветвях маточных сосудов и сосудах опухоли шейки матки). Кроме того, проведён корреляционный сравнительный анализ информативности сонографии и МРТ. Объективным критерием оценки при сравнительной оценке взят уровень лекарственного патоморфоза. Было выявлено, что разница до и после лечения МСС в шейке матки имеет прямую среднюю корреляционную связь с ЛП ($R=0,556$, $P=0,02$). Данная зависимость может быть обусловлена снижением МСС при эффективности НАХТ, что подтверждается результатами ЛП.

Была также выявлена высокая прямая корреляция объёма шейки матки по УЗИ до лечения с объёмом шейки матки по МРТ до лечения ($R=0,751$, $P=0,01$) и объёма шейки матки после лечения по УЗИ с объёмом шейки матки после лечения по МРТ ($R=0,738$, $P=0,01$). Учитывая ряд преимуществ сонографии (простота, воспроизводимость, экономическая целесообразность) перед МРТ, можно рекомендовать ультразвуковое исследование при местнораспространённом раке шейки матки в качестве обязательного исследования, как в рамках первичной диагностики, так и в ходе мониторинга неoadьювантной терапии.

Таким образом, проведённое научное исследование восполнило часть большой проблемы, связанной с эффективным лечением местнораспространённого опухолевого процесса шейки матки. Надо заметить, что решение любой проблемы в онкологии – это решение множества частных задач, совокупность которых и формирует мозаику положительного результата. Современная сонография в проблеме рака шейки матки – это фрагмент на пути положительного результата.

ВЫВОДЫ

1. Современная сонография позволяет объективно информировать об эффективности неoadъювантного лекарственного лечения местнораспространённого рака шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO). При этом основные ультразвуковые критерии формируются как в оценке динамики объёма первичной опухоли, так и в отношении архитектоники сосудистого компонента и функциональных показателей кровотока.
2. Снижение объёма шейки матки по данным 3D сонографии более, чем на 30% после 1 курса и на 50% после 2 курса говорит о высокой чувствительности опухоли к неoadъювантной терапии, что даёт возможность динамично решать вопросы варианта комплексного лечения.
3. Архитектоника сосудистой системы при местнораспространённом раке шейки матки представлена тремя вариантами: *равномерной васкуляризацией по всему объёму опухоли; ассиметричной локальной васкуляризацией; диффузной слабой васкуляризацией.* Достоверным критерием эффективности неoadъювантной химиотерапии является снижение МСС в маточных артериях и повышение ИР в восходящей ветви маточной артерии и в опухолевых сосудах, установленных при спектральном доплеровском анализе.
4. Динамика уровня онкомаркёра SCC не может рассматриваться самостоятельным критерием оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии и должна учитываться лишь в совокупности с более объективными ультразвуковыми параметрами.

5. Учитывая ряд преимуществ сонографии (простота, воспроизводимость, экономическая целесообразность) перед МРТ, а также прямую корреляцию объёма шейки матки до лечения ($R=0,751$, $P=0,01$) и в динамике в ходе неoadъювантной терапии ($R=0,738$, $P=0,01$) можно рекомендовать ультразвуковое исследование при раке шейки матки в качестве стандартного обязательного исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективного решения вопросов эффективной неoadъювантной терапии рака шейки матки IIb-IIIb стадий необходимо использование технологии современной сонографии (3D реконструкцию, спектральный доплеровский анализ).
2. Тактика ведения больных с местнораспространённым раком шейки матки формируется из следующих положений, сформированных в ходе ультразвукового мониторинга: если объём опухоли после первого курса не снизился на 30% и более, то следует такие наблюдения относить в разряд неэффективных и менять тактику дальнейшей терапии. Радикальное хирургическое вмешательство после двух курсов лишь тогда реализуемо, когда объём опухоли после двух курсов уменьшается более чем на 50%, но не превышает 50 см³.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1** Адамян, Л.В., Демидов, В.Н., Гус, А.И. и соавт. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство / ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 656С.
- 2** Алёшикова, О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадий) / О.И. Алешикова // Российский онкологический журнал. - 2007. — №3. - С.21-25.
- 3** Андрияничева Е.Н. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии и трехмерной эхографии в стадировании и мониторинге лечения рака шейки матки. Дисс.канд.мед.наук: 14.00.19/Андрияничева Елена Николаевна. - 2006. – Москва. – 175С.
- 4** Ашрафян, Л.А., Алешикова, О.И., Бабаева, Н.А., Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIb–IIIb стадий при комплексной ультразвуковой диагностике // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2015. - №2.- С.76-81.
- 5** Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Алешикова, О.И., Добровольская, Н.Ю., Чазова, Н.Л., Ивашина, С.В., Алимардонов, Д.Б. Комплексная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадий) // Вопросы онкологии. - 2009. - Т. 55. - №4. - С.463-470.
- 6** Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Алешикова, О.И. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии) // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - №5. - С 17-22.
- 7** Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Алешикова, О.И. и соавт. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном

лечении рака шейки матки IIВ-IIIВ стадии // Российский онкологический журнал. - 2007. - №3. - С.21-25

8 Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Басова, О.И. и др. Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. - №4. – С. 57-63.

9 Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Ивашина, С.В. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников // Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы». - 2012. - № 3-4. - С.120-125.

