

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Крылышкин Михаил Иванович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У
БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Чернышова Алена Леонидовна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Эпидемиологические аспекты рака шейки матки.....	17
1.2 Этиология, диагностика и профилактика РШМ.....	18
1.3 Лечение рака шейки матки начальных стадий.....	20
1.4 Проблема функциональной несостоятельности маточно- влагалищного анастомоза после радикальной трахелэктомии.....	26
1.4.1 Укрепление маточно-влагалищного анастомоза после радикальной трахелэктомии.....	26
1.4.2 Профилактика стеноза внутреннего зева после радикальной трахелэктомии.....	31
1.5 Современные методы оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке шейки матки.....	34
1.5.1 Возможности применения концепции сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении рака шейки матки.....	36
1.5.2 Использование радиофармпрепарата для выявления сторожевых лимфатических узлов при радикальной трахелэктомии.....	37
1.6 Оценка качества жизни больных в онкологии.....	38
1.6.1 Качество жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.....	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	44
2.2 Методы обследования больных.....	48
2.2.1 Анамнестические, клинические и диагностические особенности исследуемых групп.....	49
2.2.2 Морфологические и иммуногистохимические методы исследования.....	54

2.2.3 Методика укрепления маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата матки с использованием металлтрикотажного имплантата из никелида титана.....	59
2.2.4 Определение сторожевых лимфатических узлов с использованием методики однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и интраоперационной детекции с использованием радиофармпрепарата «Сентискан».....	63
2.2.5 Методика определения качества жизни.....	66
2.3 Статистическая обработка результатов.....	67
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	69
3.1 Технические особенности радикальной трахелэктомии.....	70
3.1.1 Методика наложения циркуля с использованием металлтрикотажного имплантата из никелида титана.....	72
3.1.2 Базовая технология и характеристика металлтрикотажного имплантата из никелида титана и научно-техническое обоснование механизма действия имплантата из никелида титана.....	73
3.2 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с радиофармпрепаратом Технеция-99м у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.....	77
3.2.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с радиофармпрепаратом «Сентискан» у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.....	77
3.2.2 Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с радиофармпрепаратом «Сентискан» у больных раком шейки матки при радикальной трахелэктомии.....	79
3.3 Отдаленные онкологические результаты лечения больных с инвазивным раком шейки матки T1a2NxM0 – T1bNxM0 стадии после радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии...	85

3.4 Оценка результатов репродуктивной эффективности, показателя репродуктивного потенциала и индекса последующей беременности у больных раком шейки матки после проведения радикальной трахелэктомии.....	88
3.4.1 Определение репродуктивного потенциала у больных после радикальной трахелэктомии.....	89
3.4.2 Определение индекса обоснованности последующей беременности.....	90
3.4.3 Репродуктивная эффективность лечения больных после радикальной трахелэктомии.....	95
3.5 Оценка качества жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки (РШМ) остается четвертой по значимости причиной заболеваемости раком и смертности от него у женщин во всем мире, на его долю приходится почти 570000 случаев и более 311000 смертей по данным на 2023 год [189].

В Российской Федерации рак шейки матки занимает четвертое место в структуре заболеваемости и шестое место в структуре смертности от злокачественных новообразований среди женщин [21]. Так, в 2018 году диагностировано 17766 случаев РШМ, в 2021 году было выявлено 14 468 случаев, что, очевидно, связано с постковидной ситуацией в нашей стране [49]. В настоящее время отмечается негативная тенденция – распространение заболеваемости и увеличение показателей смертности среди женщин репродуктивного возраста. РШМ, безусловно, является социальной проблемой, ввиду того что затрагивается напрямую репродуктивное здоровье женщины и, как следствие, снижается демографический потенциал страны. Классический хирургический метод лечения РШМ – операция Вертгейма, до недавнего времени считался единственным хирургическим пособием при РШМ. Однако, высокая травматичность данного вмешательства и полная потеря фертильности у пациенток, диктует разработку и внедрение в клиническую практику органосохраняющих методов лечения [50].

Современные достижения в медицине привели к лучшему пониманию и лечению гинекологических новообразований, что закономерно привело к повышению показателей выживаемости. В связи с чем возникает вопрос сохранения качества жизни этих женщин, так как сохранение фертильности является важным аспектом для женщин, которые еще не реализовали свои желания по планированию семьи на момент постановки диагноза [33, 36, 87].

В России пионерами данного направления являются Новикова Е.Г. и

Антипов В.А., выполняющие РА с 2005 года на базе НИИ онкологии им. Герцена [18]. С 2010 года данная методика успешно применяется в отделении гинекологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра [49].

Затрагивая такую тему, как фертильность и репродуктивные намерения женщин после радикальной трахелэктомии, необходимо акцентировать внимание на проблеме стеноза внутреннего зева в послеоперационном периоде, которое возникает как самостоятельно в случае формирования неоцервикса, так и опосредованно при применении устройств и методов, профилактирующих недостаточность маточно-влагалищного анастомоза. Данное осложнение так или иначе встречается у определенного количества больных, оперированных при помощи каждого из указанных выше методов, и напрямую влияет на фертильность женщин после РТ. Кроме того существует ряд исследований, убедительно доказывающих высокий риск развития генитального эндометриоза, диспареунии, гематометры у пациенток со стенозом внутреннего зева [8, 164].

Коллеги из отделения гинекологии НИИ им. Герцена представили свой 10-летний опыт выполнения РТ и ведения пациенток после данного вмешательства. С 2005 по 2016 г. была осуществлена РТ 167 больным инвазивным раком шейки матки репродуктивного возраста. Подавляющее большинство пациенток, вошедших в исследование, были прооперированы трансабдоминальным доступом. Число случаев стеноза внутреннего зева неоцервикса у пациенток в первой группе составило 19 %. Среди пациенток, оперированных влагалищным доступом, данное осложнение встречалось в 13,6% случаев, а среди пациенток, перенесших данное вмешательство лапароскопически – 5,2 % соответственно [3, 17].

Кроме того, одним из основных диагностических и прогностических факторов при раке шейки матки является состояние лимфатических узлов [20, 46]. Необходимо отметить, что метастатическое поражение лимфатических узлов существенно ухудшают показатели общей и безрецидивной

выживаемости (на 18-27 %). Так, по данным ряда авторов, наличие метастазов в 1-3 лимфатических узлах при одностороннем поражении может быть причиной прогрессирования опухолевого процесса в 25-55 % случаев, если же выявлено более четырех пораженных лимфатических узлов, то вероятность прогрессирования увеличивается до 72 % [44,45]. В этом плане важно понимание того, что разрешающая способность современных методов диагностики не всегда позволяет выявлять микрометастазы на предоперационном этапе [12,13]. Для этой цели в настоящее время считается целесообразным применение методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов непосредственно в ходе операции. Интраоперационное исследование сторожевых лимфатических узлов при проведении радикальной трахелэктомии у больных раком шейки матки позволяет проводить уточнение стадии заболевания, индивидуализировать подходы к органосохраняющему лечению, в том числе и для уменьшения объема лимфодиссекции с целью уменьшения периоперационной травматизации. В исследовании Mathevet P, 2021, было показано, что при раке шейки матки I стадии идентификация сторожевых лимфатических узлов имеет важные преимущества: более точное определение микрометастазов, в том числе и низкий процент ложноотрицательных результатов, что позволяет индивидуализировать подходы к лечению, в том числе и уменьшению объема лимфодиссекции. Это обстоятельство способствует значительному снижению осложнений, таких как кровотечение, повреждение мочеточников и нервов, формирование лимфокист и лимфоцеле [155].

Выбор тактики лечения у больных раком шейки матки первой стадии зависит от возраста и репродуктивных намерений у женщины. Необходимо четко осознавать, что выбор тактики лечения у данной категории больных, имеет серьезные физические, психологические и социальные последствия. Пациентке необходимо предоставлять достаточно информации, чтобы она могла осознанно подготовиться к возможным краткосрочным и долгосрочным эффектам от лечения. Наличие злокачественного заболевания у женщины,

безусловно, приводит к достаточно серьезному снижению качества жизни, а потеря репродуктивной функции дополнительно усугубляет эмоциональное состояние пациенток, вызывая целый комплекс сложных отрицательных чувств [10, 110].

Внедрение в клиническую практику органосохраняющего хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста позволяет, на наш взгляд, существенно улучшить психологическое состояние на этапах лечения у больных раком шейки матки. В связи с чем, детальное исследование качества жизни у больных репродуктивного возраста, является необходимым и важным для дальнейшего наблюдения и определения тактики ведения, а также показаний для реабилитационных мероприятий у данной категории больных [10, 156].

В настоящее время известно лишь небольшое количество исследований, которые освещают проблему изучения качества жизни пациенток после радикальной трахелэктомии. Подобные исследования единичные, в них как правило, включено небольшое количество больных. Так, в исследовании Carter et al., 2010 представлены результаты оценки качества жизни 33 пациенток раком шейки матки первой стадии после проведения радикальной абдоминальной трахелэктомии и 19 пациенток после операции Вертгейма. Больным проводилось тестирование до операции, а также через 6 и 18 месяцев после окончания лечения. Качество жизни оценивали по опроснику Functional Assessment of Cancer Therapy-General - Cx специфичного для рака шейки матки. В результате проведенного исследования были получены достоверные различия по критериям оценки сексуальной функции, что можно объяснить, прежде всего, сохраненной репродуктивной функцией и как следствие, возможностью иметь детей. Оценка качества жизни через 18 месяцев показала, что показатели наличия стресса, настроения, эмоциональное состояние практически не отличались от объема и метода хирургического вмешательства, что говорит о достаточно хороших адаптивных процессах у данной категории больных. Состояние сексуальной функции по шкале функционирования (FSFI)

свидетельствует, что данный показатель был достаточно низким в обеих группах и не зависел от объема хирургического вмешательства [69].

Таким образом, анализируя состояние проблемы органосохраняющего лечения больных раком шейки матки на современном этапе можно отметить, что назрела необходимость детального и всестороннего изучения онкологической и репродуктивной эффективности лечения, а также качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии. В настоящее время не определены единые подходы и оптимальные методы и сроки оценки состояния пациенток, страдающих раком шейки матки после органосохраняющего хирургического лечения.

Наше исследование представляет интерес с позиции оценки эффективности и качества жизни после радикальной трахелэктомии с использованием высокотехнологичных методов, разработанных на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ, которые, на наш взгляд, могут повлиять как на эффективность лечения в плане улучшения репродуктивных результатов, так и на качество жизни больных после окончания лечения за счет уменьшения периоперационных и послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Оценить онкологическую, репродуктивную эффективность и качество жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего и функционально-щадящего хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов для оптимизации объема лимфодиссекции при проведении органосохраняющего хирургического лечения у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии.

2. Определить эффективность применения металлтрикотажного имплантата из никелида титана для формирования запирающего аппарата матки при проведении радикальной трахелэктомии у больных раком шейки матки.
3. В сравнительном аспекте изучить 3-х летнюю общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0$ – $T_{1b}N_xM_0$ стадии, получивших органосохраняющее и функционально-щадящее лечение.
4. Изучить репродуктивные результаты у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии с использованием разработанных высокотехнологичных методик и без их применения.
5. Изучить уровень качества жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии по шкалам QLQC30 (EORTC), QLQCX24(EORTC).

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка онкологической и репродуктивной эффективности лечения, уровня качества жизни у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. Доказано, что применение методики картирования сторожевых лимфатических узлов и использование металлтрикотажного имплантата из никелида титана значительно влияет на возникновение, течение, сроки родоразрешения и перинатальный исход беременностей. Впервые проведена клиническая апробация применения металлтрикотажного имплантата из никелида титана для формирования запирающего аппарата матки у больных РШМ после радикальной трахелэктомии. Доказана высокая эффективность применения металлтрикотажного имплантата из никелида титана в плане профилактики невынашивания беременности и успешной реализации репродуктивной функции. Впервые изучен уровень качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии по опросникам (EORTC) QLQ-CX24 и QLQ-C30 и было установлено, что уровень качества жизни достоверно выше у больных,

которым применялись высокотехнологичные методики, разработанные в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования показывают высокую онкологическую и репродуктивную эффективность у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$ стадии при соблюдении правильных критериев отбора больных на органосохраняющее лечение и при использовании высокотехнологичных методик, которые были разработаны в Томском НИИ онкологии.

В исследовании представлены результаты клинической апробации использования методики формирования запирающего аппарата матки в условиях полного отсутствия шейки матки, которые показали высокую эффективность в плане укрепления маточно-влагалищного анастомоза, формирования неоцервикса и профилактики стеноза внутреннего зева, что существенно оказывает влияние на улучшение показателей фертильности и условия вынашивания беременности. Проведена оценка биомеханической и биохимической совместимости металлотрикотажного имплантата из никелида титана и окружающих тканей, доказано, что эпителизация зоны маточно-влагалищного анастомоза происходит через 8-16 недель, а полная интеграция металлотрикотажного имплантата в окружающие ткани происходит через 6-7 месяцев после хирургического вмешательства.

Результаты исследования показали, что применение методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов позволяют не только улучшить диагностику микрометастазов, но и обосновать сокращение объема лимфодиссекции при проведении радикальной трахелэктомии, что достоверно влияет на частоту периоперационных и послеоперационных осложнений, а также на репродуктивную эффективность у больных после радикальной трахелэктомии.

Результаты проведенного исследования выявили достаточно высокие показатели репродуктивного потенциала у больных после органосохраняющего лечения. Расчет индекса обоснованности наступления беременности (SPI) показал, что наиболее информативными факторами являются возраст пациентки, семейный статус и использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Положения, выносимые на защиту

1. Репродуктивные результаты у больных раком шейки матки значимо улучшаются при использовании высокотехнологичных методик при органосохраняющем хирургическом лечении.
2. Применение металлотрикотажного импланта из никелида титана позволяет формировать запирающий аппарат матки, укреплять зону маточно-влагалищного анастомоза и профилактировать стенозирование внутреннего зева, что положительно влияет на репродуктивные результаты и качество жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.
3. Применение методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов улучшает диагностику микрометастазов и позволяет индивидуализировать подходы к объему хирургического вмешательства у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_{0-1}M_0$ стадии. Уменьшение объема лимфодиссекции не ухудшает показатели 3-х летней безрецидивной и общей выживаемости у больных после радикальной трахелэктомии.
4. Качество жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии восстанавливается в сроки до 12 месяцев при отсутствии периоперационных и послеоперационных осложнений, а также зависит от успешной реализации репродуктивной функции.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на трех клинических базах:

1. Отделение гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ;
2. Отделение онкогинекологии Новосибирского областного клинического онкологического диспансера;
3. Отделение онкологии хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина.

В исследование вошло 120 больных с морфологически верифицированным раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0$ – $T_{1b}N_{0-1}M_0$ стадии, находящихся в репродуктивном возрасте.

В зависимости от репродуктивных намерений все больные были разделены на три группы: в первую группу вошло 40 пациенток, которым проводилось органосохраняющее хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии с применением высокотехнологичных методик, разработанных в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Вторую группу составили 40 пациенток, которым была проведена радикальная трахелэктомия без использования методик. В третью группу вошли 40 пациенток, у которых отсутствовали репродуктивные намерения и им была проведена радикальная гистерэктомия с транспозицией яичников.

В основе методологии представленной диссертационной работы положены научные, теоретические и практические представления о проведении органосохраняющего лечения. Используются оригинальные методики, которые были разработаны на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. В сравнительном аспекте проведено изучение онкологической и репродуктивной эффективности, а также качество жизни во всех трех группах.

У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях, также получено согласие этического комитета на проведение исследования. Наблюдение проводилось в течение 36 месяцев с оценкой общей, безрецидивной и безметастатической

выживаемости. Результаты исследования были обработаны и проанализированы при помощи стандартных методов статистического анализа.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов представленного исследования достигнута за счет адекватного объема набранного клинического материала (120 больных, по 40 человек в каждой группе) и выбранных методов исследования, а также высоким методологическим уровнем и использованием современных методов математической статистики.

Обоснованность полученных результатов подтверждена корректной статистической обработкой диагностических, клинических, морфологических критериев исследования. Статистически достоверными считались различия между группами с 95 % ($p < 0,05$) и 99 % уровнем значимости ($p < 0,01$).

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках научно-практической конференции с международным участием «Современные тенденции в лечении злокачественных новообразований» (Астана, 7 ноября 2024 г.), в рамках научно-практической конференции «Университетская онкологическая клиника» (Москва, 6 декабря, 2024 г.), в рамках Форума онкологов Сибири и Дальнего Востока (13 марта 2025г.), в рамках XVI научно-практической конференции с международным участием имени академика Ю.И. Бородина «Лимфология: от фундаментальных исследований и медицинских технологий» (Новосибирск, 23 мая 2025 г.), в рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Барнаул, 5 июня 2025 г.), в рамках Московского онкологического форума 2025 (Москва, 20 июня 2025 г.), в рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания

онкологической помощи на территориях с малой плотностью населения», посвященной 75-летию онкологической службы Республики Саха (Якутия) (Якутск, 26 июня 2025 г), в рамках XI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2025» (Санкт-Петербург, 3 июля 2025 г.)

Публикации результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Представленные в диссертационной работе методики исследования и анализа эффективности лечения были внедрены в клиническую практику отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ и института онкологии и нейрохирургии ФГБУ НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, отделения онкогинекологии Новосибирского областного клинического онкологического диспансера.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования. Соискатель самостоятельно разработал дизайн исследования, сформулировал цель и задачи исследования. Автором проводилось лечение пациентов, осуществлена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения, статистическая обработка материала, интерпретация полученных результатов с оформлением электронных баз данных, подготовка научных публикаций по материалам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 208 источников, из них 50 отечественных и 158 иностранных. Работа содержит 28 таблиц и 19 рисунков.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты рака шейки матки

В настоящее время показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) продолжают занимать лидирующие позиции. По данным GLOBACAN РШМ является четвертым по заболеваемости и четвертым по смертности видом злокачественного новообразования у женщин по всему миру. За 2022 год заболеваемость составила более 660 000 новых случаев и более 348 000 случаев смерти [63].

Показатели заболеваемости и смертности по раку шейки матки различаются как минимум в 10 раз в зависимости от географического местоположения и уровня экономического развития страны. Отмечается значительный рост заболеваемости раком шейки матки за последние 10-25 лет, при этом максимальные показатели роста заболеваемости РШМ обнаружены в странах Африки, преимущественно Восточного и Южного регионов, лидерами являются Малави, Южная Африка и Кения [86]. Кроме того, в странах Африки и Латинской Америки рак шейки матки является ведущей причиной смертности от онкологической патологии у женщин.

С периода введения официальной программы скрининга РШМ вплоть до середины 2000-х годов, зафиксировано плавное непрерывное снижение показателей в Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке и Западной Европе с последующей тенденцией к стабилизации заболеваемости. Снижение заболеваемости наблюдалось также в странах Южной Америки и Азии [58, 109]. Ежегодно от рака шейки матки в России умирает 6 тысяч женщин (6112 в 2022 году, 5943 — в 2023 году) — это 5 % смертей от рака среди всех женщин. В возрасте 30–39 лет рак шейки на втором месте по причинам смерти у женщин, заболевших раком (21 % от всех умерших от рака в этом возрасте).

Согласно прогнозам, ожидается рост заболеваемости РШМ среди населения за 12 лет (к 2030 г.) увеличится на 21 %, а смертность – на 27 %. Расчетное число новых случаев рака и смертей в исследованиях GLOBACAN: предполагаемое количество заболевших раком шейки матки в США составляет 13820 новых случаев, а также 4360 смертей от рака шейки матки [70]. По большей части этот прирост будет происходить в странах с низким и средним уровнем дохода, все больше увеличивая глобальный разрыв в показателях заболеваемости и смертности от РШМ [66, 104].

Стоит отметить, что за последние 10 лет отмечается значительное увеличение процента выявления РШМ на ранних стадиях. В 2024 году диагноз РШМ на I стадии зарегистрирован у 37,5 % женщин, на II стадии - 27,1 %, на III стадии - 23,6 %, на IV стадии - 10,6 % [8]. Тогда как в 2012 году I стадия была диагностирована у 29%, а II стадия у 31,3 % [28, 146].

В Новосибирской области за 2024 год выявлено 245 новых случаев РШМ, 60,8% из которых имели I-II стадии, при этом I стадия выставлена 38,1 %, в 2017 году показатель заболеваемости на начальных стадиях составлял 51,1 %, а в 2019 году – 58 % [14, 27].

Таким образом, обобщая данные литературы по статистике заболеваемости и смертности от рака шейки матки можно сделать вывод о том, что, несмотря на существующие меры профилактики РШМ, абсолютно исключить заболеваемость на сегодняшний день не представляется возможным, но стоит отметить, что благодаря существующей системе скрининга РШМ в более чем 35 % случаев выявляется на I стадии, когда лечение имеет высокий потенциал успешного результата.

1.2 Этиология, диагностика и профилактика РШМ

Проблема увеличения заболеваемости раком шейки матки у молодых женщин многогранна, в связи с чем, оценивать ее следует с учетом социальных, медицинских, экономических и этиологических аспектов [130, 162]. В

настоящее время выделяют основные факторы риска развития рака шейки матки: достаточно раннее начало половой жизни (до 15 лет), промискуитет, наличие хронических воспалительных заболеваний, в том числе инфекций, передающихся половым путем, фактор курения, снижение иммунитета, применение комбинированных оральных контрацептивов. Все эти факторы в совокупности показывают наличие опосредованного влияния социально-значимых особенностей уровня культуры населения на медицинскую ситуацию в целом, в том числе на существующие недостатки медико-просветительской работы [54, 194].

Основной причиной развития плоскоклеточного РШМ на сегодняшний день является персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) около 99,7 % случаев. Данная взаимосвязь выше, чем связь между курением и раком легких [19,195]. Различают типы ВПЧ низкого риска или неонкогенные, включающие типы 6, 11, 42, 43 и 44 и целый ряд подтипов с высокой степенью онкогенности: 68, 73, и 82, при этом, две трети случаев приходится на 16,18 типы ВПЧ. Однако и подтипы низкого риска также иногда обнаруживаются при раке шейки матки [64, 136].

ВОЗ предлагает полностью вакцинировать против ВПЧ 90 % девочек к 15 годам и скринингом с помощью теста на ДНК ВПЧ 70 % женщин к 35 годам и повторно к 45 годам [111, 185]. Исследование, проведенное в Швеции и Австралии, подтвердило, что первичный скрининг на выявление ВПЧ, а также первичный скрининг на ВПЧ с последующим цитологическим исследованием лучше в сравнении с цитологическим методом [171]. Объясняется это тем, что тестирование на ВПЧ обеспечивает большую чувствительность и требует меньшего количества посещений.

Морфологически рак шейки матки в доминирующем проценте случаев подразделяется на опухоли из плоского эпителия, покрывающего влагалищную часть шейки матки и опухоли из железистого эпителия цервикального канала. Более редкие гистологические варианты это герминогенные опухоли и нейроэндокринные опухоли [174, 208].

Более 80 % случаев приходится на плоскоклеточный вариант и характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью. Развитие плоскоклеточного рака происходит постепенно из серии предраковых поражений низкой и высокой степеней, так называемых цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN I, II, III), которое минуя базальную мембрану прогрессирует в инвазивный рак [57, 207].

1.3 Лечение рака шейки матки начальных стадий

Несмотря на существующие меры профилактики РШМ, абсолютно исключить заболеваемость на сегодняшний день не представляется возможным, но стоит отметить, что благодаря существующей системе скрининга РШМ в более чем 35 % случаев выявляется на I стадии, когда лечение имеет высокий потенциал излечения. Здесь перед женщиной встает вопрос о сохранении фертильности и в данном случае именно за пациенткой стоит выбор объема оперативного лечения в зависимости от ее репродуктивных намерений. На стадии IA1 для женщин, желающих сохранить фертильность, лечение заключается в проведении широкой конусовидной резекции шейки матки с отдельным диагностическим выскабливанием в случае, если пациентка желает сохранить фертильность, в обратном случае пациентке возможно выполнение экстрафасциальной экстирпации матки без придатков (операция типа I/A) [207]. При этом необходимо учитывать риск лимфогенного метастазирования, хотя по данным литературы он невысок и составляет от 0,5-1,5 % [202]. При анализе гистологического заключения после резекции шейки матки необходимо учитывать риск наличия опухолевых эмболов в лимфатических сосудах. При их наличии в рекомендуемый объем хирургического вмешательства включается тазовая лимфодиссекция (возможна БСЛУ), а для органосохраняющего варианта лечения выполняется ампутация шейки матки или простая трахелэктомия. Рак шейки матки на стадии IA2 имеет риск поражения лимфатических узлов чуть выше и составляет около 8 % [24, 32, 68].

Стандартным объемом оперативного лечения для стадии IA2 является расширенная экстирпация матки (операция типа II/V и двусторонняя тазовая лимфаденэктомия (возможна БСЛУ)). При стадии IB1 (размеры опухоли до 2 см) по стандартам рекомендована расширенная экстирпация матки (операция типа II/V или C1 и двусторонняя тазовая лимфаденэктомия). При стадии IB2 (опухоль от 2 до 4 см) выполняется расширенная экстирпация матки (операция типа III/C2), при стадии IB3 (опухоль более 4 см) хирургическим вариантом лечения является расширенная экстирпация матки (операция типа III/C2) или комбинированный вариант лечения, включающий 2-3 курса неoadъювантной химиотерапии, уменьшающей размеры опухоли, с последующей операцией. Сохранение овариальной функции при любой стадии РШМ для женщин до 45 лет возможно путем выполнения транспозиции яичников. Альтернативно хирургическому лечению при IB3 стадии можно применить первичную химиолучевую терапию [1, 142].

Однако согласно данным ряда исследований хирургическое вмешательство имеет ряд преимуществ по сравнению с первичной химиолучевой терапией, такие как сохранение вагинальной функции, более короткую продолжительность лечения и предотвращение радиационно-индуцированной менопаузы у более молодых пациенток, что позволяет сохранить помимо гормональной функции, возможность иметь детей [72, 144, 180].

Пациентки, перенесшие расширенную гистерэктомию, могут иметь ряд долгосрочных осложнений, включающие длительную дисфункцию мочевого пузыря, кишечника, сексуальную дисфункцию из-за разрушения вегетативных нервных волокон при выполнении параметрэктомии, пузырно-влагалищную фистулу, формирование лимфоцеле, запирательную и генитофemorальную нейропраксию, лимфедему нижних конечностей [181,206]. Часть осложнений нивелируются проведением нервосберегающей (с сохранением гипогастральных нервных сплетений) параметрэктомии типа C1 по классификации Querleu-Morrow.

Молодые пациентки с I стадией РШМ, желающие сохранить фертильность, являются подходящими кандидатами для радикальной трахелэктомии (РТ) [203, 205].

Возраст пациентки при выборе тактики хирургического лечения при раке шейки матки остается предметом дискуссий. Ни ESGO, ни руководящие принципы (NCCN) не предусматривают каких-либо конкретных возрастных ограничений в качестве противопоказаний для радикальной трахелэктомии [149]. Независимо от возраста рекомендуется предоперационная консультация в центре репродуктивной медицины для планирования будущей беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий или без них, до принятия окончательного решения о попытках сохранения фертильности. Это может включать подготовку к сохранению ткани яичника в случае прерванной трахелэктомии на любой стадии [4, 40].

Радикальная трахелэктомия вошла в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР), Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Европейским обществом онкогинекологов (ESGO) в качестве стандарта лечения, сохраняющего фертильность для пациенток с РШМ.

По данным различных клинических исследований такие морфологические варианты, как плоскоклеточный рак и аденокарцинома составляют приблизительно 80 % и 20 % случаев рака шейки матки соответственно. В ретроспективном исследовании 5181 пациентки с радикальной гистерэктомией/трахелэктомией и оценкой лимфатических узлов 5-летняя выживаемость без рецидивов составила 85,1 %, 78,2 % и 72,3 % для плоскоклеточного рака, аденокарциномы и аденоплоскоклеточного рака, а 5-летняя общая выживаемость составила 89,7 %, 83,1 % и 79,6 % соответственно ($p < 0,001$) [53]. Однако популяционное исследование из Швеции не обнаружило различий в выживаемости между различными гистологическими вариантами [64]. Таким образом, влияние гистотипа на прогноз остается спорным. Следует отметить, что органосохраняющее лечение не рекомендуется

при нейроэндокринном РШМ, а также при ВПЧ-независимых аденокарциномах и карциносаркомах [1, 157].

Радикальная трахелэктомия выполняется лапаротомным, вагинальным, лапароскопическим или роботизированным доступом и включает удаление всей шейки матки, окружающего параметрия и 2–3 см верхней трети влагалища, а также тазовых лимфоузлов (возможна БСЛУ), между дистальным нижним сегментом матки и слизистой оболочкой влагалища формируется анастомоз для создания неоцервикса, вокруг которого накладывается укрепляющий циркуляр [151, 154].

Что касается онкологических результатов, то по данным исследования Kohler С. et al (2024 г.) общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и общая безрецидивная выживаемость составили 97,5 %, 96,2% и 97,9 % соответственно. Рецидивы произошли в среднем через 52 месяца, а у 43 % пациенток они зарегистрированы более чем через 5 лет с наибольшим интервалом более 9 лет. Общий уровень рецидивов и смертности был низким и составил 3,4 % и 2,1 % соответственно. Эти данные сопоставимы с другими литературными источниками [139].

Многие исследования показали, что беременность после РТ возможна и может быть успешной [41, 74]. Однако эта операция сопряжена с потенциальными акушерскими рисками, наиболее частыми являются неоцервикальный стеноз и истмико-цервикальная недостаточность, которые могут привести к сложностям с зачатием, бесплодию, преждевременным родам, выкидышу в первом или втором триместре беременности и преждевременному разрыву плодных оболочек.

Риск выкидыша в первом триместре беременности после радикальной трахелэктомии эквивалентен популяционному риску (до 20 %), но выкидыш во втором триместре случается чаще, чем в общей популяции (9,5 % против 4 %) [2,162]. Роды после радикальной трахелэктомии происходят исключительно путем кесарева сечения из-за образования циркуляжа.

По данным исследования Kohler C. et al (2024 г.) частота наступления беременности составила 73 %. Было зарегистрировано две внематочные беременности (0,1 %), 33 выкидыша в первом триместре (13 %), 13 выкидышей во втором триместре (5 %) и четыре продолжающиеся беременности. Преждевременные роды произошли у 94 (46 %) женщин, при тяжелой, умеренной и легкой степени недоношенности у 15 (16 %), 21 (22 %), и 58 (62 %) женщин соответственно. У всех новорожденных до 28 недель не было каких-либо постоянных нарушений. Данные других исследований подтверждают аналогичные демографические результаты [139].

Для предотвращения наиболее частых осложнений, связанных с отсутствием шейки матки у женщин, перенесших РТ, была разработана и широко внедрена в практику высокотехнологичная методика, позволяющая укрепить неоцервикс, создавая запирательный аппарат матки при последующей беременности и исключить его стеноз посредством наложения сетчатого импланта из никелида титана на нижний сегмент матки [17, 34, 51]. А методика определения сторожевых лимфоузлов с помощью радиофармпрепарата позволяет интраоперационно уточнить стадию опухолевого процесса и ограничиться выполнением биопсии сторожевых лимфоузлов [48, 145], что допустимо для стадии IA как альтернатива тазовой лимфодиссекции [43, 75].

Одним из сложных и нерешенных вопросов на сегодняшний день остается определение допустимых сроков наступления беременности после проведения радикальной трахелэктомии. По данным различных авторов рассматриваются сроки от 6 до 24 месяцев [39, 89]. В этом плане целесообразно ориентироваться на вероятные сроки наступления рецидива. С учетом того, что рецидив рака шейки матки в среднем реализуется через 6-12 месяцев, рассматриваются варианты активного наблюдения за пациентками 1 раз в 3 месяца в течении первого года после окончания лечения. При получении 2-3 мазков с интервалом в 3 месяца без признаков злокачественности, возможно прекращение приема различных методов контрацепции [42,47, 90].

Кроме того, изучая проблему достижения высокого уровня фертильности у данной категории больных, необходимо учитывать тот факт, что после окончания лечения у целого ряда пациенток могут изменяться репродуктивные намерения, по данным различных литературных источников отказ от ранее планируемой беременности был отмечен у 28-42 % пациенток [22,82]. Анализ основных причин отказа от репродуктивных намерений показал, что чаще всего ведущей причиной является социальные факторы, связанные с изменением семейного положения, боязнь пациенток возникновения рецидива, изменение психологического состояния пациенток после операции, а также ухудшение качества жизни после операции [5, 77, 91].

Частота наступления беременностей без применения ВРТ очень сильно варьирует по данным различных исследователей, отмечено от 3,8 % до 29 % [137, 204]. При использовании различных методов ВРТ частота возникновения беременностей увеличивалась кратно (от 21 % до 56 %) [92]. Анализируя этот вопрос, можно с уверенностью констатировать существенное ухудшение фертильности у данной категории больных. При этом нерешенным остается вопрос как об основных причинах снижения этого показателя, так и о целесообразности применения методов профилактики для решения данной проблемы [94, 97, 138].

