

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Ортикова Х. У., Джураев М.Д.

Современные подходы к диагностике рецидива рака шейки матки

Монография

Самарканд – 2024

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

« СОГЛАСОВАНО »

Председатель Экспертного совета  
д.м.н., профессор

\_\_\_\_\_ Л.Р. Агабабян  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

« УТВЕРЖДАЮ »

Проректор по научной работе и инновациям  
д.м.н., профессор

\_\_\_\_\_ А.С.Кубаев  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Х. У. ОРТИКОВА, М.Д. ДЖУРАЕВ  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА  
ШЕЙКИ МАТКИ

Монография

Самарканд – 2024

**УДК: 618.146-006.6-06-07**

**Авторы: Х. У. ОРТИКОВА, М.Д. ДЖУРАЕВ**

**Рецензенты:**

- 1. Зокирова Наргиза Негматовна-заведующая отделением онкогинекологии, Республиканского онкологического медицинского научно-практического центр онкологии и радиологии, д.м.н.**
- 2. Худаярова Дильдора Рахимовна- заведующая кафедрой Акушерство и гинекологии Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор**

*Аннотация: В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности раннюю диагностику онкологических заболеваний у женщин, совершенствованию методов лечения и профилактики заболевания и достигнуты определенные результаты. В связи с этим определены такие задачи, как «...повышение уровня доступности качественных медицинских услуг для матери и ребенка, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности...». Исходя из этого в настоящее время важное значение приобрели исследования по изучению ранней диагностики у женщин, которые служат объективным критерием для формирования групп риска развития с учетом данных иммуногистохимии.*

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ</b> .....	11
§1.1 Скрининг рецидива рака шейки матки.....	15
§1.2. Иммуногистохимические маркеры в прогнозе заболевания.....	21
§1.3 Методы визуализации рецидива рака шейки матки.....	27
§1.4 Иммунологические изменения при раке шейки матки.....	32
§1.5 Методы лечения рецидива рака шейки матки.....	34
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ</b> .....	40
§2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	40
§2.2. Характеристика методов обследования больных.....	47
§2.3. Характеристика методов лечения больных.....	53
§2.4. Статистическая обработка материала .....	59
<b>ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ</b> .....	60
§3.1. Результаты эффективности УЗИ в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе.....	60
§3.2. Анализ информативности МРТ в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе .....	67
§3.3. Сравнительный анализ эффективности кольпоскопии в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе..	74
§3.4. Сравнительная характеристика диагностических тестов в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе..	76
§3.5. Экономическая эффективность методов диагностики.....	79
<b>ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ</b>	

<b>КРИТЕРИЕВ АКТИВНОСТИ РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>84</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>95</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>106</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ.....</b>	<b>107</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>124</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>ВДП</b>	- время до прогрессирования
<b>ДИ</b>	- доверительный интервал
<b>ЗН</b>	- Злокачественные новообразования
<b>ИГХ</b>	- иммуногистохимия
<b>ИМТ</b>	- иммунотерапия
<b>КТ</b>	- компьютерная томография
<b>ЛП</b>	- ложноположительный
<b>ЛО</b>	- ложноотрицательный
<b>МРТ</b>	- магнитно-резонансная томография
<b>ОВ</b>	- общая выживаемость
<b>ОК</b>	- опухолевые клетки
<b>ПА</b>	- пролиферативная активность
<b>РРШМ</b>	- рецидив рака шейки матки
<b>ПП</b>	- правильно положительный
<b>ПО</b>	- правильно отрицательный
<b>СПКЛ</b>	- состояние после комплексного лечения
<b>ТВУЗИ</b>	- трансвагинальное ультразвуковое исследование
<b>УЗС</b>	- ультразвуковая сонография
<b>ЧР</b>	- частичная регрессия
<b>ЧОО</b>	- частота объективного ответа

## ВВЕДЕНИЕ

В мире рак шейки матки является одним из ведущих онкологических заболеваний у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире «...заболевают более 600 тысяч женщин раком шейки матки (РШМ) и в около 300 тысяч случаях регистрируется смерть...»<sup>1</sup>. Быстрое прогрессирование рака шейки матки и его склонность к метастазированию обуславливают необходимость применения химиотерапии и лучевой терапии в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. В настоящее время оценка количества онкомаркеров в периферической крови больных раком шейки матки, выбор объёма лечения, прогнозирование течения заболевания, определение выживаемости больных с различными гистологическими формами опухолей являются одной из проблем, которые требуют решения.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование методов ранней диагностики рака шейки матки. В связи с этим особое значение приобретают использование диагностической кольпоскопии для профилактики бессимптомного рецидива рака шейки матки, оценка маркеров СД3 и СД20 в диагностике риска опасности опухоли, повышение эффективности верификации опухоли и внедрение эффективных схем лечения в практику.

Для развития медицинской сферы страны, адаптации медицинской системы в соответствии с требованиями мировых стандартов определены задачи, направленные на снижение заболеваний злокачественными новообразованиями. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах для повышения уровня оказания медицинской помощи на новую ступень определены задачи такие как «...повышение доступности и качества оказания специализированных медицинских услуг, дальнейшее

---

<sup>1</sup>Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. GynecolSurg [Internet]. 2015 Feb 7; 12(1): 3–15

реформирование системы экстренной и неотложной медицинской помощи, профилактики инвалидности....»<sup>2</sup>. С учетом этих задач путем совершенствования применения современных технологий при диагностике на ранних этапах и осуществлении эффективной хирургической операции на основе иммуногистохимического анализа рака шейки имеется возможность снижения частоты рецидива заболевания и показателя смертности.

Данная монография в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № 4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–2866 «О развитии онкологической службы и усовершенствования оказания онкологической помощи населению» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Анализ данных мировой литературы показывает, что частота рецидива рака шейки матки составляет 6,5% после расширенной операции и 26,2% после только лучевой терапии. Анализ данных мировой литературы показывает тенденцию роста заболеваемости и смертности от РШМ во всем мире, что определяет необходимость поиска и проведения научных исследований в плане ранней диагностики, лечения, определения факторов риска и прогностических критериев, поисков эффективных способов

---

<sup>2</sup> Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

профилактики рецидива. За последние два десятилетия в большинстве развитых стран мира заболеваемость и смертность от этой патологии снизилась, что возможно связана с активным проведением программ скрининга и своевременного лечения Алмухамедова Б.Г., Тилляшайхов М.Н (2018). Но, следует отметить, что в не развивающихся странах эти показатели либо не изменялись, либо имели тенденцию к росту. Существующие различия заболеваемости и смертности имеются также в развитых странах, где характерным является риск развития РШМ у жителей сельской местности, а также бедных слоев населения.

Исследования в Узбекистане, посвященные изучению рака шейки матки женщин в Узбекистане отражены в работах д.м.н., профессора Атахановой Н.Э., 1998 г, д.м.н. профессор Юлдашева 2002г. Н. Ш. В 2019 году в работе д.м.н., Захировой Н.Н. были даны новые рекомендации в лечении местно-распространённого рака шейки матки (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018). В том же году опубликованы результаты работы Алмухамедовой Б.Г. об онкоэпидемиологических аспектах РШМ по республике Узбекистан (Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В., 2018).

Отсутствие лечения неминуемо приводит к смерти и снижению качества жизни женщин, что неблагоприятно сказывается, как на семье, так и на государстве. На сегодняшний день научных исследований по изучению особенностей рецидива РШМ после комплексного лечения с оценкой в динамике и просчетом факторов прогноза очень мало, а имеющиеся имеют фундаментальный и\или прикладной характер, что трудноприменимо в рутинной практике врача онкогинеколога. Все вышеизложенное указывает на необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных данным проблемам.

# ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## (Обзор литературы)

### §1.1. Скрининг рецидива рака шейки матки

Рак шейки матки является вторым наиболее распространенным раком у женщин во всем мире и диагностируется у более чем 12 000 женщин в Соединенных Штатах Штаты каждый год [2, 27-29; 118, 9-29]. С каждым годом имеется тенденция к увеличению заболеваемости РШМ, и отмечается глобальным повышением показателей смертности более чем на 275 000 случаев [3, 3-21; 78, 222].

РШМ во всем мире остается одной из самых распространенных причин смерти от рака среди женщин. Прогресс в лечении рака шейки матки был медленным. За последние 60 лет были достигнуты 2 основных достижения. Во-первых, введение мазка ПАП в качестве метода скрининга в 1950-х годах, что привело к снижению смертности на 60% или более. [1, 16-16; 111, 1975-2001]

Во-вторых, 50 лет спустя, несколько рандомизированных исследований показали снижение на 30-60% риск смерти с добавлением цисплатина к лучевой терапии. Современное лечение рака шейки матки может привести к излечению от 80% до 90% женщин с ранней стадией I и II рака шейки матки и 55-60% при 3 стадии. Тем не менее, прогноз для женщин с местнораспространенным или рецидивирующим раком шейки матки остается относительно низким [10, 242; 34, 11-17].

По мнению некоторых авторов, забрюшинные лимфатические узлы по частоте отдаленного метастазирования, находятся на первом, следующие органы находятся последующими (легкие, кости и печень) [7, 63; 22, 93-97; 23, 45-48].

Метастатическое поражение в селезенке, головном мозге а также паренхиме почек наблюдаются в малом количестве (по 0,9%).

Одновременное метастазирование более 3х органов наблюдается у 33,6% женщин. Во влагалище встречались у 6%, которые лечились лучевым, хирургическим и комбинированными методами терапии [28, 366-370].

Если после 6 месяцев или более ранее возобновление опухолевого роста с отдаленными называется рецидивом рака шейки матки, места локализации поражений в основном тазовая область или парааортальные лимфатические узлы(ЛУ)[44, 382-85].

При гематогенном метастазировании часто поражаемые органами являются печень, легкие и кости. В тазовой области рецидивы возникают в области влагалища или в стенках таза, в некоторых случаях может быть даже комплексно [98, 1143-56]. После лучевой терапии рецидивы наиболее вероятно возникают в латеральных отделах параметрия. Прогностическая значимость локализации рецидивов РШМ в области таза: так, общая 5-летняя выживаемость больных с локальным рецидивом после хирургического лечения составляла 42 %, а с рецидивом в стенке таза — всего 10 % [73, 742–7.]

По данным Zhonghuaetall пациенты, которых лечили паллиативной химиотерапией после рецидива, были выбраны в качестве подгруппы. Ответы паллиативной химиотерапии были оценены и проанализированы среди различных факторов, включая место рецидива и режим химиотерапии. По его данным из 2 071 пациенток с плоскоклеточным РШМ при I b-стадии у 116 пациентов отмечено рецидив. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания и трехлетняя общая выживаемость после рецидива составили 30,2% и 42,2% соответственно. Однофакторный анализ показал, что послеоперационная лучевая терапия, место рецидива, и метод лечения были связаны с выживаемостью без прогрессирования заболевания ( $P < 0,05$ ), а послеоперационная лучевая терапия, и метод лечения с общей выживаемостью ( $P < 0,05$ ). Многофакторный анализ показал, что метод лечения были независимыми прогностическими факторами выживаемости без прогрессирования ( $P < 0,05$ ), в то время как послеоперационная лучевая

терапия при начальном лечении и метод лечения были независимыми прогностическими переменными для общей выживаемости ( $P < 0,05$ ). Кроме того, общая выживаемость (ОВ) при химиотерапии с паклитакселом и цисплатином был заметно выше, чем при других схемах, при этом не было значимого различия между ОВ для паклитаксела плюс цисплатина и другой платины, в данном случае карбоплатином ( $P = 0,408$ ) [4, 14-16; 145,399-405].

Актуальность и не решенные задачи по метастазированию остаются одним из главных проблем онкологии. 90% и более преждевременной смерти у онкологических пациентов связаны с последствиями метастазирования первичной опухоли [116,5500–5500]. Такой же проблемой является у пациентов с рецидивами и метастазами РШМ, которые несмотря на проводимое лечение приобретает неблагоприятный исход в течение года, из них выживают всего 10-15% больных [17, 185-96; 12, 169-170; 108, 859-64].

Рецидив заболевания в основном давал о себе знать до 12 месяцев после окончания лечения. Анализируя, можно точно сказать анатомическое место расположение рецидивов, где с равной частотой можно было увидеть солитарное поражение культи вагины (2 больных, 2,7%) и регионарных лимфоузлов (2 больных, 2,7%). [6, 614-621; 25, 56-58; 26, 10-17].

Одной из основных задач современной онкологии несомненно изучение возникновения рецидива РШМ и его закономерностей, в зависимости от проведенной терапии первичной опухоли, многих других факторов, прогностических факторов рецидива она является актуальной проблемой [11, 87-88; 18, 93-97; 24, 374-385; 68, 461-5].

Rapiti и соавторы [109,845–52] в своем исследовании обнаружил повышенный риск развития рецидива в 7,5 раз до 9 лет после постановки диагноза, который был намного выше среди женщин, получавших криотерапию (95% стандартизированное соотношение заболеваемости 16,8, (ДИ 2,0–60,5) или другими деструктивными методами (24,1, ДИ 0,7–134,0), тогда как женщины с эксцизионным лечением имели самый низкий и незначительно повышенный риск (2,4, ДИ 1,0–4,9), и они пришли к выводу,

что исключение эксцизионной терапии связанных с повышенным риском рецидива на фоне CIN3.