10 Ашрафян, Л.А., Антонова, И.Б., Ивашина, С.В., Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неоадьювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников // Журнал «Вестник РНЦРР» МЗ РФ. – 2012. - № 12. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.mcrr.ru/vestnik/v12/papers/lustik2_v12.htm , свободный. Дата обращения 10.10.2014г.

11 Ашрафян, Л.А., Киселёв, В.И., Современная онкология. Молекулярная биология и перспективы эффективной терапии // Молодая гвардия, Москва. – 2015. – 95С.

12 Бахидзе, Е.В., Косников, А.Г., Кропанева, В.В. Рак матки у женщин репродуктивного возраста. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов. – Казань. – 2002. – 368С.

13 Блок, Б. Цветной атлас ультразвуковых исследований // МЕДпресс-информ. – 2013. – 328С.

14 Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман.- СПб.: ООО «Книга по требованию». - 2012. – 464С.

15 Брежнева, Л.Э., Воргова, Д.Н., Важенин, А.В., Привалова, Е.С. Объем шейки матки и доплерометрические показатели кровотока у больных

раком шейки матки при многокомпонентном лечении. // Материалы VII Всероссийского Научного Форума «Радиология – 2006». М., - 2006. – с.8.

16 Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. // Курс лекций. В 2-х частях. Часть 1 // Видар-М. - 2014.–568С.

17 Важенин, А.В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития // А.В. Важенин. –М.: Издательство РАМН. - 2003. – С.78-87.

18 Важенин, А.В., Жаров, А.В., Шимоткина, И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии 1-е издание // М.: ООО Фирма «СТРОМ». - 2010. – С.6-33.

19 Возный, Э.К., Н.Ю. Добровольская, С.А. Большакова, Статья: Специальные клинические ситуации: метастазы в легкие, плевру, печень, головной мозг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.omnipharm.ru/articles/293/page/2/>, свободный. Дата обращения 20.05.2015г.

20 Воргова, Д.Н. Возможности комплексного ультразвукового мониторинга в оптимизации лечения больных раком шейки матки : дис. канд. мед. наук: 14.00.14 / Воргова Дарья Николаевна. – Уфа - 2009. - 146С.

21 Гажонова, В.Е., Ультразвуковая диагностика в гинекологии // 3D. Москва. МЕДпресс-информ. - 2005. – 264С.

22 Гажонова, В.Е., Мамаев, В.В., Андрияничева, Е.Н. Сравнительная оценка диагностической ценности УЗИ и МРТ в визуализации инвазивных форм рака шейки матки // Медицинская визуализация. - 2006. - №2. – С.56.

23 Галахин, К.А., Курик, Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Киев.: Книга-плюс. 200. - 176С.

24 Грабовой, А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова,М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-лучевую терапию // Журнал клиническая онкология. - №6 (2).- 2012. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.clinicaloncology.com.ua/article/3886/gistologicheskaya-ocenka-otveta-opuxoli-na-ximio-luchevuyu-terapiyu> , свободный. Дата обращения 03.09.15

- 25** Гранов, А.М., Винокуров, В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб. - 2002. -352С.
- 26** Давыдов, М.И., Аксель, Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009г. // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2011. – Т.22. - №3, прил. 1. – С. 54-92.
- 27** Давыдов, М.И., Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // под ред. Давыдова М.И. и Аксель Е.М. - 2014. - 226С.
- 28** Добренский, А.М. Сравнение эффективности трех программ химиолучевого лечения рака шейки матки II- IV клинической стадии: автореф. дис. канд. мед.наук.: 14.00.19. / Добренский Алексей Михайлович. – М., 2004. - 18С.
- 29** Добровольская, Н.Ю. Глава 7. Химиотерапия рака шейки матки/ под ред. Солодкого, В.А., Ставицкого, Р.В. Рак шейки матки (методы лечения и дозиметрического обеспечения). М.- ГАРТ. - 2011. – С.77-86
- 30** Долгов, В.В., Меньшиков, В.В., Клиническая лабораторная диагностика / национальное руководство: в 2 т. - Т. I. — М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. — С. 928.
- 31** Дубиле, П., Бенсон, К., Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии. // МЕДпресс-информ – 2011. - С368.
- 32** Жаринов, Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальной и опухолевой ткани: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.19. / Жаринов Геннадий Михайлович. - СПб., 1993. – 28С.
- 33** Жаринов, Г.М. Прогнозирование реакции злокачественных опухолей шейки матки на облучение / Г.М. Жаринов // Мед.радиология. - 1986. - N12. - С.29-31.
- 34** Жаринов, Г.М., Винокуров, В.Л., Кулагин, П.А. и др. Эффективность лучевой терапии рака шейки матки в зависимости от дозы в опухоли. //Медицинская радиология. - 1993. - №10 - С.7-9.