Основной причиной развития бесплодия после радикальной трахелэктомии является шеечный фактор в связи с высокой частотой развития стеноза внутреннего зева (от 17 % до 53 %) [7, 38, 93]. Несколько реже причиной является маточный фактор в связи возможным развитием процесса облитерации полости матки, по данным литературы от 14 % до 39 % [99, 115,143]. Значительно реже были отмечены такие проблемы как нарушение овариально-менструального цикла вплоть до аменореи (5-12 %), наличие воспалительных заболеваний (до 8 %), выраженного спаечного процесса (3-12%) [117,140].

Необходимо отметить, что даже после коррекции и успешного решения проблемы бесплодия, при достижении беременности существенной проблемой

является невынашивание беременности. Безусловно, основной причиной является отсутствие запирающего аппарата матки и как следствие увеличение частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Так, по данным различных исследований самопроизвольные выкидыши зафиксированы у 22-57 %, при этом отмечена зависимость от триметра (в среднем 26 % в первом и 46 % во втором, частота преждевременных родов в третьем триместре достигает 72 % [100]. Изучение статистики репродуктивных потерь после радикальной трахелэктомии показало, что наряду с основной причиной, а именно отсутствие запирающего аппарата матки, большой проблемой является развитие воспалительного процесса с последующим внутриутробным инфицированием плодных оболочек и плода, которое реализуется за счет восходящего распространения генитальной инфекции [106, 112].

Кроме того, одной из нерешенных проблем является достаточно высокая частота несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза из-за существенного увеличения размеров матки, это осложнение чаще всего наблюдается в третьем триместре беременности (до 42 %) [105,14].

Таким образом, поиск инновационных подходов для решения всех вышеперечисленных проблем является в настоящее время крайне актуальным, а применение новых методик, позволит существенно улучшить не только репродуктивные результаты, а также качество жизни у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.

1.4 Проблема функциональной несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза после радикальной трахелэктомии

1.4.1 Укрепление маточно-влагалищного анастомоза после радикальной трахелэктомии

Если ориентироваться на рекомендации FIGO от 2015 г. [19, 108], то становится понятным, что для успешного вынашивания беременности

необходимо, чтобы длина цервикального канала во время беременности была не менее 35 мм, при длине 23 мм и менее существует высокий риск преждевременных родов в сроки 19 и более недель. В нашем же случае после хирургического удаления шейки матки с околошеечной клетчаткой, запирающий аппарат отсутствует полностью. В связи с чем возникает острая необходимость поиска возможных методик формирования запирающего аппарата матки. Имеющиеся разработки, которые активно применяются в акушерстве и гинекологии при истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин не приемлемы для пациенток после радикальной трахелэктомии в связи с техническими сложностями в условиях полного отсутствия шейки матки [87, 107]. В настоящее время большинство исследователей рассматривают целесообразность применения методики трансабдоминального циркуляжа (ТАС) матки. Данная методика осуществляется по следующей схеме: первым этапом проводится мобилизация мочевого пузыря в области пузырно-маточного пространства, на втором этапе проводится туннелирование в области внутреннего зева матки, обходя маточные сосуды и мочеточники с обеих сторон. В сформированные туннели, несколько выше уровня крестцово-маточных связок, устанавливается синтетический протез, в данном случае, как правило, предпочтение отдается мерсиленовой ленте и далее выполняется фиксация ленты по передней и задней поверхности матки. Далее, при необходимости проводится перитонизация пузырно-маточной складки. Кроме того, известна еще одна методика наложения циркуляжа – трансвагинальным доступом. Этот доступ имеет меньшую травматичность, но при анализе результатов показал худшую эффективность [113,163]. Особенностью ее является то, что циркуляж накладывается на уровне крестцово-маточных и кардинальных связок. Учитывая эти особенности, возникает необходимость индивидуального подхода для выбора хирургического доступа при установке циркуляжа. Определяющим фактором выбора методики является оценка частоты осложнений. Анализ описания данной проблемы в литературных источниках показал, что трансабдоминальный доступ чаще всего

является методом выбора у пациенток на более поздних сроках гестации (36 недель и 31 недели соответственно). Результаты репродуктивных исходов когортного исследования G. Davis [93] показали, что при установке циркуляжа трансвагинальным доступом, в 29 % случаях заканчивались перинатальными проблемами, как правило, за счет преждевременного разрыва околоплодного пузыря.

Таким образом, проанализировав целый ряд литературных источников по этой проблеме, становится очевидным, что эффективность трансабдоминального циркуляжа выше в сравнении с трансвагинальным практически в два раза (6 % и 12,5 %), по всей видимости за счет более высокого расположения ленты [5, 114]. Проведение трансабдоминального циркуляжа возможно, как лапаротомным, так и лапароскопическим доступами, эффективность установки синтетической ленты не зависит от доступа, но следует обратить внимание на значительно меньшую травматичность при выборе лапароскопического доступа [59, 118, 124].

Необходимо отметить еще один аспект, который важно учитывать при выборе доступа при проведении циркуляжа. По данным литературы при проведении циркуляжа трансабдоминальным доступом значительно больше фиксируется периоперационных осложнений, таких как ранение смежных органов (кишечник, мочевой пузырь, мочеточники), а также крупных сосудов [119, 177]. Кроме того, описаны единичные случаи формирования пузырно-маточных свищей после установки синтетической ленты. Так, в исследовании Dargen было предложено использование нейлоновой ленты для укрепления маточно-влагалищного анастомоза сразу после его наложения для снижения улучшения перинатальных исходов и профилактики инфицирования полости матки [91, 120, 200]. Если сравнивать два этих способа, то по данным исследования S. Ishioka, наложение циркуляжа с помощью мерсиленовой ленты значительно эффективнее в сравнении с монофиламентной нитью с учетом высокого риска ее прорезывания и инфицирования [125].

В 2025 г вышла статья Smits A. с соавт, в которой были представлены

результаты экспертного опроса хирургов-онкогинекологов о целесообразности наложения циркуляжа при радикальной трахелэктомии. Из опрошенных центров ответили 21 (36,2 %) гинеколог-онколог. Для опухолей менее 2 см 86 % центров предпочли радикальную трахелэктомию, в основном влагиальным доступом, в то время как 3 эксперта (13,6 %) высказались за простую трахелэктомию. Для опухолей более 2 см 47,6 % экспертов использовали неоадьювантную химиотерапию перед трахелэктомией. Остальные предпочитали проводить трансабдоминальную радикальную трахелэктомию [126, 131]. Необходимо отметить наметившуюся тенденцию: с течением времени произошел сдвиг в сторону менее радикальных операций для опухолей менее 2 см и возросло использование неоадьювантной химиотерапии для более крупных опухолей. Некоторые центры отказались от минимально инвазивного хирургического подхода. Почти все эксперты (90,5 %) накладывали циркуляж сразу после трахелэктомии, при этом, размещение постоянного серкляжа вокруг оставшейся шейки матки после трахелэктомии не зависело от подхода с целью укрепления шейки матки в случае будущей беременности и минимизации риска выкидыша или преждевременных родов [127]. Экспертами было сделано заключение о том, что на сегодняшний день, недостаточно доказательств того, что размещение серкляжа предотвращает преждевременного разрыва плодных оболочек, а также достаточно высокую вероятность инфицирования и цервикальной недостаточности после радикальной трахелэктомии. Однако, поскольку размещение циркуляжа может привести к стенозу и эрозии шейки матки, некоторые центры отказались от рутинного применения циркуляжа после трахелэктомии [128,197]. Примечательно, что с течением времени наблюдается тенденция к менее радикальным хирургическим подходам, на что влияют развивающиеся представления о балансе между онкологической безопасностью и сохранением фертильности. Эти результаты подчеркивают острую необходимость в более стандартизированных руководствах, которые должны подкрепляться данными перспективных и рандомизированных исследований для определения оптимальных стратегий лечения. Хотя инициирование

рандомизированных испытаний представляет собой существенные проблемы, включая трудности с набором пациентов и изменчивость показателей результатов, таких как рецидив заболевания и предпочтения хирургов, разработка консенсусных руководств, по-видимому, является наиболее практичным подходом к улучшению и стандартизации лечения. Эти руководства должны быть направлены на совершенствование практик фертильно-сберегающих методик на основе появляющихся доказательств и экспертного консенсуса.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что целесообразность изучения репродуктивных исходов после радикальной трахелэктомии достаточно высокая, обусловлена она тем, что в настоящее время отсутствует единые рекомендации и алгоритмы ведения и наблюдения за данной категорией больных. Обозначенная проблема невынашивания беременности у больных после радикальной трахелэктомии в связи с высокой частотой послеоперационной некомпетентности запирающего аппарата матки после формирования маточно-влагалищного анастомоза далека от решения, в нашей стране не существует стандартизированных рекомендаций по проведению циркуляжа матки (показания, сроки, особенности наблюдения, длительность стояния и т.д.). В настоящее время не разработаны рекомендации по прегравидарной подготовке, сроков послеоперационной реабилитации и других мероприятий, которые будут способствовать улучшению репродуктивных результатов и качества жизни молодых женщин после органосохраняющего хирургического лечения при раке шейки матки.

Поэтому, на наш взгляд, достаточно актуальным является проведение исследования по внедрению новой методики формирования запирающего аппарата матки, что позволит существенно улучшить репродуктивные результаты у данной категории больных.

1.4.2 Профилактика стеноза внутреннего зева после радикальной трахелэктомии

Стеноз шейки матки является распространенной и неприятной клинической проблемой, которая может развиваться после радикальной трахелэктомии при раке шейки матки или конизации при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Механизм формирования стеноза обусловлен чрезмерной реакцией при заживлении зоны анастомоза и спайками внутреннего зева [135, 169, 173]. По данным литературы частота стеноза шейки матки после радикальной трахелэктомии или конизации шейки матки варьирует от 0 % до 73,3 % при среднем показателе 10,5 %. Такая большая разница может быть вызвана различными определениями стеноза шейки матки, различными хирургическими подходами, различными видами циркуляжа, а также использованием различных антистенозных инструментов (катетер Фолея, ВМС и т.д.) [56, 134, 170].

Хотя степень тяжести стеноза варьируется от пациента к пациенту, у женщин после радикальной трахелэктомии стеноз шейки матки может вызывать такие симптомы, как аменорея, дисменорея и гематометра, которые ставят под угрозу качество жизни и репродуктивные функции, поскольку они серьезно затрудняют перенос эмбрионов или внутриматочное оплодотворение [178, 191]. Более того, он может затруднять гинекологические обследования, такие как цитология шейки матки, кольпоскопическое исследование, биопсия эндометрия и гистероскопия. При развитии стеноза шейки матки требуется расширение устья шейки матки; в некоторых случаях его необходимо выполнять несколько раз для достижения оптимального результата [61, 168].

Согласно исследованию Li X et al., 2016 г., чаще всего стеноз возникает после трансабдоминального доступа при проведении радикальной трахелэктомии и составляет 17 %, при лапароскопическом доступе 14 %, а при вагинальном - 11% ($P = NS$). Хотя достоверной статистической разницы

получено не было, считается, что хирургические методы могут оказывать влияние на частоту цервикального стеноза [147,188].

Кроме того, доказано влияние циркуляжа на формирование стеноза внутреннего зева, так как он может усиливать эрозию, вызывать инфицирование и как следствие - стеноз неоцервикса. Техника, используемая для наложения циркуляжа, особенно если стежок накладывается слишком глубоко в цервикальную строму, может так же увеличить частоту возникновения цервикального стеноза [148,159].

Затрагивая такую тему, как фертильность и репродуктивные намерения женщин после радикальной трахелэктомии, необходимо акцентировать внимание на проблеме стеноза внутреннего зева в послеоперационном периоде, которое возникает как самостоятельно в случае формирования неоцервикса, так и опосредованно при применении устройств и методов, профилактирующих недостаточность маточно-влагалищного анастомоза [150, 192]. Данное осложнение так или иначе встречается у определенного количества больных, оперированных при помощи каждого из указанных выше методов, и напрямую влияет на фертильность женщин после РТ. Кроме того существует ряд исследований, убедительно доказывающих высокий риск развития генитального эндометриоза, диспареунии, гематометры у пациенток со стенозом внутреннего зева [9, 152, 165].

Решающее значение для прогноза развития стеноза внутреннего зева после РТ имеет факт наложения циркуляжа на неоцервикс с целью профилактики недостаточности маточно-влагалищного анастомоза. Безусловно, циркуляж неоцервикса предрасполагает к возникновению стеноза вследствие нескольких причин, а именно: воспалительная реакция, механическое сдавление тканей и их плотное прилегание, перифокальный отек. Вкупе все эти факторы способствуют стенозированию и даже атрезии. Именно поэтому многие исследователи и клиницисты не могут достигнуть консенсуса, когда же необходимо укреплять маточно-влагалищный анастомоз с целью профилактики его недостаточности. Одна сторона данного вопроса считает необходимым

производить циркуляж сразу во время оперативного вмешательства по поводу инвазивного РШМ, другая приводит убедительные доводы о более позднем проведении данной процедуры [6, 196].

Своевременная профилактика развития стеноза шейки матки, очевидно, является наиболее эффективным подходом. Предпринимающиеся попытки предотвратить стеноз с использованием различных типов антистенозных устройств, но стандартной методики профилактики еще не разработано. Идеальное устройство должно удовлетворять следующим требованиям: устойчиво расширять резецированный цервикальный канал, обеспечивать отток менструальной крови и находиться в матке в течение длительного времени [158, 166, 179].

Анализируя имеющиеся в настоящее время средства для профилактики стеноза, можно отметить следующие особенности: применение катетера Фолея является субъективно более комфортным для пациенток, но по результатам выявлены ряд недостатков: отмечается выше риск выпадения из неоцервикса икратно повышается риск возникновения восходящей инфекции. Использование устройства по типу маточной спирали выявило более надежную профилактику стеноза, но достаточно часто происходила экспульсия и дистопия устройства. Установка Smit sleeve дала достаточно хорошие результаты, но имеется существенный недостаток – высокая стоимость по сравнению с другими средствами [62, 167].

Необходимо отметить, что в литературных источниках мы не встретили информацию об устройствах, имеющего армирующую структуру для формирования запирающего аппарата матки и соответственно профилактики стеноза внутреннего зева. В этом плане, разработанная нами методика использования металлотрикотажного импланта из никелида титана, имеет значительные преимущества перед существующими аналогами (патент РФ № 2017119671 от 05.06.2017).

1.5 Современные методы оценки состояния регионарных лимфатических узлов при раке шейки матки

Одним из основных диагностических и прогностических факторов при раке шейки матки является состояние лимфатических узлов [11,16,182]. Необходимо отметить, что метастатическое поражение лимфатических узлов существенно ухудшают показатели общей и безрецидивной выживаемости (на 18-27 %). Так по данным ряда авторов, наличие метастазов в 1-3 лимфатических узлах при одностороннем поражении может быть причиной прогрессирования опухолевого процесса в 25-55 % случаев, если же выявлено более четырех пораженных лимфатических узлов, то вероятность прогрессирования увеличивается до 72 % [15,186,190].

Кроме того, существенным моментом является факт одностороннего и двухстороннего поражения лимфатических узлов. В исследовании Ionescu S, 2016г, было показано, что при двухстороннем поражении регионарных лимфатических узлов риск возникновения регионарного прогрессирования увеличивается в два раза [124].

По данным ряда исследователей, при раке шейки матки IB стадии процент выявления метастатического поражения лимфоузлов составляет от 5 до 29, при второй стадии увеличивается до 37 % случаев, при III–IV стадии – достигает 65 %. При этом, важным фактором является то, что группа поясничных лимфатических узлов при микроинвазивном и инвазивном раке шейки матки поражаются не более чем в 1,8 % случаев [183].

Таким образом, процессы метастазирования могут проходить как по одному, так и по двум путям одновременно, при этом метастазирование может быть односторонним и двусторонним.

Для оценки состояния лимфатических узлов применяются различные методы исследования на этапах предоперационной подготовки больной.

Для диагностики возможно использование ультразвукового метода исследования, который позволяет оценить локализацию, размеры, форму,

структуру и расположение измененных лимфатических узлов. По данным различных авторов показатели специфичности и чувствительности данного метода достигают более 90 % [23, 65]. Одним из существенных недостатков ультразвукового метода исследования является сложность оценки глубоких лимфатических узлов и оператор-зависимая технология.

Значительно большей информативностью обладают магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография, в настоящее время они являются основными методами исследования состояния лимфатических узлов при данной локализации [12, 122, 198]. Эти методы позволяют оценивать форму, границы, размер, структуру, плотность, а также точную локализацию лимфатических узлов. Основным диагностическим критерием является размеры лимфатического узла, принято считать, что при метастатическом поражении лимфатический узел должен быть более 10 мм [79, 199]. Основными признаками злокачественного поражения лимфатических узлов являются: более округлая форма, изменение соотношения между короткой и длинной осями до 1 см, нечеткие, неровные контуры, наличие так называемого «водянистого ободка» за счет наличия кистозных полостей или участков некроза, наличие кальцификатов, отсутствие жировых ворот в лимфатических узлах [83, 88, 193]. Важной особенностью этих методов исследования является возможность контрастирования, что позволяет оценивать взаимосвязь лимфоузлов с прилежащими сосудами.

В настоящее время все большую популярность приобретает такой метод исследования, как позитронно-эмиссионная томография, несмотря на его высокую стоимость. Данное исследование проводится с использованием радиофармпрепарата 18-ФДГ, так как известно, что накопление радиометки при злокачественном поражении объясняется способностью раковых клеток метаболизировать глюкозу значительно интенсивнее. По данным литературы максимальные показатели специфичности и точности метода имеет позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (99,4 % и 99,7 % соответственно) [78, 84].

Однако, основным методом для определения состояния лимфатических узлов было и остается морфологическое исследование. Окончательное заключение по статусу лимфатического узла можно получить только при проведении гистологического исследования. В связи с чем, интраоперационное исследование сторожевых лимфатических узлов получает все большее признание и в настоящее время активно внедряется в практику врачей-онкологов [85, 187].

1.5.1 Возможности применения концепции сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении рака шейки матки

Основной задачей на этапе диагностики и подготовки пациенток к хирургическому органосохраняющему лечению рака шейки матки являются исследование морфологических характеристик опухоли, состояние парацервикальной и параметральной клетчатки малого таза, а также отсутствие метастатических очагов за пределами малого таза [121]. В связи с чем, при радикальной трахелэктомии обязательно проводится интраоперационное исследование края резекции шейки матки и изучение состояния регионарного лимфатического коллектора. Разрешающая способность современных методов диагностики не всегда позволяет выявлять микрометастазы на предоперационном этапе [73, 116, 123]. Для этой цели считается целесообразно применение методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов непосредственно в ходе операции. Подобный подход позволяет проводить уточнение стадии заболевания, индивидуализировать подходы к органосохраняющему лечению, в том числе и для оптимизации объема лимфодиссекции с целью уменьшения периоперационной травматизации.

В исследовании Mathevet P, 2021 г., было показано, что при раке шейки матки I стадии идентификация сторожевых лимфатических узлов имеет важные преимущества: более точное определение микрометастазов, в том числе и низкий процент ложноотрицательных результатов, что позволяет

индивидуализировать подходы к объемам лечения, в том числе и уменьшению объема лимфодиссекции. Это обстоятельство способствует значительному снижению осложнений, таких как кровотечение, повреждение мочеточников и нервов, формирование лимфокист и лимфоцеле [98, 155].

1.5.2 Использование радиофармпрепарата Технеция-99м для выявления сторожевых лимфатических узлов при радикальной трахелэктомии

В настоящее время, в условиях, когда применение концепции сторожевых лимфатических узлов, становится все более и более востребованным, основным фактором при выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Особенностью современных радиофармпрепаратов является их достаточно высокая стоимость в силу сложности синтеза различных органических субстанций [15,20].

В настоящее время одним из зарегистрированных в Российской Федерации радиофармпрепаратов является Технеция-99м, который был разработан на базе Томского политехнического университета [24,35]. Он имеет невысокую токсичность, доступность, отличные свойства относительно адсорбции и небольшую стоимость. Одной из особенностей является то, что наночастицы препарата Технеция-99м теряют свое органическое покрытие в момент продвижения по ходу лимфатических сосудов, фиксируются непосредственно в сторожевом лимфатическом узле без перераспределения препарата [55].

В настоящее время доказано, что применение радиофармпрепарата Технеция-99м рекомендовано во временном интервале от 20 минут до 24 часов после его введения в подслизистое пространство шейки матки (Рисунок 1).

Известные литературные источники свидетельствуют о достаточно хорошей эффективности и допустимой радиоактивности данного препарата.



Рисунок 1 – Графическое изображение аккумуляции радиофармпрепарата Технеция-99м после введения

Методика дооперационного и интраоперационного определения, а также получения сторожевого лимфатического узла хорошо отработана и представлена в различных литературных источниках [24,30].

1.6 Оценка качества жизни больных в онкологии

По определению, качество жизни является субъективной оценкой состояния человека, которая может меняться с течением времени. Как правило, оценка качества жизни больных, подразумевает состояние благополучия человека в данный момент времени.

Основным инструментом психометрии является анализ полученных факторов с возможностью перевода их в количественные показатели. Для этого созданы и достаточно широко используются в настоящее время анкеты-опросники, включающие в себя набор параметров, которые максимально исключают возможность случайных ошибок и способствуют учету возможных их изменений с течением времени.

Что касается использования опросника EORTC QLQ-C30, известно, что на сегодняшний день, существует три, последовательно улучшенные его версии

[184]. Кроме того, имеется версия этого опросника на русском языке и в настоящее время разрешена и применяется при проведении научных исследований в Российской Федерации. Данный опросник разработан для оценки состояния больных раком различных локализаций, с помощью 30 основных вопросов проводится оценка параметров функционального состояния больного: физического, ролевого, когнитивного, социального и эмоционального. Результатом исследования является общее количество полученных баллов, при этом, чем больше баллов, тем хуже качество жизни пациента [81].

Не менее информативным и качественным инструментом является опросник Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), который был разработан учеными США [71]. Этот опросник содержит чуть меньшее количество вопросов (27) и оценивает физическое, функциональное, социальное и эмоциональное состояние онкологического больного. По результатам FACT-G опросника определяется состояние пациента в обратной зависимости: чем больше полученных баллов, тем лучше качество жизни.

Кроме того, изучая благополучие пациенток в области онкогинекологии, безусловно, важным направлением является оценка сексуального состояния больных на этапах лечения и наблюдения за данной категорией женщин [52, 55, 129]. По результатам этого опросника проводится интерпретация полученных результатов (чем больше баллов, тем ниже состояние благополучия) и выдается соответствующее заключение.

1.6.1 Качество жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии

При диагностике рака шейки матки, необходимо четко осознавать, что выбор тактики лечения у данной категории больных, имеет серьезные физические, психологические и социальные последствия. Пациентке необходимо предоставлять достаточно информации, чтобы она могла

осознанно подготовиться к возможным краткосрочным и долгосрочным эффектам от лечения. А у пациенток репродуктивного возраста дополнительной проблемой является влияние онкологического диагноза и особенностей лечения на репродуктивный потенциал и будущую фертильность.

Наличие злокачественного заболевания у женщины, безусловно, приводит к достаточно серьезному снижению качества жизни, а потеря репродуктивной функции дополнительно усугубляет эмоциональное состояние пациенток, вызывая целый комплекс сложных отрицательных чувств [60, 98, 172]. Внедрение в клиническую практику органосохраняющего хирургического лечения является необходимым и определяющим для дальнейшего наблюдения и определения тактики ведения и определения показаний для реабилитационных мероприятий у данной категории больных.

Изучение качества жизни может явиться основным критерием сравнительной оценки эффективности лечения в группах больных раком шейки матки репродуктивного возраста, получившим хирургическое лечение в объеме органосохраняющего (радикальная трахелэктомия) и функционально-щадящего (операция Вертгейма с транспозицией яичников). В связи с чем учет данных, полученных при изучении качества жизни позволит сделать правильный выбор в отношении тактики ведения больных РШМ молодого возраста.

В настоящее время известно лишь небольшое количество исследований, которые освещают проблему изучения качества жизни пациенток после радикальной трахелэктомии. Помимо того, что подобные исследования единичные, в них как правило, включено небольшое количество больных.

Так, в исследовании Carter et al., 2010 представлены результаты оценки качества жизни 33 пациенток раком шейки матки первой стадии после проведения радикальной абдоминальной трахелэктомии и 19 пациенток после операции Вертгейма. Больным проводилось тестирование до операции, а также через 6 и 18 месяцев после окончания лечения. Качество жизни оценивали по опроснику Functional Assessment of Cancer Therapy-General - Сх специфичного для рака шейки матки. В результате проведенного исследования были

получены достоверные различия по критериям оценки сексуальной функции, что можно объяснить, прежде всего, сохраненной репродуктивной функцией и как следствие, возможностью иметь детей. Оценка качества жизни через 18 месяцев показала, что показатели наличия стресса, настроения, эмоциональное состояние практически не отличались от объема и метода хирургического вмешательства, что говорит о достаточно хороших адаптивных процессах у данной категории больных. Анализ состояния сексуальной функции по шкале сексуального функционирования (FSFI) установил, что данный показатель был достаточно низким в обеих группах и не зависел от объема хирургического вмешательства. Тогда как, до операции это показатель был сопоставим с таковым у здоровых людей [67, 68]. Кроме того, оценка уровня депрессии также показала высокий уровень депрессии в обеих группах (радикальная трахелэктомия = 17,48; операция Вертгейма = 20,3), что подтверждает наличие перманентного клинического дистресса у пациенток обеих групп.

В исследовании Ekdahl L., 2021 г. были проанализированы данные 49 пациенток после роботической радикальной трахелэктомии. Лимфедема была зарегистрирована у 45 %, при этом 9 % сообщили о тяжелых симптомах, существенно ухудшающих качество жизни. Согласно данному исследованию ни у одной пациентки не было зафиксировано никаких интраоперационных и послеоперационных осложнений $\geq$ III степени по Clavien Dindo. Кроме того, по результатам этого исследования был выявлен достаточно высокий показатель репродуктивной эффективности 79 % [103].

В исследовании Malmsten C., 2019 г. был проведен анализ репродуктивной функции и качества жизни у 28 пациенток, которым была выполнена радикальная трахелэктомия влагалищным и трансабдоминальным доступами с 2000 по 2014 год. Пациенткам проводили анкетирование по почте, средний срок наблюдения составил 95 месяцев. По результатам проведенного исследования получены хорошие результаты по показателю репродуктивной эффективности: 24 беременности, из них 17 закончились успешным рождением детей [54].

Достаточно интересные результаты были получены в исследовании Froding L.P. et al., 2015 г., в него вошли 20 пациенток после радикальной трахелэктомии влагалищным доступом и 30 пациенток после радикальной гистерэктомии. Установлено, что у 50 % пациенток после радикальной трахелэктомии и у 41 % после гистерэктомии имелись урологические расстройства, чуть реже была выявлена лимфедема (39 % и 41 % соответственно). Оценка качества жизни в этом исследовании проводилась согласно опроснику EORTC QLQC30, было выявлено, что группа больных после радикальной гистерэктомии имела очень низкие показатели по психологическому, ролевому, эмоциональному и когнитивному функционированию. В группе больных после радикальной трахелэктомии эти показатели были значительно лучше, а по мере возрастания длительности наблюдения эта разница увеличивалась практически вдвое. По всей видимости дальнейшая оценка качества жизни показала бы достоверные различия между этими группами, так как сохранение репродуктивной функции объективно улучшает психологическое состояние больных в связи с наличием возможности иметь детей [112, 175].

Интересны результаты исследования 32 пациенток, группы американских ученых из Университета Техаса (Fleming et al., 2016), которым проводилось хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии. Оценка качества жизни была проведена по опроснику FACT-Cx 4-хкратно: перед операцией, через 6 недель, а также через 6 и 12 месяцев. Оценка полученных в результате анкетирования данных показала, что физическое, функциональное, социальное и сексуальное благополучие ухудшалось после проведения операции, но уже через 6 месяцев эти показатели восстанавливались практически полностью. При этом уровень эмоционального благополучия восстанавливался до исходного в среднем только через 48 месяцев [110].

Таким образом, анализируя изученные источники литературы можно отметить, что назрела необходимость детального изучения качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии. Проведенное нами исследование

представляет интерес с позиции оценки эффективности и качества жизни после радикальной трахелэктомии с использованием запатентованных технологий, которые, на наш взгляд, могут повлиять как на эффективность лечения в плане улучшения репродуктивных результатов и качества жизни больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В исследование включено 120 пациенток, страдающих раком шейки матки, в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст $32,1 \pm 5,2$), которые проходили лечение на базе ФГБУ НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск), ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» и НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск) с 2016 по 2025 гг.

Исследование носит интервенционный, продольный, когортный, ретроспективно-проспективный характер.

Всем больным на догоспитальном этапе проводилось комплексное обследование, в стационар пациентки поступали с верифицированным диагнозом рак шейки матки, гистологическое заключение получали по результатам биопсии шейки матки и отдельного диагностического выскабливания. В исследование были включены больные со стадией $T_{1a2}N_xM_0$ – $T_{1b}N_xM_0$ различной степени дифференцировки.

С учетом того, что по современным рекомендациям NCCN и RUSSCO выбор тактики и объема лечения при раке шейки матки I стадии зависит от репродуктивных намерений больной, пациенткам было проведено лечение в объеме радикальной трахелэктомии ($n = 80$) и радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников ($n = 40$).

Согласно цели и задачам исследования нами были сформулированы критерии включения в исследование и исключения из исследования.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Наличие рака шейки матки 1A2- 1B2 стадии;
2. Репродуктивный возраст;

3. Гистологический тип опухоли – плоскоклеточная карцинома;
4. Отсутствие выраженной сопутствующей патологии, являющейся противопоказанием для проведения хирургического лечения; инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний, а также другой патологии, которая может помешать проведению лечебных и диагностических мероприятий, предусмотренных протоколом исследования;
5. Отсутствие метастатических и синхронных злокачественных новообразований иных локализаций;
6. Подписанное информированное согласие пациентки на участие в данном исследовании.

Критерии исключения пациенток из исследования:

1. Верифицированный рак шейки матки стадия IB3–IV стадии;
2. Наличие в анамнезе предоперационной лучевой терапии или курсов неoadъювантной химиотерапии по поводу рака шейки матки;
3. Наличие в анамнезе первичного бесплодия, а также выраженной сопутствующей патологии, которая может препятствовать наступлению и неосложненному течению беременности и родов;
4. Общее тяжёлое состояние пациента – ECOG>2;
5. Отсутствие информированного согласия на участие в данном исследовании.

Согласно поставленной цели и сформулированным задачам, было проведено разделение пациенток на три группы, дизайн исследования представлен на рисунке 2:

Первая группа исследования (n = 40) – больные раком шейки матки, которым было проведено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии с использованием высокотехнологичных подходов, которые были разработаны в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (определение сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата и методики укрепления маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата матки путем наложения металлотрикотажного импланта с памятью формы из

никелида титана [36,37]. Средний возраст, вошедших в эту группу больных составил $32,1 \pm 5,2$ (от 23 до 43 лет). В данной группе хирургическое лечение проводилось в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для сравнительной оценки особенностей течения послеоперационного периода, изучения эффективности лечения (онкологической и репродуктивной), а также оценки качества жизни после радикальной трахелэктомии была сформирована вторая группа больных (контрольная №1) ($n = 40$), которым проводилось лечение без использования разработанных медицинских технологий. Средний возраст в этой группе был $31,2 \pm 6,9$ года, возрастной интервал варьировал от 25 до 44 лет. В этой группе пациентки получали лечение на базе отделения онкологии хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина и онкологического отделения №4 ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический диспансер».

Третью группу (контрольная №2) составили 40 пациенток, страдающих раком шейки матки, которые получили хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников. Средний возраст во второй контрольной группе составил $35,7 \pm 5,8$ года, при этом возрастной интервал варьировал от 28 до 44 лет. Пациентки второй контрольной группы получали лечение на базе отделения онкологии хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина и онкологического отделения №4 ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический диспансер».