Kalliala и соавторы [82,1183–5] впервые продемонстрировали повышенный риск рецидива рака шейки матки (95% ДИ 2,8 при 1,7–4,2) в первые 20 лет после лечения РШМ с изменением по типу CIN, по данным женщин обработанные эксцизионным методом (ножевая или лазерная конизация) или деструктивными методами (лазерное испарение, холодная коагуляция), в последующем исследовании на той же группе женщин авторы рассчитали почти двойной коэффициент опасности криотерапии по сравнению с лазером как технология лечения. Удивительно, но это единственное исследование, где эксцизионный метод оказался наименее благоприятным с точки зрения дальнейшего риска рецидива.

Напротив, используя только эксцизионный метод для лечения у 4417 женщин с CIN3, группа из Граца не сообщила ни об одном случае рецидива после 10-летнего наблюдения только 1 случай со стадией Ib и 5 случаи с микроинвазивными карциномами [112, 428–30]. В то же время, используя лазерную конизацию в качестве метода лечения, Хульман и соавторы [77, 375–7] сообщили о том, что ни одного случая рецидива РШМ среди 669 женщин не было за 3,5 года наблюдения, а Зайтун и соавторы [142,191–6.] сообщили только об одном случае из 1600 женщин с CIN, который был диагностирован с рецидивом раком шейки матки через 44 месяца после неполного удаления поражения. Наконец, Stasinou и соавторы [123, 4141–5.] также использовали лазерную конизацию для консервативного лечения у 3861 пациентов, у которых гистологическая оценка с подозрением на рецидив образца показала не только CIN (n = 3348), но также микроинвазивную (n = 94, 2,4%) и инвазивную форму рецидива. n = 206, 5,3% - без предоставления дополнительных сведений о стадии - обнаружили только 3 случая микроинвазивного заболевания в период наблюдения до 22 лет. Как уже упоминалось, в нашей когорте из 804 женщин с CIN2 +,

получавших только эксцизионные методы и наблюдавшихся до 22 лет, не обнаружили случаев инвазивного заболевания после лечения

Многочисленные исследования выявили связь эксцизионных краев с риском рецидива после лечения CIN. В подавляющем большинстве случаев - [67, 985–93] - определение четких или неясных полей включает в себя как эндоцервикс, так и эктоцервикс. Важность четких границ вырезанного образца теоретически означает полное удаление поражения, и это является независимым фактором прогноза [19,137-138; 94, 9719; 99, 86–93; 112, 428–30; 113, 193–6; 142,191–6].

В обширном метаанализе, проведенном Ghaem-Maghamietal. [67, 985–93] риск был выше, если глубокие (эндоцервикальные) края биопсии были связаны с CIN, и еще больше, если CIN процесс распространялся на глубокие и поверхностные (эктоцервикальные) края. Частота рецидивов была значительно выше у женщин с положительным эндоцервикальным краем (4,8% против 0,8%,  $P = 0,03$ ) в мета-анализе. Частота рецидивов составила 0,4% для деструктивных методов против 1,4% для эксцизионного метода, статистически незначимая разница.

В течение многих лет тест Папаниколау (Пап) был стандартным методом скрининга рака шейки матки, снижая заболеваемость на 60–90% и смертность на 90%. Однако ограничениями этого цитологического теста являются чувствительность (~ 50%) и значительная доля неадекватных образцов. Совсем недавно в качестве инструмента для скрининга был введен тест на ВПЧ, поскольку дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ВПЧ присутствует почти во всех раковых заболеваниях шейки матки, и она продемонстрировала более высокую чувствительность к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2 +), чем та, которая была достигнута цитологией в нескольких исследованиях. Объединенный анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований скрининга шейки матки на основе ВПЧ в сравнении с традиционной цитологией показал, что

скрининг шейки матки на основе ВПЧ обеспечивает на 60–70% большую защиту от инвазивного рака по сравнению с скринингом на основе цитологии [114, 524–532]. Результаты подтверждают скрининг на основе ВПЧ с сортировкой через длительные интервалы, начиная с 30 лет. Особенно в вакцинированной популяции, когда диспластические поражения будут менее частыми, скрининг с помощью Пап-тестов будет более трудным. В рамках гинекологического осмотра врач осторожно открывает влагалище с помощью расширителя, чтобы получить доступ к шейке матки и соскабливает клетки цервикального канала маленькой щеточкой. Пациент не чувствует боли, но удаление иногда бывает немного неудобным. [22, 93-97]. Профилактику рака шейки матки теперь возможно разделить на два, первичную это при помощи вакцинирования и вторичную посредством Пап теста. [115, 2191-2205]

Что касается протокола наблюдения после лечения CIN, интересно, что большинство крупных вышеупомянутых исследований [110, 6855;120, 978–80; 124, 1077; 125, 7361], а также обзор Soutteretal [121, 2048–55] и мета - анализ Ghaem-Maghamietal. [67, 985-93], посвященный выявлению преинвазивных и особенно инвазивных заболеваний в течение длительного времени после лечения, относится к последующим осмотрам, проводимым в основном с помощью обычной или жидкостной цитологии с различными интервалами времени от 1 до 5 лет. Так, в Великобритании [122, 2048–55], Швеции [124,7361], Финляндии, [82, 1183–5] Нидерландов, [110, 6855] Британской Колумбии / Канады, [100, 721–8] Тосканы / Италии, [46, 1429–30] и Женева / Швейцария [109, 845–52], которые действовали в течение 20–30 лет, то есть период времени, к которому относятся исследования (и до введения теста на ВПЧ для прогнозирования остаточного / рецидивного заболевания) протокол наблюдения после лечения CIN - независимо от метода лечения - включал цитологическое исследование через 6 и 12 месяцев после лечения без дополнительной кольпоскопии или только с однократным назначением кольпоскопии [120, 978–80; 82, 1183–5] - за исключением Канадского исследования, где рекомендацией была последующая цитология

с кольпоскопией через 3, 7 и 13 месяцев после лечения. [100, 721–8. ] После первого года лечения женщины соответственно проходили скрининг либо ежегодно, либо через 5 или 10 лет, либо даже через 25 лет, либо после 3 последовательных отрицательных мазков, каждый раз они возвращались к цитологическому скринингу на популяционной основе. 3 или 5 лет. [130,365–9].

Подавляющее большинство этих исследований показали случаи рецидива заболевания, выявленные в течение очень длительного периода времени (до 10 лет) после первоначального лечения, и обосновали мнение о том, что женщины, получающие лечение от CIN2 / 3, имеют более высокий риск развития рецидива [95, 558].

Очевидно, что в ближайшем будущем скрининг рецидива рака шейки матки, алгоритмы сортировки для женщин с положительным скринингом, а также последующее наблюдение после лечения рака шейки матки перейдут от цитологии к полному молекулярному скринингу основанных на биомаркерах, связанных с ВПЧ [54, 927–35]

Однако на данный момент научные данные, касающиеся долгосрочной частоты выявления рецидива на доклиническом этапе, основаны не на молекулярных, а на морфологических, то есть цитологических и кольпоскопических данных.

Существует две возможности патогенеза рецидива рака шейки матки после лечения: либо он развивается из небольшого остаточного поражения, не удаленного или разрушенного во время лечения, либо он развивается *de novo* в различные периоды времени после лечения. В первом случае представляется вероятным, что остаточные поражения обладают характеристиками, которые затрудняют их обнаружение [121, 2048-55]; в связи с этим следует выбирать наиболее успешный способ лечения, чтобы максимально снизить риск даже на самом маленьком участке поражения. Согласно большинству исследований, эксцизионное лечение в этом отношении превосходит деструктивные методы. Во втором случае, учитывая,

что период наблюдения в вышеупомянутых исследованиях очень длительный ( $> 5$  лет), можно ожидать, что частота развития рецидива РШМ *denovo* у женщин, успешно лечившихся от РШМ, будет такой же, как и у женщин. средняя популяция, если только не предполагается, что эти женщины характеризуются генетическим профилем высокого риска. В своем обширном метаанализе 66 исследований Ghaem-Maghani et al., [67, 985–93], обнаружил значительную связь между частотой заболевания после лечения и частотой неполного удаления ( $P < .001$ ), и в конце заявил, что данные не показывают определенно, является ли заболевание после лечения причиной рецидива исходного заболевания или развитием нового заболевания, но связь с недостаточным удалением предполагает, что рецидив исходного заболевания является более вероятной причиной.

Тем не менее, в обоих случаях факт остается фактом, что длительное последующее наблюдение за этими пациентами, основанное только на цитологии, не смогло снизить постоянно более высокий уровень выявления рецидива рака шейки матки по сравнению с общей популяцией. Тот факт, что в некоторых из этих исследований [122, 511–4; 123, 4141–5.] кольпоскопия обычно выполнялась первоначально или через 6 и / или 12 (или 18) месяцев после лечения, возможно, объясняет снижение частоты выявления рецидива в течение первых 2 лет после лечения. Сауттер и соавторы [121, 2048–55] также выдвинули гипотезу, что поражениям, которые не были полностью удалены во время лечения, может потребоваться некоторое время для отрастания, прежде чем они достигают обнаруживаемого размера, особенно если остаточное повреждение очень мало. В течение этого более длительного периода времени может развиваться рецидив, или из небольшого остаточного поражения в результате неполного лечения, или *denovo*, не проходя предраковой стадии. В любом случае кольпоскопия, по-видимому, существенно улучшает чувствительность только цитологии для выявления рецидива заболевания.

Во-первых, очень небольшое число женщин с рецидивирующим заболеванием предотвратило одномерный или многомерный анализ, включая потенциальные факторы, которые могут повлиять на эти результаты, например, возраст, способ лечения или маргинальный статус. Тем не менее, согласно упомянутым исследованиям, кажется, что увеличение возраста пациента, выполнение долгосрочного наблюдения только по цитологии, использование неисчезающих методов лечения или неполное удаление CIN являются основными факторами, приводящими к увеличению частоты рецидива РШМ. Следовательно, женщины с CIN, успешно леченные эксцизионным методом и тщательно и интенсивно отслеживаемые по строгому протоколу наблюдения, включающему цитологию и кольпоскопию (и, вероятно, в ближайшем будущем тестирование на ВПЧ), могут не иметь повышенного риска рецидива в отношении к населению в целом [70, 197-204].

Во-вторых, большинство женщин не прошли тестирование на ДНК ВПЧ, которая в настоящее время играет важную роль в наблюдении за CIN после лечения, поскольку этот маркер не был доступен или значим в течение периода когортного исследования, которое началось >10 лет назад. Наконец, по той же причине женщины не проходили тестирование на другие заболевания, передающиеся половым путем, что также может играть роль в естественном анамнезе CIN и, следовательно, в последующей терапии после лечения [56, 51-55].

Как уже упоминалось, возраст пациента, режим лечения, состояние иссеченного конуса и протокол последующих обследований являются основными параметрами, играющими решающую роль в частоте рецидивов после лечения РШМ.

Непосредственных предраковых поражений вызваны постоянно выявляемой инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ). Как следствие, в отсутствие детектируемого ВПЧ, измеренного с помощью ДНК или РНК-тестов, кратковременный риск последующих CIN2, CIN3, AIS или рака (в

совокупности, «CIN2 +») чрезвычайно низок. Соответственно, в новых руководствах используются чувствительность и отрицательная прогностическая ценность тестирования на ВПЧ в рамках программы скрининга на рак шейки матки и управления отклонениями в скрининге, включая наиболее «нисходящее» приложение, т. Е. Тестирование на ВПЧ может играть роль в ведении женщин после лечение CIN2 + [87, 441–50].