- 35** Заболевания шейки матки: руководство для врачей/ под ред. Ш. Х. Ганцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. – С. 160.
- 36** Исамухамедова, М.А., Атаева, С.Х., Мамадалиева, Я.С., Возможности комплексной ультразвуковой диагностики рака шейки матки // Ультразвуковая и функциональная диагностика . 2009.- № 5 – С.79.
- 37** Кадиева, Э.А., Лапароскопическая транспозиция яичников в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: дис. канд. мед. наук: 14.01.12. / Кадиева Э.А. – М., 2012. – 100С.
- 38** Кандакова, Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.19. / Кандакова Е.Ю. –М., 2001.- 150С.
- 39** Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году – М., - 2014. – 235С.
- 40** Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М., - 2015. – 236С.
- 41** Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Р.В., Злокачественные заболевания в России в 2013 году. // Заболеваемость и смертность. – М., - 2015. – 250С.
- 42** Ковчур, П.И. Рак шейки матки в Карелии: эпидемиологические, клинические, иммунологические и профилактические аспекты: дис. д-ра.мед.наук: 14.01.12. / Ковчур Павел Иванович. – СПб., - 2014. – 321С.
- 43** Корнеева, И.А., Новикова, Е.Г., Рубцова, Н.А., Современные подходы к оценке эффективности лечения опухолей репродуктивной системы с использованием критериев RECIST, GCIIG. // Российский онкологический журнал.– 2012. - № 3. – С.54-56
- 44** Косенко, И.А. Оптимизация комбинированного и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом: дис. д-

ра мед. наук: 14.00.19/ Косенко Ирина Александровна. Минск: Беларусь. - 2000. –203С.

45 Косенко, И.А. Оптимизация лучевого, комбинированного и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. // Здоровоохранение. Проблемы онкологии. – Беларусь.- 2004.- №5. – С. 42-45.

46 Крейнина, Ю.М. Современные тенденции и методы визуально–контролируемой лучевой терапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ)// Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011.- №11.- [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.mncrr.ru/vestnik/v11/papers/kreynina_v11.htm , свободный. Дата обращения: 20.01.16

47 Крикунова, Л.И., Мкртчян, Л.С. Индивидуализация подходов к лучевой терапии рака шейки матки. Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в развитии органосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований». - М., - 2003. – 52С.

48 Кропанева, В.В. Возрастные особенности клинического течения, лечения и прогноза предрака и рака шейки матки: автореф. дис. канд. мед. наук: 09.00.11 / Кропанева В.В. - СПб. - 2004. - 23С.

49 Кузнецов, В.В. Рак шейки матки: Руководство для врачей. Клиническая онкология. / В.В. Кузнецов, В.В. Козаченко, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов, А.Н. Грицай. — М.: Медицина. - 2005. – С.101-154.

50 Кулаков, В.И., Манухина, И.Б., Савельева, Г.М., Гинекология. Национальное руководство / под ред. Кулакова, В.И., Манухиной, И.Б., Савельевой, Г.М.- М.:ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - 1088с. - 546С.

51 Курмышкина, О.В., Белова, Л.Л., Ковчур, П.И., соавт., Ремоделирование ангиогенеза и лимфангиогенеза при развитии рака шейки матки. Биомедицинская химия. - 2015. - №5. - С.579-597

- 52** Лавникова, Г.А. (1976) Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. // Вестник АМН СССР - 1976. - №. - С. 13–19.
- 53** P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagninetal.
Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты // под ред. Коломиец, Л.А., Афанасьева, С.Г., перевод Ивановой, Т.А. // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — № 3 (51). - С. 14-21
- 54** Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство ВОЗ. М.:2000. – 337С.
- 55** Лушников, Е.Ф., Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах. // Вестник АМН СССР- 1976.- № 6- С.7–12.
- 56** Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. - М.:1977.- Медицина. - 328С.
- 57** Лушников, Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова - М.: 1993. - Медицина. - 560С.
- 58** Лушников, Е.Ф. Морфологический метод изучения лучевого патоморфоза опухолей человека. // Сб. научных трудов «Современные методы оценки эффективности лучевой терапии». – Обнинск.: 1988. - С.52-56.
- 59** Макаров, О.И., Овсянникова, Т.В., Шиманаева, Т.В., 3D УЗИ в норме и при изменениях шейки матки. //Акушерство, Гинекология и репродукция. – 2013. - №2. - С.23-26.
- 60** Максимов, С.Я., Каргополова, М.В., Берлев, И.В. и др. Роль лапароскопии в диагностике и лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. // Вопросы Онкологии. - 2012. - т.58. - №2. - С.246-251

- 61** Марьина, Л.А., Чехонадский, В.Н., Нечушкин, М.И. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния 252, кобальта 60, цезия 137. - М., ЗАО «РИЦ «МДК». - 2008. - 430С.
- 62** Меньшенина, А.П., Моисеенко, Т.И., Ушакова, Н.Д. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки. Злокачественные опухоли. – 2014. - №3. - С.30-36.
- 63** Мерабишвили, В.М., Лилианци, Э.И., Субботина, О.Ю. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционное исследование) // Вопросы онкологии. - 2012. - Т.58. - №1. - С.41-44.
- 64** Мерабишвили, В.М., Лилианци, Э.И., Чепик, О.Ф., Субботина, О.Ю. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком шейки матки (популяционное исследование) // Вопросы онкологии. - 2012. - Т.58. - №3. - С.333-338.
- 65** Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. В 2 томах. // Гинекология. // МЕДпресс-информ. - 2011. - Т. 2. – 360С.
- 66** Методическая разработка для проведения занятия со студентами 5 курса медико-диагностического факультета по функциональной диагностике.// Авторы – коллектив сотрудников кафедры, «Гомельский государственный медицинский университет». // Кафедра внутренних болезней № 3, поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом дерматовенерологии и медицинской реабилитации. - Белоруссия, Гомель. - 2012. - 66С.
- 67** Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика// Под ред. Митькова, В.В. М.: Видар-М.- 2011. - 2-ое изд. – 712С.
- 68** Морхов, К.Ю., Кузнецов, В.В. Рак шейки матки. // Лекции по онкогинекологии Давыдова, М.И., Кузнецова, В.В. – М.: «МЕДпресс-информ». - 2009. - С. 199-225.