Анализ распределения пациенток по возрасту показал, что во всех трех группах преобладали больные в возрастном диапазоне от 30 - 40 лет, что составили 62,5, 70 и 70 % соответственно. Пациентки более молодого возраста составили 10 (25 %), 6 (15 %) и 4 (10 %) соответственно.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

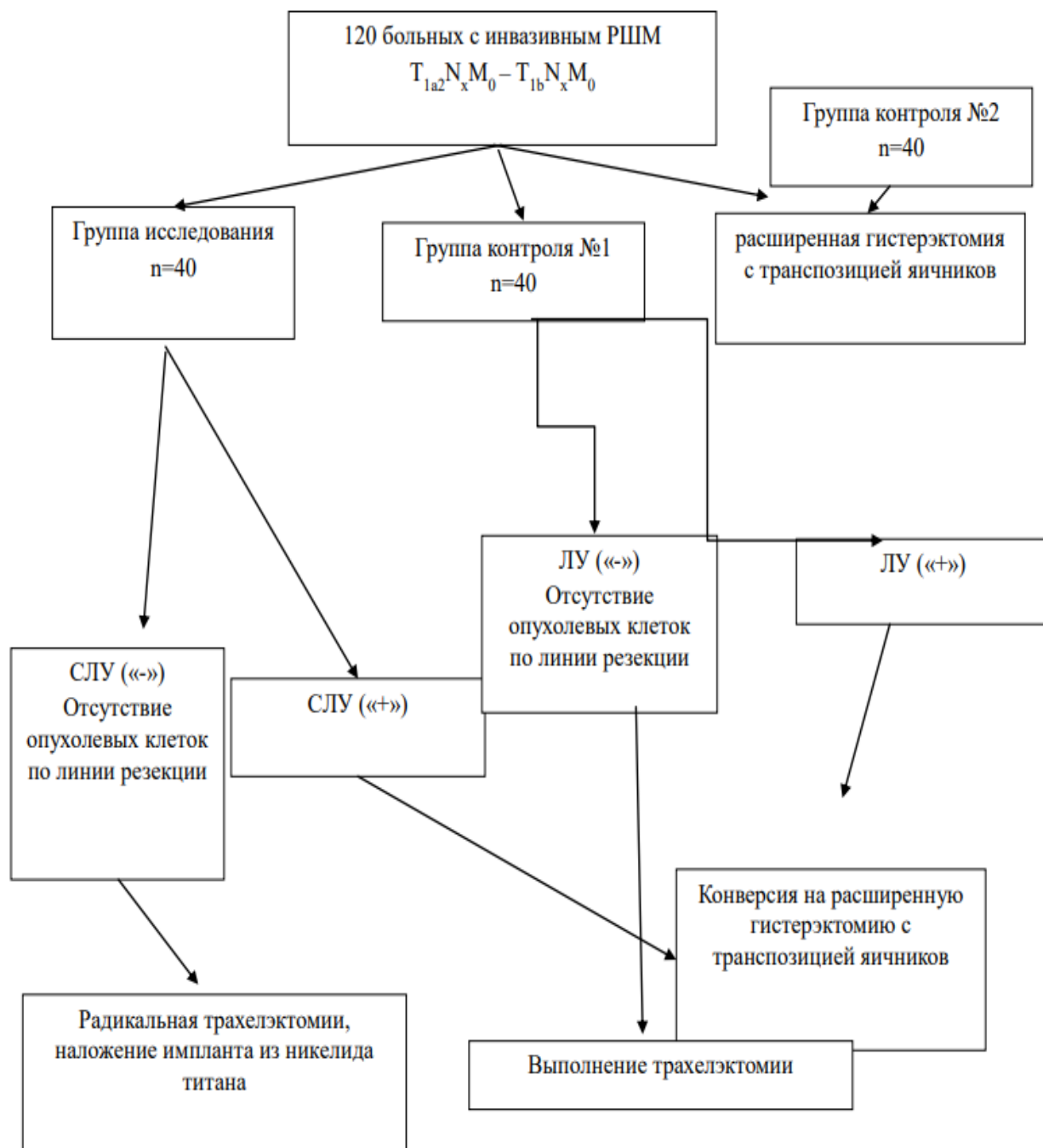


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Больные более старшего возраста 41-44 года составили 5 (12,5 %), 6 (15%) и 8 (20 %) соответственно. В целом отмечено, что значимых различий в сравниваемых группах при анализе распределения пациенток по возрасту не определено.

Таблица 1 – Распределение больных раком шейки матки в зависимости возраста

Возраст	Группа РТ с применением технологий	Группа РТ без применения технологий	Группа РГ с транспозицией яичников
21-29 лет	10 (25 %)	6 (15 %)	4 (10 %)
30 – 39 лет	25 (62,5 %)	28 (70 %)	28 (70 %)
40-44 года	5 (12,5 %)	6 (15 %)	8 (20 %)
Всего	40	40	40

Этапы диагностики, непосредственно хирургического лечения и динамического наблюдения пациентки группы исследования проходили на базе отделения онкогинекологии, определение сторожевых лимфатических узлов проводилось на базе отделения радионуклидных методов исследования НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Группы контроля составили больные раком шейки матки, которые получали лечение и находились под наблюдением на базе института онкологии и нейрохирургии ФГБУ НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина, а также на базе ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический диспансер» в тесном сотрудничестве с отделениями патоморфологии и лучевой диагностики НОКОД.

2.2 Методы обследования больных

На этапе предоперационной подготовки всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее в себя: сбор анамнеза, комплекс диагностических мероприятий – УЗИ, МСКТ с внутривенным контрастированием органов малого таза, печени, почек, состояния лимфатических узлов проводилось с целью уточнения местного распространения процесса, оценки состояния смежных органов, лимфоузлов, печени (наличие или отсутствие метастазов), почек (наличие или отсутствия

гидронефроза, блока); СКТ органов грудной клетки с целью подтверждения или исключения метастатического поражения легких, цистоскопия и фиброколоноскопия с целью оценки состояния близлежащих органов, фиброгастроскопия для оценки состояния желудка и ДПК.

2.2.1 Анамнестические, клинические и диагностические особенности исследуемых групп

Сбор анамнестических данных проводился согласно разработанной комплексной анкете обследования: проводился сбор и анализ жалоб, а также информация об особенностях менструального цикла и гинекологического паритета пациенток (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты изучения анамнеза у больных в исследуемых группах

Параметры	Группа РТ с применением технологий	Группа РТ без применения технологий	Группа РГ с транспозицией яичников
Возраст менархе	$13 \pm 3,2$	$14 \pm 4,1$	$13 \pm 7,3$
Продолжительность менструального цикла	$27 \pm 5,6$	$28 \pm 4,3$	$26 \pm 6,8$
Длительность менструаций	$4 \pm 1,2$	$5 \pm 1,8$	$4 \pm 1,9$
Наличие нарушений менструального цикла	12 %	14 %	15 %
Гинекологический паритет: Роды - Аборты - Выкидыши - Замершая беременность –	$1 \pm 0,2$ $1 \pm 0,3$ $1 \pm 0,1$ 0	$1 \pm 0,3$ $1 \pm 0,4$ $1 \pm 0,1$ $1 \pm 0,2$	$2 \pm 0,7$ $2 \pm 0,5$ $1 \pm 0,3$ $1 \pm 0,1$
Промискуитет	$2 \pm 0,7$	$4 \pm 1,1$	$3 \pm 0,9$
ЗППП в анамнезе	$3 \pm 1,1$	$3 \pm 0,9$	$3 \pm 0,8$

<i>Продолжение таблицы 2</i>			
Параметры	Группа РТ с применением технологий	Группа РТ без применения технологий	Группа РГ с транспозицией яичников
Наличие бесплодия в анамнезе:			
Первичное-	0	$1 \pm 0,09$	0
Вторичное-	$1 \pm 0,3$	$1 \pm 0,1$	$3 \pm 0,7$
Прием КОК в анамнезе	$7 \pm 2,1$	$9 \pm 1,9$	$11 \pm 3,1$
Наличие вредных привычек:			
Курение-	$5 \pm 1,4$	$7 \pm 1,9$	$5 \pm 0,9$
Алкоголь-	$3 \pm 0,9$	$2 \pm 0,6$	$5 \pm 1,1$

Анализ изученных анамнестических данных показал, что в каждой из групп имелись больные, у которых в анамнезе были выявлены нарушения овариально-менструального цикла, которые корригировались, как правило, приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По параметрам гинекологического паритета, промискуитета, наличие ЗППП и вредных привычек группы исследования и контроля достоверных отличий не имели.

Общеклиническое обследование включало в себя определение конституциональных особенностей, характер и выраженность сопутствующей патологии. У всех пациенток тщательно изучался наследственный анамнез, наличие онкологических заболеваний у родственников, гинекологической патологии у родственников по женской линии у обследуемых.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализы крови с оценкой уровня базовых электролитов, коагулограмма. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы с обязательным выполнением, помимо рутинного ЭКГ-исследования, УЗИ камер сердца, сосудов нижних конечностей, шеи с последующей консультацией терапевта и кардиолога, некоторым пациенткам дополнительно проводилось холтеровское мониторирование по показаниям. Консультация смежных врачей-специалистов терапевтических специальностей (эндокринолога, невропатолога и т.д.) по показаниям, в

зависимости от анамнеза жизни и наличия сопутствующей патологии. Кроме того, учитывая репродуктивный возраст больных, проводилась консультация врача-репродуктолога. Всем пациенткам перед хирургическим вмешательством проводили фиброгастроскопию, фиброколоноскопию, при необходимости с забором биопсийного материала с целью исключения клинически не манифестирующих острых воспалительных и/или синхронных полинеопластических процессов. Для исключения патологии легких проводили обзорную рентгенографию органов грудной клетки с последующей СКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением по показаниям, в первую очередь, при наличии очаговых теней в паренхиме легких. Для исключения метастатического поражения выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов. В плановом порядке всем больным проводилась цистоскопия и консультация уролога по показаниям.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза проводилось на аппарате экспертного класса (Mindray DC-80; Philips Affiniti 70), которые отличаются передовыми алгоритмами обработки сигнала, многозонной фокусировкой и широким спектром датчиков. Этот высокотехнологичный сканер обеспечивает высокую эффективность диагностики у пациентов с повышенным индексом массы тела благодаря использованию современной монокристалльной технологии в датчиках.

Больным, вошедшим в исследование, проводилась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости на компьютерном томографе (Toshiba brilliance 64, производство Нидерланды). С целью получения максимально информативной визуализации магистральных сосудов подвздошно-тазовой области, а также скелетальных параметров злокачественного процесса, во всех случаях, проводилось компьютерно-томографическое исследование в нативе в сочетании с болюсным контрастированием для усиления изображения, при этом вводили 100 мл рентгеноконтрастный препарат со скоростью 2-3 мл в секунду, что позволяло

получать дополнительную информацию по последовательным фазам контрастирования сосудистого русла, непосредственно опухоли и близлежащих органов и включало несколько фаз: артериальную, портальную, венозную и отсроченную.

МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием проводилось на аппарате MagnetomEssenza (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5Т.

Гинекологический статус обследуемых женщин оценивался путем осмотра в зеркалах и бимануального осмотра больных оперирующим хирургом по общепринятой методике. При осмотре особое внимание уделялось оценке размеров и структуры шейки матки, наличие и характер патологических очагов на слизистой влагалища и шейки матки выраженность сводов влагалища.

Дополнительно всем пациенткам проводилось кольпоскопическое исследование и забор материала для бактериоскопического и ПЦР-исследования. Первым этапом проводилась простая (обзорная) кольпоскопия: осмотр шейки матки без удаления слизи и обработки растворами по часовой стрелке или по квадрантам. Далее оценивался цвет, размер, форма шейки, наружный зев, характер выделений, наличие экзофитных и других образований (кисты, кератоз, рубцовая деформация и т.д.). Далее осмотр продолжался с проведением расширенной кольпоскопии: проводилась проба с уксусной кислотой (оценка состояния слизистой шейки матки после обработки ее поверхности 3-5 % раствором уксусной кислоты). Следующим этапом проводилась проба Шиллера (осмотр шейки матки после обработки 2-3 % раствором Люголя), при этом изучались такие особенности, как цвет слизистой, состояние сосудистого рисунка, рельеф и уровень многослойного плоского эпителия, детально изучалась переходная зона между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием, оценивалось состояние желез, реакция сосудов на раствор Люголя и уксуса, а также тип эпителия.

Пациенткам всех трех групп на догоспитальном этапе проводилось морфологическое обследование, цитологическое исследование по Паппаниколау.

Таблица 3 – Распределение больных раком шейки матки по результатам ВПЧ – тестирования

	Группа РТ с применением технологий		Группа РТ без применения технологий		Группа РГ с транспозицией яичников	
	Абсолютное значение	Относительное значение (%)	Абсолютное значение	Относительное значение (%)	Абсолютное значение	Относительное значение (%)
ВПЧ 16	12	30	5	37,5	16	40
ВПЧ 18	7	17,5	4	10	8	20
ВПЧ 31	8	20	3	7,5	2	5
ВПЧ 33	3	7,5	3	7,5	-	0
ВПЧ 45	2	5	4	10	4	10
ВПЧ 52	4	10	5	12,5	5	12,5
ВПЧ 58	2	5	3	7,5	2	5
ВПЧ - негативный	2	5	3	7,5	3	7,5
Всего	40		40		40	

Анализ полученного распределения данных показал, что во всех трех группах чаще всего определялся ВПЧ 16 подтипа, несколько реже ВПЧ 18 и значительно реже были выявлены другие типы вируса высокого канцерогенного риска. Распределение в группах было однородным (Таблица 3).

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось определение уровня опухолевого маркера SCC, распределение представлено в таблице 4. Биоматериалом для проведения анализа на онкомаркер SCC являлась кровь, забор которой осуществлялся из вены в объеме 3-5 мл, кровь сдавали натощак, между последним принятием пищи и забором крови проходило не менее 12 часов.

Гликопротеин-белок SCC определялся способом CLIA (Caris Molecular Intelligence), основанном на молекулярной диагностике образца злокачественной опухоли. Расшифровка выполнялась диагностом лабораторного центра, в котором проводилось исследование, полученные данные отображались в специальном заключении. Единицы измерения – нг/мл, референсные значения от 0 до 1,5 нг/мл, при этом результат более 1,5 нг/мл расценивался как повышенный.

Таблица 4 – Распределение пациенток в зависимости от уровня опухолевого маркера SCC

Уровень SCC	Основная группа (n = 40)		Группа контроля №1 (n = 40)		Группа контроля №2 (n = 40)	
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
1,5- 2,5 нг/мл	12	30	13	32,5	2	30
2,5-3,5 нг/мл	17	42,5	19	47,5	8	45
3,5 и выше нг/мл	11	27,5	8	20	10	25
Всего	40		40		40	

Анализ полученного распределения данных показал, что во всех трех группах у больных было отмечено повышение уровня опухолевого маркера SCC, при этом чаще всего маркер повышался в интервале от 2,5-3,5 нг/мл, примерно одинаковое количество пациенток во всех группах имели повышение в интервалах до 2,5 и выше 3,5 нг/мл. В целом, распределение было однородным.

2.2.2 Морфологические и иммуногистохимические методы исследования

Всем больным на этапе диагностики и обследования проводилась диагностическая операция в объеме конусовидной резекции шейки матки с

раздельным диагностическим выскабливанием.

Далее проводилось плановое морфологическое исследование операционного материала после хирургического вмешательства. Анализ сравниваемых групп по гистотипу и определению степени дифференцировки первичной опухоли проводился в соответствии с «Гистологической классификацией опухолей», рекомендуемой ВОЗ [20].

Морфологическое исследование осуществлялось по парафиновым блокам с окраской гематоксилин-эозином.

Согласно критериям включения, в данное исследование были включены больные раком шейки матки, у которых была верифицирована плоскоклеточная карцинома (100 %).

Определение степени дифференцировки в исследуемых группах представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных раком шейки матки в исследуемых группах в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли

Группа больных	Гистотип первичной опухоли		
	Высокая степень дифференцировки	Умеренная степень дифференцировки	Низкая степень дифференцировки
I группа (n=40)	10 (25 %)	24 (60 %)	6 (15 %)
II группа (n=40)	8 (20 %)	26 (65 %)	6 (15 %)
III группа (n=40)	10 (25 %)	22 (55 %)	8 (20 %)
Всего (n=120)	28 (23 %)	72 (60 %)	20 (17 %)

По результатам анализа представленного распределения больных очевидно, что чаще всего была диагностирована умереннодифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки (60, 65 и 55 % соответственно). Несколько реже была выявлена высокая степень дифференцировки опухоли: 25, 20 и 25 % соответственно и реже всего была верифицирована

низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки (15, 15 и 20 % соответственно). Достоверные отличия выявлены не были.

Перед хирургическим вмешательством оценивались размеры шейки матки в сантиметрах: при помощи линейного измерения при осмотре в зеркалах, кольпоскопии, цервикогистероскопии, а также по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии органов малого таза. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных раком шейки матки в исследуемых группах в зависимости от диаметра первичной опухоли

Группа больных	Диаметр первичной опухоли		
	До 5 мм	До 2 см	Более 2 см
I группа (n=40)	15 (37,5 %)	17 (42,5 %)	8 (20 %)
II группа (n=40)	12 (30 %)	22 (55 %)	6 (15 %)
III группа (n=40)	12 (30 %)	20 (50 %)	8 (20 %)
Всего (n=120)	39 (32,5 %)	59 (49 %)	22 (18,5 %)

Результаты показали, что у 20 % пациенток была выявлена опухоль более 2 см. В группах контроля чаще всего диагностировалась опухоль до 2 см (55 и 50 %) несколько реже до 7 мм (по 30 % в каждой группе) и более 2 см (15 и 20 % соответственно).

Кроме того, при морфологическом исследовании операционного материала, проводилась оценка наличия опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных в зависимости от наличия опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах

Группа больных	Наличие опухолевых эмболов	
	да	нет
I группа (n = 40)	2 (5 %)	38 (95 %)
II группа (n = 40)	2 (5 %)	38 (95 %)
III группа (n = 40)	3 (7,5 %)	37 (92,5 %)
Всего (n = 120)	4 (5 %)	76 (95 %)

У 95 % пациенток в обеих группах, в операционном материале, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах не определялись, у 5 % больных были выявлены опухолевые эмболы, соответственно, этим больным проводился консилиум и определялся индивидуальный план адъювантной полихимиотерапии в послеоперационном периоде.

Морфологическое исследование полученного материала после хирургического вмешательства включало в себя оценку размеров опухоли, степени распространенности опухолевого процесса, глубину инвазии опухоли, состояние лимфатических узлов. Клиническая стадия рака шейки матки определялась согласно классификации опухолей FIGO (2018г.) и TNM, изложенной в восьмом издании, обновленном в 2021г.

С учетом данной классификации было проведено распределение больных по стадиям в сравниваемых группах (Таблица 8).

Стадия IA разделена на две подстадии — А и Б (глубина инвазии до 3 мм и более 3, соответственно); IB — рак с глубиной инвазии больше 5 мм: IB1 — размер опухоли в наибольшем измерении не превышает 2 см, IB2 — размер опухоли больше 2 см, но не превышает 4 см, IB3 — размер опухоли более 4 см. Особенностью стадии IA является то, что при этой стадии горизонтальное распространение не указывается.

Таблица 8 – Распределение больных раком шейки матки по стадиям

Стадия	T _{1a2} N ₀ M ₀		T _{1b1} N ₀ M ₀		T _{1b2} N ₀ M ₀	
	Количество пациентов	Степень дифференцировки опухоли	Количество пациентов	Степень дифференцировки опухоли	Количество пациентов	Степень дифференцировки опухоли
I группа (n=40)	15	ВДК – 2 УДК – 11 НДК – 2	17	ВДК – 6 УДК – 11 НДК – 0	8	ВДК – 2 УДК – 2 НДК – 4
II группа (n=40)	12	ВДК – 2 УДК – 8 НДК – 2	22	ВДК – 4 УДК – 16 НДК – 2	6	ВДК – 2 УДК – 2 НДК – 2
III группа (n=40)	11	ВДК – 3 УДК – 5 НДК – 3	23	ВДК – 2 УДК – 17 НДК – 4	6	ВДК – 2 УДК – 2 НДК – 2
Всего	38		62		20	
Примечания: 1 - ВДК – плоскоклеточный рак шейки матки высокой степени дифференцировки; 2 - УДК – плоскоклеточный рак шейки матки умеренной степени дифференцировки; 3 - НДК – плоскоклеточный рак шейки матки низкой степени дифференцировки.						

Анализ представленных данных показал, что группы больных были сформированы достаточно однородно, в исследование включены пациентки с различной степенью дифференцировки, но во всех трех группах преобладали больные с умеренной степенью дифференцировки плоскоклеточного рака. Кроме того, подавляющее количество больных имели T_{1b1}N₀M₀ стадию, несколько реже, но в одинаковых пропорциях пациентки имели T_{1a2}N₀M₀ и T_{1b2}N₀M₀ стадии.

Пациенткам, вошедшим в исследование, было проведено хирургическое лечение в следующих объемах: 1 группа - группа исследования, (n=40) – радикальная трахелэктомия с использованием высокотехнологичных методов (определение СЛУ с использованием радиофармпрепарата и наложение металлотрикотажного импланта из никелида титана); 2 группа - контроль №1, (n=40) – радикальная трахелэктомия без использования технологий; 3 группа - контроль №2, (n=40) – радикальная гистерэктомия с транспозицией яичников.

Хирургическое лечение во всех группах проводилось лапароскопическим или трансабдоминальным доступами. Необходимо отметить, что в 1 и 2

группах при проведении органосохраняющего лечения, в случае, если интраоперационно выявлялись опухолевые клетки по линии резекции или метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов, то объем хирургического вмешательства расширялся до расширенной гистерэктомии с транспозицией яичников.

2.2.3 Методика укрепления маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата матки с использованием металлотрикотажного импланта из никелида титана

В настоящее время наиболее интересными и привлекательными для применения в медицине являются металлические сплавы на основе никелида титана, которые обладают целым рядом свойств, которые необходимы для решения той или иной проблемы. Анализируя основные свойства сплавов из никелида титана, необходимо обратить особое внимание на достаточно хорошее проявление эластичных свойств, высокую стойкость к коррозии, хорошую пластичность, а также достаточно высокую прочность материала. Все эти свойства необходимы при манипуляциях в условиях хирургической раны.

Металлотрикотажный имплант с памятью формы из никелида титана, представляет собой сплав из никеля и титана. В процессе изготовления данного импланта учитываются цели, для которых он будет применяться в дальнейшем. Он может быть в форме гранул, пористого сплава, вязанным, монолитным, сетчатым с различными параметрами плетения [39]. В настоящее время активно применяются различные микродобавки, такие как серебро, кобальт, молибден, алюминий, ванадий и другие элементы. Все они способствуют улучшению функциональных качеств того или иного импланта, в зависимости от цели его установки [46].

Проанализировав основные проблемы и осложнения при проведении органосохраняющего хирургического лечения, нами было принято решение о проведении исследования по разработке и внедрению методики укрепления

маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата с помощью металлтрикотажного импланта из никелида титана.

Были проведены доклинические и клинические исследования на базе лаборатории медицинских имплантов с памятью формы Томского Государственного университета. Согласно результатам данного исследования, было принято решение о целесообразности использования металлтрикотажного импланта с памятью формы из никелида титана сразу после наложения маточно-влагалищного анастомоза на 2-3 см выше и ниже его уровня.

Таким образом, применение металлтрикотажного импланта из никелида титана является оптимальным выбором в связи с тем, что в нем сочетается высокая пластическая характеристика волокон, а также вязко-эластичная способность к деформации в фазовой структуре никелида титана при смещении петельных структур на участке квазипластической деформации. Эти свойства особенно важны при применении в условиях операционной раны и при стерилизации.

Необходимо отметить, что разработанный металлтрикотажный имплант имеет хорошие капиллярные свойства при достаточной степени смачиваемости, эта особенность позволяет при необходимости насыщать нити импланта путем замачивания в необходимых растворах. Эта способность определяет и особенность поведения металла при нахождении его во влажной среде организма.

Функционирование импланта возможно за счет того, что пористый имплант в условиях пропитывания биологическим жидкостями с течением времени интегрируется с соединительной тканью с последующими процессами иннервации и васкуляризации (Рисунки 3, 4, 5).

Очень важное значение имеет совместимость с точки зрения биохимических процессов, в том числе отсутствие признаков воспаления и различных иммунных реакций в организме больного после установки имплантата. С учетом достаточно сложных взаимоотношений между тканями

человека и имплантатом на доклиническом этапе были проведены исследования по изучению основных функциональных параметров состояния, прежде всего, это деформация, энтропия, температура и давление в окружающих имплантат тканях, которые возникают в процессе адсорбции белков на поверхности материала.

Проводилась установка импланта путем обертывания зоны анастомоза на 2-3,5 см выше и ниже линии шва. Фиксацию импланта осуществляли отдельными швами в четырех проекциях (по бокам, спереди и сзади). Характеристики импланта представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Основные характеристики металлотрикотажного импланта из никелида титана

Характеристика	Размер
Размер ячеек сетки, мм	3-6
Ширина импланта, мм	40-55
Длина импланта, мм	65-95
Диаметр нитей, мкм	10-60

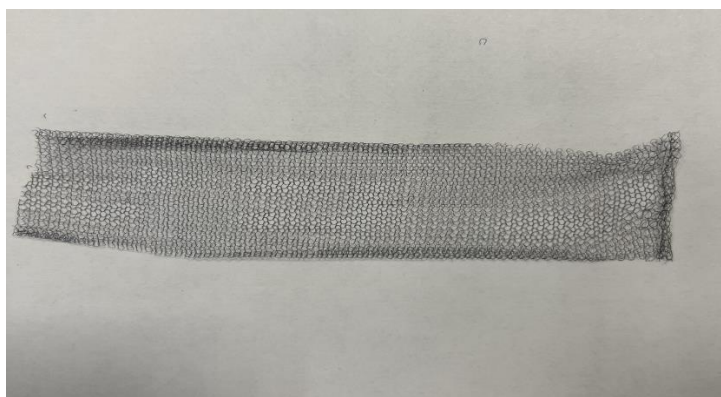


Рисунок 3 - Металлотрикотажный имплант из никелида титана, сплетенный в виде чулка с диаметром нити 60-40 мкм, размером ячейки 6-7 мм диаметр нити чулка 60-40 мкм

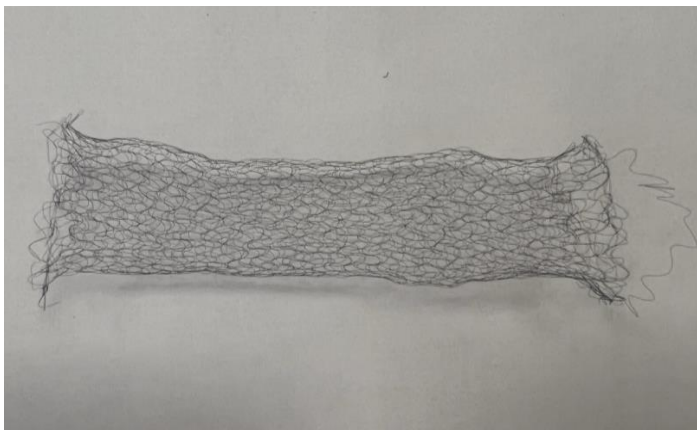


Рисунок 4 - Имплант из никелида титана, диаметр нити чулка 15 мкм, размер ячейки 4,5-5,5 мм

С учетом того, что металлотрикотажный имплант способен участвовать практически во всех механических, физических, химических процессах окружающих тканей, эта особенность позволяет создавать максимальную прочность во время растяжения и увеличения близлежащих тканей (во время беременности).

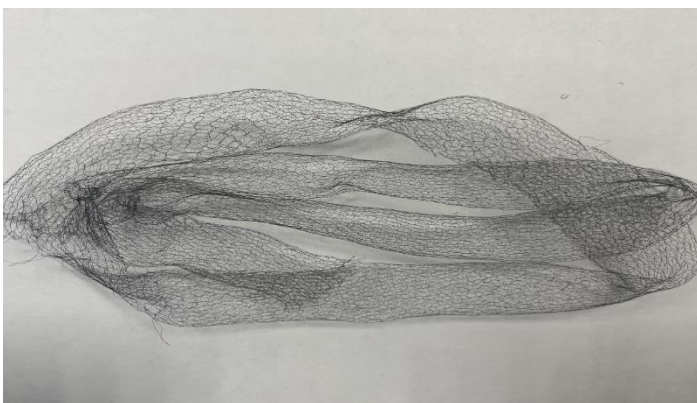


Рисунок 5 - Металлотрикотажный имплант из никелида титана, диаметр нити чулка 10-12 мкм, размер ячейки 3-3,5 мм

Одной из отличительных положительных характеристик металлотрикотажного импланта является отсутствие помех при проведении ультразвукового исследования в зоне анастомоза на этапах динамического наблюдения. При проведении ультразвукового мониторинга возможна полноценная оценка анатомического и функционального состояния зоны анастомоза.

2.2.4 Определение сторожевых лимфатических узлов с использованием методики однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и интраоперационной детекции с использованием радиофармпрепарата Технеция-99м

Первый этап проводился на базе отделения радиоизотопных методов исследования НИИ онкологии Томского НИМЦ: проводилось непосредственное изготовление, для чего использовался лиофилизат, который был разработан на базе Томского политехнического университета. При изготовлении из генератора Технеция-99м вводили 3,5-4 мл элюата с активностью более 1000 МБк во флаконе с реагентом, далее встряхивали до максимального растворения с последующей инкубацией при температуре 75 градусов продолжительностью 40 минут. После охлаждения, полученного радиофармпрепарата его набирали в шприц и вводили в подслизистый слой шейки матки больным раком шейки матки за 24 часа до начала хирургического вмешательства (Рисунок 6). Препарат вводился по краю опухоли, отступив от нее на 10 мм в общей дозе 80 MBq (0,4 мл) в четырех точках условного циферблата (13, 16, 19, 22 часа).

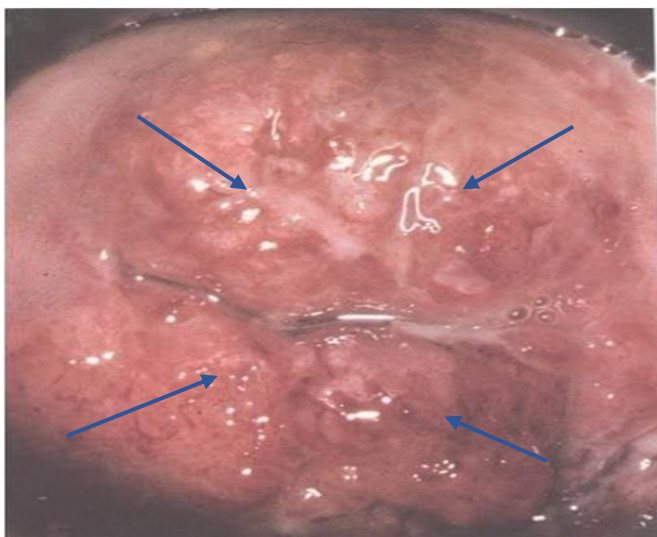


Рисунок 6 - Проекция введения радиофармпрепарата в подслизистое пространство шейки матки у больных РШМ

После того, как радиофармпрепарат вводили пациентке, проводилось предварительное исследование в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии области малого таза с сроки от 12 до 18 часов после введения препарата. Компьютерная обработка проводилась на специальной компьютерной системе E. Soft фирмы “Siemens” (Германия).

Оценка результатов проводилась визуально и фиксировалась в протоколе проведенного исследования, который изучался оперирующим хирургом непосредственно перед хирургическим вмешательством.

Интраоперационное определение сторожевых лимфатических узлов проводилось в зависимости от хирургического доступа во время проведения радикальной трахелэктомии, при трансабдоминальном доступе использовался гама-зонд GammaFinder II®, производство США, при лапароскопическом доступе использовался гама-зонд RadPointer-gamma, производство Швейцария. Определение сторожевых лимфатических узлов проводилось путем измерения уровня гамма-излучения в лимфатических коллекторах подвздошно-тазового пространства. Оба сканера позволяют определять цифровое значение уровня интенсивности излучения радиофармпрепарата с точным определением локализации источника, что позволяет получить достоверную качественную и количественную характеристику о фиксации радиофармпрепарата непосредственно в месте введения и лимфатических узлах.

Зонд GammaFinder II® имеет следующие характеристики: масса 210 грамм, порог $^{99\text{mTc}}$ 10 KeV, абсолютное разрешение $^{99\text{mTc}}$ (140 keV), вторичная защита $^{99\text{mTc}}$ >99,95 %, угол разрешения $^{99\text{mTc}}$ FWHM < 42 град.

Во время операции, на этапе вскрытия забрюшинных пространств, хирург определяет исходный фон (уровень интенсивности гамма-излучения) в месте введения препарата, т.е. шейке матки, а далее по ходу лимфатических коллекторов подвздошно-тазовой области справа и слева, на детекторе фиксируются цифровые значения интенсивности. С учетом информации по данным ОФЭКТ определяется локализация непосредственно сторожевого

лимфатического узла «горячей точки», в месте локализации СЛУ радиоактивность повышалась примерно в 3-4 раза. Скорость перемещения датчика 0,5-1,5 см в секунду, после определения СЛУ, узел удалялся, дополнительно исследовался *ex vivo*, после этого маркировался и направлялся на экспресс-морфологическое исследование.

Морфологические препараты просматривались врачом-патоморфологом при помощи микроскопа МИКМЕД-6.

Определение сторожевых лимфатических узлов проводилось с обеих сторон, после чего обязательно проводилось контрольное сканирование для определения иных точек интенсивного накопления радиофармпрепарата.

Обработка полученных результатов включала в себя качественный и полуколичественный анализ интерпретации данных ОФЭКТ и полуколичественный для оценки интраоперационного определения сторожевых лимфатических узлов. При этом качественный анализ томосцинтиграмм определял характер накопления РФП Технеция-99м и оценивался путем подсчета количества очагов гиперфиксации индикатора, его количество и величину накопления в лимфатических узлах в зоне исследования. При помощи полуколичественного анализа определяли по отношению показателей количества импульсов в лимфатических узлах к количеству импульсов в зоне введения (шейка матки). Размеры, контуры и однородность очагов гиперфиксации определяли по контрастному накоплению максимально интенсивных очагов.