Женщины, получавшие лечение от CIN2 или CIN3 после лечения РШМ, в течение многих лет после лечения сохраняют повышенный риск рецидива [120, 978–80]. Таким образом, усиленное наблюдение стало правилом, при этом неясно, можно ли (и когда) безопасно разрешить возврат к нормальным интервалам проверки. Эта неопределенность была меньшей проблемой, когда ежегодная цитология была стандартном для всех женщин. С принятием 3-летней цитологии и 5-летних интервалов котирования безопасность рутинного скрининга после лечения стала более неопределенной. В настоящее время возникает вопрос, является ли заверение, обеспечиваемое отрицательным ВПЧ и цитологическим исследованием, достаточным для преодоления повышенной обеспокоенности относительно рецидива после лечения. В частности, неясно, сколько последующих отрицательных результатов следует рекомендовать до возвращения к расширенным интервалам повторного тестирования [107, 205–11; 88, 908–14]. Теперь есть данные от Kaiser Permanente Northern California (KPNC), крупной интегрированной системы здравоохранения, которая использует котестинг для скрининга рецидива рака шейки матки, лечения скрининговых нарушений и ведения женщин после кольпоскопии и лечения CIN2 + с 2003 года. Медицинская группа Permanente (TPMG) разрабатывает стандарты по клинической практике для скрининга рецидива рака шейки матки и проведения аномальных тестов в сотрудничестве с Национальной программой Британии, Институт управления медицинским обслуживанием, для поддержки клинических решений их поставщиков. В соответствии с рекомендациями KPNC, в качестве теста на излечение после

лечения РШМ, рекомендуется проводить контестинг через 6 и 12–18 месяцев, с повторной кольпоскопией для ВПЧ-положительного / Пап-отрицательного случая. Как указано в Руководстве, 2 последовательных отрицательных ответов позволяют вернуться к обычному скринингу с увеличением интервала скрининга до 3 лет. Чтобы проанализировать эффективность контестинг (cotesting) после лечения, мы оценили абсолютные риски рецидивирующего РШМ после лечения и 1 или 2 отрицательных результатов Pap тестов, HPV или cotests в KPNC [101, 1952-1959]

## **§1.2. Иммуногистохимические маркеры в прогнозе заболевания**

Вирус папилломы человека или сокращенно ВПЧ - самые распространенные в мире вирусы, передающиеся половым путем. На сегодняшний день известно более 200 типов вирусов, из которых около 40 поражают половые органы. Некоторые из этих вирусов ответственны за образование доброкачественных остроконечных кондилом другие типы значительно участвуют в развитии рака шейки матки и других карцином вульвы, влагалища [136, 12–19]. Изначально исследование активности вирусов HP проводилось на шейке матки. Шейка соединяет между нижней частью матки и на влагалище. Здесь может возникнуть рак (карцинома), так называемая карцинома шейки матки. Предпосылкой для развития рака шейки матки обычно является инфекция и длительное инфицирование некоторыми вызывающими рак вирусами папилломы человека. Обычно они передаются во время полового акта через прямой контакт с кожей или слизистыми оболочками. [42, 299-303].

Около 10% пораженных женщин остаются инфицированными навсегда, и в шейке матки могут развиваться клеточные изменения. Только около 1-3% этих клеточных изменений перерастают в рак шейки матки в течение как минимум 10 лет - остальные обычно заживают без лечения. Инфекция ВПЧ обнаруживается с помощью теста на ВПЧ и мазка

Папаниколау, известного как «Пап» или мазок Папаниколау. Позволяет обнаружить аномальные клетки в шейке матки, которые могут вызвать рак шейки матки.

Доказано что, Ген-супрессор p53 является одним из основных генов играющий главную роль в развитии заболевания. Функция белка P53 часто снижается при раке шейки матки путем образования комплекса с белком E6 вируса папилломы человека (ВПЧ), что приводит к деградации p53, нестабильности генома и мутациям.

Полученные результаты исследования Brenna SM показало что, экспрессия p53 не является независимым фактором. Повышенность стадии FIGO, является основным не заменимым фактором, определяющим опасность рецидива заболевания. Эти заключения были проанализирована когорта на 220 бразильских женщин с плоскоклеточным раком шейки матки стадии FIGO IB-III (SCC). Кроме того, Kaplan-Meier доказал модель пропорциональных рисков Кокса на выживания. Экспрессия белка P53 была обнаружена у 35% пациентов, в том числе у 21% на стадии I, у 28% на стадии II и у 51% на стадии III заболевания. [42, 299-303]. При этом можно отметить то, что мутация гена p53 связана с агрессивным поведением роста и увеличением частоты рецидивов.

Определенные обстоятельства и факторы могут благоприятствовать развитию первичные раковые заболевания шейки матки (из-за вируса папилломы человека (ВПЧ) 90% случаев и аллели p53 дикого типа).

По мнению многих авторов область, которая уже была облучена, не должна облучаться снова полной дозой облучения. Если рецидив возникает в стенке таза пациента, который уже был облучен, или если поражена брюшина или лимфатические узлы аорты, иногда возможны экспериментальные процедуры.

Раковые клетки шейки матки содержат определяемые уровни функционального белка p53, несмотря на экспрессию белка E6 ВПЧ, которая может вызывать деградацию p53. Таким образом, инактивация p53

соматической мутацией должна иметь функциональные последствия при ВПЧ-положительном раке. Было исследовано, играют ли мутации p53 роль в рецидиве заболевания, анализируя состояние p53 в 18 образцах биопсии от рецидивов рака шейки матки. Только один из них (5,6%) содержал мутацию p53, что было оценено чувствительным функциональным анализом, который обнаруживает мутации мРНК p53 между кодонами 52 и 364. Эти результаты показывают, что мутации p53 являются редкими событиями при рецидивирующем раке шейки матки, и что соматические мутации p53 не обеспечивают раковых клеток шейки матки избирательным преимуществом роста при рецидиве [53,283-8]. Некоторые исследователи изучали белок p53 как прогностический маркер при раке шейки матки с противоречивыми результатами [104, 557–61; 51,421–5].

Хорошо известно, что существенные различия в показателях заболеваемости раком шейки матки существуют в разных географических районах, что отчасти объясняется разными уровнями реализации скрининговые программы на основе мазков Папаниколау [96, 1–615).

Имеющие данные о прогностической ценности p53 при раке шейки матки является весьма спорным [103, 2771–5]. Есть исследования, подтверждающие прогностическую значимость p53, которые не могут продемонстрировать такую связь. Соответственно, 5-летняя выживаемость p53- положительных пациентов был ниже (52,8%), чем у p53- негативные женщины в серии из 52 женщин [128, 1–615).

В другом исследовании, включающем 25 аденокарцином (АС) и 7 плоскоклеточных клеток карциномы (SCCs), экспрессия p53 и отсутствие ВПЧ были предикторами худшего прогноза. Так же было подтверждено в серии из 26 пациентов с АС (на стадии I-IV), где экспрессия p53, состояние лимфатического узла, глубина вторжения и отсутствие ВПЧ были показателями плохой прогноз [89,28–36; 131, 23–9], а также в различных популяциях женщины [138]. С другой стороны, есть ряд исследований не в состоянии продемонстрировать какое-либо прогностическое значение p53

экспрессия белка при цервикальной форме РШМ. Таким образом, в серии 109 РШМ (стадия IB-IIA), экспрессия p53 не показала значимая корреляция с возрастом, размером опухоли, лимфатическим узлом, или выживаемости [81, 212–4]. Аналогично, позитивность p53 не была связана с 5-летней выживаемостью, локальным контролем заболеваний или отдаленным метастазы у 46 женщин с III стадией РШМ только с лучевой терапией (еще двух исследованиях экспрессия p53 не показать какую-либо связь [41, 55–9, 50, 198–205]).

Бремера Г.Л доказал что среди первых 116 женщин со стадия IB и IIA и 40 женщин со стадией IIB-IV, и изначально значимая корреляция p53 исчезла после стратификации на стадии [41,55–9].

В дальнейшем исследования в том направлении были продолжены другими авторами. Де-Жонг Е.Т в своих изучениях показывает, что у 93 женщин со стадией IB, получавших первичную радикальную гистерэктомию, и Экспрессия p53 не имела значения при прогнозировании и метастазирование в лимфоузлы [50, 198–205].

С другой стороны, данные более последовательный указание на неблагоприятный прогностический эффект экспрессии p53 при других гинекологических раковых заболеваниях. Такая связь была продемонстрирована в эндометрии [127, 119–27]. Эти противоречивые данные о практической клинической значимости p53его белка в качестве биологического маркера при гинекологическом раке явно требуют дополнительного контроля исследования.

Женщины на первой стадии в основном заканчиваются хорошим исходом. Стадии II и III представляют местно-распространенное заболевание, которые связаны с тяжелыми клиническими осложнениями в Бразилии и с высокой частотой отказов в начальное лечение. Это, вероятно, затеняет возможные прогностические эффекты экспрессии p53. При оценке результатов иммуногистохимии p53 следует подчеркнуть, что обнаружение белка p53 не обязательно означает, что ген p53 мутировал, в отличие от того,

что подразумевалось в предварительных отчетах. Эта концепция была ошибочной в последующих исследованиях ДНК, что значительно расширило наши знания о мутациях гена p53. Новая гипотеза была сформулирована в попытке изучить мутации этого гена и как они влияют на экспрессию белка p53 [79, 98]. Мутации в экзонах 4–10 гена p53 были в шейке и во влагалище РШМ, положительный белок p53 в 67% случаев женщины, но без мутаций гена [133, 337–8]. Мутации p53 также были изучены РШМ на стадии IB и ПА, где белок p53 был обнаружен в 44% случаев, но только в одном случае (1,7%) показали мутацию в экзоне 8 гена p53 [38, 122-26]. С 1990 года Международное агентство по исследованию рака (МАИР) поддерживает и развивает база данных соматических мутаций гена p53. Больше более 8000 мутаций уже были описаны и 90% из них находятся в экзонах 5–8 [79, 99]

Кроме того, считается, что полиморфизм в гене p53 существует, что сделало бы его белок более восприимчивым деградации в результате связывания ВПЧ Е6. Такой полиморфизм был описан в кодоне 72 с изменением аминокислоты пролина для аргинина. Даже если обнаружение белка p53 с помощью ИГХ не окажется биологическим прогностическим маркером для рака шейки матки в настоящем исследовании, другие когортные исследования должны быть выполнены с более однородной популяцией, стандартизированные протоколы лечения и лабораторные методы, чтобы полностью выяснить потенциальный прогностический значение экспрессии белка p53 в тщательном многомерном анализе [36,730]

Индекс Ki-67 можно безопасно использовать в качестве маркера пролиферации при раке шейки матки, а изменения индекса Ki-67 во время раннего курса лучевой терапии могут предсказать метастатический потенциал. Однако перспективные исследования, включающие большое количество пациентов с длительным периодом наблюдения [83,287-92]

Потеря экспрессии Vcl-2 или отсутствие экспрессии Vcl-2 может быть использована для прогнозирования рецидива, поскольку существует значительная разница в экспрессии Vcl-2 в рецидива или без рецидива.

Имело место значительное различие в иммуноэкспрессии Vcl-2 в p53-отрицательных и p53-положительных случаях РШМ. Таким образом, это может указывать на путь канцерогенеза p53 - Vcl-2 при раке шейки матки [36, 730]

Ген-супрессор опухолей CDKN2a кодирует белок p16<sup>ink4</sup> (p16), ингибитор циклин-зависимой киназы, который способствует остановке клеточного цикла. В частности, p16 инактивирует комплексы cdk4-Cyclin D1 и cdk6-Cyclin D1, которые обычно фосфорилируют Rb и вызывают его высвобождение транскрипционного фактора (E2F), который способствует переходу клетки в S-фазу. Из-за обратной связи между p16 и pRb связывание вирусного белка E7 с pRb клетки-хозяина приводит к повышенной экспрессии p16 [93, 566-82]. Эта обратная зависимость позволяет экспрессии p16 быть удобным маркером ВПЧ-инфекции высокого риска с нарушением клеточного цикла [135, 1355-60]. Иммуногистохимическая экспрессия p16 коррелирует с ВПЧ высокого риска и с увеличением степени дисплазии.

Другим часто используемым иммуногистохимическим маркером в диагностике рецидива рака шейки матки является Ki-67, ядерный негистоновый белок, который служит маркером пролиферации клеток [55, 378-90].

Однако повышенная экспрессия Ki-67 не является специфической, поскольку реактивный и воспаленный эпителий также может иметь повышенный индекс пролиферации. Кроме того, некоторые исследования показали, что окрашивание p16 более специфично, чем Ki-67 для рака шейки матки, без значительной дополнительной полезности Ki-67 в сочетании с p16 [97, 230].

Рецидивы могут возникать локально в области малого таза или парааортальными лимфогенными метастазами, Большинство рецидивов наблюдается в течение 3 лет и прогноз плохой, так как большинство пациентов умирает от прогрессирующего заболевания с уремией,

являющейся наиболее распространенным терминальным событием [27, 49-52; 58, 497–504; 102, 3113–3119]

Местные рецидивы, которые не могут вылечены помощью хирургии или лучевой терапии, вероятно, имеют очень плохой ответ на системную химиотерапию. Около половины всех случаев рецидивного рака шейки матки ограничены полостью таза, но в некоторых случаях наблюдаются метастатические поражения в лимфатических узлах, легких, костях и печени [84, 961–96]. Hallgren [71, 7361] сообщили, что при наличии рецидивов, 60 процентов случаев диагностируются в течение двух лет, а 82 процента - в течение четырех лет. Восемьдесят процентов пациентов, у которых был рецидив, умерли в течение одного года, а девяносто процентов - в течение двух лет.

Лечение рецидивирующего рака шейки матки отличается в зависимости от степени рецидива поражения. Если это ограничено полостью таза, экстазированиетаза является выбором лечения. С другой стороны, если это происходит за пределами тазовой полости, лучевая терапия или химиотерапия предпочтительнее. Поэтому обнаружение и точная локализация рецидивирующего поражения очень важны [85, 671–677].