- 69** Морхов, К.Ю., Нечушкин, В.М., Кузнецов, В.В. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки // Практическая онкология. - 2009. - Т.10. - №2. - С.93-100.
- 70** Новикова, Е.Г., Антипов, В.А. Рак шейки матки.//Руководство по онкологии // Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - М.: МИА. - 2008. - С.518-528.
- 71** Новикова, Е.Г., Антипов, В.А., Чулкова, О.В. и соавт. Опухоли женских половых органов. // Онкология // Национальное руководство; под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. - М.: Гэотар-медиа. - 2008. - С. 812-827.
- 72** Озерская, И.А. Эхография в гинекологии.// Видар-М. - 2013. - С.564.
- 73** Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика.// Практическое руководство для врачей. // Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. // Практическая медицина. - 2015. –304С.
- 74** Переводчикова, Н.И., Горбунова, В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. // Издание 4-е // под ред. Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А. // Издат.дом «Практическая Медицина», - 2015. - С.241-293.
- 75** Саевец, В.В., Важенин, А.В., Жаров, А.В., Результаты лечения рака шейки матки в зависимости от гистологического варианта опухоли. //«Современная медицина: актуальные вопросы». // Материалы XXII международной заочной научно-практической конференции, - Новосибирск; Изд. «СибАК». - 2013. – С.70-80.
- 76** Саевец, В.В., Важенин, А.В., Жаров, А.В., Чернова, Л.Ф., Шимоткина, И.Г., Губайдуллина, Т.Н., Кравченко, Г.Р. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли. Злокачественные опухоли. - 2015. - №2. - С.40-45.
- 77** Столярова, И.В., Винокуров, В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкогинекология: избранные лекции // Под ред. А.Ф.

Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ. - 2008. - 400С.

78 Стрижаков, А.Н., Давыдов, А.И., Белоцерковцева, Л.Д. Трансвагинальная эхография. Атлас. М.: Медицина. - 2001. - С.95-154.

79 Сухих, Г.Т., Солодкий, В.А., Ашрафян, Л.А. и соавт. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака – М.: Молодая Гвардия. - 2011. – С.28-98.

80 Суховерша, О.А., Беленький, Е.В., Чекан, С.М., и др. Оценка химиотерапевтического патоморфоза немелкоклеточного рака легкого. Морфология. - 2007. - № 1(2). - С.82–90. (на украинском)

81 Тё, С. А. Возможности современных ультразвуковых технологий в уточняющей диагностике злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тё С.А. - М.- 2003. - 18С.

82 Титова, В.А. Сравнение эффективности различных схем лечения аденокарциномы шейки матки // В.А. Титова, А.М. Добренский // Материалы научно-практической конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.- Томск. - 2003. – 219С.

83 Титова, В.А., Харченко, Н.В., Столярова, И.В. Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы (шейки матки, эндометрия, яичников, вульвы, влагалища). - М.: Медицина. - 2006. – 158С.

84 Трофименко, И.А. Место магнитно-резонансной томографии в алгоритме предоперационного обследования пациентов с раком тела и шейки матки. // Вопросы онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. Том II, приложение к №3 – Спб. - 2013. - Т 59. - vol. 53.- С. 789-790.

85 Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Никитина Ю.М., Труханова А.И. – Издательство МИК. - 2004. - С.301-324

86 Харитонова, Т.В. Возможности лекарственной терапии рака шейки матки /Т.В. Харитонова // Журнал современная Онкология. — 2005. - №3.-

Т.7. - С. 135-141.

87 Хачкурузов, С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки. - ЭЛБИ-СПб. – 2012. - С.672.

88 Цвибель, В., Пеллерито, Дж., Ультразвуковое исследование сосудов. // Видар-М., - 2008. - 646С.

89 Чекалова, М.А. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. // Под ред. Митькова, В.В., Медведева, М.В. -М.: Видар.- 2004.-Т. 3.- С. 201–239.

90 Чекалова, М.А., Зуев, В.М. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. - М.: Русский врач. - 2004. – 91С.

91 Чиссов, В.И., Давыдов, М.И. Онкология: Национальное руководство.// под ред. В.И.Чиссова, М.И.Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - С.820.

92 Чиссов, В.И., Дарьялова, С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. // Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. - М. - 2000. - С. 130-131.

93 Чиссов, В.И., Злокачественные новообразования в России в 2010году. Заболеваемость и смертность. / под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. - М.:ФГУ«МНИОИ им.П.А.ГерценаРосмедтехнологий» - 2012. – 260С.

94 Чуруксаева, О.Н. , Коломиец, Л.А. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - № 2 (56). – С.18-24.

95 Шевченко, Л.Н.Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. //Литературный обзор. Вестник РНЦРР МЗ РФ.-2010г.-,№10. [Электронный ресурс].