Далее данные, полученные в результате проведения ОФЭКТ и интраоперационного определения сопоставлялись и определялся окончательный показатель аккумуляции РФП Технеция-99м в сторожевом лимфатическом узле.

2.2.5 Методики определения качества жизни

Для оценки качества жизни больных в исследовании применялись три опросника. Все пациентки, вошедшие в исследование, прошли тестирование с помощью опросников QLQ-C30 (EORTC), QLQ-CX24 (EORTC) в следующие сроки наблюдения: перед лечением, через 6 и 12 месяцев после проведенного хирургического лечения.

На первом этапе во всех трех группах оценивалось состояние «общего», «физического», «эмоционального», «социально-семейного благополучия» и «функционального» благополучия при помощи опросника Европейской организации по исследованиям и лечению рака EORTC QLQ-C30 (version 3). По сути, EORTC QLQ-C30 используется для получения достаточно общей, но при этом глубокой информации и является базовым источником информации о функциональном состоянии больного, мы использовали опросник с дополнительным модулем, характерным для данной локализации. Опросник QLQ-CX24(EORTC) состоит из 24 вопросов, характерных для течения рака шейки матки. EORTC-CX24 был разработан в соответствии с формальными рекомендациями EORTC QoL Group. Он включает в себя 3 многоэлементные шкалы и 5 одноэлементных шкал. Данный опросник позволяет оценивать состояние всех основных сфер жизнедеятельности больных раком шейки матки: часто встречающиеся симптомы (урогинекологические симптомы, расстройства кишечника, ощущение физической привлекательности /женственности/недовольства своим телом, сексуальное, вагинальное функционирование), а также расстройства сексуальной сферы (снижение сексуальной активности и сексуального удовольствия). Опросник представлен в Приложении 2 (официальная версия по запросу в Европейскую организацию по исследованиям и лечению рака (EORTC)).

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программного обеспечения STATISTICA 10.0. При этом количественные показатели были представлены как $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Качественные показатели указывались в абсолютных числах и относительных величинах. Достоверность различий, изучаемых данных проверяли при помощи непараметрических критериев U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения независимых совокупностей показателей), W-критерия Уилкоксона (попарные сравнения зависимых совокупностей показателей) и точного теста Фишера (для качественных признаков). Оценка эффективности лечения проводилась путем определения показателей 3-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости по формуле Каплана – Мейера:

$$S(t) = \prod_{j: t_j \leq t} [(n-j)/(n-j+1)]$$

Для сравнительного анализа ROC-кривых нескольких моделей оценивали площадь под кривой – Area Under Curve (AUC). При расчете выживаемости использовали метод Каплан-Майера. Анкеты EORTC подвергались анализу t -критерия до и после операции для каждой группы. Кроме того, t -критерии рассчитывались для сравнения ответов на анкеты, заполненных обеими когортами до и через 6, 12 и 120 месяцев после операции (РТ с применением новых технологий и РТ без применения технологий). Статистически значимое значение p было установлено на уровне 0,05. Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SAS 9.1 Software®.

Для сравнительного анализа ROC-кривых нескольких моделей оценивали площадь под кривой – Area Under Curve (AUC). При расчете выживаемости использовали метод Каплан-Майера.

Анкеты EORTC подвергались анализу t -критерия до и после операции для каждой группы. Кроме того, t -критерии рассчитывались для сравнения ответов на анкеты, заполненных обеими когортами до и через 6, 12 и 120

месяцев после операции (РТ с применением новых технологий и РТ без применения технологий). Статистически значимое значение p было установлено на уровне 0,05. Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SAS 9.1 Software®.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Органосохраняющее хирургическое лечение рака шейки матки в настоящее время широко внедряется в работу онкологических клиник. В 2007 году методика радикальной трахелэктомии была внедрена в работу онкогинекологического отделения Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, с 2010 года в работу НИИ онкологии Томского НИМЦ, а с 2018 года в работу отделения хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина.

В нашем исследовании в основную группу вошли пациентки ($n = 40$), которым было проведено органосохраняющее хирургическое вмешательство в объеме радикальной трахелэктомии с использованием высокотехнологичных методик, разработанных на базе отделения онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, вторую группу составили пациентки, которые получали лечение в объеме радикальной трахелэктомии без применения высокотехнологичных методик на базе онкологического отделения хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина и отделения онкогинекологии Новосибирского областного онкологического диспансера ($n = 40$), в третью группу вошли пациентки, которые не сохранили репродуктивные намерения и им проводилось функционально-щадящее хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников на базе онкологического отделения хирургических методов лечения института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина.

3.1 Технические особенности радикальной трахелэктомии

Для успешного выполнения радикальной трахелэктомии необходимо тщательное знание анатомических структур таза. Основными ориентирами служат: спереди паравезикальная ямка, расположенная между мочевым пузырем и стенкой таза, которая делится пупочной артерией на латеральную и медиальную части. Боковыми границами этой ямки являются запираательные сосуды и нерв, которые проходят вдоль стенки таза к запираательному каналу и вена *corona mortis*, так называемый анастомоз между запираательной веной и наружной подвздошной веной. Медиальными ориентирами паравезикальной ямки является стенка мочевого пузыря и парацервикс. Тогда как нижнюю границу формирует внутренняя запираательная мышца и сухожильная дуга мышцы, поднимающей задний проход. Задней границей является параректальная ямка, которая разделяется мочеточником на два пространства: латеральное – пространство Лацко и медиальное – пространство Окабаяши. Пространство Лацко, включает в себя внутренние нервы, которые медиально присоединяются к гипогастральному нерву, оно расположено между внутренними подвздошными сосудами, из которых берут начало маточные сосуды, и мочеточником. Срединными структурами пространства Окабаяши являются прямая кишка, маточно-крестцовая связка и парацервикальная клетчатка спереди. Это пространство пересекают средние прямокишечные сосуды и гипогастральный нерв. Нижняя граница параректальной ямки состоит из мышц тазового дна (мышца, поднимающая задний проход, подвздошно-копчиковая, грушевидная мышцы).

Радикальная трахелэктомия представляет собой операцию, при которой удаляется шейка матки с верхней 1/3 влагалища, паравагинальная и околошеечная клетчатка. При радикальной трахелэктомии имеются ряд технических особенностей, которые обусловлены в основном, необходимостью сохранения сосудистой архитектоники и нервосберегающих подходов, за счет реконструктивного компонента, при осуществлении данного вида

хирургического вмешательства, что существенно повышает техническую сложность данного вида хирургического органосохраняющего лечения.

При осуществлении радикальной трахелэктомии особое внимание уделяется этапам выделения и сохранения мочеточников, нервов, включая и нижнее подчревное сплетение. Маточная артерия, отходит от подчревной артерии, ветви внутренней подвздошной артерии, проходит медиально и вперед у основания широкой связки к шейке матки. Маточная артерия пересекает мочеточник и боковой свод влагалища, из которого берут начало ее шеечно-влагалищные ветви, а затем поднимается вдоль латерального края матки, чтобы анастомозировать с яичниковой артерией. Что касается мочеточника, то после пересечения подвздошных сосудов тазовый мочеточник делится на три сегмента: пристеночный, висцеральный и пузырьный. Пристеночная часть мочеточника проходит вдоль внутренних подвздошных сосудов вперед и внутрь. Его висцеральная часть расположена в параметрии к латеральному своду влагалища, где она пересекается маточной артерией. Мочеточник вместе с подчревными нервами затем входит в пространство Якуби между столбами мочевого пузыря, прежде чем присоединиться к пузырю в его пузырьной части. Подчревной нерв соединяется с тазовыми спланхническими парасимпатическими нервами, образуя нижнее подчревное сплетение. Иннервируя тазовые органы, это сплетение играет важную роль в мочевыделительной, пищеварительной и половой функциях. Эти анатомические структуры тесно связаны с параметрием, пластинкой целлюлозно-железистой ткани, расположенной в боковой области шейки матки. Параметрий пересекается мочеточником и сосудистыми нервными структурами матки и влагалища и представляет собой один из двух путей прямого лимфатического распространения рака шейки матки. Другой путь - вниз и напрямую во влагалище. Это объясняет особую необходимость точности при выполнении параметрэктомии — хирургической процедуры с высоким риском функциональных осложнений (мочеиспускательных, сексуальных и пищеварительных) из-за ее близости к нижнему подчревному сплетению [65].

Достаточно большой опыт проведения данного вида хирургического лечения имеет НИИ онкологии Томского НИМЦ, в котором радикальная трахелэктомия успешно проводится с 2010 года. Данная методика претерпела ряд изменений и модификаций с целью повышения эффективности лечения как с онкологической точки зрения, так и репродуктивной [13, 37]. Одной из внедренных технологий, является концепция сторожевых лимфатических узлов, применение которой позволяет снизить периоперационную травматичность при проведении органосохраняющего лечения [33].

3.1.1 Методика наложения циркуляжа с использованием металлотрикотажного импланта из никелида титана

В настоящее время одной из нерешенных проблем при проведении органосохраняющего лечения у больных раком шейки матки T1a2NxM0 – T1bNxM0 стадии является отсутствие шейки матки [31,33].

В этом плане, актуален поиск новых решений для решения проблемы: во-первых, профилактика функциональной состоятельности маточно-влагалищного анастомоза, предотвращение ранних репродуктивных потерь и преждевременных родов, а во-вторых профилактика формирования стеноза внутреннего зева, который является достаточно распространенным осложнением после радикальной трахелэктомии [102].

Поэтому нами была разработана, внедрена и изучена эффективность высокотехнологичной методики формирования запирающего аппарата матки с использованием металлотрикотажного импланта из никелида титана для осуществления прегравидарной подготовки пациенток и улучшения репродуктивной эффективности данного хирургического вмешательства.

3.1.2 Базовая технология и характеристика металлтрикотажного импланта из никелида титана и научно-техническое обоснование механизма действия импланта из никелида титана

Разработанный металлтрикотажный имплант из никелида титана является единственным армирующим имплантом, который используется для формирования запирающего аппарата матки после радикальной трахелэктомии. Металлтрикотажный имплант имеет достаточно большой показатель уровня проницаемости и характеризуется более поздней реакцией на деформационные изменения. Изучение характеристик представленного импланта в плане взаимодействия с окружающими тканями, показало высокое гармоничное взаимодействие его в качестве тканевой матрицы и тканями окружающих органов. Механизм интеграции выглядит следующим образом: одновременно, во всех ячейках происходит зарождение и постепенный рост мягких тканей в виде отдельных островков, которые далее со временем разрастаются, сливаются и заполняют ячейки импланта, формируя единый пласт тканей. Полный цикл формирования ячейки составляет от 5 до 14 недель, после чего происходит формирование полноценной подвижной функциональной опоры, что является бесспорным преимуществом перед любыми другими материалами, используемыми для наложения циркуляжа.

Данный имплант был использован нами во время хирургического лечения больных в группе исследования на этапе получения отрицательного результата экспресс – морфологического заключения по линии резекции, непосредственно после наложения маточно-влагалищного анастомоза.

После наложения маточно-влагалищного анастомоза имплант устанавливался поверх анастомоза с переходом на тело матки сверху и влагалище снизу, далее концы импланта сшивались между собой и проводилась дополнительная фиксация импланта четырьмя отдельными лигатурами (excavatio vesicouterina, excavatio rectouterina и по ребрам матки с двух сторон).

Далее нами был проведен анализ эффективности использования металлтрикотажного импланта, в результате чего были выявлены следующие особенности интегративного взаимодействия с окружающими тканями: у 2-х пациенток из группы исследования имелись признаки дислокации импланта: одной пациентке удалось ликвидировать последствия дислокации консервативно, одной пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки без придатков по настоятельному желанию больной.

Кроме того, нами была изучена длина сформированного запирающего отдела матки при помощи ультразвукового исследования (оценивались длина сомкнутой части запирающего аппарата и расположение импланта относительно внутреннего зева) в сроках от 3 до 9 месяцев, результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Длина сформированного запирающего аппарата матки после установления металлтрикотажного импланта из никелида титана

пациенты	Длина запирающего аппарата, см (среднее значение)	
	3 месяца после операции	9 месяцев после операции
Группа №1 (n = 35)	3,1 ± 0,8 см	3,3 ± 0,5 см
Группа №2 (n = 37)	0,5 ± 0,09 см	0,5 ± 0,1 см

Анализ полученных данных показал, что результатом наложения металлтрикотажного импланта является достаточно выраженный и хорошо сформированный неоцервикс с длиной сомкнутой части до 3 см, что существенно больше, чем у пациенток без применения данной методики.

Математическая обработка полученных данных показала достоверное увеличение длины сформированного запирающего аппарата у больных с установленным металлтрикотажным имплантом ($p = 0,015$) (Рисунок 7).

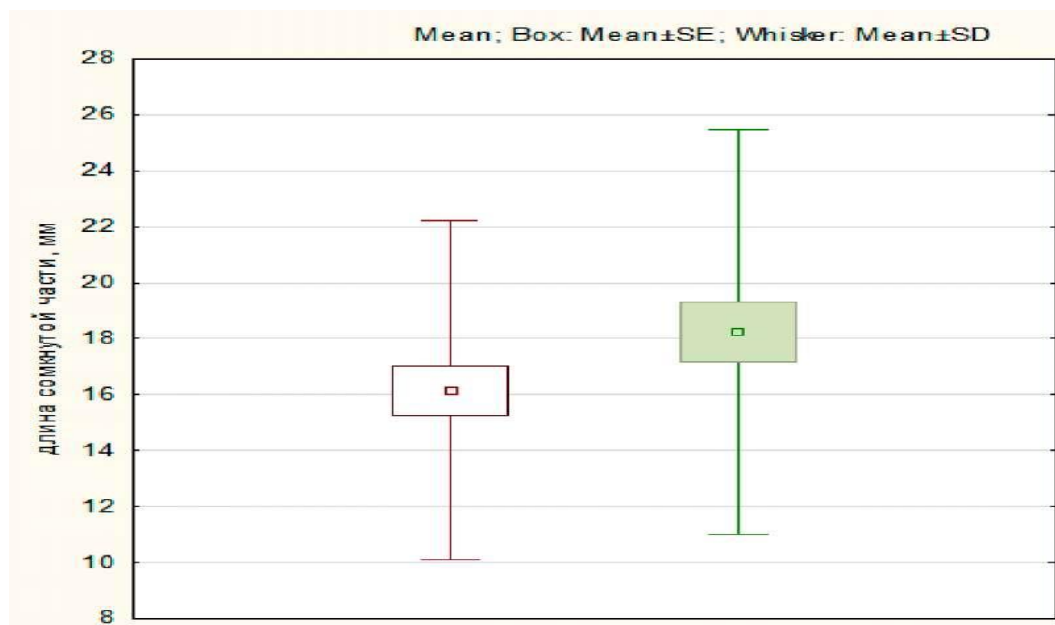


Рисунок 7 - Размеры сформированной части запирающего аппарата матки у больных с использованием металлотрикотажного импланта и без него

При изучении расположения импланта относительно внутреннего зева, наше исследование показало, что имплант находился на одинаковом расстоянии от линии внутреннего зева в сторону матки и влагалища (Таблица 11).

Таблица 11 - Расстояние от линии внутреннего зева до верхней границы импланта у больных группы исследования

	Минимальное значение, мм		Среднее значение, мм		Максимальное значение, мм		Стандартное отклонение	
	Через 3 месяца	Через 9 месяцев	Через 3 месяца	Через 9 месяцев	Через 3 месяца	Через 9 месяцев	Через 3 месяца	Через 9 месяцев
Верхняя граница	0,9	0,8	1,9	1,7	2,5	2,3	1,3	1,4
Нижняя граница	0,7	0,6	1,7	1,6	2,1	2,0	1,5	1,5

Проанализировав полученные результаты можно констатировать, что сформированный запирающий аппарат матки после установки

металлотрикотажного импланта в среднем располагается на 2 см выше и 1,7 см ниже линии внутреннего зева, что доказывает достаточно хорошую функциональную устойчивость в случае возникновения дополнительных нагрузок во время беременности. Анализ границ во временном факторе показал, что обе границы, как верхняя, так и нижняя, несколько уменьшаются с течением времени. По всей видимости, это можно объяснить процессами сжатия во время интеграции импланта в окружающие ткани. За счет того, что структура металлотрикотажного импланта представлена виде открытого сетчатого чулка, дополнительно возможно использование свободного пространства для восстановления утраченных структур. Нами не было отмечено отрицательное влияние металлотрикотажного импланта на трофику и кровообращение в области маточно-влагалищного анастомоза. На рисунке 8 представлена интеграция металлотрикотажного импланта в окружающие ткани.

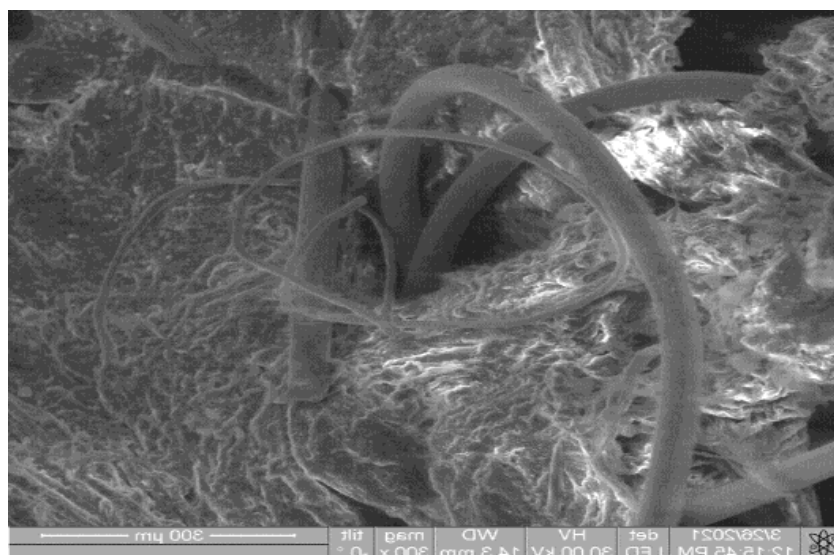


Рисунок 8 - Интеграция металлотрикотажного импланта в окружающие ткани через 19 месяцев после хирургического лечения. Электронная микроскопия. Ув. 250 тыс.

Одним из важных положительных результатов по применению металлотрикотажного импланта является то, что согласно нашему

исследованию он не вызывает стеноза влагалища, а также профилактирует различные воспалительные изменения со стороны анастомоза. Нами не зафиксировано ни одного стеноза, не было выявлено ни одного случая эрозии и нагноения циркуляжа. Что существенно отличается от данных других исследователей: там нагноение и эрозии циркуляжа встречаются в 12-16 % случаев, стеноз внутреннего зева определялся от 18 до 26 % случаев и является одной из самых частых и сложных проблем для данной категории больных. Эпителизация послеоперационной раны происходит в среднем через 8-12 недель после проведения операции.

Немаловажным положительным аспектом является то, что стерилизация металлотрикотажных имплантов возможна автоклавированием, так как они коррозиестойчивы, нетоксичны и немагнитны в биологических средах.

Таким образом, проанализировав полученные нами результаты, можно сделать вывод о достаточно высокой эффективности и безопасности разработанной нами методики, в связи с чем, выбор данного метода циркуляжа у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии может быть предпочтительным.

3.2 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с радиофармпрепаратом Технеция-99м у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии

3.2.1 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с радиофармпрепаратом Технеция-99м у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии

С учетом накопленного нами ранее опыта, а также современных литературных данных, получены достаточно высокие результаты: 98,2 диагностическая эффективность, 0% ложноотрицательных результатов. При

этом, необходимо отметить, что риск метастазов в лимфатические узлы составляет 15-20 % при начальных стадиях рака шейки матки.

Получая информацию при диагностическом обследовании перед операцией, даже такие высокоэффективные методы, как магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография, не дают полноценной информации о состоянии регионарных лимфатических узлов. Единственным информативным методом является морфологический метод, который можно проводить после забора операционного материала. В связи с чем, оптимальными методами для исследования СЛУ, на наш взгляд, являются методы ядерной медицины, которые являются функциональными и полноценно отражают метаболические процессы в организме человека [98].

Всем пациенткам группы исследования вводился радиофармпрепарат «Сентискан» за сутки до операции.

После введения радиофармпрепарата пациентка находилась в палате отделения, а через 16-18 часов приглашалась для проведения ОФЭКТ. Данный временной интервал обусловлен фармакокинетикой данного РФП, так как на доклиническом испытании, именно эти сроки показали максимально высокий уровень накопления индикатора в сторожевых лимфатических узлах (Рисунок 9).

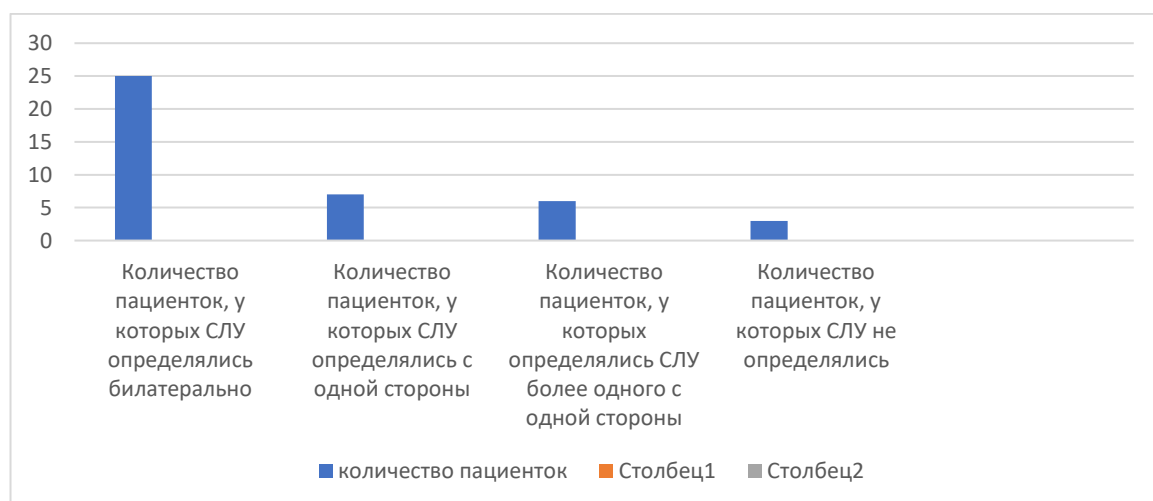


Рисунок 9 - Результаты определения сторожевых лимфатических узлов по данным ОФЭКТ

В настоящем исследовании мы получили следующие результаты: всего было определено 78 сторожевых лимфатических узла, чаще всего СЛУ определялись билатерально - 25 пациенток (55,5 %), у 7 (17,5 %) больных было выявлено односторонне расположение СЛУ, у 6 (15 %) больных было определено более одного СЛУ и у 2 (5 %) больных СЛУ выявлены не были.

По результатам, полученным после ОФЭКТ сотрудник отделения радиоизотопных методов исследования составлял протокол исследования с указанием локализации сторожевого лимфатического узла и уровнем радиоиндексации. Соответственно, хирург, владея данной информацией целенаправленно проводил детекцию СЛУ интраоперационно.

3.2.2 Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с радиофармпрепаратом «Сентискан» у больных раком шейки матки при радикальной трахелэктомии

При трансабдоминальном доступе использовался датчик GammaFinder II® (Рисунок 10), при лапароскопическом датчик Гамма-зонд RadPointer-gamma (Рисунок 11).



Рисунок 10 - Гамма-зонд GammaFinder II® для радиометрии при трансабдоминальном доступе



Рисунок 11 - Гамма-зонд RadPointer-gamma для радиометрии при лапароскопическом доступе

Анализ интраоперационной радиометрии показал, что всего было выявлено 68 сторожевых лимфатических узла, из них: у двух больных (5 %) не были определены, у 25 (55, 5 %) были выявлены по одному СЛУ с двух сторон, у 4 (10 %) пациенток было выявлено более одного СЛУ, у 9 пациенток был выявлен СЛУ с одной стороны (Рисунок 12).

Результаты интраоперационного морфологического исследования показали, что у 40 больных группы исследования всего было выявлено 68 сторожевых лимфатических узла, из них в 6 были выявлены метастазы по результатам морфологического исследования. У одной пациентки метастазы были обнаружены в СЛУ с двух сторон, в четырех случаях, с одной стороны.

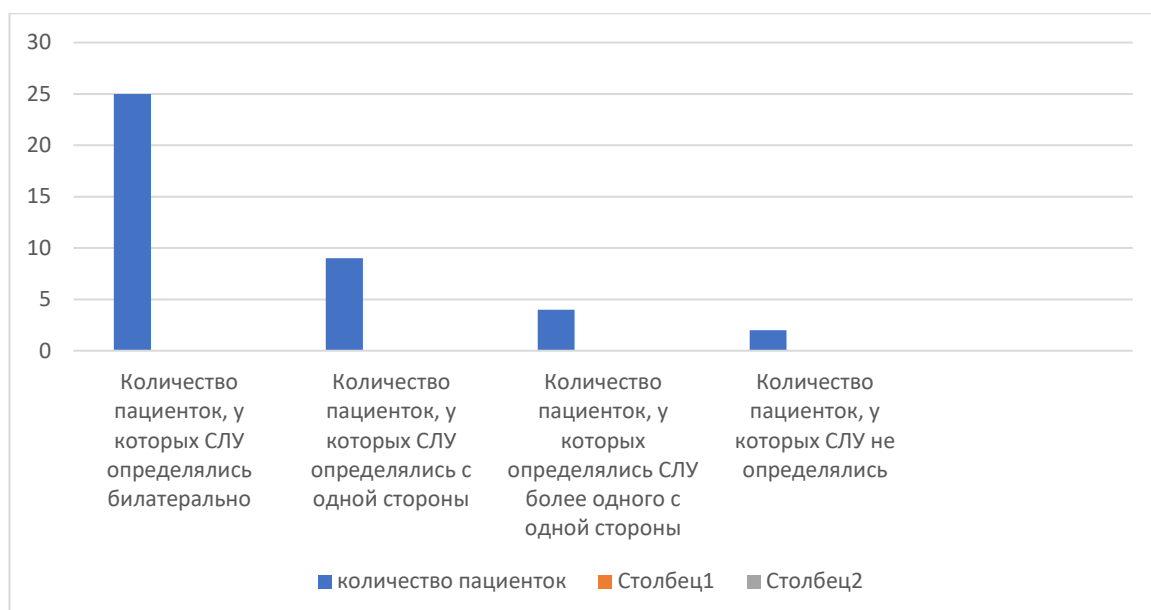


Рисунок 12 - Результаты интраоперационной радиометрии сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки во время радикальной трахелэктомии

С учетом полученных результатов, этим пяти пациенткам объем хирургического вмешательства был расширен до радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников.

Результаты интраоперационного исследования лимфатических узлов после полной лимфодиссекции представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты интраоперационного морфологического исследования у больных раком шейки матки во время радикальной трахелэктомии

	Экспресс морфологическое исследование		Плановое гистологическое исследование	
	Мтс -	Мтс+	Мтс -	Мтс+
Группа исследования (n = 40)	35	5	35	5
Группа контроля №1 (n = 40)	37	3	37	3
Группа контроля №2 (n = 40)	-	-	34	6

Мы не получили достоверных различий между пациентками с исследованием только СЛУ и после полной лимфодиссекции. Кроме того, мы

провели анализ результатов морфологического исследования при плановой гистологической проводке и получили следующие данные: в группах больных после радикальной трахелэктомии при плановой проводке у всех больных, у которых имелись пораженные лимфоузлы, обнаруженные при интраоперационном исследовании, были подтверждены метастазы в лимфатических узлах. Частота выявления метастазов по результатам плановой гистологической проводки достоверно не различалась во всех трех группах.

Нами проведен анализ и сопоставление данных предоперационной магнитно-резонансной томографии. Установлено, что лишь у трех из 14 пациенток с выявленными метастазами в лимфоузлах, определялись увеличенные лимфатические узлы по данным МРТ в среднем от 9 до 14 мм, в связи с чем, однозначно интерпретировать характер этих изменений было очень сложно.

Анализ месторасположения сторожевых лимфатических узлов показал, что чаще всего они определялись в области общей и наружной подвздошных артерий (37 и 35 % соответственно), в запирающей ямке СЛУ были обнаружены у 15 % пациенток, в области внутренней подвздошной артерии у 9% больных и в единичных случаях сторожевые лимфатические узлы определялись в парацервикальной и параметральной клетчатке.

Далее мы провели оценку характера и частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений после удаления СЛУ в группе исследования и тазовой лимфодиссекции в группах контроля (Таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительный анализ характера и частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений в группах больных РШМ после радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии

Осложнения	РТ с СЛУ (группа исследования) (n = 35)	РТ с полноценной лимфодиссекцией (группа контроля №1) (n = 37)	РГ полноценной лимфодиссекцией (группа контроля №2) (n = 40)
Ранение мочеточника	-	2 (5,4 %)	2 (5 %)
Ранение мочевого пузыря	-	2(5,4 %)	3 (7,5 %)
Двигательные нарушения запирательного нерва	-	4 (10,8 %)	5 (12,5 %)
Лимфедема	1(3,5 %)	7 (18,9 %)	9 (22,5 %)
Ранение сосудов	-	-	1 (2,5 %)

Проанализировав полученные результаты, мы получили убедительные данные о том, что использование методики картирования и биопсии СЛУ позволяет оптимизировать объем лимфодиссекции, что существенно снижает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений. Так, в группе исследования лишь у одной пациентки были получены данные за лимфедему. В группах больных, которым была проведена полноценная лимфодиссекция одинаково часто наблюдались такие осложнения, как ранение мочеточников, ранение мочевого пузыря, неврологические нарушения со стороны запирательного нерва и чаще всего наблюдались явления лимфедемы различной степени тяжести.

Полученные нами результаты являются достаточно важным ожидаемым преимуществом эффективности использования методики картирования СЛУ перед полноценной лимфодиссекцией и по сути, является обоснованием для сокращения объема лимфодиссекции при хирургическом лечении раннего рака шейки матки. Основными моментами, на которые следует обратить внимание, по результатам данного раздела нашего исследования: использование методики

картирования и биопсия сторожевых лимфатических узлов приводит к значительному снижению осложнений, получаемых при проведении лимфодиссекции, а также отказ от полноценной тазовой лимфодиссекции не увеличивает риск развития рецидивов.

Таким образом, полученные нами результаты достаточно хорошо коррелируют с данными различных литературных источников, а также доказывают целесообразность и высокую информативность применения концепции сторожевых лимфатических узлов при проведении органосохраняющего хирургического лечения.

В настоящее время исследования по оценке эффективности применения концепции сторожевых лимфатических узлов широко освещены, в доступной нам литературе [42]. Анализ проведенных нами ранее исследований [45] и современных литературных источников [172], позволяет сделать следующие выводы:

1. Использование концепции сторожевых лимфатических узлов целесообразно при проведении органосохраняющего хирургического вмешательства в виду высокой информативности, как с точки зрения диагностики – улучшение выявления микрометастазов в лимфатических узлах, так и с позиции оптимизации объема удаляемых тканей, так как сокращение объема лимфодиссекции значительно уменьшает интра – и послеоперационную травматичность и, как следствие, влияет на качество жизни и репродуктивную эффективность у данной категории больных.
2. Улучшение диагностики микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах позволяет оптимизировать объем лечения в каждом отдельном случае, в частности – расширить объем до радикальной гистерэктомии с последующим адъювантным лечением, либо сократить объем лимфодиссекции.

3.3 Отдаленные онкологические результаты лечения больных с инвазивным раком шейки матки T1a2NxM0 – T1bNxM0 стадии после радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии

Показатели безрецидивной и общей выживаемости являются основными критериями эффективности лечения у онкологических больных.

Основная задача проведения данного исследования была сравнительная оценка онкологических результатов у больных в группах после радикальной трахелэктомии между собой, а также сравнение этих показателей между двумя группами после РТ и группой контроля, куда вошли пациентки после радикальной гистерэктомии. Так как, в группе исследования нами применялись высокотехнологичные методики определения СЛУ с последующей оптимизацией объема хирургического лечения, а также методика формирования запирающего аппарата матки с использованием импланта из никелида титана необходимо было оценить каким образом эти методики повлияли на показатели онкологической эффективности лечения.

Проведенный нами анализ показал, что в целом, онкологические результаты можно оценить, как вполне удовлетворительные. Среди 35 пациенток, которым проводилась радикальная трахелэктомия с использованием разработанных высокотехнологичных методик, было выявлено два рецидива (через 10 и 24 месяца после окончания лечения), что составило 5,7 %. Оба рецидива были выявлены в области анастомоза, по поводу чего пациенткам были проведены курсы лучевой терапии. Безметастатическая выживаемость по нашим результатам составила 100 %. Общая выживаемость также 100 %, все пациентки, вошедшие в эту группу живы по настоящее время, медиана наблюдения составляет 42 недели (Рисунок 13).

В группе контроля №1, куда вошли больные с аналогичной стадией, результаты исследования были следующими: рецидивы были выявлены у 3-х пациенток (7,5 %), локализация их была так же, в области анастомоза. Общая

выживаемость была аналогично первой группе и составила 100%. Признаков отдаленного метастазирования выявлено не было.