### **§1.3. Методы визуализации рецидива рака шейки матки**

Клинически пациенты с рецидивами жалуются на боль в спине, седалищную боль и отек голени, но у некоторых не наблюдается симптомов или признаков рецидивного рака шейки матки. Радиологические исследования, такие как УЗИ, клизма бария, лимфангиография и КТ, используются для выявления рецидивирующего рака шейки матки, но результаты косвенные. В случаях рецидивного рака шейки матки компьютерная томография демонстрирует опухоль таза или увеличение тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Степень опухоли, лимфаденопатия и гидронефроз могут быть легко обнаружены на КТ [137, 117–122].

КТ также помогает определить радиационный портал, место для биопсии и эффект лечения. Следовательно, этот метод был использован в качестве золотого стандарта в диагностике рецидивирующего рака шейки матки. Однако при компьютерной томографии может быть трудно дифференцировать рецидив от послеоперационного и пострadiационного фиброза и обнаружить метастатические лимфатические узлы нормального размера [65, 93–108]. На МР-изображениях рецидивирующее поражение показывает повышенную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях, но сообщения о его специфичности и чувствительности различны. Кроме того, МР не может отличить некроз, отек, кровоизлияние и воспаление от рецидива [74,381–388].

PET с FDG, который использует повышенные уровни гликолиза в опухолевых клетках, является неинвазивным методом диагностики, используемым для функциональной визуализации опухоли, и был использован для выявления первичных опухолей и рецидивов, для определения эффективности терапии, для постановки и определить степень опухоли [52,510–516].

Огунбийи и соавт. [105,613–620] сравнивали ПЭТ с КТ при выявлении рецидивирующего или метастатического рака толстой кишки и прямой кишки. Они сообщили, что ПЭТ точно выявлял метастатические поражения, а также местные рецидивы, и был особенно эффективен в дифференциации рецидива и послеоперационного фиброза.

Anzaietal. [35,135–141] сравнили ПЭТ с КТ и МРТ при рецидивирующем раке головы и шеи после операции или лучевой терапии и сообщили, что местная гематома, абсцесс, фистула и восстановительный лоскут не могут быть четко дифференцированы от локального рецидива. Они также сообщили, что чувствительность и специфичность составляли 88% и 100% для ПЭТ, но 25% и 75% для КТ и МР, соответственно.

Хаджинс и соавт. [76, 1689–1694] сообщили, что при раке головы и шеи МР не может легко отличить пострadiационный фиброз от рецидива.

McGuirt et al. (18) также сообщили, что ПЭТ превосходит КТ с точки зрения чувствительности и специфичности и что если ПЭТ не выявил областей с высоким метаболизмом, патологическое исследование может быть отложено.

ПЭТ превосходит КТ при обнаружении мелких метастатических лимфатических узлов, особенно у пациентов, у которых содержание жира в забрюшинном пространстве низкое. Таким образом, ПЭТ эффективен в различении метастатических лимфатических узлов от рака яичка, лимфомы и рака прямой кишки и шейки матки, которые предпочитают метастазировать в забрюшинные лимфатические узлы. ПЭТ также может дифференцировать рецидив от рубцовой ткани, независимо от анатомического изменения и хирургического зажима [132, 805–823].

С помощью КТ авторы также столкнулись с трудностями в дифференциации рецидива от послеоперационного и пострadiационного фиброза и в выявлении небольших лимфатических узлов. Кроме того, ПЭТ можно использовать для получения изображений всего тела и выявления рецидивов, которые клинически не подозревались. Недостатком ПЭТ является его высокая стоимость; другое заключается в том, что он не может легко определить анатомическое местоположение и размер опухоли. Используя ПЭТ, мы не смогли определить точное местоположение повторяющейся массы и степень инвазии в соседний орган. Следовательно, в конечном итоге, для того чтобы определить планы лечения пациентов, у которых был обнаружен рецидив, потребовалась КТ [15, 184]

При выявлении рецидивирующего рака шейки матки чувствительность, специфичность и точность КТ составили 77,8%, 83,3% и 80,5% соответственно, тогда как для ПЭТ соответствующие показатели составили 100%, 94,4% и 97,2%. Критерий хи-квадрат не выявил существенных различий в специфичности ( $p = .2888$ ), но значимых различий в чувствительности ( $p = .0339$ ) и точности ( $p = .0244$ ) [56,51–55].

В заключение, ПЭТ является надежным диагностическим методом скрининга. Он может обнаруживать мелкие лимфатические узлы, различать

рецидив и фиброз и может использоваться для сканирования всего тела. Однако локализация опухоли не является одной из ее сильных сторон, поэтому для определения плана лечения необходимо провести компьютерную томографию. По мнению исследователей течение заболевания зависит от того, насколько далеко распространилась болезнь, и насколько велика опухоль и насколько агрессивна она растет. Необходимо тщательное долгосрочное наблюдение, особенно в случаях с метастазами в лимфатических узлах и / или рецидиве. Авторы обнаружили рецидивы у 10,3% всех пациентов, а также через 3 года после ИРНП у 35 пациентов (66,0%) и через 3 года у 18 пациентов (34,0). %). [72,270-276; 86, 2040-47]

В исследовании TakeharaK, пациенты с поздним рецидивом были асимптоматичны в 77,8% случаев, в то время как, только у 54,3% пациентов с ранним рецидивом были симптомы. Эти результаты соответствуют предыдущим исследованиям [129, 680-684.].

Цетина и соавт. [15] сообщили о 16 больных раком шейки матки с поздним рецидивом (> 5 лет), из которых [47, 485-488].

Только в 32% всех случаев рецидив был обнаружен во время запланированного последующего посещения. У большинства пациентов рецидив рака шейки матки был выявлен по симптомам (87%) [57,759-63].

При наличии местного рецидива считается что следует использовать процедуры визуализирующего обследования, такие как КТ или МРТ. Это должно прояснить, являются ли метастазы независимо от наличия или отсутствия метастазов в других органах. В зависимости от того, где и в какой степени происходит рецидив, возможны различные варианты лечения. Если возможно сначала следует проверить, подходят ли местные меры [13, 113-1521; 59-62].

Кроме того, процедуры визуализации, такие как такие как КТ или МРТ, иногда могут выявить дополнительный рецидив или метастазы дополнительный рецидив или метастазы в более ранние сроки. Но современные данные свидетельствуют о том, что раннее лечение этих

дополнительных рецидивов или метастазов, выявленных при КТ или МРТ, не продлевает выживаемость метастазов, выявленных с помощью КТ или МРТ, не увеличивает выживаемость, в то время как уменьшается.

Аналогичным образом, польза так называемого опухолевого маркера в контексте последующего наблюдения не доказана. Опухолевые маркеры являются эндогенными веществами, которые могут указывать на метастазы опухоли, не следует регулярно проверять опухолевые маркеры для выявления рецидива.

В отличие от этого, есть другие более мелкие исследования, сообщающие о последующих протоколах с комбинацией тазового обследования, цитологии и кольпоскопии через (3), 6, (9) 12 (18) и 24 месяца после эксцизионной терапии, и каждый 12 месяцев, до 5–20 лет после первоначального лечения. [112, 428–30; 67, 985–93]

По данным Стасину и др. [123, 4141–5] также сообщили о проводимых раз в два года цитологических и кольпоскопических исследованиях в течение периода наблюдения до 22 лет и показали уровень микроинвазивных заболеваний на 1,25%; этот показатель, однако, не может быть принят во внимание, так как они первоначально лечили 4,12% случаев раннего инвазивного рака. Интересно, что в подавляющем большинстве исследований с использованием цитологии и кольпоскопии в наблюдении за женщинами, получавшими лечение от CIN, не было обнаружено рецидива заболевания после лечения в течение периода наблюдения  $\geq 10$  лет.

Использование рутинной кольпоскопии в дополнение к цитологии в последующем наблюдении после лечения РШМ было исследовано многими авторами с противоречивыми результатами. В Великобритании, согласно Soutter и соавторам [122, 511–4], Национальные стандарты рекомендуют использовать только цитологию, из-за отсутствия доказательств дополнительного использования кольпоскопии и для уменьшения рабочей нагрузки, многие клиники кольпоскопии действительно используют кольпоскопию, по крайней мере, один раз после лечения. По мнению

авторов, в случаях с неопределенным статусом полей или вовлеченных полей чувствительность кольпоскопии достигает 97%, а специфичность - 93,4%. В результате они предлагают добавить по крайней мере 1 кольпоскопическое обследование во время последующих посещений и у женщин с высоким риском. [121, 2048-55].

Первичная кольпоскопия (через 6 месяцев после лечения) также увеличивает ожидаемую продолжительность жизни и скорректированную на качество ожидаемую продолжительность жизни и высоко ценится с точки зрения анализа затрат и полезности в модельном исследовании Melnikowetal [100, 721–8], представляющем стратегии клинической практики. в США. В поддержку включения кольпоскопии выступают также Flannellyetal [61, 718–22] и Paraskevaidisetal, [107,80–3], подчеркивают низкий уровень чувствительности к цитологии (63% и 82% соответственно) для выявления заболевания после лечения. Недавно, чтобы облегчить внедрение общих стандартов по всей Канаде, Bentley проанализировал все систематические обзоры, рандомизированные контрольные испытания / контролируемые клинические испытания и обсервационные исследования, связанные с кольпоскопическим лечением аномальной цервикальной цитологии и гистологии, и рекомендовал использовать эксцизионные процедуры для лечение CIN3, а также использование кольпоскопии у женщин с положительным краем. [39, 1188–206.]

#### **§1.4. Иммунологические изменения при раке шейки матки**

Иммунное наблюдение является важной предпосылкой для отдаленной инвазии и метастазирования опухолевых клеток [48, 382-386]. Сообщается, что различные солидные опухоли инфильтрированы большим количеством лимфоцитов, что положительно коррелирует с прогнозом пациентов [90, 665]. Хотя опухолевые ткани инфильтрированы большим количеством иммунных клеток, все еще сложно предотвратить инвазию и метастазирование опухолевых клеток, что позволяет предположить, что

опухолевые клетки могут избежать наблюдения и уничтожения иммунными клетками [64, 825–826]. Также обнаружено, что опухолевые клетки могут индуцировать дифференцировку иммунных клеток [117, 5038–5049], например, макрофагов TAM2 и Tregs [49, 34; 95, 558]. Следовательно, дальнейшее понимание взаимодействия между опухолевыми клетками и иммунными клетками дает нам возможность скрининга новых целей. Следует отметить, что глубокое изучение фенотипических и функциональных изменений иммунных клеток в опухолевых тканях имеет большое значение для понимания метастазирования опухолей.

Т-клетки природного киллера (NKT) представляют собой подгруппу Т-лимфоцитов, экспрессирующую как рецепторы Т-клеток, так и рецепторы NK-клеток [92, 1766]. В отличие от традиционных Т-лимфоцитов и NK-клеток, NKT-клетки обладают характеристиками как Т-клеток, так и NK-клеток [119,937]. Например, NKT-клетки могут идентифицировать липиды на клеточной поверхности, представленной молекулой CD1d, активироваться после прямой идентификации чужеродных антигенов и оказывать убивающее действие путем высвобождения гранзима и перфорина [144,2812].

В организме человека NKT-клетки можно разделить на  $CD4^+ CD8^-$ ,  $CD4^- CD8^+$  и  $CD4^- CD8^-$  NKT-клетки в соответствии с экспрессией молекул CD4 и CD8 [ Wang XZ, Xue RF, Zhang SY, et al. Activation of natural killer T cells contributes to triptolide-induced liver injury in mice. *ActaPharmacolSin.* 2018;39(12): 1847–1854]. Клетки NKT играют важную роль в иммунной регуляции, помимо прямого уничтожающего эффекта, и активированные NKT-клетки могут секретировать большое количество цитокинов с иммунной регуляцией, таких как интерлейкин (IL) -4, IL-13, IL-10 (тип Th2) и интерферон ( IFN) - $\gamma$  (тип Th1) для регуляции состояния равновесия клеток Th1 / Th2 [143, 2627].

Между тем, NKT-клетки также играют важную роль в усилении врожденного иммунного ответа NK-клеток и макрофагов и приобретенного

иммунного ответа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток (главным образом, IFN- $\gamma$ ) [66, 267]. Следовательно, NKT-клетки считаются мостом, связывающим врожденный иммунный ответ и приобретенный иммунный ответ. Обнаружено, что клетки NKT играют важную роль в подавлении аутоиммунных заболеваний (таких как сахарный диабет 1 типа) и ревматических заболеваний, противоинфекционного иммунитета и терапии рака [74, 45–48; 141, 1380-1391].

Самые высокие плотности CD66b<sup>+</sup> нейтрофилов и CD163<sup>+</sup> наблюдались макрофагов в перитуморальном отделе (медиана 53,1 мм клетки<sup>-2</sup> и 1,3% доля площади, соответственно). Выше среднего перитуморального и стромального CD66b<sup>+</sup> нейтрофилов и перитуморального CD163<sup>+</sup> макрофагов достоверно ассоциировались. Многофакторный анализ выявил высоко перитуморальные нейтрофилы (2,27; 95% ДИ 1,09–4,75;  $P = 0,03$ ), низко перитуморальные CD8<sup>+</sup> лимфоциты (ЧСС 3,67; 95% ДИ 1,63–8,25;  $P = 0,002$ ) и метастазы в лимфатические узлы (ЧСС 2,70). ; 95% ДИ 1,26–5,76;  $P = 0,01$ ) в качестве независимых прогностических факторов для коротких RFS, тогда как CD163<sup>+</sup> макрофаги не были значимыми.