Режим

доступа:

http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm , свободный. Дата обращения: 20.01.16

- 96** Шегай, Т.С., Местно-распространенный рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста: Автореферат дисс. канд. мед. наук: 14.00.14. – Томск - 2009. – 21С.
- 97** Шмидт, Г., Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство. // МЕДпресс-информ. - 2013. - С. 328.
- 98** Abulafia, O., Sherer, D.M. Angiogenesis in the uterine cervix. // IntJ Gynecol Cancer. - 2000. - №10 - P.349–357.
- 99** Al Feghali, K., Elshaikh, M. Why brachytherapy boost is the treatment of choice for most women with locally advanced cervical carcinoma? // Brachytherapy. - 2016. pii: S1538-4721(15)00610-8. doi: 10.1016/j.brachy.-2015.
- 100** Alcázar, J.L. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? Ultrasound Obstet Gynecol. - 2008.-№32.P.485–487.
- 101** Alcázar, J.L., Arribas, S., Martinez-Monge, R., et al. Three-Dimensional power Doppler ultrasound for predicting response and local recurrence after concomitant chemoradiation therapy for locally advanced carcinoma of the cervix.//Int J Gynecol Cancer. - 2016. - 26(3):1. doi:10.1097/IGC.0000000000000641
- 102** Alcázar, J.L., Arribas, S, Minguez, JA, et.al., The Role of Ultrasound in the Assessment of Uterine Cervical Cancer. // Obstet Gynaecol India. - 2014. - №64(5). - P. 311–316.
- 103** Alcázar, J.L., Arribas, S., Mínguez, J.A., Jurado, M. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer. // J Obstet Gynaecol India. - 2014. - №64(5). - P.311-6.
- 104** Alcázar, J.L., Castillo, G, Jurado, M, et al. Intratumoral blood flow in cervical cancer as assessed by transvaginal color doppler ultrasonography: Correlation with tumor characteristics. // Int J Gynecol Cancer. - 2003. - №13. - P.510–514.
- 105** Alcázar, J.L., Castillo, G, Martínez-Monge, R, et al. Transvaginal color Doppler sonography for predicting response to concurrent chemoradiotherapy for

locally advanced cervical carcinoma. // J Clin Ultrasound. - 2004. - №32. - P.267–272.

106 Alcázar, J.L., Jurado, M, López-García, G. Tumor vascularization in cervical cancer by 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with tumor characteristics. // Int J Gynecol Cancer. - 2010. - №20. - P.393–397.

107 American Cancer Society. Cancer facts & figures 2015. Atlanta. American cancer society. - 2015. - P.1-56. Электронный ресурс. Режим доступа:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> , свободный. Дата обращения: 03.02.2016

108 Angioli, R., Plotti, F, Luvero, D, Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study.// Tumour Biol. - 2014. - №35(3). - P.2741-6.

109 Angioli, R., Plotti, F., Montera, R. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. // Gynecol Oncol. - 2012. - №127(2). - P.290-6.

110 Api, M., Boza, A., Ceyhan, M. Robotic versus laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer: A case report and review of literature. // J Minim Invasive Gynecol.- 2015. -pii: S1553-4650(15)01668-4, doi: 10.1016/j.jmig.2015.11.009

111 Baldus, S., Monig, S., Schroder, W. et al. Regression of oesophageal carcinomas after neoadjuvant radiochemotherapy: criteria of the histopathological evaluation. // Pathologe.-2004.-№25.-P.421–427.

112 Belitsos, P., Papoutsis, D, Rodolakis, A, et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2012. - №40. - P.576–581.

113 Benedetti-Panici, P., Di Donato, V., Palaia, I., et al., Type B versus Type C radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a propensity-matched analysis. // Ann Surg Oncol. - 2015. doi:10.1245/s10434-015-4996-z

- 114** Benedetti-Panici, P., Greggi, S, Colombo, A, et.al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: result from the Italian multicenter randomize study. // J Clin Oncol. - 2002. - №20(1). - P.179-88.
- 115** Benedetti-Panici, P., Greggi, S, Scambia, G, et.al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. // Eur J Cancer. - 1998. - №34. - P.341–346.
- 116** Benedetti-Panici, P., Palaia, I, Marchetti, C, et.al. Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery in Locally Advanced Cervical Cancer: A Phase II Study. // Oncology. - 2015. - №89(2). - P.103-10.
- 117** Benedetti-Panici, P., Scambia, G, Baiocchi, G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. // Cancer. - 1998. - №67. - P.372-379.
- 118** Bocheva, Y., Bochev, P, Chaushev, B, Ivanov, S. Squamous cell carcinoma (SCC) - nature and usage in patients with cervical carcinoma. // Akush Ginekol (Sofia). - 2015. - №54(2). - P.29-34.
- 119** Bohr Mordhorst, L., Karlsson, L, Bärmark, B, Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors for treatment outcome and early and late radiation reactions. // Int J Gynecol Cancer. - 2014. - №24(7). - P.1268-75.
- 120** Bollschweiler, E., Hölscher, A.H, Metzger, R. Histologic tumor type and the rate of complete response after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. // Future Oncology. - 2010. - №6 (1). - P.25–35.
- 121** Breyer B., Despot, A, Predanic, M, et al. Characteristics of blood flow in cancer of the uterine cervix. // Ultrasound Obstet Gynecol. - 1993. - №3. - P.268–270.
- 122** Byun, J.M., Kim, Y.N., Jeong, D.H. Three-dimensional transvaginal ultrasonography for locally advanced cervical cancer. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2013. – Vol.23, Issue 8 – P.1459-1464.
- 123** Cervical Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ

Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).- 2002-2016. [Электронный ресурс]. Режим просмотра: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66058/> , свободный. Дата обращения: 20.02.2016

124 Chen, C.A., Cheng, WF, Lee, CN, et al. Power Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 2004. - №83. - P.591–597.