В группе контроля №2, куда вошли больные с аналогичными стадиями, но без сохранения репродуктивных намерений, было получены следующие результаты: рецидивы были выявлены у 3 больных (7,5 %), одна пациентка погибла через 6 месяцев после лечения от прогрессирования заболевания. Таким образом, показатель общей выживаемости составил 97,5 %.

У 8 пациенток в ходе проведения радикальной трахелэктомии были выявлены метастазы в лимфатических узлах, соответственно, этим пациенткам было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников и в послеоперационном периоде была проведена адъювантная лучевая терапия. Мы проследили судьбу этих пациенток, в последствии при наблюдении были выявлены рецидивы у трех пациенток через 4, 11 и 19 месяцев после окончания лечения.

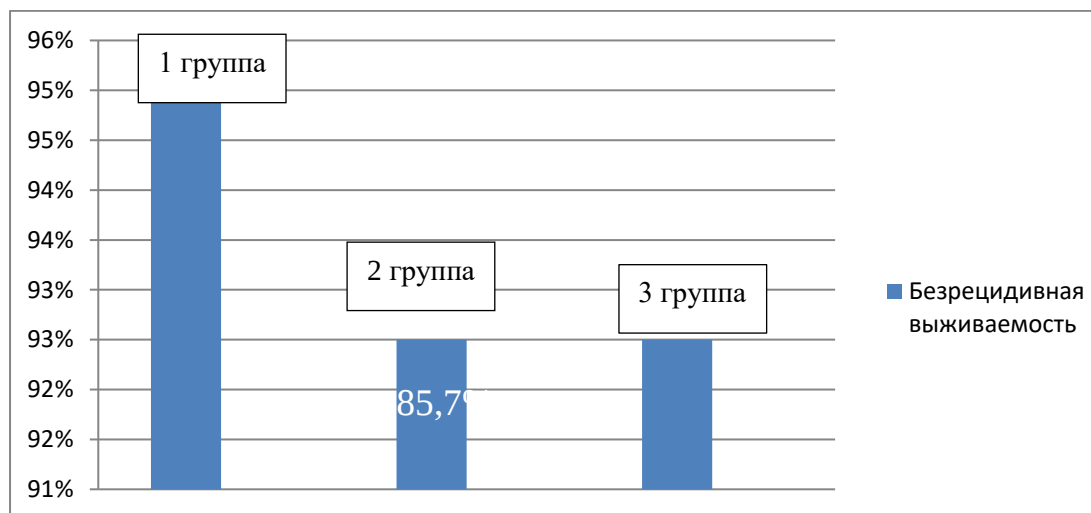


Рисунок 13 - Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости у больных, вошедших в исследование

Таким образом, сравнивая полученные нами результаты с аналогичными показателями медицинских учреждений, которые занимаются органосохраняющим лечением рак шейки матки, можно сделать вывод о том, что показатели онкологической эффективности в нашем исследовании

соответствуют опубликованным в литературе исследованиям, что можно объяснить правильным выбором критериев отбором пациенток в проведенное исследование.

Кроме того, исходя из полученных нами результатов, а также результатов двух зарубежных исследований, в которых также было проведено изменение объема лимфодиссекции после результатов по определению и исследованию СЛУ, можно рекомендовать включение данной методики в клинические рекомендации для применения в рутинной практике онкологических учреждений.

Анализируя многочисленные современные литературные источники, становится очевидным, что рецидивы после проведения радикальной трахелэктомии возникают, как правило (55 %), в области маточно-влагалищного анастомоза и параметрия, а временной интервал чаще всего составляет до 24 месяцев после проведения хирургического лечения. Хотя описаны несколько случаев рецидивирования через 7 и более лет.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования дали достаточно интересную информацию по двум основным моментам:

Во-первых, применение высокотехнологичных методик, которые были использованы при лечении группы исследования позволяют оптимизировать подходы к хирургическому вмешательству при проведении радикальной трахелэктомии в сторону уменьшения объема лимфодиссекции, что в свою очередь, значительно уменьшает количество интра- и послеоперационных осложнений, а также формировать запирающий аппарат матки с целью укрепления маточно-влагалищного анастомоза и улучшения эффективности лечения. Во-вторых, наше исследование показало, что показатели онкологической эффективности у больных после проведения радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников не имеют достоверных отличий, что доказывает безопасность и целесообразность широкого внедрения в клиническую практику современных методов органосохраняющего лечения.

3.4 Оценка результатов репродуктивной эффективности, показателя репродуктивного потенциала и индекса последующей беременности у больных раком шейки матки после проведения радикальной трахелэктомии

Одним из наиболее важных и определяющих при органосохраняющем лечении критериев оценки правильности выбора тактики лечения, в том числе и с применением тех или иных высокотехнологичных методик является оценка репродуктивных результатов.

С учетом того, что в настоящее время нет единых рекомендаций по срокам наблюдения и определения того момента, когда можно разрешать пациенткам после радикальной трахелэктомии выполнять репродуктивную функцию, мы проанализировали собственные результаты и имеющиеся литературные данные и приняли решение о сроке 12 месяцев после завершения лечения. В среднем, в ряде источников, в этом плане, рассматриваются сроки от 6 до 24 месяцев, но какого-либо решения или рекомендаций на этот счет не опубликовано.

Таким образом, мы рекомендовали пациенткам первой (группа исследования) и второй (группа контроля №1) прекращение использования методов контрацепции через 12 месяцев после окончания лечения.

Перед тем, как оценивать непосредственно репродуктивные результаты, мы сочли целесообразным изучить вопрос о сохранении репродуктивных намерений у больных в обеих группах, путем анкетирования (опроса и обзвона по телефону) через 6 и 12 и 24 месяца после завершения лечения, результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты опроса по сохранению репродуктивного потенциала больных после радикальной трахелэктомии после окончания лечения

	Количество больных, сохранивших репродуктивные намерения		
	6 месяцев после окончания лечения	12 месяцев после окончания лечения	24 месяца после окончания лечения
1 группа исследования, n =35	37 (92, 5%)	33 82,5 %)	29 (72,5 %)
2 группа исследования (контроль №1) n =37	36 (90 %)	31 (77,5 %)	26 (65 %)

Анализ проведенного опроса показал, что далеко не все больные сохранили свои репродуктивные намерения, при этом, была выявлена определенная закономерность: чем дальше откладывались сроки возможной реализации репродуктивной функции, тем меньше пациенток были нацелены на возникновение беременности.

Следующим этапом мы провели опрос о причинах, которые повлияли на утрату репродуктивных намерений у наших пациенток.

По результатам опроса был выявлен целый спектр причин изменения репродуктивных намерений, чаще всего это было: утрата семейного статуса – 39 %, страх после перенесенного лечения – 26 %, боязнь за здоровье ребенка – 21 %, боязнь возникновения рецидива – 14 %.

3.4.1 Определение репродуктивного потенциала у больных после радикальной трахелэктомии

Далее нами было проведено исследование, по оценке показателя сохранения репродуктивного потенциала. Результаты определения показателя сохранения репродуктивного потенциала представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Показатели сохранения репродуктивного потенциала у больных после радикальной трахелэктомии в группах исследования и контроля

Пациенты	Показатель репродуктивного потенциала
1 группа исследования n=35	87 %
2 группа исследования (контроль №1) n=37	85 %

Анализ полученных результатов показал, что показатели репродуктивного потенциала сопоставимы в обеих группах и не имели значимых различий. При сравнении полученных нами данных с исследованиями других ученых, мы пришли к аналогичному заключению.

Так, по данным работы Антипова В.А., 2010, где был проведен анализ органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии 81 больной, репродуктивный потенциал составило 85 %, а причинами снижения данного показателя, явились стадия заболевания, размеры опухоли, наличие эмболов в лимфоваскулярном пространстве и определение метастазов в тазовых лимфатических узлах. Все эти данные полностью согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании [3].

3.4.2 Определение индекса обоснованности последующей беременности

Далее мы сочли целесообразным изучить показатель индекса обоснованности последующей беременности (SPI), который обладает достаточно хорошей информативностью при прогнозировании беременности у больных после радикальной трахелэктомии. Индекс последующей беременности – это число баллов, которое отражает вероятность беременности у больных после радикальной трахелэктомии, расчет которого проводится путем подсчета баллов после изучения нескольких наиболее информативных факторов. Использование данного индекса позволяет предсказать вероятность наступления беременности.

Данный индекс был предложен японскими учеными Iwata T, et al., 2021 г. на основании проведенного многоцентрового когортного исследования [144]. В исследовании были изучены большое количество факторов, влияющих на возникновение беременности у больных после радикальной трахелэктомии и на основании многофакторного анализа были определены наиболее информативные критерии.

Оценка индекса SPI проводится на основе изучения трех факторов: возраст, семейное положение и репродуктивное лечение. Оценки, стратифицирующие пациентов после радикальной трахелэктомии и ее ожидаемую репродуктивную эффективность, анализировались с использованием линейной корреляции и рабочей характеристики.

Расчет данного показателя проводится путем подсчета суммы баллов по таблице 16.

Таблица 16 - Таблица факторов в баллах, влияющих на индекс оценки последующей беременности

Факторы	Баллы	Отношение рисков
Возраст		
<30 лет	2	2,04
31-34 года	2	2,31
<35 лет	1	1
Семейное положение		
Одинокий	1	1
Семейный	2	2,12
Другой	2	1,7
Репродуктивное лечение		
Проводилось	1	1
Не проводилось	4	3,78

Таким образом, анализ расчета индекса показывает, что чем больше индекс SPI, тем больше вероятность последующей беременности. Кроме того, согласно этому исследованию, больным рекомендуется как можно раньше обращаться к специалистам по фертильности. Этот стратегический подход

предлагается начинать на этапах подготовки к органосохраняющему хирургическому лечению.

Расчет показателя обоснованности последующей беременности (SPI) в нашем исследовании представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Показатели факторов индекса SPI у больных после радикальной трахелэктомии в группах исследования и контроля

Факторы	Количество пациенток	
	1 группа исследования (n = 35)	2 группа исследования (контроль №1) (n = 37)
Возраст		
<30 лет	10	10
31-34 года	14	19
>35 лет	11	8
Семейное положение		
Одинокий	7	11
Семейный	22	22
Другой	6	4
Репродуктивное лечение		
Проводилось	4	5
Не проводилось	31	32

Анализ подсчета индекса в нашем исследовании показал следующие результаты: в группе исследования из 35 пациенток у 4 (11 %) показатель индекса был 7-8 баллов, что свидетельствует о высоком репродуктивном потенциале, у 29 (83 %) больной расчет показал 5-6 баллов, что говорит о среднем уровне вероятной репродуктивной эффективности и 2 (6 %) пациентки имели результат 3-4 балла, что соответствует низкому уровню. В группе контроля из 37 больных, которым была проведена радикальная трахелэктомия, 4 (11 %) пациенток имели высокий уровень, 29 (78 %) средние показатели и 4 (11 %) женщины имели низкий уровень индекса SPI (Рисунок 14).

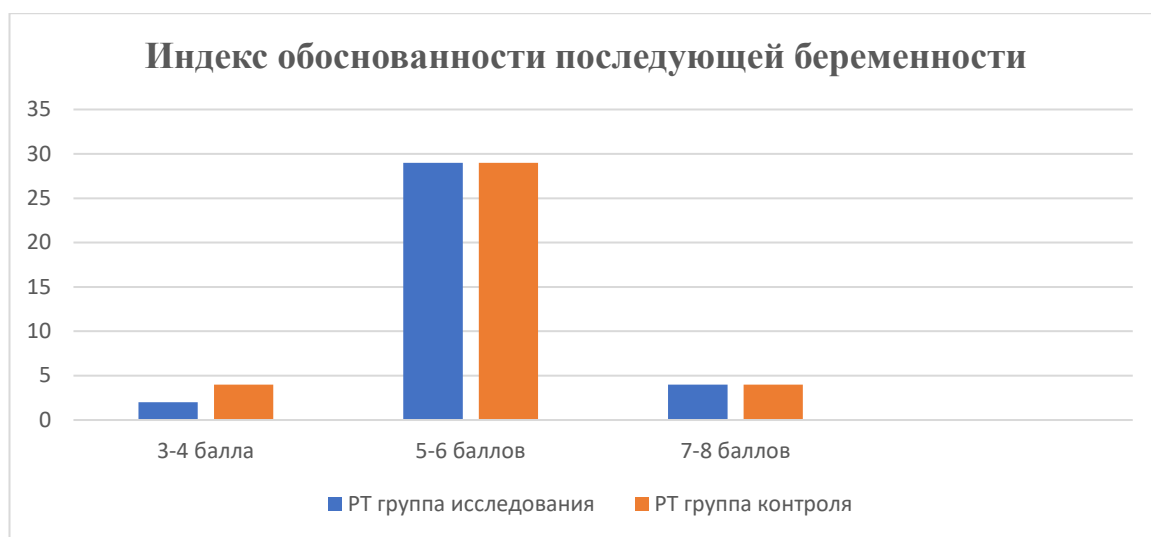


Рисунок 14 - Показатели индекса обоснованности последующей беременности у больных после радикальной трахелэктомии

Согласно результатам, полученным в исследовании, достоверной разницы по показателям индекса SPI получено не было, что говорит об однородной выборке пациенток в обеих группах. Значительное увеличение индекса обоснованности последующей беременности возможно за счет применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Основные критерии, которые являются составляющим звеном при расчете индекса SPI обусловлены тем, что частота бесплодия после трахелэктомии с сохранением фертильности колеблется в широких пределах от 14 % до 41 %. Возраст является существенным фактором, влияющим на способность женщины к зачатию. Как правило, известно, что у женщин старше 35 лет наблюдается возрастное уменьшение размера фолликулярного пула и фертильности. С увеличением возраста также увеличиваются риски сопутствующих гинекологических заболеваний, которые могут отрицательно влиять на фертильность, таких как фибромиома, заболевания маточных труб и эндометриоз. Кроме того, известно, что сексуальная активность значительно снижается с возрастом. Наш анализ так же показал, что женщины старше 35 лет с меньшей вероятностью имели последующую беременность, чем женщины

моложе 35 лет после перенесенной радикальной трахелэктомии. Важным моментом является тот факт, что женщинам необходимо назначать консультацию репродуктолога перед началом лечения, так как, в случае потери фертильности во время операции по объективным причинам (наличие опухолевых клеток по линии резекции или же метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов), могут быть предложены варианты предоперационного сохранения фертильности, такие как криоконсервация эмбрионов и ооцитов [134, 204].

Вторым моментом, который имеет важное значение у данной категории больных является семейный статус. Замужние женщины на момент операции имеют большую вероятность забеременеть впоследствии, чем одинокие женщины. Как правило, замужние женщины, нуждающиеся в расширенном лечении бесплодия, имеют больше шансов получить различные гибкие методы лечения, чем одинокие женщины. Замужние женщины имеют шанс получить свежие и/или замороженные эмбрионы и, таким образом, имеют более высокую вероятность успешной беременности по сравнению со случаями, когда одинокие женщины используют только криоконсервацию ооцитов.

Таким образом, оценка SPI может помочь в плане предсказания вероятности возникновения беременности у больных после органосохраняющего хирургического лечения. С этой целью настоятельно рекомендуется раннее направление к специалистам по фертильности для того, чтобы пациентки имели реалистичные ожидания относительно проблем с фертильностью после радикальной трахелэктомии. Этот стратегический подход предлагается во время предоперационного консультирования пациента перед проведением радикальной трахелэктомии.

3.4.3 Репродуктивная эффективность лечения больных после радикальной трахелэктомии

Основной целью проведения органосохраняющего лечения, бесспорно, являются репродуктивные результаты. В связи с чем, нами было проведено двухэтапное исследование, которое включало в себя следующие параметры:

- на первом этапе мы оценили состояние менструальной и гормональной функции больных после радикальной трахелэктомии в группе с использованием высокотехнологичных методик (Таблица 18);

- на втором этапе мы провели изучение и сравнительный анализ особенностей возникших беременностей, сроки наступления беременностей, состояние овариального резерва, особенностей течения и исходы беременностей, сроки родоразрешения, а также оценка состояния новорожденных и перинатальные исходы у больных, вошедших в наше исследование (Таблица 20).

Таблица 18 - Показатели гормональной функции у больных после радикальной трахелэктомии с использованием высокотехнологичных методик

Гормон	Перед операцией	Через 6 месяцев после операции
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), ЕД/мл	17,5 ± 4,1	15,9 ± 3,9
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), Ед/мл	45,96 ± 11,8*	66,8 ± 12,5*
Соотношение ЛГ/ФСГ	0,45 ± 0,07	0,36 ± 0,04
Прогестерон	0,677 ± 0,021	0,489 ± 0,052
Секс-стероидсвязывающий глобулин, ммоль/л	68,45 ± 12,9	88,3 ± 17,2
Эстрадиол, нмоль/л	172,34 ± 29,7*	198,65 ± 31,6*
Тестостерон, нг/мл	1,97 ± 0,12*	2,98 ± 0,67
Примечание: * - достоверность различий по сравнению с показателями перед операцией, $p < 0$		

Анализ гормональной функции показал, что у всех больных перед хирургическим лечением показатель уровня стероидных гормонов

соответствовал норме. Через 6 месяцев после проведенного хирургического лечения показатели были в среднем несколько изменены в сторону гипофункции яичников, но достоверные отличия были выявлены только по уровню прогестерона, тестостерона и эстрадиола. Дальнейшие наблюдения за данной группой больных, показало полное восстановление гормональной функции после 12 месяцев динамического наблюдения.

Следующим этапом исследования было изучение состояния менструальной функции после радикальной трахелэктомии в сравнительном аспекте в группах исследования и контроля. Основные результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Особенности менструальной функции у больных после радикальной трахелэктомии через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения

Показатели менструальной функции	РТ с применением новых технологий (n=35)		РТ без применения технологий (n=37)	
	Через 3 месяца	Через 12 месяцев	Через 3 месяца	Через 12 месяцев
Нормальный менструальный цикл	15 (42 %)	32 (91 %)	16 (43 %)	33 (89 %)
НМЦ по типу аменореи	5 (14 %)	-	4 (11 %)	2 (5,5 %)
НМЦ по типу опсоменорреи	11(31 %)	2 (5,7 %)	10 (27 %)	1(2,7 %)
НМЦ по типу гиперполименорреи	2 (5,7 %)	1(2,8 %)	4(11 %)	1(2,7 %)
Ациклические кровотечения	2(5,7 %)	-	3(8,1 %)	-

Анализ особенностей менструальной функции показал, что через 3 месяца после проведения хирургического лечения нормальный менструальный цикл восстановился меньше, чем у половины пациенток в обеих группах, при этом чаще всего наблюдались нарушения менструального цикла по типу опсоменорреи и значительно реже по типу аменореи и гиперполименорреи. Через 12 месяцев менструальный цикл восстановился у подавляющего числа пациенток обеих групп (91 % и 89 % соответственно), лишь у 3-х больных группы исследования и 4-х пациенток из группы контроля наблюдались те или

иные нарушения овариально-менструального цикла. При сравнении полученных результатов в нашем исследовании достоверных различий получено не было. Что является закономерным явлением, в виду того, что обе группы были сопоставимы и сформированы корректно, а объем хирургического вмешательства, очевидно, не мог повлиять на характеристику менструальной функции.

На следующем этапе мы провели изучение особенностей течения и исходов беременностей у больных после радикальной трахелэктомии в сравнительном аспекте, результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Особенности течения и исходов беременностей у больных после радикальной трахелэктомии

Показатель	РТ (группа исследования) (n = 35)	РТ (группа контроля) (n = 37)	P	Скорректи- рованный P
Количество беременностей, n	22	5	0,515	-
Спонтанных -	19	3	0,489	-
после вспомогательных репродуктивных технологий	3	2	-	-
Срок наступления беременности после операции, мес.	19 (32,6)	25 (26,8)	0,307	NS
Овариальный резерв, n (%)	35 (47,9)	19 (26,3)	0,31	NS
Исход беременностей, n				
роды –	15	3	0,509	-
аборты –	3	1	-	-
выкидыши –	1	1		-

<i>Продолжение Таблицы 20</i>				
Показатель	РТ (группа исследования) (n = 35)	РТ (группа контроля) (n = 37)	P	Скорректированный P
Угроза прерывания беременности, n	4	5		
Проведение токолитической терапии во время беременности, n	7	3		
Масса тела новорожденных, г	2900±420	1350±210	0,775	NS
Оценка новорожденных по шкале Апгар	8	5	-	-
Срок родоразрешения, недель	35±6,2	29±4,2	0,516	NS
Примечание: NS – незначимый показатель				

Анализ полученных результатов показал, что репродуктивные результаты достоверно отличались в группе исследования по сравнению с группой контроля. Количество беременностей в группе исследования практически в четыре раза было больше, при этом большая часть из них возникала спонтанно. Кроме того, срок наступления беременности был также достоверно меньше в группе исследования, по всей видимости, за счет меньшей травматичности операции и особенностей сформированного запирающего аппарата. В обеих группах были пациентки, которые пожелали прервать беременность по той или иной социальной причине (две и одна, соответственно). Изучив особенности течения беременности, становится понятным, что в группе исследования достоверно реже наблюдалась угроза прерывания беременности и срок родоразрешения был также значительно больше. Эти показатели также, на наш взгляд, обусловлены положительным влиянием использованных нами высокотехнологичных методик во время проведения радикальной трахелэктомии. Что касается таких показателей, как масса плода при рождении

и оценка по шкале Апгар, по результатам нашего исследования, они достоверно различались в виду того, что у пациенток группы контроля беременность пролонгировалась в среднем лишь до 28-31 недели.

Подводя итог проведенным нами исследованиям по оценке репродуктивных результатов, репродуктивного потенциала и индекса вероятности последующей беременности, можно сделать вывод о том, что большое значение в этом плане играет отбор больных на органосохраняющее лечение, с учетом как клинических, так и социальных факторов.

При отборе больных для проведения органосохраняющего лечения необходимо учитывать влияние такого фактора, как возраст пациентки. Так как известно, что в возрасте старше 35 лет наблюдается возрастное уменьшение размера фолликулярного пула и фертильности, кроме того увеличиваются риски развития сопутствующей патологии, как гинекологической (фибромиома, эндометриоз, заболевания маточных труб), так и соматической. Немаловажным фактором является и то, что с возрастом значительно снижается сексуальная активность обоих половых партнеров. Осознавая эти особенности, данной категории больных следует рекомендовать проведение предоперационной консультации врача-репродуктолога, который может предложить иные варианты сохранения фертильности, такие как криоконсервация эмбрионов и ооцитов.

Результаты нашего исследования, а также многочисленные зарубежные литературные источники подтверждают большое значение состояния неоцервикса после радикальной трахелэктомии. Доказано, что достаточно большой процент осложнений связан с состоянием зоны маточно-влагалищного анастомоза и сформированного запирающего аппарата либо интраоперационно, либо во время беременности. Основные проблемы, которые возникают при использовании известных материалов для циркуляжа, это большое количество стенозов внутреннего зева и достаточно часто встречающиеся воспалительные процессы в зоне циркуляжа (нагноение, прорезывание, эрозии окружающих тканей). Мы доказали, что использование

металлотрикотажного имплантата из никелида титана, установленного во время операции, является лидирующим материалом для укрепления маточно-влагалищного анастомоза, формирования запирающего аппарата оптимальных размеров, профилактики стенозов и воспалительных процессов в области внутреннего зева.

Кроме того, наше исследование показало целесообразность и необходимость использования концепции сторожевых лимфатических узлов для индивидуализации объемов хирургического вмешательства. Сокращение объема лимфодиссекции способствует снижению травматизации окружающих тканей и развитию спаечных процессов в послеоперационном периоде, что однозначно благоприятно сказывается на репродуктивных результатах без ущерба онкологической эффективности у данной категории больных.

3.5 Оценка качества жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии

Изучение качества жизни у больных раком шейки матки интересно сразу с нескольких точек зрения. Во-первых, чаще всего РШМ болеют женщины репродуктивного возраста, которые зачастую не реализовали свою репродуктивную функцию и находятся в самом активном и продуктивном возрастном периоде. Во-вторых, с введением в клиническую практику методов органосохраняющего лечения становится интересным и необходимым изучать особенности качества жизни в зависимости от объема хирургического вмешательства и от показателей репродуктивной эффективности у больных после радикальной терапии. По данным PubMed найдено около 20 зарубежных источников, в которых отражены те или иные аспекты особенностей состояния качества жизни у больных после органосохраняющего лечения. Проанализировав доступные нам источники литературы, стало очевидным, что на сегодняшний день нет единых методологических подходов, оптимальных

опросников и практических рекомендаций по изучению качества жизни для данной категории больных.

В рамках данного исследования мы сочли целесообразным провести изучение качества жизни больных раком шейки матки репродуктивного возраста после радикальной трахелэктомии в сравнительном аспекте между двумя группами: с применением высокотехнологичных методик (группа исследования) и без их применения (группа контроля). Мы осознаем целесообразность и большую значимость изучения сравнения показателей качества жизни между группами больных РШМ после органосохраняющего (радикальная трахелэктомия) и функционально–щадящего (радикальная гистерэктомия с транспозицией яичников) лечения. Данное исследование запланировано нами в рамках дальнейшей научной работы.

Для анализа качества жизни мы использовали два опросника EORTC: опросник EORTC QLQ-C30, комплексный инструмент, содержащий 30 вопросов, оценивающих различные аспекты благополучия пациента, включая физическое состояние, эмоциональное состояние, социальные взаимодействия и когнитивные способности. Второй опросник EORTC QLQ-CX24, дополнительный модуль QLQ-C30, разработанный специально для пациенток с диагнозом рак шейки матки. Этот опросник оценивает несколько аспектов пациентов с раком шейки матки, включая восприятие симптомов, образ тела, сексуальное функционирование и жалобы, связанные с лимфедемой, болью в спине, симптомами менопаузы, периферической невропатией, сексуальными проблемами и сексуальной активностью. Данные опросника оценивались в соответствии с рекомендациями руководства по подсчету баллов, в результате чего все баллы были переведены в шкалу от 0 до 100. Более высокие баллы по шкалам симптомов (отмечены в таблицах курсивом) указывают на более выраженные симптомы, тогда как более высокие баллы по функциональным шкалам указывают на более высокую функцию. Мы проводили опрос, анкетирование и анализ полученных данных у пациенток обеих групп в

следующие временные интервалы: до операции, через 6, 12 и 24 месяца после операции.

Анализ полученных после анкетирования данных до хирургического вмешательства у больных после радикальной трахелэктомии представлен в таблицах 21-28.

Таблица 21 - Качество жизни у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии перед проведением радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-C30

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)
Функциональные шкалы										
Global Health Status (GHS)	69,05	66,9	31,15	34,8	0	0	100	100	0,4	0,31
Физическое состояние	93,29	95,2	10,09	8,61	53,45	78	100	100	0,32	0,38
Эмоциональное состояние	76,9	82,1	22,9	18,7	0	31,1	100	100	0,41	0,29
Когнитивная функция	87,9	93,6	14,78	12,09	49	62,9	100	100	0,25	0,34
Социальная адаптация	75,3	83,9	23,9	19,5	15,98	14,83	100	100	0,14	0,18
Общие симптомы										
Утомляемость	23,91	17,84	19,12	16,12	0	0	56,67	65,89	0,23	0,34
Тошнота, рвота	7,56	8,23	14,05	15,91	0	0	50	65,44	0,51	0,23
Болевой синдром	8,91	5,68	12,7	9,3	0	0	52	33,33	0,18	0,21
Одышка, затруднение дыхания	5,21	7,92	12,7	8,5	0	0	33,33	33,33	0,31	0,25
Нарушение сна	17,42	15,98	25,21	19,62	0	0	66,66	66,66	0,78	0,71
Снижение аппетита	7,98	12,21	16,93	23,71	0	0	50	100	0,62	0,54
Запор	7,83	4,92	21,36	23,89	0	0	100	66,66	0,85	0,31
Диарея	8,34	9,51	15,01	23,81	0	0	100	100	0,71	0,53
Финансовые затруднения	28,01	19,2	28,15	26,12	0	0	100	100	0,11	0,17

Таблица 22 - Качество жизни у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии перед проведением радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-CX24

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)	РТ (1 группа)	РТ (2 группа)
Шкалы симптомов										
Тревожность	10,09	9,5	10,87	7,65	0	0	36,36	36,36	0,91	0,89
Изменение индекса массы тела (ИМТ)	24,78	19,67	18,76	14,73	0	0	66,66	66,66	0,36	0,27
Наличие признаков лимфедемы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
Периферическая нейропатия	7,32	8,92	14,81	13,76	0	0	33,33	33,33	0,95	0,91
Менопаузальные симптомы	6,1	7,2	15,12	17,89	0	0	66,66	66,66	0,39	0,21
Сексуальные расстройства										
Сексуальная активность	12,16	16,19	16,46	22,75	0	0	33,33	100	0,91	0,89
Сексуальное удовлетворение	16,99	19,78	23,87	21,45	0	0	66,66	66,66	0,93	0,61

Таблица 23 - Качество жизни у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии через 6 месяцев после радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-C30

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Функциональные шкалы										
Global Health Status (GHS)	71,23	69,72	11,08	17,09	50	33,33	98,56	100	0,92	0,64
Физическое состояние	89,43	84,32	10,9	11,98	60	56,87	100	100	0,73	0,012
Эмоциональное состояние	92,14	88,56	8,9	23,61	66,66	33,33	100	100	0,78	0,56
Когнитивная функция	98,54	88,43	9,31	17,43	88,65	33,33	100	100	0,59	0,54
Социальная адаптация	93,12	89,45	14,87	19,65	33,33	33,33	100	100	0,68	0,87
Общие симптомы										
Утомляемость	22,87	23,89	23,76	31,12	0	0	78,77	88,89	0,54	0,19
Тошнота, рвота	6,98	6,32	12,34	5,32	0	0	33,33	33,33	0,91	0,88
Болевой синдром	12,76	9,87	21,76	12,76	0	0	89,02	33,33	1	0,31
Одышка, затруднение дыхания	7,76	11,98	12,54	15,87	0	0	66,66	66,67	0,61	0,9
Нарушение сна	25,98	33,65	31,67	26,56	0	0	100	100	0,45	0,08
Снижение аппетита	4,21	7,96	9,56	7,98	0	0	33,33	66,67	0,31	0,72
Запор	0	5,06	0	12,67	0	0	0	33,33	0,25	0,12
Диарея	2,67	8,09	7,89	18,56	0	0	33,33	66,67	0,45	0,34
Финансовые затруднения	2,89	9,12	9,32	21,78	0	0	33,33	66,67	0,32	0,45

Таблица 24 - Качество жизни у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии через 6 месяцев после радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-CX24

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Шкалы симптомов										
Тревожность	7,89	6,09	8,77	3,45	0	0	33,33	12,29	0,93	0,87
Изменение индекса массы тела (ИМТ)	18,9	27,45	12,98	19,98	0	0	66,67	66,67	0,32	0,08
Наличие признаков лимфедемы	29,67	19,87	24,78	27,89	0	0	66,67	66,67	0,087	0,076
Периферическая нейропатия	43,98	23,98	37,98	26,22	0	0	100	100	0,12	0,82
Менопаузальные симптомы	18,65	29,34	23,12	29,42	0	0	66,67	66,67	0,34	0,65
Сексуальные расстройства										
Сексуальная боязнь	7,43	29,43	12,65	28,12	0	0	33,33	100	0,045	0,32
Сексуальная активность	38,92	29,45	27,99	25,32	0	0	100	66,67	0,87	0,23
Сексуальное удовлетворение	61,91	69,21	12,09	16,76	50	33,33	83,33	100	0,87	0,70

Таблица 25 - Качество жизни у больных раком шейки матки T_{1a2}N_xM₀ – T_{1b}N_xM₀ стадии через 12 месяцев после проведения радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-C30

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Функциональные шкалы										
Global Health Status (GHS)	61,43	67,96	33,12	28,16	0	0	100	100	0,45	0,56
Физическое состояние	81,12	73,71	11,98	13,17	33,33	33,33	100	100	0,56	0,34
Эмоциональное состояние	88,32	62,12	11,98	11,12	66,66	33,34	100	100	0,48	0,82
Когнитивная функция	67,23	43,21	3,98	5,76	66,66	33,33	100	100	0,74	0,45
Социальная адаптация	95,23	74,21	12,98	11,56	33,33	0	100	100	0,51	0,61
Общие симптомы										
Утомляемость	19,34	16,87	12,34	10,92	0	0	100	100	0,32	0,21
Тошнота, рвота	8,67	9,21	3,23	2,43	0	0	66,66	33,34	0,65	0,43
Болевой синдром	6,26	16,98	12,87	16,34	0	0	66,67	66,67	0,34	0,47
Одышка, затруднение дыхания	19,02	17,98	12,76	9,56	0	0	100	100	0,65	0,54
Нарушение сна	21,56	23,65	11,34	16,28	0	0	66,66	100	0,32	0,49
Снижение аппетита	9,4	11,2	21,38	21,86	0	0	33,33	33,33	0,21	0,41
Запор	16,23	17,64	18,23	12,23	0	0	100	100	0,32	0,43
Диарея	8,4	8,9	2,81	4,72	0	0	66,66	100	0,23	0,29

Таблица 26 Качество жизни у больных у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0$ – $T_{1b}N_xM_0$ стадии через 12 месяцев после радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-CX24

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Шкалы симптомов										
Тревожность	18,15	18,23	11,37	12,81	0	0	33,33	66,67	0,34	0,23
Изменение индекса массы тела (ИМТ)	27,34	34,62	21,12	19,24	0	0	100	100	0,23	0,19
Наличие признаков лимфедемы	27,13	26,17	28,34	26,36	0	0	100	100	0,12	0,19
Периферическая нейропатия	28,31	33,28	12,87	11,87	0	0	100	100	0,42	0,32
Менопаузальные симптомы	31,89	38,23	11,45	15,25	0	0	100	100	0,12	0,42
Сексуальные расстройства										
Сексуальная боязнь	18,56	15,23	12,87	11,43	0	0	100	100	0,18	0,46
Сексуальная активность	39,23	48,23	11,98	11,21	0	0	100	100	0,21	0,42
Сексуальное удовлетворение	69,32	54,76	13,27	14,45	0	0	100	100	0,28	0,39

Таблица 27 - Качество жизни у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии через 24 месяца после проведения радикальной трахелэктомии по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) QLQ-C30

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Функциональные шкалы										
Global Health Status (GHS)	57,19	68,91	34,71	29,12	0	0	100	100	0,77	0,98
Физическое состояние	88,92	82,67	12,98	18,54	33,33	33,33	100	100	0,66	0,43
Эмоциональное состояние	87,91	87,91	12,67	23,11	58,22	33,33	100	100	0,99	0,25
Когнитивная функция	89,11	87,45	9,22	26,34	66,67	26,12	100	100	0,07	0,81
Социальная адаптация	91,34	81,87	16,88	22,76	50	0	100	100	0,53	0,33
Общие симптомы										
Утомляемость	23,67	29,19	14,76	23,56	0	0	66,67	77,98	0,22	0,67
Тошнота, рвота	5,98	6,45	6,31	15,02	0	0	16,98	50	0,75	0,34
Болевой синдром	7,82	19,67	12,09	29,76	0	0	33,33	100	0,07	0,054
Одышка, затруднение дыхания	17,02	16,02	23,98	15,03	0	0	66,67	66,67	0,65	0,72
Нарушение сна	19,03	27,93	26,83	34,87	0	0	66,67	100	0,52	0,21
Снижение аппетита	8,1	9,7	17,98	16,94	0	0	33,33	33,33	0,43	0,72
Запор	7,2	6,63	15,93	18,02	0	0	33,33	66,67	0,65	0,54
Диарея	12,09	10,63	17,03	12,43	0	0	66,67	100	0,45	0,87
Финансовые затруднения	9,7	12,87	18,09	28,56	0	0	66,67	100	0,67	0,85

Таблица 28 - Качество жизни у больных у больных раком шейки матки

T_{1a2}N_xM₀ – T_{1b}N_xM₀ стадии через 24 месяца после радикальной трахелэктомии

по опроснику Европейской организацией исследования и лечения рака

(EORTC) QLQ-CX24

Переменная	Среднее значение		Стандартное отклонение		Минимальное значение		Максимальное значение		Достоверность	
	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)	РТ (1 групп а)	РТ (2 групп а)
Шкалы симптомов										
Тревожность	18,03	12,09	12,43	12,76	0	0	42,42	66,66	0,76	0,34
Изменение индекса массы тела (ИМТ)	22,18	22,94	26,11	24,21	0	0	88,89	100	0,55	0,31
Наличие признаков лимфедемы	25,12	38,12	29,12	34,18	0	0	100	100	0,32	0,45
Периферическая нейропатия	21,91	32,81	26,92	27,61	0	0	100	100	0,19	0,21
Менопаузальные симптомы	29,12	25,65	27,01	26,23	0	0	100	100	0,12	0,26
Сексуальные расстройства										
Сексуальная боязнь	12,89	12,76	27,12	27,67	0	0	100	100	0,71	0,54
Сексуальная активность	33,91	28,32	25,98	28,43	0	0	66,66	100	0,28	0,42
Сексуальное удовлетворение	67,12	52,15	33,12	30,19	0	0	100	100	0,22	0,51

При оценке и анализе данных состояния качества жизни больных раком шейки матки до операции существенных различий между обеими группами выявлено не было, равно как и существенных отклонений по основным параметрам, представленным в опроснике (Таблицы 17-24).