Индекс комбинированных внутриопухолевых и перитуморальных нейтрофилов CD66b к лимфоцитам CD8<sup>+</sup> имел хорошую дискриминационную силу для каждого квартиля с 5-летним RFS 92%, 80%, 62% и 44% ( $P = 0,001$ ). Связанное с опухолью количество нейтрофилов является независимым прогностическим фактором для коротких RFS при локализованном раке шейки матки. Комбинация CD66b и CD8 может дополнительно улучшить прогностическую стратификацию [45, 2116–2122].

### **§1.5. Методы лечения рецидива рака шейки матки**

Рецидивирующий рак шейки матки является симптоматической и разрушительной ситуацией для пациента. Паллиативная химиотерапия с целью облегчения симптомов и улучшения качества жизни показана, если пациент имеет статус производительности (PS)  $\leq 2$  и никаких формальных

противопоказаний. Цисплатин в дозе 50 мг / м<sup>2</sup> каждые 3 недели являлся стандартом лечения в течение двух десятилетий. Тем не менее, глобальная эффективность была разочаровывающей из-за низкого уровня ответа (20%), короткой медианной PFS (2,8–3,2 месяца) и OS (6,2–8,0 месяца) [40, 3113 – 3119]

Терапевтическими вариантами для пациентов с рецидивом в малом тазу после первичного хирургического вмешательства является радикальная ЛТ. Показатели выживаемости колеблются от 6% до 77%; у пациентов с центральными рецидивами прогноз лучше, чем у пациентов с рецидивом боковых стенок таза. У пациентов с центральными рецидивами 10-летняя выживаемость составил 77%, если рецидив составлял больше чем 3 см то 10-летняя выживаемость - 48%. Основными прогностическими факторами, связанными с выживанием после спасательного облучения у пациентов с рецидивирующим заболеванием таза, являются интервал без прогрессии заболевания. Более высокие дозы ЛТ могут быть доставлены с помощью брахитерапии и увеличивают вероятность локального контроля у пациентов с небольшим объемом рецидивов. Пациенты с большим объемом рецидивов имеют плохие прогнозы. [4, 14-16; 8, 195, 9, 22-25; 16, 101-192; 140, 694-698]

Таз является наиболее распространенным местом рецидива у пациентов, которые имеют локальный рецидив заболевания после окончательной терапии, будь то операция или лучевая терапия, находятся в более благоприятной ситуации. Хорошими прогностическими факторами являются наличие изолированного центрального тазового рецидива без участия тазовой стенки. Наибольший диаметр рецидивирующей опухоли составляет менее 3 см [20, 155; 27, 49-52; 30, 197-198].

Послеоперационный первичный рецидив лечатся химиолучевым методом. Верификация рецидива имеет колоссальное значение в выборе спец.лечения. Радикальная лучевая терапия с или без адъювантной химиотерапии приводит безрецидивной 5 летней выживаемости 45-74%. [68, 327–330; 70, 197–204]

Рецидив РШМ с поражением органов малого таза и лимфоколлекторов приводит к уменьшению выживаемости, так как этот показатель имеем прогностический фактор. Усиление химиопрепаратами цисплатин и 5-фторурацил увеличивает выживаемость, чем использование только ЛТ [91, 553–559].

По данным BennT. etall. после хирургического и неoadьювантнойполихимиотерапии появляется рецидив и если при лечении рецидива ЛТ осложнится поражением тонкой кишки, прямой кишки или мочевого пузыря то выживаемость при этом как сообщается значительно ниже чем, без лучевой осложнений. Так он выявил что при осложненном ЛТ 5-летняя общая выживаемость составляет 15,1%, а неосложнённая ЛТ дает показатель 35,4%. Расширенная тазовая ЛТ показана пациентам у которых нет инфильтрация рецидивной опухолью органов внутрибрюшинного или экстрапельвикальных органов [37, 14–18].

Расширенная ЛТ при рецидиве РШМ предназначен для тех, кто имеет ожидаемый лечебный потенциал и требует тщательного отбора пациентов, относительно связанных физическим и психологическим требований. ПЭТ / КТ является наиболее чувствительным неинвазивным методом для определения любого участка отдаленного заболевания, и должны быть выполнены до ЛТ, если возможно [106, 1270–1278; 101, 1952–1959; 86, 2040–2047].

При неселективном отборе пациентов расширенная ЛТ у больных с рецидивом РШМ даёт 5-летнюю общую выживаемость 10%, в то время при тщательном отборе пациентов это показатель варьируется в пределах 30-60% [59, 13]

Сообщается, что частота рецидивов рака шейки матки составляет 6,5% после расширенной операции и 26,2% после только лучевой терапии [60, 425–34]. Радиологические исследования, такие как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ используются для выявления рецидива рака шейки матки [120, 978–80]. Однако для этих методов визуализации трудно дифференцировать

рецидивирующую опухоль от послеоперационного или лучевого фиброза и обнаружить метастатические лимфатические узлы нормального размера и экстрапельвиальные метастазы проблематичны [122, 2048–55].

По данным Lili Eetall показывают, при выявлении на месте первичной опухоли состояния с высоким уровнем CIN в сочетании с интенсивным и строгим протоколом наблюдения (цитология плюс кольпоскопия плюс обследование таза через 3, 6 и 12 месяцев после первоначального лечения и каждые 12 месяцев впоследствии) ассоциируется с очень низкой частотой рецидивов заболевания (1,1%) Определяющей причиной низкой частоты рецидивов могут быть строгие определения, применяемые для рецидивов, то есть необходимость гистологического подтверждения. Если бы также были включены случаи с CIN1 (N = 12), а также случаи с цитологическими данными низкого уровня, не подтвержденными по гистологии (N = 29), то частота рецидивов составляет от 2,6% до 6,2%, соответственно [94, 719].

В исследовании Rapitietal. [109, 845–52] возраст пациента был в значительной степени связан с появлением инвазивного рака шейки матки, при этом среди женщин моложе 25 лет не было случаев заболевания, тогда как наибольший риск был отмечен у женщин старше 50 лет. Возраст  $\geq 50$  лет вместе с нерадикальным удалением опухоли (без лимфодиссекции) также был связан с повышенным риском рецидива.

В исследовании Flannellyetal. [62, 1025–30] , а также Strander и соавторы [1256 1077. ] впервые сообщили о 2,5-кратном увеличении риска рецидива рака шейки матки и влагалища у женщин диагнозом CIN3 в постлечебном периоде, который был выше у женщин в возрасте  $> 50$  лет; Как показывает результаты HallgrenJ в модели регрессии с множественными переменными сообщил о 5-кратном увеличении риска для лечения в возрасте от 60 до 69 лет по сравнению с лечением в возрасте от 30 до 39 лет, и этот риск ускорялся при дальнейшем повышении возраста. [71, 7361].

Что касается режима лечения, этой группы больных с CIN большинство исследований выявили увеличение частоты рецидивов после

деструктивных методов лечения в отличие от эксцизионных. Soutter и соавторы [121, 2048-55] в своем первоначальном исследовании обнаружили 5-кратное увеличение рецидива РШМ после лечения с появлением изменения по типу CIN, основанное, однако, на эксцизионных и деструктивных методах лечения CIN. Авторы в своем обзоре сообщили о 2,8-кратном повышении риска развития рецидива рака шейки матки после лечения, однако режим лечения среди этих исследований был деструктивным (криотерапия, диатермическая абляция и лазерное вапоризация) в 8 эксцизий (лазерная конизация) у 7, гистерэктомия у 4 и различная у 5, показывающая более низкую частоту рецидиво после эксцизионного по сравнению с деструктивными методами. [122, 2048–55]

В канадском когортном исследовании криотерапия по сравнению с другими видами лечения (лазерное удаление или абляция) также была связана с самой высокой частотой последующего рецидива (отношение шансов 95% доверительного интервала 2,98, в среднем 2,09–4,60) [100, 721–8].

В итальянском исследовании Cecchinietal. [46, 429–30] уровень заболеваемости рецидива показал неочевидную статистически значимую разницу в отношении способов лечения, однако наибольшая разница была связана с местными деструктивными методами лечения (диатермия или лазерное испарение) (OR 5.5, 95 % ДИ 0,46–66,5).

### **Резюме.**

Рецидив рака шейки матки помимо снижения качество жизни женщин, так же является серьёзным фактором риска в развитии угрожающих жизни осложнений.

Надо отметить, что в генезе рецидива рака шейки матки большое значение имеет ряд прогностических факторов (понижение иммунного статуса как общего так и местного, изменения в цито-генетических абберациях). К сожалению до сегодняшнего времени не определены факторы, которые служили бы прогностическими признаками при

формировании рецидива и прогрессии опухолевого процесса в целом, не до конца разработаны методы ранней диагностики рецидива еще на доклиническом периоде рецидива рака шейки матки.

В настоящее время имеются ряд работ, посвященные пониманию молекулярных особенностей, полиморфизмов генов в развитии рецидива, но они дорогостоящие и для практической онкологии труднодоступные.

Помимо этого сегодняшний арсенал онкологов в диагностике рецидива рака шейки матки многочисленны, а способы лечения рецидива шейки матки не всегда оказываются эффективными. Использование комплексных методов лечения при клинически развитом рецидиве, не обеспечивает излечение

Таким образом, все вышеперечисленное показывает о необходимости проведения углубленных исследований в ранней диагностике на доклиническом этапе развития рецидива рака шейки матки. Наша исследовательская работа, направленные на повышения эффективности диагностики ранней бессимптомной рецидива рака шейки матки является сложной задачей для онкологов и гинекологов. До настоящего времени недостаточно четко сформулированы место иммунных ответов в рецидиве рака шейки матки; до конца не разработаны преимущества кольпоскопии с биопсией в диагностике раннего бессимптомного рецидива рака шейки матки; Следует также отметить, что ряд позиций в установлении зависимости СД3 и СД20 в прогнозе рецидива рака шейки матки до конца не раскрыты. Все изложенное выше объясняет наш интерес к данной теме.

## ГЛАВА II «МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ»

### §2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии Узбекистана, а также в его Самаркандский областной филиал с 2012 по 2017гг (во главе доктор медицинских наук, профессора М.Д. Джураева)

Степень распространённости поражения рака шейки матки оценивали в соответствии с Международной классификации злокачественных опухолей TNM (2012г) 7-го пересмотра. В основу изучения больных с раком шейки матки, были 87 пациенток с данной патологией. Которые обращались и лечились в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии Узбекистана, а также в его Самаркандский областной филиал .Все больные рак шейки матки со стадией T2bNOM0 были подвергнуты комплексному и комбинированному лечению (4 курса полихимиотерапии по схеме фторурацил+цисплатин, лапаротомии расширенная экстирпация матки по типу Вертгейма и сочетанной лучевой терапии малого таза). Все больные прошли стандартные методы исследования, а так же распределены по возрастам и морфологическим верификациям

Исходя из цели и задач поставленной научно-исследовательской работы все пациенты были разделены на 2 группы. Первую - контрольную группу составляли 32 (36,78±5,17%) больных РШМ, которым было проведено комплексное и комбинированное лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 (63,22±5,17%) больные с таким же диагнозом, но у которых после комплексного и комбинированного лечения обнаружен ранний рецидив на доклиническом этапе. Больные распределялись по нескольким группам.

В первую группу учитывали по возрастным интервалам (таб.2.1). Возрастной диапазон – от 27 до 63 лет, средний возраст пациентов составлял  $55,2 \pm 2,21$  года.

Во второй группе также, по возрастным интервалам представлено в таблице 2.1. Возрастной диапазон – от 22 до 65 лет, средний возраст пациентов составил  $55,0 \pm 1,51$  лет.

Таким образом, сравнительное исследование показало, что существенной разницы в группах больных РШМ во обеих группах не установлено, что позволило получить достоверную информацию в полученных результатах исследования

**Таблица 2.1**

**Распределение больных РШМ в исследуемых группах в зависимости от возраста**

Возраст	1 группа			2 группа			Всего		
	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P
25-35лет	2	2,30±1,61	Хи-квадрат = 13,000, p = 0,011	4	4,60±2,25	Хи-квадрат = 35,091, p = 0,000	6	6,90±2,72	Хи-квадрат = 46,9961, p = 0,000
36-48 лет	10	11,49±3,42		21	24,14±4,59		31	35,63±5,13	
49-57лет	12	13,79±3,70		22	25,29±4,66		34	39,08±5,23	
58-64лет	6	6,90±2,72		7	8,05±2,92		13	14,94±3,82	
65 лет и старше	2	2,30±1,61		1	1,15±1,14		3	3,45±1,96	
Всего	32	36,78±5,17		55	63,22±5,17		87	100,00±0,00	
Хи-квадрат Пирсона = 1,979, p = 0,740									

Для уточнения место локализации опухоли РШМ делали выводы исходя из следующих данных, нами были изучены следующие виды протоколов

- УЗИ обследования малого таза;
- кольпоскопии;
- операции и описания макропрепаратов хирургом;

- описание макропрепаратов морфологом.