125 Chen, H., Liang, C, Zhang, L. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB to IIB) cervical cancer: a randomized study. // *Gynecologic Oncology* 110. - 2008. - P. 3008-315.

126 Colombo, N., Carinelli, S., Colombo, A., et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann.Oncol.* - 2012. – Vol.23. - Suppl 7. - vii27-32.

127 Duenas-Gonzales, A., Cetina, L., Coronel, J. et al. The safety of drug treatments for cervical cancer. // *Expert Opin Drug Saf.* - 2016. - №15(2). - P.169-80.

128 Egorova, E.A., Kurlaeva, IuN. [Pelvic bone radionecrosis as a late consequence of short-distance radiation therapy]. // *Vestn Rentgenol Radiol.* - 2013 Jul-Aug. - №(4). - P.47-50. (Russian).

129 Eifel, P.J., Winter, K., Morris, M., et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer. An update of radiation therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-09 // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 5. - P.872-880.

130 Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., et.al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol.45. – P.228-247.

131 Enzelsberger, H., Skodler, WD, Vavra, N, et al. Ultrasonic Doppler flow studies of the uterine arteries in women with cervix cancer. // *Gynecol Obstet Invest.* -1991. - №32. - P.112–114.

- 132** Epstein, E., Testa, A, Gaurilcikas, A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound—a European multicenter trial. // *Gynecol Oncol.* - 2013. - №128. - P.449–453.
- 133** Ferlay, J., Soergomataram, I., Dikshit, R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. // *Int. J. Cancer.* - 2015. - №136(5). - P.E359–E386.
- 134** Fernandes-Retana, J., Lasa-Gonsebatt, F, Lopes-Urrutia, E, et.al. Transcript profiling distinguishes complete treatment responders with locally advanced cervical cancer. // *Transl Oncol.* - 2015. - №8(2). - P.77-84.
- 135** Ferrandina, G., Distefano, MG, De Vincenzo, R., et al. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results. // *Gynecol Oncol.* - 2013. - №128 (3). - P.518-23.
- 136** Ferrandina, G., Margariti, PA, Smaniotto, D. et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. // *Gynecol Oncol.* - 2010. - №119 (3). - P.404-10.
- 137** Fischerova, D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2011. - №38. - P.246–266.
- 138** Fischerova, D., Cibula, D, Stenhova, H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. // *Int J Gynecol Cancer.* - 2008. - №18. - P.766–772.
- 139** Folkman, J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. // *N Engl J Med.* - 1995.-№333. - P.1757–1763.
- 140** Folkman, J., Watson, K, Ingber, D, et al. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. // *Nature.* - 1989. - №339. - P.58–61.
- 141** Friedlander, M., Kate, SB, Sullivan, A, Atkinson, K, Elliott, P, Coppleson, M, et al. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumour - experience with

combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. // *Gynecol Oncol.* -1983. - №16. - P.275–81.

142 Gao, K., Ding, L, Li, L. Analysis of clinical efficacy of intensity-modulated radiation therapy and the prognosis factors in advanced cervical cancer.// *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 2014. - №49(1). - P.30-5. (Chinese).

143 Ghi, T., Giunchi, S, Kuleva, M, et al. Three-dimensional transvaginal sonography in local staging of cervical carcinoma: description of a novel technique and preliminary results. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2007. - №30. - P.778–782.

144 Globocan 2012: Estimate Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, IARC CancerBase #11. -2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=cervix, свободный. Дата обращения: 26.01.2016

145 Gold, M.A., Tian, C, Whitney, CW, et al.: Surgical versus radiographic determination of paraaortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. // *Cancer* 112 (9). - 2008. - P. 1954-1963.

146 Gong, L., Zhang, JW., Yin, RT et al. Safety and efficiency of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patients. // *Int J Gynecol Cancer.* - 2016. doi:10.1097/IGC.0000000000000658

147 Greco, P., Cormio, G., Vimercati, A., et al. Transvaginal color Doppler sonography in predicting the response to chemotherapy in advanced cervical cancer. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 1997. - №9. - P.49–52.

148 Guo, L., Liu, X., Wang, L. et al. Outcome of international federation of gynecology and obstetrics stage Iib cervical cancer from 2003 to 2012: an evaluation of treatments and prognosis: a retrospective study. // *Int J Gynecol Cancer.* - 2015. - №25(5). - P.910-18.