Оценка результатов опроса через 6 месяцев показала небольшое снижение показателей физического функционирования у пациенток обеих групп (по параметрам утомляемости, нарушения дыхания, снижения аппетита и расстройства стула), кроме того в группе контроля (больные после РТ без применения новых технологий) наблюдалось заметное увеличение случаев

лимфедемы и симптомов, связанных с нейропатией (Таблицы 17-24). Следует отметить следующую закономерность: на фоне незначительного снижения физического функционирования, отмечалось улучшение ролевого функционирования, эмоционального благополучия и социального функционирования по сравнению с их исходным уровнем до операции. У пациенток обеих групп отмечалось ухудшение показателей по разделу сексуальных расстройств (сексуальная боязнь, снижение сексуальной активности и сексуального удовлетворения).

Оценка изученных параметров через 12 месяцев после операции показала, что физическое и эмоциональное состояние значительно улучшилось в обеих группах, а когнитивная и социальная функции вернулись к показателям, которые были зафиксированы перед операцией. У части пациенток группы контроля сохранялись признаки лимфедемы, но практически у всех больных отмечалась положительная динамика. По показателю наличия периферической нейропатии положительной динамики выявлено не было. Менопаузальные симптомы наблюдались в единичных случаях у пациенток обеих групп, при этом у двух пациенток группы контроля менструальная функция на этот период не возобновилась. Что касается сексуальных расстройств, нами было выявлено улучшение показателей по сексуальной активности и сексуальному удовлетворению в обеих группах.

Оценка качества жизни через 24 месяца показала практически полное восстановление физического и эмоционального функционирования, за исключением тех пациенток, у которых имелись симптомы периферической нейропатии и лимфедемы, которые сопровождалась ухудшением значений по параметрам: усталость, боль и снижение аппетита. Изменение изученных параметров в группах исследования и контроля в сравнительном аспекте представлено на рисунках 15 и 16.



Рисунок 15 - Оценка качества жизни у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии с применением высокотехнологичных методов лечения по опросникам (EORTC) QLQ-CX24 и QLQ-C30

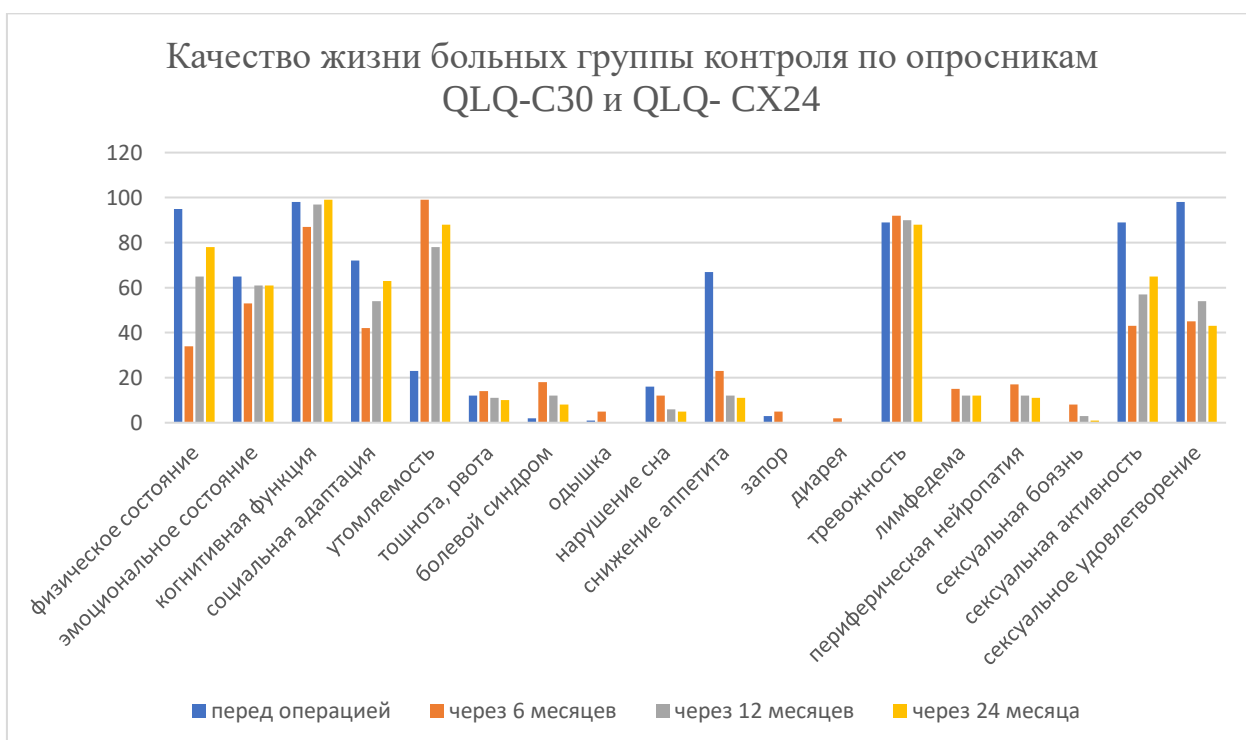


Рисунок 16 - Оценка качества жизни у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии (группы контроля) по опросникам (EORTC) QLQ-CX24 и QLQ-C30

Анализ полученных данных показал, что лечение рака шейки матки, даже органосохраняющее, в объеме радикальной трахелэктомии, оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациенток, при этом некоторые последствия могут сохраняться на протяжении нескольких лет после окончания лечения. Основным фактором, который влияет на возникновение интра – и послеоперационных осложнений является проведение лимфодиссекции. Наше исследование показало, что в группе больных, которым была проведена полная лимфодиссекция, показатели качества жизни существенно снижались за счет наличия периферической нейропатии и лимфедемы, как следствие ухудшались параметры эмоционального, сексуального и социального функционирования. Интересным оказался тот факт, что у пациенток группы исследования значительно выше были показатели эмоционального, сексуального и социального функционирования как за счет отсутствия послеоперационных осложнений, так и за счет успешной реализации репродуктивной функции.

Для оценки здоровья согласно опроснику QLQ–C30 статистически значимой разницы между двумя группами пациентов выявлено не было. Но одним из важных результатов является заметное улучшение эмоционального, сексуального и социального функционирования, наблюдаемое в группе исследования по сравнению с группой контроля. На наш взгляд, это является важным и значимым фактом, учитывая общую тенденцию к тому, что пациенты, страдающие раком шейки матки довольно молоды, соответственно, эмоциональное и социальное благополучие имеет особое значение для этой группы пациентов.

Тем не менее, даже при использовании менее радикальных хирургических методов пациенты все еще подвержены риску развития осложнений, включая лимфедему и периферическую невропатию. Это демонстрирует важность тщательной периоперационной хирургической техники, избегающей повреждения тазовых нервов.

Таким образом, становится очевидным, что следует пытаться найти надлежащие критерии показаний и хирургические приемы для пациентов, страдающих раком шейки матки, которых следует оперировать с применением технологий, позволяющих уменьшить травматичность хирургического вмешательства и улучшить репродуктивную эффективность лечения в свете улучшения качества жизни. Более того, необходим индивидуальный подход к последующему наблюдению для устранения конкретных осложнений при необходимости.

Наглядные результаты проведенных нами исследований продемонстрированы в следующих клинических случаях:

Клинический случай №1.

Пациентка П., 29 лет, находилась на лечении в отделение гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ 2017 г. При поступлении предъявляла жалобы на слабость, дискомфорт и боли при коитусе и периодические мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Пациентка была дообследована в условиях НИИ онкологии. Данные анамнеза показали следующие особенности: пациентка замужем, первый брак, беременностей не было, половых партнеров в течении жизни три. Менструации с 14 лет, установились сразу, в течении последних двух лет наблюдались нарушения овариально-менструального цикла по типу гиперполименореи, последние четыре месяца с тенденцией к усилению. Наследственный анамнез не отягощен. При бимануальном осмотре обращало на себя внимание увеличение шейки матки до 4,5 см, наличие эрозии вокруг наружного зева с папиллярными разрастаниями по задней губе, своды свободные, матки и придатки нормальных размеров. По результатам УЗИ и МРТ органов малого таза данных за отдаленное метастазирование не выявлено, инфильтрация параметрия отсутствует. Первым этапом обследования выполнено: диагностическая операция в объеме биопсии шейки матки и отдельно-диагностическое выскабливание. Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки с глубиной инвазии 8 мм,

размер опухоли в наибольшем измерении 1,8 см, без опухолевых эмболов. Проанализировав данные клинико-диагностического обследования, учитывая сохранение репродуктивных намерений женщины, было принято решение о целесообразности проведения органосохраняющего хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии с использованием технологий, разработанных на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Пациентке было проведено хирургическое лечение с использованием методики определения сторожевых лимфатических узлов, протокол предоперационного исследования ОФЭКТ/КТ исследования через 18 часов введения в шейку матки радиофармпрепарата Технеция-99м представлен на рисунке 17.

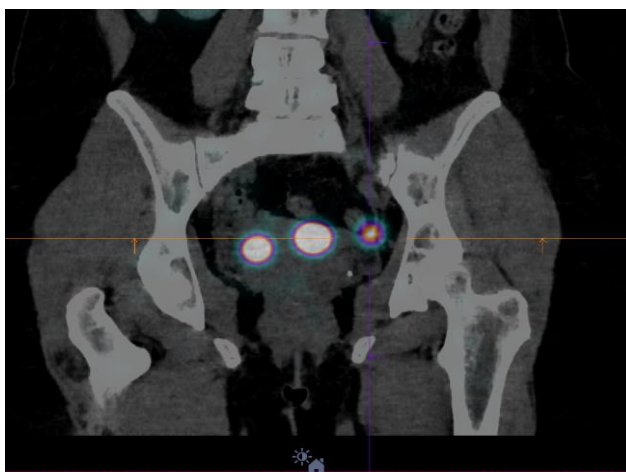


Рисунок 17 - Результаты ОФЭКТ/КТ: через 18 часов после введения РФП

Заключение исследования: при реконструкции срезов визуализируется накопление индикатора в проекции мест инъекции и СЛУ - справа наружный подвздошный SUV 80, более интенсивное включение определяется в лимфатическом узле слева (внутренний подвздошный) - SUV 121,5. Планируется интраоперационная детекция.

Далее во время операции было проведено интраоперационное определение СЛУ, данные радиометрии полностью совпали с результатами ОФЭКТ/КТ (Рисунок 18). Была взята биопсия СЛУ, их морфологическое

исследование показало отсутствие метастатического поражения, в связи с чем был проведен второй этап хирургического лечения – удаление шейки матки с парацервикальной клетчаткой, далее проведено экспресс-морфологическое исследование линии резекции, по результатам которого данных за наличие опухолевых клеток по линии резекции получено не было (R-0).

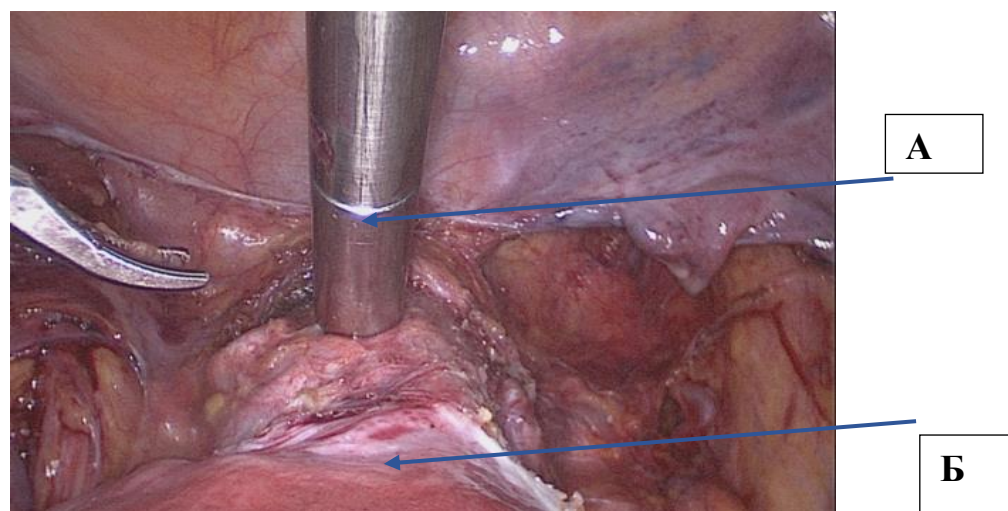


Рисунок 18 - Вид операционной раны во время интраоперационной радиоиндексации (место введения РФП): А) тубус коллиматора; Б) шейка матки.

Далее пациентке был сформирован маточно-влагалищный анастомоз, с последующим наложением металлотрикотажного импланта с фиксацией его четырьмя отдельными лигатурами по периметру (Рисунок 19).

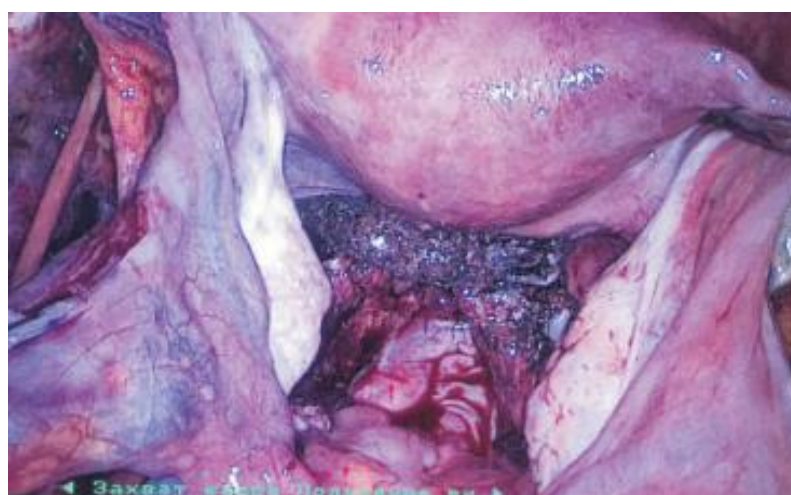


Рисунок 19 - Операционная рана на этапе установки импланта в зоне анастомоза

Далее нами был проведен расчет индекса последующей беременности (SPI), суммарный подсчет показал 8 баллов, что является достаточно высоким показателем и благоприятным фактором в плане реализации в последующем репродуктивной функции.

С пациенткой проведена беседа, в ходе которой она была проинформирована о полученном результате и даны необходимые рекомендации. Но при одном из контрольных обследований (через 14 месяцев после завершения хирургического лечения), была у пациентки была диагностирована беременность 6-7 недель. Ведение и наблюдение беременности проводилось мультидисциплинарной бригадой, в которую входили акушер – гинеколог, онкогинеколог, неонатолог и репродуктолог. Беременность была пролонгирована до 38 недель, признаков угрозы прерывания в течении беременности выявлено не было, далее было проведено плановое родоразрешение путем операции кесарево сечение, родилась доношенная здоровая девочка, вес при рождении 3200, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. В настоящее время ребенок растет и развивается согласно возрасту, без особенностей. Контрольное обследование, проведенное в назначенные сроки, показало, что у пациентки данных за рецидив нет. Пациентка с супругом планируют следующую беременность.

Таким образом, представленный клинический случай наглядно демонстрирует успешный случай лечения рака шейки матки 1Б1 стадии у пациентки молодого возраста не только с позиции онкологического заболевания, но успешного сохранения репродуктивной функции. Лечение проводилось с использованием высокотехнологичных методик, разработанных в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Клинический случай №2.

Пациентка А., 35 лет, 34 лет поступила в отделение онкогинекологии Новосибирского областного клинического онкологического диспансера в сентябре 2020 года, при обследовании было получено гистологическое заключение: плоскоклеточный рак шейки матки умеренной степени

дифференцировки с глубиной инвазии 6 мм и размером опухоли до 1,5 см в наибольшем измерении. Изучение анамнеза показало следующие результаты: у пациентки второй брак, имеется один ребенок от первого брака, в связи с чем, репродуктивные намерения сохранены. Гинекологический паритет: беременностей 3, роды 1, аборты 2, выкидышей не было.

Пациентка была приглашена на консилиум, в ходе которого ей было предложено проведение органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии. После дообследования и проведения предоперационной подготовки была выполнена органосохраняющая операция в объеме радикальной трахелэктомии. Послеоперационный период протекал гладко, швы были сняты на 7-8 сутки. Пациентка была выписана с рекомендациями, динамическое наблюдение проходила один раз в три месяца. Во время осмотра через 3 месяца после хирургического лечения были выявлены признаки стеноза внутреннего зева, трижды проводилась процедура бужирования, а также курс противовоспалительной терапии.

Мы провели расчет индекса последующей беременности (SPI), который показал в сумме 5 баллов, что является удовлетворительным показателем и достаточно благоприятным фактором в плане реализации в последующем репродуктивной функции. Через 12 месяцев пациентка была направлена на консультацию к врачу-репродуктологу, ей было проведено обследование и рекомендовано применение вспомогательных репродуктивных технологий на базе Областного Перинатального центра г. Новосибирска. После проведения процедуры ЭКО пациентка наблюдалась мультидисциплинарной командой, по решению консилиума, в сроке 12 недель беременности ей был наложен циркулярный лавсановой нитью. В сроке беременности 17-18 недель появились признаки прерывания и нагноения в области циркуляжа, а еще через две недели произошло прерывание беременности, по поводу чего пациентка была доставлена в отделение патологии беременных ОПЦ г. Новосибирска. В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться в Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере, данных за рецидив нет.

Этот клинический случай наглядно демонстрирует проблемы, которые могут возникнуть при проведении данного вида хирургического вмешательства. У пациентки возникли осложнения в виду отсутствия запирающего аппарата матки, в связи с чем, в ближайшее время ей запланировано проведение операции: лапароскопия, установка металлотрикотажного импланта из никелида титана с целью укрепления маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость и смертность от рака шейки матки продолжают занимать лидирующие позиции, так по данным (GLOBACAN, 2022) РШМ является четвертым по заболеваемости и четвертым по смертности видом злокачественного новообразования у женщин по всему миру. Характерной особенностью рака шейки матки является то, что в возрастной группе от 15-39 лет он занимает первое место, обойдя такие локализации, как рак молочной железы и рак эндометрия [80, 101].

С учетом этих данных, а также наметившейся тенденции у молодых людей в отношении отложенного деторождения до позднего репродуктивного возраста, характерной для всех развитых стран, рак шейки матки представляет серьезную угрозу в плане снижения репродуктивного потенциала во всем мире [76].

В настоящее время при выборе тактики лечения рака шейки матки начальных стадий, одним из важных факторов является наличие или отсутствие репродуктивных намерений у пациентки [57,95]. При этом, независимо от возраста рекомендуется предоперационная консультация в центре репродуктивной медицины для планирования будущей беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий или без них. Это может включать подготовку к сохранению ткани яичника в случае прерванной трахелэктомии на любой стадии.

Органосохраняющее лечение является достаточно сложным направлением в современной онкологии, в ходе внедрения которого практически невозможно проведение рандомизированных исследований. В первую очередь, это связано с морально-этическими вопросами сохранения фертильности у онкогинекологических больных. Кроме того, необходимо понимать, что данное направление используется у ограниченного контингента больных, что крайне затрудняет возможность масштабной рандомизации больных. В связи с чем, особую значимость приобретают относительно небольшие, но однородные клинические исследования [96].

Мы провели анализ современной литературы и сопоставили полученные результаты по внедрению в клиническую практику радикальной трахелэктомии с использованием новых высокотехнологичных методов лечения, разработанных на базе отделения онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в сравнительном аспекте [13,26]. Достаточно большой многолетний опыт по проведению радикальной трахелэктомии у пациенток, страдающих раком шейки матки репродуктивного возраста позволяет выполнить глубокий анализ. В отделении онкогинекологии НОКОД радикальная трахелэктомия была внедрена и успешно проводится с 2007 г., в отделении онкогинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ данный вид оперативного вмешательства внедрен с 2010 г., в онкологическом отделении хирургических методов лечения НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина радикальная трахелэктомия проводится с 2018г.

В рамках диссертационной работы разработаны и внедрены следующие высокотехнологичные методики: определение сторожевых лимфатических узлов и формирование запирающего аппарата матки при проведении радикальной трахелэктомии [29,31]. Собрана достаточная информация по численности и длительности наблюдения за данной категорией больных. Это позволяет нам провести полноценный сравнительный анализ результатов онкологической и репродуктивной эффективности, а также изучение качества жизни у пролеченных больных.

С учетом того, что риск метастазов в лимфатические узлы при ранних стадиях рака шейки матки составляет 15-20 % , а также, в связи с тем, что в настоящее время все большую популярность приобретает использование методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов для снижения периоперационных и послеоперационных осложнений у пациенток, страдающих раком шейки матки I стадии, мы сочли целесообразным внедрить и исследовать эффективность данной методики при проведении радикальной трахелэктомии. Получены достаточно высокие результаты: 98,2 диагностическая эффективность, отсутствовали ложноотрицательные результаты.

Принципиальной новизной данного раздела нашей работы явилось проведение радикальной трахелэктомии с определением и биопсией сторожевых лимфатических узлов. Наличие или отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов позволяет сделать вывод о возможности проведения органосохраняющего лечения и необходимости оптимизации объема лимфодиссекции в каждом отдельном случае. Что самое главное, в группе исследования - мы ограничивались только удалением сторожевых лимфатических узлов, тогда как в группах контроля лимфодиссекция проводилась в полном объеме.

Тактика лечения при интраоперационном выявлении метастазов в сторожевых лимфатических узлах одинакова во всех учреждениях, где проводится органосохраняющее лечение, заключается в конверсии и проведении радикальной гистерэктомии с лимфодиссекцией в полном объеме и последующей адъювантной терапией.

В нашем исследовании метастатическое поражение СЛУ было выявлено у 5 пациенток группы исследования, соответственно, им было проведено расширение объема хирургического вмешательства до радикальной гистерэктомии с подвздошно-тазовой лимфодиссекцией. Анализ проведенного морфологического исследования показал, что частота диагностики метастазов интраоперационно не имела достоверных различий между пациентками с исследованием только СЛУ и после полной лимфодиссекции. Кроме того, мы провели анализ морфологических данных при проведении плановой гистологической проводки и получили следующие результаты: в группах больных после радикальной трахелэктомии, у которых имелись пораженные лимфоузлы, обнаруженные при интраоперационном исследовании, были подтверждены метастазы в лимфатических узлах. Частота выявления метастазов по результатам плановой гистологической проводки достоверно не различалась во всех трех группах.

Анализ анатомо-топографической локализации сторожевых лимфатических узлов в нашем исследовании показал, что чаще всего они

определялись в области общей и наружной подвздошных артерий (37 % и 35 % соответственно), в запирающей ямке они были обнаружены у 15 % пациенток, в области внутренней подвздошной артерии - 9 % больных и в единичных случаях сторожевые лимфатические узлы определялись в парацервикальной и параметральной клетчатке. Полученные результаты согласуются с рядом исследователей, в работах которых также были отражены особенности локализации СЛУ при РШМ [132,160].

Анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений после радикальной трахелэктомии, показал, что в группе исследования незначительное осложнение в виде лимфедемы легкой степени тяжести было выявлено у одной пациентки. В группах больных, которым была проведена полноценная лимфодиссекция, одинаково часто наблюдались такие осложнения, как ранение мочеточников, ранение мочевого пузыря, неврологические нарушения со стороны запирающего и генито-фemorальных нервов и чаще всего наблюдались явления лимфедемы различной степени тяжести.

Сопоставив полученные результаты с известными литературными источниками, в частности с результатами многоцентрового рандомизированного исследования SENTICOL-2, в котором проводилась оценка эффективности биопсии сторожевого лимфатического узла с результатами заболеваемости при раннем раке шейки матки у больных после радикальной гистерэктомии, мы не нашли существенных различий и пришли к выводу, аналогичному результатам этого исследования: использование методики картирования и биопсия сторожевых лимфатических узлов приводит к значительному снижению осложнений, получаемых при проведении лимфодиссекции, а также отказ от полноценной тазовой лимфодиссекции не увеличивает риск развития рецидивов [155].

В исследовании Matsuo K. et al., 2022 г. представлены результаты ретроспективного когортного исследования, где отражены последние тенденции в США по включению биопсии СЛУ в хирургию рака шейки матки.

В исследование вошли почти 13 тысяч пациенток, страдающих раком шейки матки первой стадии, которым проводилось картирование и исследование СЛУ в сравнении с полноценной лимфодиссекцией. Были получены практически идентичные показатели общей (95 % и 95,4 %) и безрецидивной выживаемости (93 % и 93,8 %). Сделан вывод по результатам этого исследования: ландшафт объема хирургического вмешательства постепенно смещается от лимфаденэктомии к биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки не зависимо от репродуктивных намерений [152].

Таким образом, методика картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов сама по себе ведет к снижению ранних послеоперационных осложнений по сравнению с полноценной лимфодиссекцией, что способствует улучшению качества жизни и как следствие, улучшает показатели репродуктивной эффективности у больных после радикальной трахелэктомии. Для дальнейшего изучения и подтверждения полученных нами результатов целесообразно проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых проспективных исследований с более продолжительной медианой наблюдения.

В настоящее время одной из нерешенных проблем при проведении органосохраняющего лечения у больных начальным раком шейки матки является отсутствие шейки матки, с связи с чем, невозможно проведение классических хирургических пособий в условиях отсутствия запирающего аппарата матки при планировании беременности. Данное обстоятельство и стало причиной необходимости разработки новой высокотехнологичной методики формирования запирающего аппарата матки в плане прегравидарной подготовки [25,31].

Проанализировав основные проблемы и осложнения при проведении органосохраняющего хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии, стало очевидно, что необходимо решить достаточно важные и сложные проблемы, которые возникают в условиях отсутствия шейки матки

после радикальной трахелэктомии. Нами были определены две основные проблемы: достаточно высокий процент прерывания беременности, преимущественно на ранних сроках в виду отсутствия запирающего аппарата, высокой вероятности пролабирования и инфицирования плодного пузыря и матки, а также частое возникновение стеноза внутреннего зева после радикальной трахелэктомии, связанной с развитием стриктур и воспалительных изменений в области анастомоза.

Для профилактики и устранения этих проблем нами было принято решение о проведении исследования по разработке и внедрению методики укрепления маточно-влагалищного анастомоза и формирования запирающего аппарата с помощью металлтрикотажного имплантата из никелида титана.

Разработка данной технологии, на наш взгляд, актуальна сразу с двух позиций: во-первых, профилактика функциональной несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза, предотвращение ранних репродуктивных потерь и преждевременных родов, а во-вторых профилактика формирования стеноза внутреннего зева, формирование которого является достаточно распространенным осложнением после радикальной трахелэктомии [33]. Необходимо отметить, что в современной литературе имеется несколько десятков источников, в которых описаны различные методики циркуляжа, но ни один из них, к сожалению, не удовлетворяет существующим требованиям и потребностям у данной категории больных.

Разработанный в НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с лабораторией медицинских материалов ТГУ, металлтрикотажный имплантат из никелида титана является единственным армирующим имплантатом, который используется для формирования запирающего аппарата матки после радикальной трахелэктомии. Металлтрикотажный имплантат имеет достаточно большой показатель уровня проницаемости и характеризуется более поздней реакцией на деформационные изменения. Изучение характеристик представленного имплантата в плане взаимодействия с окружающими тканями, показало высокое гармоничное взаимодействие его в качестве тканевой

матрицы и тканями окружающих органов. Результатом наложения металлотрикотажного импланта является достаточно выраженный и хорошо сформированный неоцервикс с длиной сомкнутой части до 3 см, что существенно больше, чем у пациенток без применения данной методики. Нами не было отмечено отрицательного влияния металлотрикотажного импланта на трофику и кровообращение в области маточно-влагалищного анастомоза.

Согласно имеющимся литературным источникам, наиболее часто применяемыми хирургическими пособиями для укрепления маточно-влагалищного анастомоза и предотвращения невынашивания беременности являются методики по S. Shirodkar, предложенная в 1955 году, а также модифицированный ее вариант, по I.A. McDonald (TVC) в 1957 году [181]. Согласно данным методикам циркулярный циркулярный накладывается вокруг оставшейся части шейки матки сразу после операции или в конце первого триместра беременности, шовным материалом могут быть кетгут, лавсан или любой другой материал, в связи с чем эффективность данных методик является спорной, в виду сложности их применения у пациенток с экстремально короткой оставшейся частью шейки в связи с отсутствием влагалищной порции шейки матки и большой вероятностью прорезывания, нагноения.

Следующим этапом развития данного направления была методика R.C. Benson, 2012 г. которая подразумевает применение трансабдоминального доступа при наложении циркулярного циркулярного (ТАС). В настоящее время она успешно адаптирована и широко применяется у больных после радикальной трахелэктомии [67]. Данная методика подразумевает установку синтетического протеза трансабдоминальным либо лапароскопическим доступами.

Часть авторов отдают предпочтение проведению трансвагинального доступа при наложении аналогичного циркулярного циркулярного (TVCIC), но его недостатком является то, что он накладывается на уровне кардинальных и крестцово-маточных связок, в связи с чем значительно снижается функциональная эффективность циркулярного циркулярного.