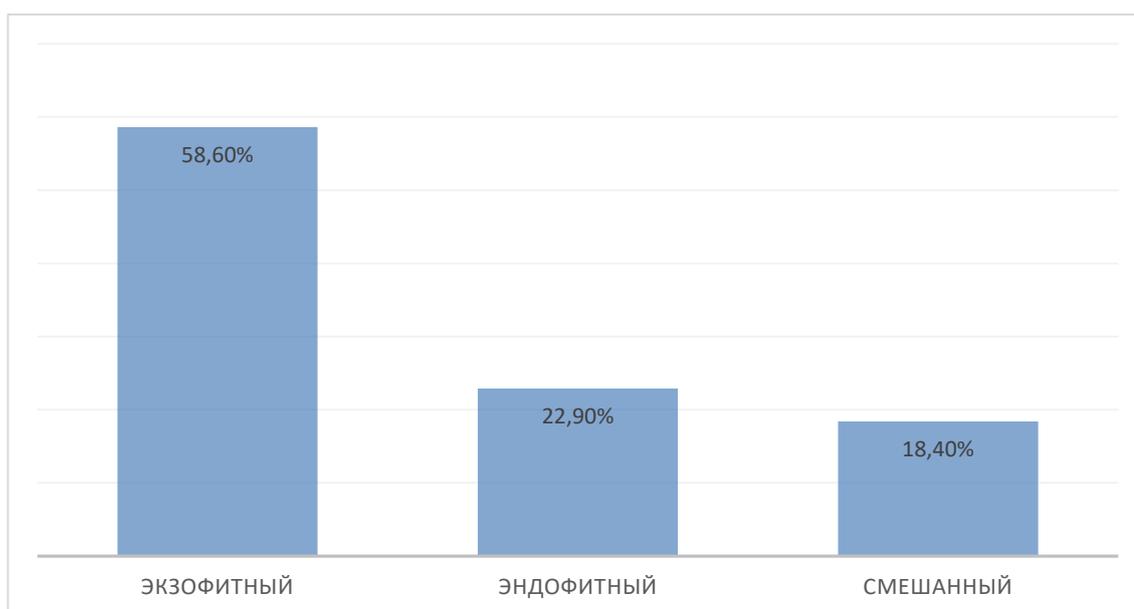
При анализе распространённости опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имел маточный вариант –  $51,72 \pm 5,36\%$ , влагалищный вариант встречался  $26,44 \pm 4,73\%$ , а параметральный  $21,84 \pm 4,43\%$  (табл. 2.2).

**Таблица 2.2**

**Распределение больных в зависимости от локализации опухоли (n=87)**

Локализация опухоли	1 группа		2 группа		Хи-кв. Пирсона	P	Всего	
	abs	M±m,%	Abs	M±m,%			abs	M±m,%
Маточный	15	17,24±4,05	30	34,48±5,10	0,477	0,490	45	51,72±5,36
Влагалищный	9	10,34±3,27	14	16,09±3,94	0,074	0,785	23	26,44±4,73
Параметральный	8	9,20±3,10	11	12,64±3,56	0,296	0,586	19	21,84±4,43
Итого	32	36,78±5,17	55	63,22±5,17			87	100,00±0,00

При анализе роста опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имела экзофитную форму в I группе 23 (65,71%) больных, во II группе 28 (57,14%) больных, а эндофитную форму в I группе - 9 больных (25,71%), во второй группе - 21 (42,86%) больных и смешанную форму в первой группе – 3 больных (2,86%).



**Рис 2.1. Форма роста РШМ**

Для уточнения распространённости опухолевого процесса проводили комплекс диагностических исследований, включающих кольпоскопию, рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также морфологическое исследование биопсийного и операционного материала.

Степень распространённости опухолевого поражения РШМ оценивали в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей TNM (2012) 7-го пересмотра. В исследование включены больные с диагнозом рак шейки матки T2bN0M0

При анализе клинического проявления РШМ выявлено, что наиболее частыми манифестациями были боль, меж менструальные геморрагии и патологические выделения. Данные симптомы наблюдались у 37(28,5%) и 36(27,7%) пациентов, соответственно. Следующими по частоте симптомами были похудание и слабость (табл. 2.3).

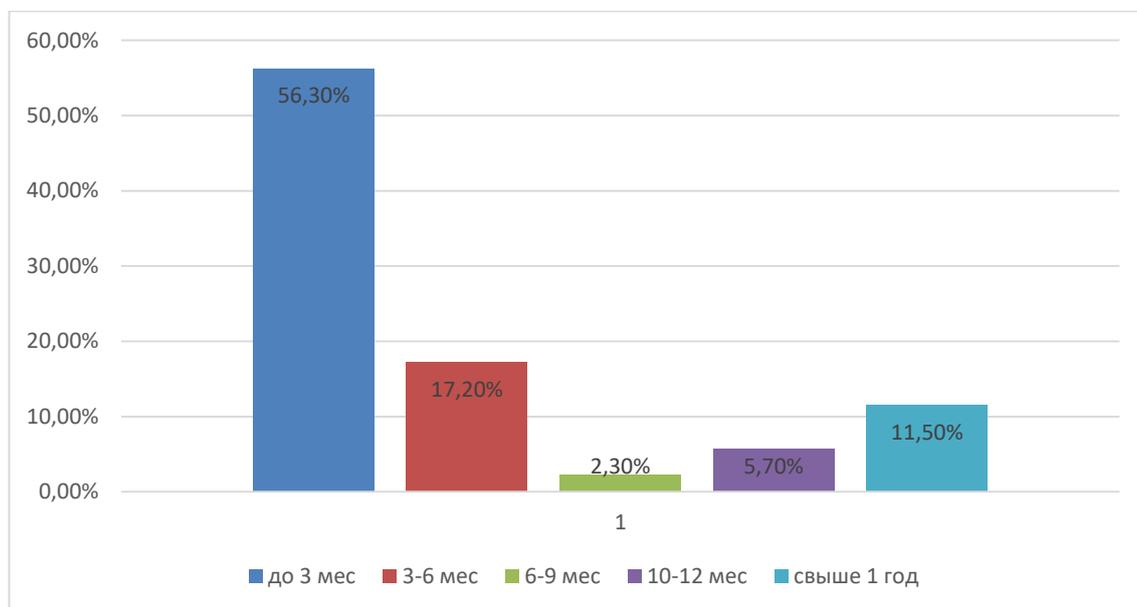
**Таблица 2.3**

**Распределение больных в зависимости от характера клинических симптомов рецидива рака шейки матки**

Симптомы	1 группа		2 группа		Chi-квадрат Пирсона	P
	abs	M±m,%	abs	M±m,%		
Геморрагия	8	9,20±3,10	9	10,34±3,27	0,96	0,327
Патологические выделения	11	12,64±3,56	14	16,09±3,94	0,786	0,375
Боль	6	6,90±2,72	16	18,39±4,15	1,145	0,285
Похудание	3	3,45±1,96	4	4,60±2,25	0,121	0,705
Слабость	1	1,15±1,14	5	5,75±2,50	1,121	0,407
Повышение температуры тела	1	1,15±1,14	3	3,45±1,96	0,25	1,000
Повышение давления	2	2,30±1,61	4	4,60±2,25	0,033	1,000
Итого	32	36,78±5,17	55	63,22±5,17		

Длительность заболевания до госпитализации в отделение была

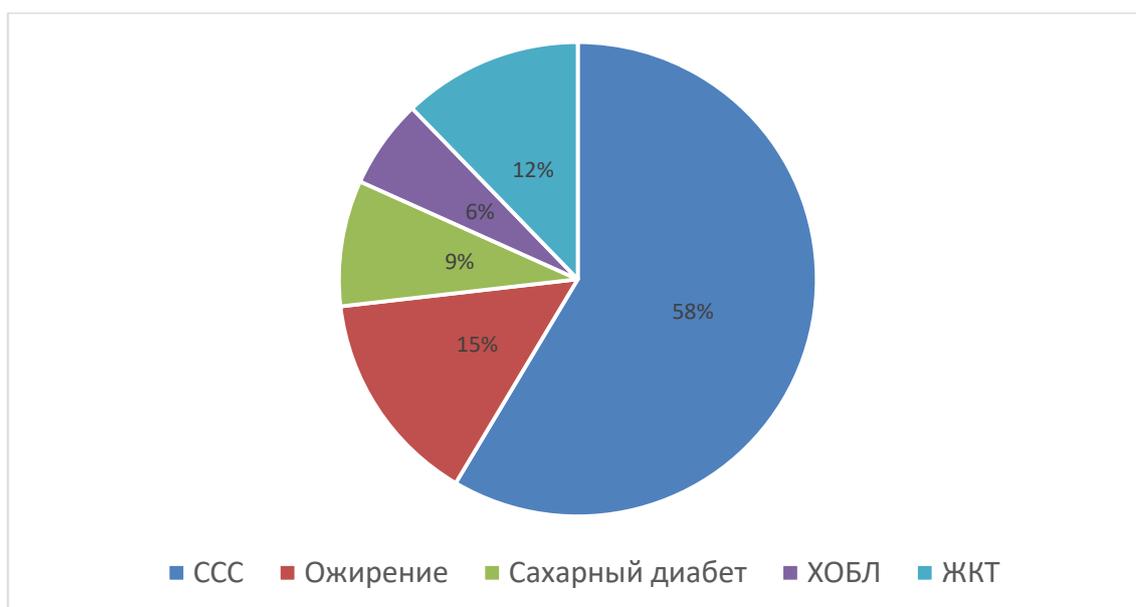
следующей: до 3 месяцев – 49 (56,3%), от 3 до 6 месяцев – 15 (17,2%), от 6 месяцев до 9 месяцев - 10 (11,5%) и 10-12 месяцев – 5 (5,7%), свыше 1 года – 2 (2,3,%). Как видно, большое число пациентов поступали в сроки до 6 месяцев. Количество этих больных составило 73,5%, что является прогностическим неблагоприятным фактором. (рис 2,2)



**Рис. 2.2. Длительность заболевания до госпитализации**

Необходимо отметить, что у 118 (90,7%) больных имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы – у 48 (55,2%) больных: ПИКС – 7 (8,1%), гипертоническая болезнь 18 (20,7%), ИБС 23 (26,4%); ожирение у 12 (13,8%), сахарный диабет 7(8,1%), ХОБЛ 5(5,7%), заболевание желудочно-кишечного тракта 10(11,5%). Причём у 32 (36,8%) из них отмечено сочетание двух и более сопутствующих заболеваний (рис. 2.3).

Результаты гистологического исследования, полученного при выполнении биопсии у больных, показали различную гистологическую структуру РШМ (табл. 2.4). Немаловажную роль в прогнозе заболевания имеет гистологический тип опухоли и степени ее дифференцировки



**Рис. 2.3. Характеристика сопутствующих хронических заболеваний**

Наиболее часто был обнаружен плоскоклеточный тип РШМ - у 66 (75,8%) больных (см. табл. 2.4).

**Таблица 2.4**

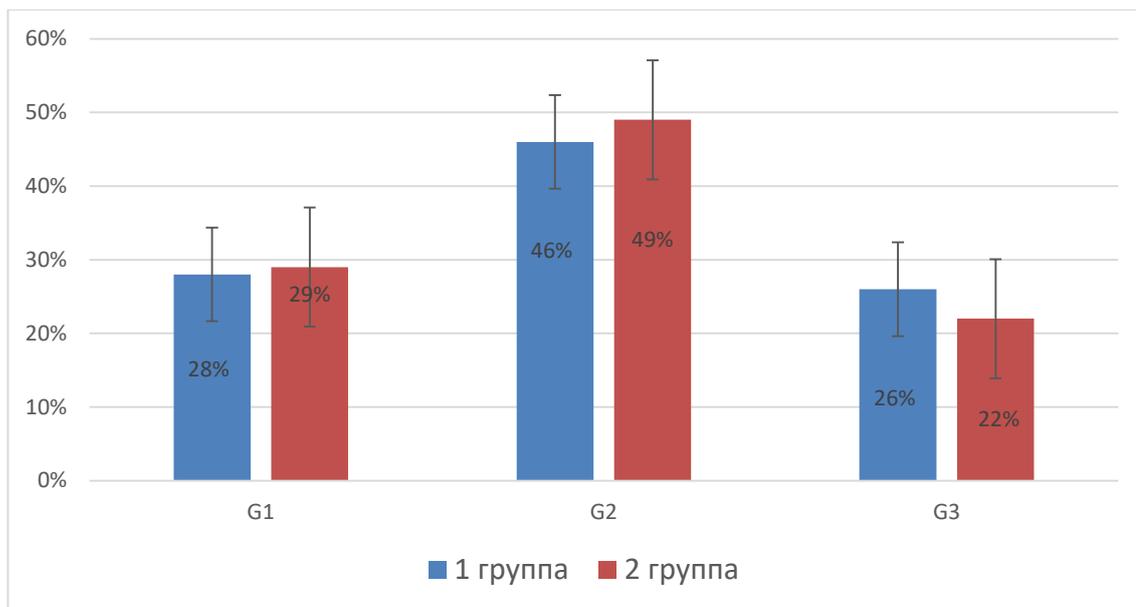
### Гистологическая структура РШМ

Гистологическая структура РШМ	1 группа			2 группа			Хи-квадрат Пирсона	P	Всего		
	abs	M(%)	m	Abs	M(%)	m			abs	M(%)	M
Плоскоклеточный рак	23	26,44	4,73	43	49,43	5,36	0,439	0,507	66	75,86	4,59
Аденокарцинома	5	5,75	2,50	9	10,34	3,27	0,008	0,928	14	16,09	3,94
Железисто-плоскоклеточный рак	4	4,60	2,25	3	3,45	1,96	1,357	0,415	7	8,05	2,92
Итого	32	36,78	5,17	55	63,22	5,17			87	100,00	0,00

У 28% пациенток установлена степень дифференцировки G1, у 46% – G2, у 26% – G3.