- 149** Güth, U., Hadwin, R.J., Schötzau, A. Clinical outcomes and patterns of severe late toxicity in the era of chemo-radiation for cervical cancer.// Arch Gynecol Obstet. - 2012. - №285(6). - P.1703-11.
- 150** Haie-Meder, C., Morice, P. Castiglione, M. MESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann Oncol. - 2010. - №21. - suppl 5.- v37–v40. - P.63-64.
- 151** Hanahan, D., Folkman, J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. // Cell. - 1996. - №86. - P.353 – 364.
- 152** He, D., Duan, C., Chen, J., et al. The safety and efficiency of preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. // Int J Clin Exp Med. - 2015. - №8(9). - P. 14693-700.
- 153** Hermans, T.J., Delaere, K.P., Mens, J.W. Necrotic bladder following radiotherapy for cervical carcinoma. // Ned Tijdschr Geneeskd. - 2012. - №155(35). - A4951. (Dutch).
- 154** Hsu, K.F., Su, JM, Huang, SC, et al. Three-dimensional power Doppler imaging of early-stage cervical cancer. // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2004. - №24. - P.664–671.
- 155** Huang, Y.F., Cheng, YM, Wu, YP, et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy. // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2013. - №42. - P.84–92.
- 156** Hwang, Y., Moon, H, Cho, S.H. Ten-year survival of patients with locally advanced, stage IB-IIIB cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. // Gynecologic Oncology. - 2001. - № 82. - P. 88-93.
- 157** Jakubowicz, J., Blecharz, P, Skotnicki, P. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. // Eur J Gynaecol Oncol. - 2014. - №35(4). - P.393-9.
- 158** Jemal, A., Siegel, R., Miller, K., et al. Cancer statistics, 2015. // CA Cancer J Clin. - 2015. - №65(1). - P.5-29.

- 159** Jhingran, A., Eifel, P. Radiation therapy for cervical carcinoma // *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) . - 2008. - doi 10.3843/glowm.10234
- 160** Joshida K., Jastaniyah N., Sturdza A. et al. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with international federation of gynaecology and obstetrics stage IIB and IIIB cervical cancer: analysis of patients from a prospective, multicenter trial (embrace). // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2015. - №93(4). - P.788-96. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.007.
- 161** Junker, K., Muller, K., Bosse, U. et al. Apoptosis and tumor regression in locally advanced non-small cell lung cancer with neoadjuvant therapy. // *Pathologe.* - 2003. - №24.-P.214–219.
- 162** Katanyoo, K., Sanguanrungrasirikul, S., Manusirivithaya, S., Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer, // *Gyn.Oncology*, Elsevier. - 2012. - doi:10.1016/j.ygyno.
- 163** Katki, H., Cheung, L., Fetterman, B., et al., A joint model of persistent human papillomavirus infection and cervical cancer Implications for cervical cancer screening. // *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* - 2015. - 1. - №178(4). - P.903-923.
- 164** Kerimoğlu, U., Akata, D, Hazirolan, T, et al. Evaluation of radiotherapy response of cervical carcinoma with gray scale and color Doppler ultrasonography: resistive index correlation with magnetic resonance findings. // *Diagn Interv Radiol.* - 2006. - №12. - P.155–160.
- 165** Kesic, V., Poljak, M, Rogovskaya, S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. // *Cancer Epidemiol Biomarker.* - 2012. -№21(9). - P.1423-33.
- 166** Kitagawa, R., Katsumata, N, Shibata, T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. // *J Clin Oncol.* - 2015. -1. - №33(19).- P.2129-35.

- 167** Kokka, F., Bryant, A., Brockbank, E., Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. // *Fetal Cochrane Database Syst Rev.* - 2015 . - №7. - P.4. - CD010260
- 168** Krishnansu, S. Tewari, M.D., Michael W. Sill improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. // *N Engl J Med.* - 2014. - №370.- P.734-43.
- 169** Landoni, F., Sartori, E., Maggino, T., Zola, P, Zanagnolo, V., Cosio, S., Ferrari, F., Piovano, E., Gadducci, A. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study.// *Gynecol Oncol.* - 2014. - №132(3). - P. 611-7.
- 170** Lissoni, A., Colombo, N, Pellegrino, A. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaboration Study. // *Annals of Oncology.* - 2009. - P.660-665.
- 171** Loizzi, V., Cormio, G, Vicino, M, Selvaggi, L. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer. // *Gynecol Obstet Invest.* - 2008. - №65. - P.96–103.
- 172** Markman, M. Chemoradiation in the management of cervix cancer: current status and future directions. *Oncology.* - 2013. - №84(4). - P.246–50.
- 173** Miller, I.D., Payne, S., Ogston, K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. // *Int J Oncol.* - 2002. - №20 (4). - P.791–796.
- 174** Minig, L., Patrono, MG, Romero N. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB. // *World J Clin Oncol.* - 2014. - №5(2).- P.86-92.