В ретроспективном когортном исследовании G. Davis, 2000 г. был проведен сравнительный анализ эффективности методик ТАС и TVCIC, основными факторами были выбраны частота осложнений и количество репродуктивных потерь. Автором представлены следующие результаты: при использовании методики ТАС достоверно чаще наблюдались периоперационные осложнения (ранение сосудов, ранение мочеточников), а применение методики TVCIC имело достоверно меньшую репродуктивную эффективность (преждевременный разрыв околоплодного пузыря, формирование пузырно-шеечных свищей и т.д.) [93].

Кроме того, одной из важных и нерешенных проблем, напрямую связанной с состоянием маточно-влагалищного анастомоза и косвенно связанной с выбранной методикой циркуляжа является формирование стеноза внутреннего зева.

Механизм формирования стеноза обусловлен чрезмерной реакцией при заживлении зоны анастомоза и спайками внутреннего зева [36]. По данным литературы частота стеноза шейки матки после радикальной трахелэктомии или конизации шейки матки варьирует от 0 % до 73,3 % при среднем показателе 10,5 %. Такая большая разница может быть вызвана различными подходами к определению стеноза шейки матки, различными хирургическими подходами, различными видами циркуляжа, а также использованием различных антистенозных инструментов (катетер Фолея, ВМС и т.д.) [164, 175]. Доказано влияние циркуляжа на формирование стеноза внутреннего зева, так как он может усиливать эрозию, вызывать инфицирование и как следствие - стеноз неоцервикса. Техника, используемая для наложения циркуляжа, особенно если стежок накладывается слишком глубоко в цервикальную строму, может так же увеличить частоту возникновения цервикального стеноза [176, 183].

Согласно результатам нашего исследования металлотрикотажный имплант из никелида титана не вызывает стеноза влагалища, а также профилактирует различные воспалительные изменений со стороны анастомоза, нами не зафиксировано ни одного случая стеноза, не было выявлено ни одного

случая эрозий и нагноений циркуляжа. Эпителизация послеоперационной раны происходит через 8-12 недель после проведения операции. Что существенно отличается от данных других исследователей, по данным литературы, нагноение и эрозии циркуляжа встречаются в 12-16 % случаев, стеноз внутреннего зева определяется от 18 до 26 % случаев и является одной из самых частых и сложных проблем для данной категории больных.

В этом плане, наиболее интересное исследование, на наш взгляд, было проведено учеными из Японии (Mabuchi S et al., 2023), которые разработали устройство для лечения стеноза шейки матки FD-2, которое состоит из инертных эластичных сополимеров этиленвинилацетата (EVA), мягкого материала, который можно безопасно использовать в биомедицинских целях. По результатам проведенного исследования не было зарегистрировано никаких осложнений, включая боли в животе, тазовые инфекции или кровотечения, связанные с имплантацией FD-2. При наблюдении в течение 3–12 месяцев после радикальной трахелэктомии ни у одной пациентки не развился стеноз шейки матки или не наблюдалась дисменорея [150].

Необходимо отметить, что в литературных источниках мы не встретили информацию об устройствах, имеющего армирующую структуру для формирования запирающего аппарата матки и соответственно профилактики стеноза внутреннего зева. В этом плане, разработанная нами методика использования металлтрикотажного импланта из никелида титана, имеет значительные преимущества перед существующими аналогами. Анализируя и сравнивая имеющиеся литературные данные и полученные результаты в нашем исследовании, можно констатировать, что предложенная нами методика наложения металлтрикотажного импланта из никелида титана обладает достаточно высокими показателями эффективности и безопасности.

Оценка частоты рецидивов и показателей общей и безметастатической выживаемости являются главными критериями эффективности лечения онкологических больных.

Изучение онкологической эффективности проведенного нами лечения в группах исследования и контроля показало более, чем удовлетворительные результаты. Так, среди 35 пациенток, которым проводилась радикальная трахелэктомия с использованием разработанных высокотехнологичных методик, было выявлено два рецидива (через 10 и 24 месяца после окончания лечения), что составило 5,7 %. Оба рецидива были выявлены в области анастомоза, по поводу чего пациенткам были проведены курсы лучевой терапии. Безметастатическая выживаемость по нашим результатам составила 100 %. Общая выживаемость также 100 %, все пациентки, вошедшие в эту группу живы по настоящее время, медиана наблюдения составляет 42 недели.

В группах контроля были получены результаты, которые не имели достоверных отличий. В связи с чем, можно сделать сразу два вывода:

1. Показатели онкологической эффективности у больных после проведения радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии с транспозицией яичников не имеют достоверных отличий, что доказывает безопасность и целесообразность широкого внедрения в клиническую практику современных методов органосохраняющего лечения.
2. Сокращение лимфодиссекции после проведения процедуры картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов, не влияет на показатели онкологической эффективности у больных, страдающих раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии.

Полученные нами результаты согласуются с литературными сведениями: так, данные систематического обзора Smith ES et al., 2020 г. в котором были изучены показатели эффективности органосохраняющего лечения 2566 пациенток, пролеченных с 1990 по 2019 года в объеме радикальной трахелэктомии показали, что при медианном наблюдении в течение 48 месяцев (диапазон 2–202 месяца) медиана частоты рецидивов составила 3,3% (диапазон 0–25 %); медиана времени до рецидива составила 26 месяцев (диапазон 8–44 месяца). Медианная 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составила 94,6% (диапазон 88-97,3 %) и 97,4 % (диапазон 95-99 %) соответственно.

Частота наступления беременности после трахелэктомии составила 23,9%, частота живорождения — 75,1 % [190].

Систематический обзор Kuznicki ML et al., 2021 г. [141], целью которого была оценка онкологических и репродуктивных результатов после радикальной трахелэктомии, представил данные о 2415 пациентках также показали достаточно высокие показатели выживаемости, которые не отличались от таковых, при проведении радикальной гистерэктомии (94,8 % и 93,5 %, соответственно). По результатам исследования, всем пациенткам необходимо рекомендовать проведение консультации репродуктолога, так как применение методик вспомогательных репродуктивных технологий значительно улучшают репродуктивные результаты.

Что касается изучения показателей онкологической эффективности у больных раком шейки матки с использованием методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов, в этом плане интересным представляется исследование Mathevet P. et. al., 2021 г. В данную исследовательскую работу были включены 206 пациенток после радикальной гистерэктомии, которые были рандомизированы на две группы: 105 больных вошли в группу, где проводилось удаление только СЛУ, 101 пациентка вошла в группу, где помимо картирования СЛУ проводилась полноценная лимфодиссекция. В результате исследования было показано, что частота осложнений была достоверно чаще в группе контроля (7,8 % и 24,6 %, соответственно). Тогда как оценка 3-х летней безрецидивной выживаемости показала отсутствие существенных отличий (92 % и 94,4 %) [155].

Таким образом, сравнивая полученные нами результаты с аналогичными показателями клиник, которые занимаются органосохраняющим лечением рака шейки матки, можно сделать вывод о том, что показатели онкологической эффективности в нашем исследовании соответствуют опубликованным в литературе данным, что можно объяснить правильным выбором критериев отбора пациенток в проведенное исследование.

Кроме того, исходя из полученных нами результатов, а также итогов двух зарубежных исследований, в которых также было проведено изменение объема лимфодиссекции после получения результатов по определению и исследованию СЛУ, можно рекомендовать включение данной методики в клинические рекомендации для применения в рутинной практике онкологических учреждений.

Одним из наиболее важных и определяющих при органосохраняющем лечении критериев оценки правильности выбора тактики лечения, в том числе и с применением тех или иных высокотехнологичных методик является оценка репродуктивных результатов.

Необходимо отметить, что сложность оценки данного показателя определяется не только последствиями травматичности проведенного органосохраняющего хирургического лечения, но и утратой репродуктивных намерений у части больных после окончания лечения, так в группе исследования через 24 месяца после окончания лечения репродуктивные намерения сохранили 82,5 % пациенток, а в группе контроля 77,5 %. Кроме того, мы выявили определенные закономерности: чем дальше откладывались сроки возможной реализации репродуктивной функции, тем меньше пациенток были нацелены на возникновение беременности, при этом спектр причин их изменения был достаточно разнородным: утрата семейного статуса – 39 %, страх после перенесенного лечения – 26 %, боязнь за здоровье ребенка – 21 %, боязнь возникновения рецидива – 14 %. Подсчет показателя репродуктивного потенциала показал практически одинаковые результаты в группе исследования и в группе контроля (87 % и 85 %, соответственно). Полученные нами результаты согласуются с данными диссертационной работы Антипова В.А., 2010 г. Автор проанализировал итоги лечения 81 пациентки, которым проводилась трансабдоминальная радикальная трахелэктомия [3]. Показатель репродуктивного потенциала оценивался с учетом внедрения модифицированной методики радикальной трахелэктомии с сохранением восходящей ветви маточной артерии и составил 85 %. Основными причинами

снижения данного показателя, явились стадия заболевания, размеры опухоли, наличие эмболов в лимфоваскулярном пространстве и наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах. Все эти данные полностью согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании.

С целью более углубленного изучения репродуктивной эффективности у больных после радикальной трахелэктомии нами был изучен индекс обоснованности последующей беременности (SPI), который обладает достаточно хорошей информативностью при прогнозировании беременности и позволяет предсказывать вероятность наступления беременности. Оценка индекса SPI проводится на основе изучения трех наиболее информативных факторов: возраст, семейное положение и репродуктивное лечение. Оценки, стратифицирующие пациентов после радикальной трахелэктомии и ее ожидаемую репродуктивную эффективность, анализировались с использованием линейной корреляции и рабочей характеристики.

Согласно результатам, полученным в нашем исследовании, достоверной разницы по показателям индекса SPI у больных в группе исследования и группе контроля №1 получено не было, что говорит об однородной выборке пациенток в обеих группах. Значительное увеличение индекса обоснованности последующей беременности возможно за счет применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Результаты исследования показали, что возраст является существенным фактором, влияющим на способность женщины к зачатию. Как правило, известно, что у женщин старше 35 лет наблюдается возрастное уменьшение размера фолликулярного пула и фертильности. С увеличением возраста также увеличиваются риски сопутствующих гинекологических заболеваний, которые могут отрицательно влиять на фертильность, таких как фибромиома, заболевания маточных труб и эндометриоз. Вторым моментом, который имеет важное значение у данной категории больных является семейный статус. Замужние женщины могут получить свежие и/или замороженные эмбрионы и, таким образом, имеют более высокую вероятность успешной беременности по

сравнению со случаями, когда одиноким женщинам обычно предлагают только криоконсервацию ооцитов.

Полученные нами данные согласуются с исследованием Iwata T., et al., 2021 г., в которое вошли 401 пациентка, страдающая раком шейки матки репродуктивного периода. В ходе исследования были получены следующие результаты: женщины с более высоким значением SPI имели значительно более высокие показатели последующей беременности (наступление беременности в течение 5 лет, при этом у них были схожие и показатели рецидивов (5,0%) [126].

Таким образом, женщины с высокими оценками индекса SPI имеют более высокую вероятность последующей беременности. Поскольку рецидив может произойти в любой момент после трахелэктомии с сохранением фертильности, поэтому быстрая попытка зачатия будет ключом к достижению успешной беременности. С этой целью настоятельно рекомендуется раннее направление к специалистам – репродуктологам для того, чтобы пациентки имели реалистичные ожидания относительно проблем с фертильностью после радикальной трахелэктомии. Этот стратегический подход предлагается во время предоперационного консультирования пациента перед проведением радикальной трахелэктомии.

В настоящем исследовании мы провели изучение особенностей менструальной и гормональной функций у пациенток после радикальной трахелэктомии. Были выявлены следующие закономерности: полноценное восстановление менструальной функции происходило в интервале от 6 до 12 месяцев, каких-либо значимых нарушений овариально-менструального цикла выявлено так же не было, за исключением пациенток из группы контроля, у которых развивался стеноз внутреннего зева, вследствие чего наблюдалась гематометра и НМЦ по типу аменореи, которая ликвидировалась после проведения процедуры бужирования. Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке гормональных показателей: исходный уровень гормонов восстанавливался в обеих группах в интервале от 3 до 12 месяцев, при этом,

сразу после операции показатели были несколько изменены в сторону гипофункции яичников, но достоверные отличия были выявлены только по уровню прогестерона, тестостерона и эстрадиола.

При сравнении полученных результатов достоверных различий установлено не было. Что является закономерным фактом, в виду того, что обе группы были сопоставимы и сформированы корректно, а объем хирургического вмешательства, очевидно, не мог повлиять на характеристику менструальной функции.

Достаточно интересные и позитивные результаты были получены нами при изучении особенностей течения и исходов беременностей. При сравнении были выявлены достоверно значимые различия между группой исследования и группой контроля. Мы выявили, что в группе исследования практически в четыре раза было больше беременностей, при этом большая часть из них возникала спонтанно. Кроме того, срок наступления беременности был также достоверно меньше в группе исследования, по всей видимости, за счет меньшей травматичности операции и особенностей сформированного запирающего аппарата. Изучив особенности течения беременности, становится понятным, что в группе исследования достоверно реже наблюдалась угроза прерывания беременности и срок родоразрешения был также значительно больше. Эти показатели также, на наш взгляд, обусловлены положительным влиянием использованных высокотехнологичных методик во время проведения радикальной трахелэктомии.

Наше исследование показало, что помимо специального органосохраняющего лечения, пациентки должны получать адекватное репродуктивное консультирование перед проведением лечения. Тщательно проведенное обследование и консультирование перед проведением радикальной трахелэктомии гарантирует, что пациентки будут иметь реальные ожидания относительно проблем с фертильностью. Кроме того, оценка индекса вероятности последующей беременности (SPI) может помочь этим женщинам

предсказать беременность и ее успешное завершение после радикальной трахелэктомии.

Необходимо дополнительно сделать акцент на том, что беременность после радикальной трахелэктомии требует более тщательного и внимательного подхода со стороны акушеров – гинекологов, в связи с тем, что у них имеется повышенный риск потери беременности и преждевременных родов по сравнению с общей популяцией женщин.

На заключительном этапе проведенного нами исследования было изучено качество жизни больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии в сравнительном аспекте. Исследование проводилось по опросникам EORTC: первый опросник QLQ-C30, является комплексным инструментом, оценивающим различные аспекты благополучия пациента, включая физическое состояние, эмоциональное состояние, социальные взаимодействия и когнитивные способности. Второй опросник EORTC QLQ-CX24, является дополнительным модулем QLQ-C30, разработанный специально для пациенток с диагнозом рак шейки матки. Этот опросник оценивает несколько аспектов состояния пациенток, страдающих раком шейки матки, включая восприятие симптомов, восприятие своего тела, сексуальное функционирование и жалобы, связанные с лимфедемой, болью в спине, симптомами менопаузы, периферической невропатией, сексуальными проблемами и сексуальной активностью. Мы проводили опрос, анкетирование и анализ полученных данных у пациенток обеих групп по интервалам: до операции, через 6, 12 и 24 месяца после хирургического вмешательства. Анализ полученных результатов показал, что лечение рака шейки матки, даже органосохраняющее, в объеме радикальной трахелэктомии, оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациенток, при этом некоторые последствия могут сохраняться на протяжении нескольких лет после окончания лечения. Основным фактором, который влияет на возникновение интра – и послеоперационных осложнений является подвздошно-тазовая лимфодиссекция. Наше исследование показало, что в группе больных, которым была проведена полная лимфодиссекция,

показатели качества жизни существенно снижались за счет наличия периферической нейропатии и лимфедемы, как следствие ухудшались параметры эмоционального, сексуального и социального функционирования. Интересным оказался тот факт, что у пациенток группы исследования значительно выше были показатели эмоционального, сексуального и социального функционирования как за счет отсутствия послеоперационных осложнений, так и за счет успешной реализации репродуктивной функции.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями (Махова К et al., 2025), где был проведен 10-летний сравнительный анализ оценки качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии и радикальной гистерэктомии. Кроме того, наши данные не противоречат результатам двух крупных исследований, которые были проведены на когортах больных после органосохраняющего лечения у больных раком шейки матки [156].

В работе Schmeler K. M. et al., 2021 г. представлены результаты многоцентрового исследования ConCerv, где показано, что сокращение объема лимфодиссекции по результатам определения сторожевых лимфатических узлов при раке шейки матки, не ухудшает онкологические результаты у больных после радикальной трахелэктомии, при этом значительно улучшает качество жизни данной категории больных [178].

Результаты исследования Eternity [154], в котором был проведен ретроспективный анализ различий в онкологической эффективности и качестве жизни у больных с различными объемами лимфодиссекции, также показали, что эффективность лечения не снижается при сокращении объема лимфодиссекции у больных раком шейки матки, значительно улучшая, при этом, показатели сексуальной активности и общего функционирования [132,133].

Аналогичные результаты показало рандомизированное исследование SHARP [120], в котором оценивали результаты 700 пациенток с сопоставимыми характеристиками после операций с лимфодиссекцией и без нее по поводу рака шейки матки. Была проведена оценка качества жизни через 36 месяцев и

установлено, что по таким симптомам, как образ тела, сексуальное беспокойство, сексуальная активность и шкала сексуального удовольствия показатели значительно хуже в группе больных с полноценной лимфодиссекцией [108].

Таким образом, следует попытаться найти надлежащие критерии показаний и хирургические приемы для пациентов, страдающих раком шейки матки, которых следует оперировать с применением технологий, позволяющих уменьшить травматичность хирургического вмешательства и повысить репродуктивную эффективность лечения в свете улучшения качества жизни. Более того, необходим индивидуальный подход к последующему наблюдению для устранения конкретных осложнений при необходимости.

Проведенное исследование, на наш взгляд, открывает широкие перспективы для дальнейшего совершенствования органосохраняющих подходов при лечении рака шейки матки, при этом актуальность практического применения уже имеющихся высокотехнологичных методик не вызывает сомнений.

ВЫВОДЫ:

1. Применение методики картирования и биопсии сторожевых лимфатических узлов способствует точной клинической оценке состояния регионарного лимфатического аппарата (диагностическая эффективность 98,2%, полное отсутствие ложноотрицательных результатов), является инструментом для уменьшения объема лимфодиссекции у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии.
2. Проведение органосохраняющего хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии у больных раком шейки матки не ухудшают показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости в сравнении со стандартным хирургическим лечением в объеме радикальной гистерэктомии (безрецидивная выживаемость 94,3 % и 92,5 % (log-rank test $\chi^2=2,042$; df=2; p=0,3271), общая выживаемость 100 % и 97,5 %, соответственно (log-rank test $\chi^2=2,967$; df=2; p=0,3315).
3. Применение металлотрикотажного импланта из никелида титана способствует успешному формированию запирающего аппарата матки длиной 22-30 мм и не вызывает стеноза внутреннего зева у больных раком шейки матки после радикальной трахелэктомии в сравнении с больными после аналогичной операции без установки импланта (0 % и 19,4 %, соответственно) ($p \leq 0,05$).
4. Использование высокотехнологичных методик при органосохраняющем хирургическом лечении значительно улучшают репродуктивные результаты у больных раком шейки матки (частота вынашивания беременности 100 % и 65 % ($p \leq 0,05$), сроки родоразрешения $35 \pm 6,2$ и $29 \pm 4,2$ недель соответственно ($p \leq 0,05$)).
5. Уровень качества жизни больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии существенно снижается сразу после радикальной трахелэктомии за счет эмоционального, сексуального и социального функционирования, но полностью восстанавливаются через 12 -15 месяцев после лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные раком шейки матки репродуктивного возраста должны получать консультацию репродуктолога на этапе планирования органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии для определения и понимания реальных ожиданий относительно возможных проблем с фертильностью.
2. Отсутствие метастазов в сторожевых лимфатических узлах при интраоперационном исследовании позволяет не выполнять полноценную лимфодиссекцию у больных раком шейки матки при радикальной трахелэктомии.
3. При проведении органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии, для формирования запирающего аппарата матки, рекомендуется применение металлтрикотажного импланта из никелида титана, так как он обеспечивает хорошую функциональную устойчивость даже в случае дополнительной нагрузки во время беременности, а также профилактирует образование стеноза внутреннего зева.
4. В течение первых 12 месяцев после завершения лечения пациенткам рекомендуется воздерживаться от возникновения беременности и использования методов вспомогательных репродуктивных технологий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОР – Ассоциация онкологов России
- ВМС – внутриматочная спираль
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ОПБ – отделение патологии беременных
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- p – статистическая значимость различий
- РАТ – радикальная абдоминальная трахелэктомия
- РВТ – радикальная влагалищная трахелэктомия
- РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
- РТ – радикальная трахелэктомия
- РШМ – рак шейки матки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ШМ – шейка матки
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- CIN - цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN
- EORTC QLQ – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
- ESGO – Европейским обществом онкогинекологов
- EVA – инертные эластичные сополимеры этиленвинилацетата
- FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy-General
- NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть
- RUSSCO - Российское общество клинической онкологии
- SPI – индекс обоснованности наступления беременности
- TVCIC – трансвагинальный циркуляр
- TAC – трансабдоминальный циркуляр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипов, В.А. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки / В.А. Антипов, О.В. Новикова, О.С. Балахонцева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 5–11.
2. Антипов, В.А. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии / В.А. Антипов, Е.Г. Новикова, О.С. Балахонцева // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 103 – 107.
3. Антипов, В.А. Радикальная абдоминальная трахелэктомия (показания, методические аспекты и результаты лечения): дис. ...д-ра. мед. наук: 14.01.12. / Антипов Виталий Александрович. – М., 2011. – 251 с.
4. Бежанова, Е.Г. Возможности хирургического стадирования рака шейки матки / Е.Г. Бежанова, И.В. Берлев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – № 1. – С. 34–40.
5. Бочкарева, Н. В. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 71-77. – EDN MVNHWJ.
6. Варламова Н.В., Стасюк Е.С., Тицкая А.А. Изучение аллергизирующих свойств радиофармпрепарата «нанокolloид, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ » в эксперименте / Н.В. Варламова, Е.С. Стасюк, А.А. Тицкая и др. // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 72 – 77.
7. Бочкарева Н.В. с соавт. Взаимосвязь апоптоза и неоангиогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия / Н. В. Бочкарсва, Н. Г. Крицкая, И. В. Кондакова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 18-23. – EDN ILJBVB.
8. Винокурова, Е.А. Репродуктивная функция больных раком шейки матки, перенесших органосохраняющие операции / Е.А. Винокурова, Н.Н. Яскевич, З.Ф. Хамитова и др. // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – № 1. – С. 36.

9. Гюнтер С.В., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. с соавт. Новые технологии создания медицинских материалов, имплантатов и аппаратов на основе никелида титана с использованием инфракрасного излучения / С. В. Гюнтер, Г. Ц. Дамбаев, В. Э. Гюнтер [и др.]. – Томск: ООО «НПП» МИЦ, 2017. – 234 с. – ISBN 978-5-98589-064-8. – EDN ZUUOVT.
10. Диль, О. С. Репродуктивные результаты и качество жизни больных после радикальной трахелэктомии / О. С. Диль, А. А. Черняков, А. Е. Чернышова // Тезисы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 42. – EDN KUEBIT.
11. Ермаков, А.В. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (литературный обзор) / А.В. Ермаков // Malignant Tumours. – 2016. - № 4. – С. 5–13.
12. Ермаков, А.В. Методика не прямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «технефит - 99mTc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи / А.В. Ермаков, А.Д. Зикиряходжаев, Т.Н. Лазутина, А.В. Леонтьев и др. // Malignant Tumours. – 2016. – № 3. – С. 67–79.
13. Крылышкин М. И., Чернышова А. Л., Черняков А. А. Радикальная трахелэктомия: онкологические и репродуктивные результаты. Пятнадцатилетний опыт / М. И. Крылышкин, А. Л. Чернышова, А. А. Черняков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 2. – С. 409-416. – DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2293. – EDN KGLCWR.
14. Кудрявцев, Д.В. Биопсия сторожевых лимфатических узлов с использованием отечественного РФП 99mTc-технефит в лечении локализованной меланомы кожи / Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая // Research'n Practical Medicine J. – 2017. - № 1. – С. 66.

15. Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: монография / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. Томск: СТТ (Издательство "СТТ"). – 2010. – 418 с.
16. Марченко Е. С., Ясенчук Ю. Ф., Гюнтер С. В. Вязкоупругое поведение биосовместимых сплавов никелида титана / Е. С. Марченко, Ю. Ф. Ясенчук, С. В. Гюнтер [и др.]– Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2020. – 101 с. – ISBN 978-5-94621-952-5. – EDN VPBZQF.
17. Новикова, Е.Г. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии /Е.Г.Новикова, Е.А. Ронина, О.В. Чулкова и др. // Практическая онкология. – 2009. – № 2. – С. 86–92.
18. Новикова, Е.Г. Первый опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий после радикальной абдоминальной трахелэктомии / Е.Г. Новикова, В.А. Антипов, О.С. Балахонцева // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 40.
19. Онкогинекология: Национальное руководство / Г. Р. Абузарова, И. И. Алентов, С. В. Анпилогов [и др.]; Под редакцией А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2019. – 384 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-5329-2. – DOI 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. – EDN RCNLIQ.
20. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата $^{99\text{Tc}}$ -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях / И. Г. Синилкин, В. И. Чернов, Л. А. Коломиец [и др.] // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 57-62. – EDN VWOIPJ.
21. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с. ISBN 978-5-85502-283-4

22. Радзинский В.Е. Рекомендации Международной федерации акушеров гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине. Информационный бюллетень /М.: редакция журнала Status Praesens. - 2015. - 8 с.
23. Синилкин И.Г., Чернов В.И., Коломиец Л.А., с соавт. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях / И. Г. Синилкин, В. И. Чернов, Л. А. Коломиец [и др.] // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 57-62. – EDN VWOIPJ.
24. Скуридин, В.С., В.И. Чернов, Н.В. Варламова Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «нанокolloид, $^{99}\text{MTC-AL}_2\text{O}_3$ » для скинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов / В.С. Скуридин, В.И. Чернов, Н.В. Варламова и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2015. – № 3. – С. 76 – 80.
25. Трухачева Н. Г., Фролова И. Г., Коломиец Л. А. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ / Н. Г. Трухачева, И. Г. Фролова, Л. А. Коломиец [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 64-70. – EDN TSL SAD.
26. Чернышова А. Л., Антипов В.А., Коломиец Л. А. Опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в комбинированном органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки IB-II стадий / А. Л. Чернышова, В. А. Антипов, Л. А. Коломиец [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 85-90. – DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-1-85-90. – EDN PLGZHV.
27. Чернышова А. Л., Антипов В.А., Коломиец Л. А. Первый опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки у больной раком шейки матки 1Б2 стадии / А. Л. Чернышова, В. А. Антипов, Л. А. Коломиец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 204-209. –

DOI 10.18565/aig.2021.3.204-209. – EDN SKRIKP.

28. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Трущук Ю. М. Оценка репродуктивных результатов и качества жизни у больных после радикальной трахелэктомии / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Ю. М. Трущук [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 77-85. – DOI 10.17650/1994-4098-2022-18-2-77-85. – EDN ZNCTOY.

29. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Трущук Ю. М. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Ю. М. Трущук [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 128-133. – DOI 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133. – EDN MCSSE.

30. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Чернов В.И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки / Российская академия наук Сибирское отделение, НИИ онкологии Томского НИМЦ. – Новосибирск: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирское отделение Российской академии наук», 2020. – 147 с. – ISBN 978-5-6044349-7-0. – EDN UZVIRV.

31. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Патент № 2661077 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2017119671: заявл. 05.06.2017: опубл. 11.07.2018 / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. Э. Гюнтер, Е. С. Марченко; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук ("Томский НИМЦ").

32. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Применение имплантата из никелида титана при радикальной трахелэктомии у больных репродуктивного возраста инвазивным раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Ю. М. Трущук [и др.] // Онкогинекология. – 2022. – № 2(42). – С. 35-43. – DOI 10.52313/22278710_2022_2_35. – EDN ZNTZOM.

33. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия / А. Л.

Чернышева, Л. А. Коломиец, Н. Г. Крицкая, И. В. Суходоло // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 22-25. – EDN OKEIQH.

34. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Былина Ю.М. с соавт. Патент № 2521848 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2013122527/14: заявл. 15.05.2013: опубл. 10.07.2014 / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Ю. М. Былина [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ "НИИ онкологии" СО РАМН). – EDN JGMMTR.

35. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э. с соавт. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. Э. Гюнтер, Е. С. Марченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 743-747. – EDN ZXOKCP.

36. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э. с соавт. Патент № 2661077 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2017119671: заявл. 05.06.2017: опубл. 11.07.2018.

37. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э. с соавт. Радикальная трахелэктомия: 10-летний опыт Томского НИИ онкологии / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. Э. Гюнтер, Е. С. Марченко // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 715-720. – EDN WOGTGZ.

38. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2:72-78.

39. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. с соавт. Оптимизация объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, И. Г. Синилкин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 4. – С. 9-14. – EDN UGBBYR.

40. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. с соавт. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, И. Г. Синилкин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 2(13). – С. 64-70. – EDN TYJTWV.
41. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. с соавт. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов) / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, И. Г. Синилкин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 807-811. – EDN XEPBZV.
42. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. с соавт. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. И. Чернов, И. Г. Синилкин // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 82-91. – DOI 10.21294/1814-48612018-17-1-82-91. – EDN VXJDJR.
43. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. с соавт. Клинический случай повторной реализации репродуктивной функции после радикальной трахелэктомии / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. И. Чернов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 179-183. – DOI 10.21294/1814-4861-2021-20-5-179-183. – EDN HOIAIV.
44. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. с соавт. Успешная реализация репродуктивной функции у женщин после радикальной трахелэктомии / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. И. Чернов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 194-199. – DOI 10.18565/aig.2019.10.194-199. – EDN BWEROM.
45. Чернышова, А. Л. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, В. И. Чернов; Российская академия наук Сибирское отделение, НИИ онкологии Томского НИМЦ. – Новосибирск: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирское отделение Российской академии наук», 2020. – 147 с. – ISBN 978-5-6044349-7-0. – EDN UZVIRV.

46. Чернышова, А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 72–78.
47. Чернышова, А.Л. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, В.Э. Гюнтер, Т.Л. Чекалин // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 39–44.
48. Чойнзонов Е.Л. с соавт. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 томах / Е. Л. Чойнзонов, В. Э. Гюнтер, М. Р. Мухамедов [и др.]. Том 13. – Томск: ООО "Научно-производственное предприятие "МИЦ", 2013. – 336 с. – ISBN 978-5-98589-051-8. – EDN RWWCAB.
49. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5-13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>
50. Шевчук, А. С. Радикальная трахелэктомия: 10-летний опыт Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена / А. С. Шевчук, Е. Г. Новикова, А. Д. Каприн // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 49-55. – DOI 10.17116/rosakush201717349-55. – EDN YSPMTB.
51. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Nat Cancer Inst 1993; 85:365-76.
52. Aburel E. Colpohistectomy lărgită subfundică. In: Chirurgia Ginecologică. București: Ed Medicală, 1981. Pp. 714-722.
53. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 660–6.0.3332/ecancer.2017.ed62. PMID: 28275393; PMCID: PMC5336386.

54. Abu-Rustum, NR, Yashar, CM, Arend, R, Barber, E, Bradley, K, Brooks, R, et al. NCCN guidelines(R) insights: cervical Cancer, version 1.2024. J Natl Compr Cancer Netw. (2023) 21:1224–33. doi: 10.6004/jnccn.2023.0062
55. Ades A., Dobromilsky K.C., Cheung K.T., Umstad M.P. Transabdominal cervical cerclage: laparoscopy versus laparotomy. // J Minim Invasive Gynecol. - 2015. - Vol. 22 (6). - P.68-73.
56. Alicandri-Ciufelli, M, Bonali, M, Piccinini, A, Marra, L, Ghidini, A, Cunsolo, EM, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is “close”? Eur Arch Otorrinolaringol. (2013) 270:2603–9. doi: 10.1007/s00405-012-2317-8
57. Baiocchi, G, de Brot, L, Faloppa, CC, Mantoan, H, Duque, MR, Badiglian-Filho, L, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol.* (2017) 146:16–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.514
58. Balaya V, Lécuru F, Magaud L, Ngô C, Huchon C, Bats AS, Mathevet P. Perioperative morbidity of radical trachelectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: a French prospective multicentric cohort. J Gynecol Oncol. 2019 May; 30(3):e34. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e34. PMID: 30887756; PMCID: PMC6424838.
59. Batman SH, Schmeler KM. Fertility-Sparing and Less Radical Surgery for Cervical Cancer. Curr Oncol Rep. 2022 Nov; 24(11):1541-1548. doi: 10.1007/s11912-022-01317-w. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35953599; PMCID: PMC9606049.
60. Benard V. B., Watson M., Saraiya M., et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001–2009): findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017; 123(S24):5119–5137. doi: 10.1002/cncr.30906. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril. 2016 Oct; 106(5):1195-1211.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.032. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430207.