При решении любой задачи клинического прогнозирования одним из сложных вопросов возникающим перед врачом, является выбор критерия дальнейшего исхода. По данным анамнеза заболевания нами выявлено, что у 64 (73,5%) женщин с РШМ был установлен правильный диагноз, до госпитализации. У 23 (26,4%) больных РШМ, характерные клинические

картины были обнаружены в поликлинике РСНПМЦОиР Самаркандского филиала при гинекологическом обследовании. Практически всем больным, до обращения в поликлинику РСНПМЦОиР МЗ РУз проводилось какое-либо лечение по поводу хронических воспалительных заболеваний шейки матки. Необходимо отметить, что налицо прослеживается запоздалая диагностика и ошибки в лечебной тактике, в связи с чем, пациенты с данной патологией поздно направляются в специализированные учреждения.



**Рис. 2.4. Сравнительная характеристика по степени дифференцировки РШМ**

Системную химиотерапию проводили по следующей схеме: цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  1 день, фторурацил  $500 \text{ мг/м}^2$  1-3 дня каждый 3 недели 4 курса. Перерыв между курсами составил 3 недели. Эффективность лечения оценивалась после 4-х курсов (по Международным критериям). Лучевая терапия проводилась в послеоперационном периоде (адьювантно) через 3-4 недели после операции. Клинический объем мишени (CTV) ложе удаленной опухоли, культия влагалища, область параметрия, регионарные лимфатические узлы заперитальные, внутренние и наружные, а также общие подвздошные лимфоузлы отступая на 7-15 мм от границы органа. Облучение проводилось ежедневно 5 раз в неделю РОД 2Гр, СОД 46-50Грей.

Внутриполостная брахитерапия проводилась на аппарате радиоактивным источником  $^{192}\text{Ir}$  РОД 7-7,5Грейх4 фракции 1 раз в неделиСОД в точке А-28-30Грей. Курс СОД при сочетанной ЛТ в точке а 80-90Грей, в точке Б 60Грей. Перерыв между курсами составил 3 недели. Эффективность лечения оценивалась после 4-х курсов (по Международным критериям).

## **§2.2. Характеристика методов обследования больных**

У больных с раком шейки матки обследование включает следующие обще комплексные методы исследования: ультразвуковое, доплерографию, цистоскопию, рентгенологическое исследование, экскреторную урографию, компьютерную томографиям-томография, электрокардиографическое исследование, кольпоскопических, гистологическое исследование; иммуногистохимических исследование и др. Количественный анализ использованных методов обследования в разных группах больных представлен в таблице 2.5.

Для уточнения определения инвазии опухоли в крупные сосуды применяли ультразвуковое и доплерографические исследования. Исследование проводили на аппарате «Sone-100» (HuletNaker, США) с помощью датчика 3,5 МГц в режиме импульсно-волновой доплерографии. Больных готовили за день до обследования для более повышенного качества результатов. В первую очередь сканировали брюшной отдел аорты в продольной плоскости, затем переходили к визуализации чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии. Также оценивали следующие параметры: диаметр сосуда, характер кровотока в нем (ламинарный, антеградный или турбулентный, ретроградный) и показатели максимальной и минимальной скоростей. После дифференцировали с результатами компьютерной томографии и доплерографии, относительно вовлеченности в опухолевой процесс аорты и её висцеральных ветвей.

Таблица 2.5

**Количественное распределение методов обследования  
больных в разных группах**

Методы обследования	Количество больных			
	1-я группа		2-я группа	
	Abs	%	abs	%
Физикальный осмотр	32	100,0	55	100,0
Общеклинический анализ крови и мочи	32	100,0	55	100,0
Биохимическое исследование крови	32	100,0	55	100,0
Бактериологическое исследование мочи	22	68,75	35	63,64
Рентгенологическое обследование	32	100,0	55	100,0
Ультразвуковое исследование	32	100,0	55	100,0
Кольпоскопия с биопсией	32	100,0	55	100,0
Компьютерная томография	18	56,25	29	52,73
Магнитно-резонансная томография	21	65,63	39	70,9
Цистоскопия	21	100,0	35	100,0
Экскреторная урография	32	100,0	55	100,0

Цистоскопию проводили эндоскопом (производитель фирмы «KarlStorz» ГБХ, Туллинген, Германия), с диаметром тубуса 21 (по Шарьеру). Цистоскопия позволяла не только определить прорастание опухоли, но и установить ее характер, локализацию, размеры, а иногда и степень инфильтрации стенки мочевого пузыря.

Экскреторную урографией оценивали экскреторную функцию почек из-за опухолевой инфильтрации были утрачены многие функциональные свойства (деструкция, деформация, экскреторное состояние почек и конфигурация мочевого пузыря) мочевыводящих путей. Исследование проводилось путем введения 76%- 0,5-1,0 мл на 1 кг веса урографина

внутривенно с контрольным графическим исследованием выведения контрастного вещества в 5, 15, 25 минутах обследования.

Компьютерная томография производилась на компьютерном томографе 3-го поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия), при шаге томографирования 5 мм. Во время проведения КТ соблюдались все общепринятые условия. Перед исследованием всем больным проводились топограмма, где определяли уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

Положение пациента при обследовании нейтральное – лежа на спине и исследовались помимо почек поджелудочную железу, печень, селезенку, внутри и внепеченочные желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы, а также состояние крупных сосудов (аорты, чревного ствола, нижней полой вены и верхнебрыжеечных сосудов).

МР-томография проводилась полипроеекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). проводилась на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы «Siemens» (Германия) с напряженностью магнитного поля 0,2 Т. Пациентам предлагалось лечь на спине. Во всех проекциях определены: толщина срезов (SL) 3-5 мм, расстояние между срезами (SP) 1-2 мм, количество срезов 12-16. Общее время исследования составляло 20-25 мин.

Некоторым пациентам по показаниям, общепринятой методике проводили эндоскопическое исследование пищевода и желудка с помощью фиброгастроскопа фирмы «Olympus» с торцевой оптикой 10 модель.

Особое внимание уделяли на общие клинические анализы крови, мочи; биохимические показатели крови и на коагулограмму.

Всем больным в обязательном порядке производилось электрокардиографическое исследование.

Все женщины были исследованы кольпоскопом по общепринятой методике. Кольпоскопия -это оптический микроскопический осмотр, при

котором используется стереоскопическая лупа для увеличения поверхности тканей от 4 до 40 раз, данная методика является частью стандартной диагностики, особенно для практических гинекологов. Пациентам предлагается сесть на кресло, после того, осторожно вводят зеркало чтобы развернуть стенки влагалища и создать «четкий обзор». Затем врач помещает кольпоскоп перед влагалищем, чтобы осветить вульву, влагалище и переход от шейки матки к влагалищу (*portio vaginalis uteri*). Женщинам ставили пробу Уксусную, действие его продолжается до 3-4 мин и пробу Шиллера (люголя) который основан на взаимодействии между йодом и гликогеном: плоский эпителий равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет, измененный эпителий не поглощает йод, столбчатый эпителий не содержит гликогена и, следовательно, отсутствует поглощение йода. Кольпоскопическое поражение может принимать все оттенки от коричнево-красного (нормальный плоский эпителий) до более светлого окрашивания, обусловленного зарядом гликогена. Желтый цвет характерен для атипичного или незрелого эпителия. Этот тест помогал нам определить границы между эпителием и поражением.



**Рис. 2.5. Рецидив рака шейки матки после комплексного лечения**

При гистологическом исследовании были взяты биопсионным материал для исследования. При этом применялись общепринятые методы исследования при этом взятый материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 72 часов, затем промывали в проточной воде в течение 3-4 часов. Обезвоживание материала проводилось в спиртах возрастающей концентрации и хлороформе, далее заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином, по методу ван Гизона, Конго красным.

Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением 10×, 20×, 40× окуляра.

Патоморфологическое исследование биоптата проводилось стандартным методом. Каждый препарат до фиксации (нативный) был исследован путем серийных параллельных разрезов с шаговой последовательностью в 3-5 мм Это является обязательным условием для стадирования онкологического процесса. Вырезка кусочков тканей проводилась в день операции. Материал обрабатывался согласно инструкции по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного и операционного материала.

Анализ клеточного мазка с шейки матки и цервикального канала для раннего выявления рака шейки матки. Клетки исследуются микроскопически в лаборатории. В зависимости от отклонения PAP-I - PAP-V (по Джорджу Папаниколау). Он используется для проверки на рак шейки матки, который может выявить изменения в клетках шейки матки, а так же выявляет клетки перерастающий в рак. При отсутствии рака или его раннее обнаружение дает надежду на наилучшие шансы для борьбы против патологии. Женщины в возрасте от 21 до 65 лет должны регулярно сдавать мазок Папаниколау. Как часто вы будете это делать, зависит от вашего общего состояния здоровья и от того, был ли у вас в прошлом ненормальный мазок Папаниколау. Для исследования берут соскоб с поверхности шейки матки и цервикального канала, а также с зоны трансформации, в которой чаще всего – до 80%

возникает патологический процесс, что является преимуществом исследования методом жидкостной цитологии.

**Таблица 2.6**

**Цитологическая классификация по Папаниколау**

1-й класс	2-й класс	3-й класс	4-й класс	5-й класс
нормальные клетки;	изменение формы клеток, обусловленное воспалительным процессом во влагалище и/или шейке матки	присутствуют единичные клетки с аномалией ядер и цитоплазмы (подозрение на злокачественное новообразование)	присутствуют отдельные клетки, подозрительные в отношении злокачественности	присутствует большое число типично раковых клеток

Общеморфологическая картина изучалась на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, под светооптическим микроскопом «Leуса».

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах.

Лаборатория: ООО «PremiumDiagnostics», адрес г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А. Лицензия № 1260-00 серия А№005951. Препарат имеет регистрационное удостоверение Номер Тв/Х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015 со сроком регистрационного удостоверения 13.03.2020г. Производитель: DakoDenmarkA/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 GlostrupDenmark

Из парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 4 мкм, которые помещали на предметные силанизированные стекла и высушивали в течении суток при комнатной температуре. Перед окрашиванием срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 60 мин при температуре 55<sup>0</sup>С. После этого проводилась депарафинизации в орто-ксилоле (в батарее из 2-х ёмкостей по 10 мин в каждое), регидротация в этиловом спирте нисходящей концентрации (в батарее из 3-х ёмкостей по 3 минуты в каждой) и промывание в дистиллированной воде. Предметные стекла со срезами

переносились в подогретые демаскировочный буфер и помещались в водяную баню при температуре 98<sup>0</sup>С на 30-40 мин .

Демаскировка антигена происходила путем инкубации срезов в течение 20 мин. в ретривере при температуре 120<sup>0</sup>С в растворе 0,01М цитратного буфера. Эндогенную пероксидазу блокировали при обработке срезов в течении 10 мин. в 3% растворе перикиси водорода. Инкубация с первичными антителами к p53 (клон М1В-1,» Dako») в разведении 1:400 длилась в течение 20 мин. при комнатной температуре. Иммуное окрашивание проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом («Dako», LSAB + KitHRP), в качестве хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина («Dako», LiquidDAB+). Для фонового ядерного окрашивания применяли гематоксилин. Негативный контроль осуществляли без первичных антител. В каждом случае исследовали 1000 опухолевых клеток в 6-15 полях зрения в зависимости от плотности опухоли, при увеличении х400. Определяли число положительно окрашенных ядер. В качестве детекционной системы была задействована полимерная система EnVision (Dako).

### **§2.3. Характеристика методов лечения больных**

Всем 87 больным были произведены комплексные и комбинированные методы лечения.