- 175** Moloney, F., Ryad, D., Twomey, M., et al. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer. // *J Clin Ultrasound*. - 2016. - №44(2). - P.78-84.
- 176** Moore, D.H., Tian, C., Monk, B.J. et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. // *Gynecol Oncol*. - 2010. - №116. - P.44-9.
- 177** Osman, M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. // *Oncol Rev*. - 2014. - №8(2). - P.250.
- 178** Paccagnella, A, Ghi, M.G., Loregian, L. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. // *Ann Oncol*. - 2010 Jul. - №21(7). - P.1515-22.
- 179** Pan, D., Wei, K, Ling, Y, et. al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis. // *Med Sci Monit*. - 2015. - №21. - P.882-889.
- 180** Pecorelli, S., Zigliani, L, Odicino, F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2009. - №105. - P.107–108.
- 181** Pfaendler, K.S., Tewari, KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer.// *Am J Obstet Gynecol*. - 2016. - №214(1). - P.22-30. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.
- 182** Robova, H., Rob, L, Halaska, MJ, et.al. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? // *Curr Oncol Rep.*, Springer Science+Business Media New York, - 2015. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.
- 183** Rofstad, E., Simonsen, T., Huang, R., et al. Patient-derived xenograft models of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. // *Cancer Lett*. – 2016. - Vol.373 (2) – P. 147-155

- 184** Rubbia-Brandt, L., Giostra, E., Brezault, C. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. // *Ann Oncol.* - 2007. - №18 (2). - P.299–304.
- 185** Sandulescu, D., Dumitrescu, D., Rogoveanu, I., et al. Hybrid ultrasound imaging techniques (fusion imaging). // *World J Gastroenterol.* - 2011. - №17(1).- P.49-52.
- 186** Sardi, J., Juan, E, Boixadera J. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. // *Gynecologic oncology and pathology.* - 2005. - Vol.17. - issue 1. – P.43-47.
- 187** Sardi, J., Sananes, C, Giaroli, A, et.al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. // *Gynecol Oncol.* - 1990. - №38. - P.486–493.
- 188** Sardi, J., Sananes, C, Giaroli, A, et.al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. // *J. Gynecol. Cancer.* - 1998. - V.8. - P.441-450.
- 189** Scappaticci, F.A. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. // *J Clin Oncol.* - 2002. - №20. - P.3906 – 3927.
- 190** Schneider, P., Baldus, S., Metzger, R. et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. // *Ann. Surg.* - 2005. - №242. - P.684–692.
- 191** Seoud, M., Tjalma, W., Ronsse, V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. // *Vaccine.* - 2011. - №29(49). - P.9148-58. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.115.
- 192** Tanaka, K., Umesaki, N. Impact of three-dimensional (3D) ultrasonography and power Doppler angiography in the management of cervical cancer. // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2010. - №31. - P.10–17.

- 193** Testa, A., Di Legge, A., De Blasis, I., et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2014.- №28(5). - P.741-68.
- 194** Testa, A.C., Ferrandina, G, Distefano, M, et al. Color Doppler velocimetry and three-dimensional color power angiography of cervical carcinoma. // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2004. - №24. - P.445–452.
- 195** Tewari, K.S. Expert panel: patients with metastatic/recurrent cervical cancer should be treated with cisplatin plus paclitaxel. // Clin Ovarian Cancer. - 2011. - №4. - P.90-3.
- 196** Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., et.al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST guidelines). // J Natl Cancer Inst. – 2000. – Vol.92. – P.205-216.
- 197** Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic (Ed. Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Bruns, D.E.) // 5th ed., Elsevier. - 2012. - P.2238.
- 198** Vizza, E., Pellegrino, A., Milani, R., et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2– IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. // Eur J Surg Oncol.- 2011. - №37(4). - P.364-9.
- 199** Wang, J., Andrae, B., Sundstrom, K., et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. // BMJ. - 2016. - №352. - P.276.
- 200** Wieringa, H., van der Zee, A., de Vries, E. et al. Breacking the DNA damage response to improve cervical cancer treatment. // Cancer Treat Rev. - 2016. - №42. - P.30-40.
- 201** Wit, E.M., Horenblas, S. Urological complications after treatment of cervical cancer. // Nat Rev Urol. - 2014. - №11(2). - P.110-7.
- 202** Wu, Y.C., Yuan, CC, Hung, JH, et al. Power Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma. // Gynecol Oncol. - 2000. - №79. - P.181–186.

- 203** Xue-Song, H., Chun-Ping, N., Li-Tao, S. Three-dimensional transvaginal tomographic ultrasound imaging for cervical cancer staging. // *Ultrasound in Med. & Biol.* - 2015. - Vol. 41. - № 9. - P.2303–2309.
- 204** Yang, J., Ding, C., Zhang, T., et.al. Clinical features, outcome and risk factors in cervical cancer patients after surgery for chronic radiation enteropathy. // *Radiat Oncol.* - 2015. - №10. - P.128.
- 205** Yang, S., Gao ,Y., Sun, J. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma. // *Tumour Biol.* - 2015. - №36(6). - P.4349-56. doi:10.1007/s13277-015-3074-2.
- 206** Yin, M., Zhang, H., Li, H. et al. The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. // *J Surg Oncol.* - 2012. - №105. - P.206-11.
- 207** Zhao, C., Li, Z., Nayar, R., et al. Proir high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicentral study. // *Arch Pathol Lab Med.* - 2015. - №139(2). - P.184-8. doi: 10.5858/arpa.2014-0028-OA.
- 208** Zhou, J., Li, X., Huang, K. et al. Young cervical cancer patients may be more responsive than older patients to neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. // *PloS One.* - 2016. - №11(2). - e0149534. doi:10.1371/journal.pone.0149534. [Электронный ресурс]. Режим доступа: journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149534 , свободный. Дата обращения: 03.03.2016