62. Bizzarri N, et. al. Consensus on surgical technique for sentinel lymph node dissection in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024 Apr 1; 34(4):504-509. doi: 10.1136/ijgc-2023-005151. PMID: 38378695; PMCID: PMC11825065.
63. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
64. Bjurberg M, Holmberg E, Borgfeldt C, et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: a populationbased Swedish Gynecologic Cancer Group study. *Gynecol Oncol* 2019; 155: 229–36.]
65. Carneiro, VCG, Batista, TP, Andrade, MR, Barros, AV, Camara, L, Ramalho, NM, et al. Proof-of-concept randomized phase II non-inferiority trial of simple versus type B2 hysterectomy in early-stage cervical cancer ≤ 2 cm (LESSER). *Int J Gynecol Cancer*. (2023) 33:498–503. doi: 10.1136/ijgc-2022-004092
66. Cancer Angiogenesis and Opportunity of Influence on Tumor by Changing Vascularization / I. Maiborodin, A. Mansurova, A. Chernyavskiy [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, No. 3. – DOI 10.3390/jpm12030327. – EDN GFJYMQ
67. Carter J., Raviv L., Applegarth L. et al. A cross-sectional study of the psychosexual impact of cancer-related infertility in women: Third-party reproductive assistance. *J Cancer Survivorship* 2010;4(3):236-46.
68. Carter J., Rowland K., Chi D. et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):90-5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.12.019>
69. Carter J., Sonoda Y., Baser R.E. et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 119:358-65.
70. Cervicovaginal-microbiome analysis by 16S sequencing and real-time PCR in patients from Novosibirsk (Russia) with cervical lesions and several years after

cancer treatment / M. K. Ivanov, E. V. Brenner, A. A. Hodkevich [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 140. – DOI 10.3390/diagnostics13010140. – EDN RGLJMW.

71. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-9.

72. Chernyshova A. Performing a radical trachelectomy with uterine transposition in a patient with stage IB2 cervical cancer: A case report / A. Chernyshova, E. Marchenko, T. Chekalkin [et al.] // *Cancer Treatment and Research Communications*. – 2023. – Vol. 34. – P. 100681. – DOI 10.1016/j.ctarc.2023.100681. – EDN CFKABW.

73. Chernyshova A. Optimization of the Extent of Surgical Treatment in Patients with Stage I in Cervical Cancer / A. L. Chernyshova, L. A. Kolomiets, I. G. Sinilkin [et al.] // *AIP Conference Proceedings*, Tomsk, 22–25 марта 2016 года. Vol. 1760. – Tomsk: American Institute of Physics Inc., 2016. – P. 020013. – DOI 10.1063/1.4960232. – EDN WLFIPX.

74. Chernyshova A. Fertility-Sparing Surgery Using Knitted TiNi Mesh Implants and Sentinel Lymph Nodes: A 10-Year Experience / A. Chernyshova, L. Kolomiets, V. Chernov [et al.] // *Journal of Investigative Surgery*. – 2020. – No. 6/II. – DOI 10.1080/08941939.2020.1745965. – EDN EUZITB.

75. Chang LL, Wang YQ, Zhang XM, Liu J, Zang LL, Li L, Luo L, Zhu F, Zhu MX, Zhang HQ, Kang YX, Lin L, Wu ZC, Xu Q. Long-Term Outcomes of Local Tumor Destruction/Excision Versus Total Hysterectomy for Stage IA Cervical cancer: A Retrospective Study Based on the SEER Database. *Int J Womens Health*. 2025 Mar 10; 17:711-725. doi: 10.2147/IJWH.S491112. PMID: 40092655; PMCID: PMC11909507.

76. Chen, L, Zhang, WN, Zhang, SM, Gao, Y, Zhang, TH, and Zhang, P. Class I hysterectomy in stage Ia2–Ib1 cervical cancer. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. (2018) 13:494–500. doi: 10.5114/wiitm.2018.76832

77. Chikazawa K, Hayashi S, Imai K, Kuwata T. De-escalation of surgery: is

trachelectomy becoming obsolete? *Int J Gynecol Cancer*. 2025 May; 35(5):101772. doi: 10.1016/j.ijgc.2025.101772. Epub 2025 Mar 14. PMID: 40203532.

78. Chitoran E, Rotaru V, Mitroiu MN, Durdu CE, Bohiltea RE, Ionescu SO, Gelal A, Cirimbei C, Alecu M, Simion L. Navigating Fertility Preservation Options in Gynecological Cancers: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 13;16(12):2214. doi: 10.3390/cancers16122214. PMID: 38927920; PMCID: PMC11201795.

79. Choi, H.J. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis / H.J. Choi, W. Ju, S.K. Myung et al. // *Cancer Science*. - 2010. – Vol. 101, №6. – P. 1471 – 79.

80. Cibula D, et. al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 May 1;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411

81. Cibula, D, Abu-Rustum, NR, Benedetti-Panici, P, Kohler, C, Raspagliesi, F, Querleu, D, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*. (2011) 122:264–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.029

82. Cibula, D, Potter, R, Planchamp, F, Avall-Lundqvist, E, Fischerova, D, Haie Meder, C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol*. (2018) 127:404–16. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.003

83. Cibula, D, Raspollini, MR, Planchamp, F, Centeno, C, Chargari, C, Felix, A, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. (2023) 33:649–66. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429

84. Cibula, D, Slama, J, Dostalek, L, Fischerova, D, Germanova, A, Fruhauf, F, et al. Tumour-free distance: a novel prognostic marker in patients with early-stage cervical cancer treated by primary surgery. *Br J Cancer*. (2021) 124:1121–9. doi: 10.1038/s41416-020-01204-w
85. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the MD Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89:1634-46.
86. Corrado, G, Anchora, LP, Bruni, S, Sperduti, I, Certelli, C, Chiofalo, B, et al. Patterns of recurrence in FIGO stage IB1-IB2 cervical cancer: comparison between minimally invasive and abdominal radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol*. (2023) 49:107047. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107047
87. Cottrell CM, Ohaegbulam GC, Smith JR, Del Priore G. Fertility-sparing treatment in cervical cancer: Abdominal trachelectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Sep; 75:72-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.011. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33846052.
88. Cottrell CM, Ohaegbulam GC, Smith JR, Del Priore G. Fertility-sparing treatment in cervical cancer: Abdominal trachelectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Sep; 75:72-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.011. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33846052.
89. Cumpston, M, Li, T, Page, MJ, Chandler, J, Welch, VA, Higgins, JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. (2019) 10:ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142
90. Cusimano MC, Walker R, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, Laframboise S, May T, Murphy J, Rosen B, Covens A, Clarke B, Shaw P, Rouzbahman M, Mohan R, Ferguson SE. Implementing a Cervical Sentinel Lymph Node Biopsy Program: Quality Improvement in Gynaecologic Oncology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Aug;39(8):659-667. doi: 10.1016/j.jogc.2017.02.017. PMID: 28729099.
91. Dargent D.B.J., Brun J.-L., Roy M. La trachelectomie elargie (TE) une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developes sur la face externe du col uterin. *J Obstet Gynaecol* 1994; 2:285-92.

92. Dee EC, et. al. Cancer incidence and mortality estimates in 2022 in southeast Asia: a comparative analysis. *Lancet Oncol.* 2025 Apr;26(4):516-528. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00017-8. Epub 2025 Feb 27. PMID: 40024257.
93. Devins G., Orme C., Costello C. Measuring depressive symptoms in illness populations: Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D). *Psychol Health* 1998; 2:139-56.
94. Di Donato, V, Bogani, G, Casarin, J, Ghezzi, F, Malzoni, M, Falcone, F, et al. Ten-year outcomes following laparoscopic and open abdominal radical hysterectomy for "low-risk" early-stage cervical cancer: a propensity-score based analysis. *Gynecol Oncol.* (2023) 174:49–54. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.04.030
95. Diaz A., Baade P. D., Valery P. C., et al. Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: a semi-national registry-based cohort study (2003–2012) *PLoS One.* 2018;13(5) doi: 10.1371/journal.pone.0196764.e0196764 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
96. Diaz J. P., Sonoda Y., Leitaio M. M., et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 2008; 111(2):255–260. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
97. Dicu-Andreescu IG, Marincas AM, Ungureanu VG, Ionescu SO, Prunoiu VM, Brătucu E, Simion L. Current Therapeutic Approaches in Cervical Cancer Based on the Stage of the Disease: Is There Room for Improvement? *Medicina (Kaunas).* 2023 Jun 30;59(7):1229. doi: 10.3390/medicina59071229. PMID: 37512041; PMCID: PMC10384945.
98. Dil O.S., Chernyshova A.L., Balatskaya L.N., Truschuk Yu.M., Chernyakov A.A. Current state of the problem of assessing the quality of life in patients with cervical cancer after organ-preserving treatment. *Tumors of female reproductive system.* 2024; 20(2):113-119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119>

99. Dogan N.U., Kohler C., Pfiffer T. et al. Prospective assessment of urinary and bowel symptoms, and sexual function between laparoscopic assisted vaginal radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(3):484-9. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001757>
100. Drokow E. K., Zi L., Qian H., et al. Tolerability, efficacy and feasibility of concurrent gemcitabine and cisplatin (CGP) combined with intensity modulated radiotherapy for loco-regionally advanced carcinoma of the cervix. *Journal of Cancer*. 2020; 11(9):2632–2638. doi: 10.7150/jca.40276. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
101. Drokow EK, Xu L, Akpabla GS, Ahmed HAW, Song J, Neku EA, Sun K. Prognostic Variables of Younger-Aged Cervical Carcinoma Patients: A Retrospective Study. *J Oncol*. 2021 May 17;2021:5540165. doi: 10.1155/2021/5540165. PMID: 34054951; PMCID: PMC8147538.
102. Du, Y, and Xu, Y. Less extensive surgery for patients with FIGO stage IA2 cervical cancer: a population-based study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. (2022) 51:102291. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102291
103. Ekdahl L, Crusensvärd M, Reynisson P, Lönnerfors C, Persson J. Quality of life and long-term clinical outcome following robot-assisted radical trachelectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Dec; 267:234-240. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.018. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34837852.
104. Elmajjaoui S., Ismaili N., El Kacemi H., Kebdani T., Sifat H., Benjaafar N. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC Women's Health*. 2016; 16:62. doi: 10.1186/s12905-016-0342-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
105. Epstein, E. Early-stage cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound — A European multicenter trial / E. Epstein, A. Testa, A. Gaurilcikas et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 449 – 53
106. Exploring the role of surface modifications of TiNi-based alloys in evaluating in vitro cytocompatibility: A comparative study / O. Kokorev, T. Chekalkin, E.

- Marchenko [et al.] // Surface Topography: Metrology and Properties. – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. 045015. – DOI 10.1088/2051-672X/abc0f9. – EDN PCREFI.
107. Feng Y, Zhang Z, Lou T, Wang S, Bai H, Zhang Z. The security of radical trachelectomy in the treatment of IA-IIA cervical carcinoma requires further evaluation: updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1525-1536. doi: 10.1007/s00404-019-05141-9. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31011877.
108. Ferguson S.E., L.A. Brotto, J. Kwon, V. Samouelian, G. Ferron, A. Maulard, et al. Sexual health and quality of life in patients with low-risk early-stage cervical cancer: results from GCIG/CCTG CX.5/SHAPE trial comparing simple versus radical hysterectomy. *J Clin Oncol*, 43 (2) (2025 Jan 10), pp. 167-179
109. Fernandez MA, Clark HD, Iniesta MD, Munsell MF, Frumovitz M, Ramirez PT. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green using SPY-PHI in open radical hysterectomy or trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2024 Jan 5;34(1):28-34. doi: 10.1136/ijgc-2023-004787. PMID: 38097350.
110. Fleming N.D., Ramirez P.T., Soliman P.T. et al. Quality of life after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A 5-year prospective evaluation. *Gynecol Oncol* 2016;143(3):596-603. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.012>
111. Frumovitz, M, Obermair, A, Coleman, RL, Pareja, R, Lopez, A, Ribero, R, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. (2020) 21:851–60. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30081-4
112. Froding L.P., Ottosen C., Mosgaard B.J., Jensen P.T. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(4):699-706. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000395>
113. Fujii T. Abdominal Radical Trachelectomy. *Surg J (N Y)*. 2021 Oct 22;7 (Suppl 2):S97-S102. doi: 10.1055/s-0041-1728750. PMID: 35111935; PMCID: PMC8799317.

114. G. Bogani, G. Scambia, A. Fagotti, F. Fanfani, A. Ciavattini, F. Sopracordevole. Sentinel node mapping, sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy, and lymphadenectomy in Early-stage cERvical caNcer scheduled for fertility-sparing approach: the ETERNITY project. *Eur J Surg Oncol*, 50 (9) (2024 Sep), Article 108467
115. Giesler R.B., Williams S.D. Opportunities and challenges: Assessing quality of life in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(20):1498, 1499.
116. Guo J, Hu Q, Deng Z, Jin X. Outcomes of Trachelectomy vs. Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021 Nov 11; 8:735944. doi: 10.3389/fsurg.2021.735944. PMID: 34859038; PMCID: PMC8631813.
117. H. Falconer, K. Palsdottir, K. Stalberg, P. Dahm-Kahler, U. Ottander, E.S. Lundin Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*, 29 (6) (2019 Jul), pp. 1072-1076
118. Harano N. et. al. Clinical Study of Sentinel Lymph Node Detection Using Photodynamic Eye for Abdominal Radical Trachelectomy. *Curr Oncol*. 2021 Nov 15; 28(6):4709-4720. doi: 10.3390/curroncol28060397. PMID: 34898550; PMCID: PMC8628807.
119. Halaska M, Robova H, Pluta M, Rob L. The role of trachelectomy in cervical cancer. *Ecancermedicalsecience*. 2015 Feb 3;9:506. doi: 10.3332/ecancer.2015.506. PMID: 25729419; PMCID: PMC4335959.
120. Hauspy J., Beiner M., Harley I., Ehrlich L., Rasty G., Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007; 105(2):285–290. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
121. Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Sep; 90(3):505-11. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00378-0. PMID: 13678717.

122. Hertel H., Köhler C., Grund D., et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103(2):506–511. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.040. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
123. Ind T. Radical vaginal trachelectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Sep; 75:65-71. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.04.005. Epub 2021 May 6. PMID: 34099413.
124. Ionescu, S. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy / S. Ionescu et al. // *Surgical Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 9. – P. 158.
125. Ishioka S., Endo T., Baba T., Akashi Y., Morishita M., Sugio A., Kanayama N., Saito T. Successful delivery after transabdominal cerclage of uterine cervix for cervical incompetence after radical trachelectomy. // *J Obstet Gynaecol Res.*- 2015. Vol.41 (8):129.- P.5-9. doi: 10.1111/jog.12716.
126. Iwata T. et. al. The validity of the subsequent pregnancy index score for fertility-sparing trachelectomy in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril*. 2021 May; 115(5):1250-1258. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.162. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33589139.
127. Jiang X, Feng C, Sun W, Zhang T, Cui B. The top 100 most cited articles on fertility-sparing treatments for cervical cancer: A bibliometric analysis. *Heliyon*. 2024 May 22; 10(11):e31738. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31738. PMID: 38828299; PMCID: PMC11140800.
128. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 2017 Jul 1; 23(4):433-457. doi: 10.1093/humupd/dmx009. PMID: 28510760.
129. Kasuga Y, Hasegawa K, Hamuro A, Fukuma Y, Tamai J, Tanaka Y, Ikenoue S, Tanaka M. Pregnancy outcomes following radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A retrospective observational study in the Kanto area, Japan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Jan; 164(1):108-114. doi: 10.1002/ijgo.14935. Epub 2023 Jun

21. PMID: 37340875.

130. Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, Ochiai D. Management of pregnancy after radical trachelectomy. *Gynecol Oncol.* 2021 Jul; 62(1):220-225. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.04.023. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33902946.

131. Kasuga Y. et. al. Mid-trimester residual cervical length and the risk of preterm birth in pregnancies after abdominal radical trachelectomy: a retrospective analysis. *BJOG.* 2017 Oct; 124(11):1729-1735. doi: 10.1111/1471-0528.14688. Epub 2017 May 22. PMID: 28418597.

132. Kathleen M et al., ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer, *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 31, Issue 10, 2021, Pages 1317-1325, ISSN 1048-891X, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002921>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048891X24004894>)

133. Kietpeerakool, C, Aue-Aungkul, A, Galaal, K, Ngamjarus, C, and Lumbiganon, P. Nerve-sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa). *Cochrane Database Syst Rev.* (2019) 2019:CD012828. doi: 10.1002/14651858.CD012828.pub2

134. Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, Gardner GJ, Leitaio MM Jr, Carter J, Barakat RR, Sonoda Y. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun; 125(3):585-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.014. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22430614.

135. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol.* 2016 Mar; 27(2):e22. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e22. PMID: 26768785; PMCID: PMC4717227.

136. Kiss SL, Fandi A, Cozlea AL, Gheorghe M, Stanca M, Bacalbaşa N, Moldovan AA, Căpîlna ME. Abdominal radical trachelectomy as fertility-sparing management for early stages of cervical cancer: Our experience in 18 cases. *Exp Ther Med.* 2021 Jul; 22(1):674. doi: 10.3892/etm.2021.10106. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33986839; PMCID: PMC8111865.

137. Kodama, J, Kusumoto, T, Nakamura, K, Seki, N, Hongo, A, and Hiramatsu, Y. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. *Gynecol Oncol.* (2011) 122:491–4. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.038
138. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 64 –84
139. Kohler C. et. al. Radical vaginal trachelectomy: long-term oncologic and fertility outcomes in patients with early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2024 Jun 3; 34(6):799-805. doi: 10.1136/ijgc-2024-005274. PMID: 38599782; PMCID: PMC11187360.
140. Kucukmetin A, Biliatis I, Ratnavelu N, Patel A, Cameron I, Ralte A, Naik R. Laparoscopic radical trachelectomy is an alternative to laparotomy with improved perioperative outcomes in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jan; 24(1):135-40. doi: 10.1097/IGC.0000000000000031. PMID: 24362718.
141. Kuznicki ML, Chambers LM, Morton M, Son J, Horowitz M, Crean-Tate KK, Hackett L, Rose PG. Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar; 28(3):513-526.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2020.10.013. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33223017
142. Lau H.-Y., Juang C.-M., Chen Y.-J., Twu N.-F., Yen M.-S., Chao K.-C. Aggressive characteristics of cervical cancer in young women in Taiwan. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2009; 107(3):220–223. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.07.029. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
143. Lefebvre A. et. al. Trachelectomy: How is it actually done? A review from FRANCOGYN group Titre: Trachélectomie: comment faire en pratique? *Revue de la littérature par le groupe FRANCOGYN. J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Sep;51(7):102407. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102407. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35661829.

144. Li X, Li J, Ju X, Chen X, Wu X. Abdominal scar characteristics as a predictor of cervical stenosis after abdominal radical trachelectomy. *Oncotarget*. 2016 Jun 21;7(25):37755-37761. doi: 10.18632/oncotarget.9318. PMID: 27191256; PMCID: PMC5122346
145. Li X, Xia L, Li J, Chen X, Ju X, Wu X. Reproductive and obstetric outcomes after abdominal radical trachelectomy (ART) for patients with early-stage cervical cancers in Fudan, China. *Gynecol Oncol*. 2020 May; 157(2):418-422. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.016. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32122687.
146. Liu, Q, Xu, Y, He, Y, Du, Y, Zhang, Q, Jia, Y, et al. Simple hysterectomy for patients with stage IA2 cervical Cancer: a retrospective cohort study. *Cancer Manag Res*. (2021) 13:7823–32. doi: 10.2147/CMAR.S327056
147. M. Plante, J. Kwon, S. Ferguson, V. Samouëlian, G. Ferron, A. Maulard, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 390 (9) (2024), pp. 819-829
148. M.J. Halaska, M. Novackova, I. Mala, M. Pluta, R. Chmel, H. Stankusova, et al. A prospective study of postoperative lymphoedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 20 (5) (2010), pp. 900-904
149. Mabuchi S, Kimura T. Extraperitoneal Radical Trachelectomy With Pelvic Lymphadenectomy: A Novel Fertility-Preserving Option for Early Stage Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Mar; 27(3):537-542. doi: 10.1097/IGC.0000000000000918. PMID: 28187094.
150. Mabuchi S, Kamiura S, Saito T, Furukawa H, Abe A, Sasagawa T. FD-2, an Anticervical Stenosis Device for Patients Undergoing Radical Trachelectomy or Cervical Conization. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Sep 1;10(9):1032. doi: 10.3390/bioengineering10091032. PMID: 37760134; PMCID: PMC10525620.
151. Madueke-Laveaux O.S., Platte R., Poplawsky D. Unique complication of a Shirodkar cerclage: remote formation of a vesicocervical fistula in a patient with the history of cervical cerclage placement: a case report and literature review. // Female Pelvic Med Reconstr Surg. - 2013.- Vol.19(5). P.306-308. doi: 10.1097/SPV.0b013e3182996cee.

152. Matsuo K, Klar M, Ciccone MA, Nusbaum DJ, Shimada M, Roman LD, Wright JD. Incorporation of sentinel lymph node biopsy in cervical cancer surgery: Recent U.S. trends. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jun;48(6):1407-1413. doi: 10.1016/j.ejso.2022.02.018. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35216862.
153. Malmsten C, Hellberg P, Bergmark K, Dahm-Kähler P. Long-term fertility, oncological, and quality-of-life outcomes after trachelectomy in early stage cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Apr; 299(4):1033-1041. doi: 10.1007/s00404-018-4972-5. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30488281
154. Malmsten C., Hellberg P., Bergmark K., Dahm-Kähler P. Longterm fertility, oncological, and quality-of-life outcomes after trachelectomy in early stage cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(4):1033-41. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4972-5>
155. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, Querleu D, Fourchotte V, Baron M, Bats AS; Senticol 2 group. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer.* 2021 May; 148:307-315. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.009. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773275.
156. Maxova K, Rehackova M, Jirkovska M, Robova H, Rob L, Halaska MJ. Postoperative quality of life in patients with early-stage cervical cancer: A prospective 10-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol.* 2025 Jun; 51(6):110119. doi: 10.1016/j.ejso.2025.110119. Epub 2025 May 5. PMID: 40347592.
157. McCormack M, Gaffney D, Tan D, Bennet K, Chavez-Blanco A, Plante M. The Cervical Cancer Research Network (Gynecologic Cancer InterGroup) roadmap to expand research in low- and middle-income countries. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 May; 31(5):775-778. doi: 10.1136/ijgc-2021-002422. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632702; PMCID: PMC8108273.
158. Melan K., Janky E., Macni J., et al. Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: data from the martinique cancer registry (2002–2011) *Global Health Action.* 2017;10(1) doi: 10.1080/16549716.2017.1337341.1337341 [DOI] [PMC free article] [PubMed]

[Google Scholar]

159. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors) / N. V. Yunusova, I. V. Kondakova, L. A. Kolomiets [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 14, No. 3. – P. 134-140. – DOI 10.1111/ajco.12780. – EDN ZZXGUH.
160. Nakayama K, Razia S, Ishibashi T, Yamashita H, Kanno K, Ishikawa M, Sato S, Takeshita H, Kyo S. Oncologic and obstetric outcomes of a novel nerve-sparing radical trachelectomy while preserving the uterine branches of the pelvic nerves. *Transl Cancer Res*. 2025 Mar 30; 14(3):1567-1575. doi: 10.21037/tcr-24-1929. Epub 2025 Mar 24. PMID: 40224999; PMCID: PMC11985208.
161. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020 A Johansen G, Lönnerfors C, Falconer H, Persson J. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr; 141(1):160-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.028. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26845228.pr; 113(4):685-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003. PMID: 32228873.
162. Nezhat F, Erfani H, Nezhat C. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022 Dec 8; 23(4):287-313. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-9-7. PMID: 36482657; PMCID: PMC9743349.
163. Obrzut B., Semczuk A., Naróg M., Obrzut M., Król P. Prognostic parameters for patients with cervical cancer figo stages IA2-IIB: a long-term follow-up. *Oncology*. 2017; 93(2):106–114. doi: 10.1159/000471766. [DOI]
164. Ottosen C. Trachelectomy for cancer of the cervix: Dargent's operation. Vaginal hysterectomy for early cancer of the cervix stage IA1 and CIN III. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.- 2011.- Vol.25(2).- P.217-225
165. P.T. Ramirez, M. Frumovitz, R. Pareja, A. Lopez, M. Vieira, R. Ribeiro, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hsterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*, 379 (20) (2018 Nov 15), pp. 1895-1904

166. Page, MJ, McKenzie, JE, Bossuyt, PM, Boutron, I, Hoffmann, TC, Mulrow, CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
167. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):77-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23769758.
168. Park JY. Practical issues and research trends of oncofertility in gynecologic cancer. *Korean J Women Health Nurs*. 2021 Jun 30; 27(2):64-68. doi: 10.4069/kjwhn.2021.05.31. Epub 2021 Jun 17. PMID: 36313139; PMCID: PMC9334191.
169. Patel A., Galaal K., Burnley C., et al. Cervical cancer incidence in young women: a historical and geographic controlled UK regional population study. *British Journal of Cancer*. 2012; 106(11):1753–1759. doi: 10.1038/bjc.2012.148. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
170. Pathak S, Vadaparampil ST, Sutter ME, Rice WS, McBride CM. Evaluating fertility preservation interventions for alignment with ASCO Guidelines for reproductive aged women undergoing cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2023 Nov 11;31(12):689. doi: 10.1007/s00520-023-08133-3. PMID: 37950073; PMCID: PMC10638151.
171. Plaikner A. et. al. Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer >2cm - oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Oct 2; 33(10):1542-1547. doi: 10.1136/ijgc-2023-004669. PMID: 37696645.
172. Plante, M, Kwon, JS, Ferguson, S, Samouëlian, V, Ferron, G, Maulard, A, et al. An international randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection (RH) vs simple hysterectomy and pelvic node dissection (SH) in patients with low-risk early-stage cervical cancer (LRESCC): a gynecologic Cancer intergroup study led by the Canadian Cancer trials group (CCTG CX.5-

SHAPE). J Clin Oncol. (2023) 41:LBA5511–LBA5511. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5511

173. Radiotherapy resistance: identifying universal biomarkers for various human cancers / I. Larionova, E. Ivanyuk, E. Denisov [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2022. – DOI 10.1007/s00432-022-03923-4. – EDN DXWTLI.

174. Ramirez P. T., Schmeler K. M., Soliman P. T., Frumovitz M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy. Gynecologic Oncology. 2008; 110(3):S25–S28. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.03.025. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

175. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? Gynecol Oncol. 2014 Jan; 132(1):254-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004. Epub 2013 Sep 14. PMID: 24041877; PMCID: PMC4286394.

176. Salvo G, Pareja R, Ramirez PT. Minimally invasive radical trachelectomy: Considerations on surgical approach. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 Sep; 75:113-122. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.01.009. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33888410.

177. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, Frumovitz M. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2017 Apr; 145(1):96-101. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188015; PMCID: PMC5873580.

178. Schmeler, KM, Pareja, R, Lopez Blanco, A, Humberto Fregnani, J, Lopes, A, Perrotta, M, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. (2021) 31:1317–25. doi: 10.1136/ijgc-2021-002921

179. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, Denschlag D, Kesic V. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility

- preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May; 22(4):659-66. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182466a0e. PMID: 22398708.
180. Schover L.R., Jenkins R., Sui D. et al. Randomized trial of peer counseling on reproductive health in African American breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006; 24:1620-6.
181. Shirodkar V.N. A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy.// *Antiseptic*.- 1955.- Vol.52.-P.299-300.
182. Segarra-Vidal B, Persson J, Falconer H. Radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jul; 31(7):1068-1074. doi: 10.1136/ijgc-2020-001782. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33707207.
183. Sehring J, Hussain A, Grimm L, Rosen E, Esguerra J, Matevossian K, Loudon E, Beltsos A, Jeelani R. A call to action: unified clinical practice guidelines for oncofertility care. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Jul; 38(7):1745-1754. doi: 10.1007/s10815-021-02142-z. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33709343; PMCID: PMC8324617.
184. Shah A., Jena N. K., Shukla P. Role of histopathological differentiation as a prognostic factor for treatment response in locally advanced squamous cell carcinoma cervix patients. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2018; 39:282–286. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_152_16. [DOI] [Google Scholar]
185. Sharafadeen Okunade K. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 40:602–608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
186. Sia, TY, Chen, L, Melamed, A, Tergas, AI, Khoury-Collado, F, Hou, JY, et al. Trends in use and effect on survival of simple hysterectomy for early-stage cervical Cancer. *Obstet Gynecol*. (2019) 134:1132–43. doi: 10.1097/AOG.0000000000003523
187. Siegler K. et. al. Oncologic and Fertility Outcomes After Simple Trachelectomy in Women With Early Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2024 Feb; 31(2):110-114. doi: 10.1016/j.jmig.2023.11.006. Epub 2023 Nov 10.

PMID: 37951567.

188. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Jul; 99(7):830-838. doi: 10.1111/aogs.13917. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32416616.
189. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023 Feb; 11(2):e197-e206. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36528031; PMCID: PMC9848409.
190. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitaó MM Jr, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Mueller JJ. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020 Sep;136(3):533-542. doi: 10.1097/AOG.0000000000003952. PMID: 32769648; PMCID: PMC7528402.
191. Smits A et. al. Trachelectomy and Cerclage Placement as Fertility-Sparing Surgery for Cervical Cancer-An Expert Survey. *J Pers Med*. 2025 Feb 20; 15(3):77. doi: 10.3390/jpm15030077. PMID: 40137393; PMCID: PMC11943123.
192. Soltanizadeh S, Rosendahl M, Frøding LP, Bjørn SF, Mosgaard BJ, Høgdall C. After Radical Trachelectomy: Reproductive and Obstetrical Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Cervical Cancer. *Semin Reprod Med*. 2025 Apr 17. doi: 10.1055/s-0045-1808092. Epub ahead of print. PMID: 40245928.
193. Stang, A . Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. (2010) 25:603–5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
194. Szubert S, Nadolna M, Wawrzynowicz P, Horała A, Kołodziejczyk J, Koberling Ł, Caputa P, Zaborowski MP, Nowak-Markwitz E. Surgical Techniques for Radical Trachelectomy. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 14; 17(6):985. doi: 10.3390/cancers17060985. PMID: 40149319; PMCID: PMC11940279.
195. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review.

Gynecol Oncol. 2015 Dec;139(3):559-67. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416173.

196. Theofanakis C, Haidopoulos D, Thomakos N, Rodolakis A, Fotopoulou C. Minimizing Fertility-sparing Treatment for Low Volume Early Stage Cervical Cancer; Is Less the (R)Evolution? Anticancer Res. 2020 Jul; 40(7):3651-3658. doi: 10.21873/anticancer.14354. PMID: 32620604.

197. Tseng, JH, Aloisi, A, Sonoda, Y, Gardner, GJ, Zivanovic, O, Abu-Rustum, NR, et al. Less versus more radical surgery in stage IB1 cervical cancer: a population-based study of long-term survival. Gynecol Oncol. (2018) 150:44–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.571

198. Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. BJOG. 2005 Mar;112(3):366-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00421.x. PMID: 15713156.

199. van der Velden, J, and Mom, CH. Tailoring radicality in early cervical cancer: how far can we go? *J Gynecol Oncol*. (2019) 30:e30. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e30

200. van Kol KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. Gynecol Oncol. 2019 Dec;155(3):515-521. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.025. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606284.

201. Vranes, B, Milenkovic, S, Radojevic, M, Soldatovic, I, and Kesic, V. Risk of parametrial spread in small stage I cervical carcinoma: pathology review of 223 cases with a tumor diameter of 20 mm or less. *Int J Gynecol Cancer*. (2016) 26:416–21. doi: 10.1097/IGC.0000000000000604

202. Wang A, Cui G, Jin C, Wang Y, Tian X. Multicenter research on tumor and pregnancy outcomes in patients with early-stage cervical cancer after fertility-sparing surgery. *J Int Med Res*. 2019 Jul; 47(7):2881-2889. doi: 10.1177/0300060519845974. Epub 2019 May 22. PMID: 31115262; PMCID: PMC6683924.

203. Wu, J, Logue, T, Kaplan, SJ, Melamed, A, Tergas, AI, Khoury-Collado, F, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* (2021) 224:348–358. e5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.041
204. Xu, X. Diagnosis performance of positron emission tomography-computed tomography among cervical cancer patients / X. Xu / *J. of X-Ray Science and Technology.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 531–36
205. Yeung E, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Chen Z, Wallace SA, Mowat A, Maher C. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Mar 13; 3(3):CD012079. doi: 10.1002/14651858.CD012079.pub2. PMID: 38477494; PMCID: PMC10936147.
206. Yujia K., Liju Z., Junjun Y., Wu M., Xiang Y. Cervical cancer in women aged 25 years or younger: a retrospective study. *Cancer Management and Research.* 2019; 11:2051–2058. doi: 10.2147/CMAR.S195098. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
207. Zaveri V., Aghajafari F., Amankwah K. Abdominal versus vaginal cerclage after -failed transvaginal cerclage: A sistematic review. // *Am J Obstet Gynecol.*-2002.- Vol.187(4).-P.868-872
208. Zeng S, Xiao S, Xu Y, Yang P, Hu C, Jin X, Liu L. Efficacy and safety analysis of non-radical surgery for early-stage cervical cancer (IA2 ~IB1): a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2024 Apr 30;11:1337752. doi: 10.3389/fmed.2024.1337752. PMID: 38745744; PMCID: PMC11091289.