В исследование будут включены больные с диагнозом рак шейки матки Т2вNхM0, они условно распределены в зависимости от наличия и отсутствия рецидива на 2 клинические группы. Первую группу- контрольную составил 32 больных РШМ, которым в стандартной последовательности было проведено лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 больные с таким же диагнозом, но у которых после комплексного и комбинированного лечения обнаружен ранний рецидив (рис. 2.6).



**Рис. 2.6. Распределение больных по группам в зависимости от цели и задач**

### **2.3.1. Критерии оценки состояния больных**

С целью оценки эффективности лечения проводили комплексное исследование:

1. До лечения;
2. Спустя 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после лечения.

При этом уточним что ранний рецидив ,это рецидив после 6 месяцев лечения ,поздний это после 2 х лет.

На совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 1990 г., было принято решение считать основным критерием оценки результатов противоопухолевой терапии выживаемость, первичный опухолевый ответ и безрецидивная выживаемость.

Критерии отбора больных:

В исследуемые группы включены следующие больные:

- Морфологически верифицированный диагноз
- стадия опухолевого процесса должна соответствовать по TNM системе T2N0M0
- Наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, ИБС, гипертоническая болезнь), конституция
- Больные лечившийся только комплексным методом лечения

1. Оценка общего состояния больных по шкале Карновского
2. Кольпоскопический статус
3. Клинико-биохимические показатели

Оценка качества жизни в онкологии один из важнейших критериев эффективности лечения наряду с определением общей и безрецидивной выживаемости и ответом на противоопухолевую терапию. Нами общее состояние больных оценено по шкале Карновского (табл. 2.6).

**Таблица 2.6**

**Шкала Карновского**

Состояние нормальное	100%	Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания Нормальная активность	90 80	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
Обслуживает себя самостоятельно, но способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворить большую часть своих потребностей.	60	
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинском	40	

**Расчёт экономического эффекта**

Расчёт экономического эффекта от сокращения сроков временной нетрудоспособности производится по формуле:

$$Э_{БР} = (D_1 - D_2) \times (Г + E) \times H - 0,15 \times K$$

где  $D_1$  – среднее число дней нетрудоспособности одного больного по данному заболеванию до внедрения методики;

$D_2$  - среднее число дней трудоспособности по данному заболеванию после внедрения;

$\Gamma$  - среднедневная выработка одного работающего, сум/ день;

$E$  - средний размер пособия по ВУТ, сум /день;

$H$  – масштаб внедрения (число больных в год, на которых ожидается распространить или уже распространён новый метод лечения);

0,15 - нормальный коэффициент эффективности;

$K$  - предполагаемые затраты на внедрения данного метода.

Расчёт экономического эффекта от снижения стоимости лечения (сокращения сроков пребывания больного в стационаре)

Расчёт производится по формуле:

$$\mathcal{E} = [(M_1 - M_2) + (C_1 - C_2) + (B + E) \times 0,6] \times H - 0,15 \times K$$

Где  $M_1$ – $M_2$  снижения стоимости препарата на лечение;

$C_1$ - $C_2$ – снижения длительности пребывания больного в стационаре;

$B$  - стоимость одного койко-дня конкретного учреждения;

$E$  – средний размер пособия по Вут (сум/день);

0,6 - коэффициент работающих (без учёта несовершеннолетних, пенсионеров и домохозяек);

$H$  – масштаб внедрения;

0,15 - нормальный коэффициент эффективности;

$K$  - затраты на разработку темы.

Расчёт экономического эффекта от снижения инвалидности при внедрении нового метода лечения

Расчёт производится по формуле:

$$\mathcal{E}_{инв} = \frac{[(\Gamma + E) \times (T_1 - T_2) \times I_1 - I \times 0,6] \times H}{T_1 - T_2} - 0,15 \times K$$

Где  $\Gamma$  - среднегодовая выработка одного работника

$T_1$  - среднее число лет пребывания на инвалидности по болезни до внедрения нового метода;

$T_2$  - среднее число лет пребывания в инвалидности по болезни после внедрения нового метода;

$И1$  - процент инвалидности по данному заболеванию до внедрения нового метода;

$И2$  - процент инвалидности по данному заболеванию после внедрения нового метода;

0,6 - коэффициент работающих без учета несовершеннолетних, пенсионеров и домохозяек

$E$  – среднегодовой размер выплат по инвалидности;

$H$  – масштаб внедрения (человек по инвалидности)

0,15 – нормативный коэффициент эффективности;

$K$  – затрата на разработку данного метода.

Расчет показателя экономической эффективности

Показатель экономической эффективности, т.е. эффективность в относительном выражении, определяется по соотношению предупрежденного экономического эффекта ущерба с затратами на профилактику. В самом общем виде экономическая эффективность затрат на профилактику любого профзаболевания определяется по формуле:

$Эа = E - Z$ , сум или  $Эо = E$  где  $Эа$  – экономическая эффективность затрат на профилактику заболеваний в абсолютном выражении;

$Эо$  – то же в относительном выражении;

$E$  – полезным экономический результат, определяемый по уравнениям 5.5.1 и 5.5.4;

$Z$  – затраты на профилактические мероприятия.

**Экономический эффект оздоровительных мероприятий определяется путём следующего расчёта:**

$$E = УД \times (D_1 - D_2) \times Ч \text{ сум} / 100$$

Где  $E$  – экономический эффект, сум;

$УД$  – средняя (за второй период) величина экономического ущерба от потери одного дня трудоспособности, сум;

$Д_1$  – разность среднегодовых показателей заболеваемости с ВУТ (в днях на 100 работающих) изучаемого и контрольного контингентов в период, предшествующий реализации оздоровительных мероприятий;

$Д_2$  – то же, после реализации оздоровительных мероприятий;

$Ч$  – численность изучаемого контингента.

Среднедневной экономический ущерб от заболеваемости или травмы с ВУТ ( $УД$ ) складывается из расходов: на лечение, оплаты по листу нетрудоспособности и потерь в результате отсутствия производства продукции.

Экономическая эффективность затрат на профилактику заболеваний с ВУТ определяется соизмерением экономического эффекта (предупрежденного экономического ущерба от заболеваемости) с величиной затрат как их разность (абсолютная экономическая эффективность) или как их отношение (относительная экономическая эффективность).

$$Э_{ав} = E_{в} - Э_{в}, \text{ сум}$$

$$Э_{ов} = E_{в}$$

$$З_{в}$$

где  $Э_{ав}$  – абсолютная экономическая эффективность;

$Э_{ов}$  – относительная экономическая эффективность;

$E_{в}$  – экономическая эффективность, определяемая по уравнению

$З_{в}$  – затрата на проф. мероприятия.

Для определения ущерба от заболеваемости ВУТ основными источниками исходных данных является:

1) Расчетная ведомость о выполнении плана по труду (ф.21-отчет по труду).

2) Расчетная ведомость по взносам на Гос.страхование (форма 4, раздел 3, строка 21).

3) Отчет о временной нетрудоспособности (ф.16).

#### **§2.4. Статистическая обработка материала**

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-IV с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию ( $t$ ) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Степень надежности различий между средними значениями в исследуемых группах определяли, используя критерии Вилкоксона-Мана. С целью получения достоверных результатов требующих проведения статистической обработки малых групп использован точный критерий Фишера и цифровые значения  $\chi^2$  Пирсона.

## **ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РЕЦИДИВА ШЕЙКИ МАТКИ**

### **§3.1. Результаты эффективности УЗИ в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе**

На сегодняшний день как показали результаты исследования имеется множество рекомендации диагностики и лечения рецидива рака шейки матки. К сожалению, только единицы основаны на результатах, которые получили на основе клинических данных. В связи с этим, имеются разногласия данных об эффективности различных схем лечебно-диагностических методов. Поэтому одной из актуальных задач в области онкологии является лечение рецидива рака шейки матки, а также разработка алгоритмов диагностики рецидива рака шейки матки на до клиническом этапе. Этот этап мало изучен и остаётся открытым для этой области. При определении рецидива на до клиническом этапе на базе полученных данных были рассчитаны величина показателей диагностической эффективности. При этом нами рассмотрен точный сравнительный анализ трансвагинального ультразвукового и кольпоскопического исследования с взятием биопсии и магнитно-резонансной томографии.

Для оценки состояния здоровья женского пола применяются скрининговые и диагностические тесты которые используются для установления клинического диагноза пациентам, а скрининговые тесты для обследования здоровых людей, который оценивает состояния здоровья. Основная схема испытания диагностического теста состоит из следующих критерий:

- выбор референтного теста («золотым стандартом» называют наиболее точный диагностический метод из перечня существующих тестов);
- разработка критериев включения и критериев исключения пациентов в исследование;
- формирование выборки, получение информированного согласия;

- обследование выборки при помощи испытываемого теста;
- обследование выборки при помощи референтного теста;
- использование «ослепления» на этапе статистической обработки и оценки результатов применения теста (исследователь не должен знать, каким методом — испытываемым или референтным — получены те или иные результаты);
- оценка результатов испытываемого теста и его безопасности;
- оценка экономической выгоды теста.

Диагностические тесты – дают информацию а для соответствия этому требованию тест должен обладать двумя свойствами: достоверностью и во производимостью.

Достоверность диагностических тестов означает:

- способность теста дать истинную оценку тех параметров организма, которые необходимо измерить;
- соответствие данных диагностического теста объективным симптомам заболевания и данным анамнеза;
- соответствие данных испытываемого теста данным традиционных лабораторных тестов.

Золотым стандартом считается достоверность результатов теста при сравнение с результатами полученных достоверных данных. Достоверность результатов на ранних стадиях заболеваний невозможен так как, симптомы скрытые, при этом случае нам может помочь только анамнез, данные во время лечения того или иного больного.

Валидность диагностических тестов состоит из следующих критериев:

Один из первых, это чувствительность теста. Высокочувствительные тесты, обладают высокой чувствительными свойствами, которых можно рекомендовать использовать на ранних стадиях заболевания. Результаты этих тестов разделяются на истинно положительные и ложноотрицательные результаты.

Следующим критерием является специфичность теста. Высокоспецифичные тесты в основном определяют болезнь точно, но в малых количествах могут и не определить, к которым относятся легкое или атипичное течение болезни.

Достоверность результатов зависит от специфичной функции теста полученных у здоровых при отрицательном результате, данный результат будет называться истинно отрицательным. Если здоровым ошибочно поставили положительный результат, то это считается как ложноположительный результат.

При этом могут встречаться следующие виды вариантов:

- «+» у больных с наличием данной болезни - истинно положительные случаи (ИП).
- «-» у пациентов без заболевания - истинно отрицательные случаи (ИО).
- «+» у пациентов, не имеющих болезнь - ложноположительные случаи (ЛП) - ошибки гипердиагностики, или «ложные тревоги».
- «-» у больных с заболеванием - ложноотрицательные случаи (ЛО) - ошибки гиподиагностики, или «пропуски».

Диагностическая эффективность исследования снижается за счет ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Вероятность исхода положительного результата теста на чувствительность выше у пациентов с заболеванием. Чем выше чувствительность метода, тем чаще вероятнее выявляется патология.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \cdot 100\% \quad (2.1)$$

Специфичность - вероятность отрицательного результата у лиц без заболевания. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, то есть он более эффективен.

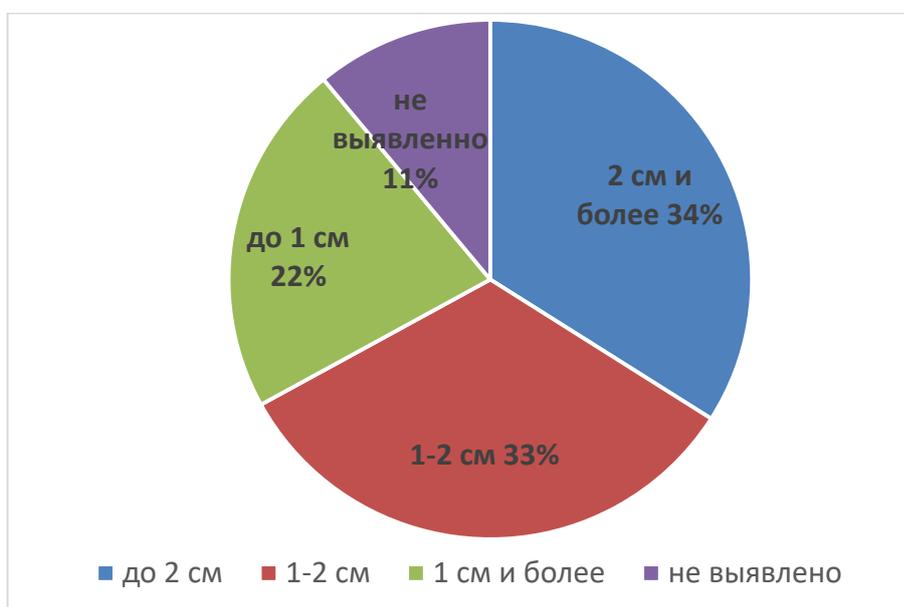
$$\text{Специфичность} = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

Диагностическая точность - пропорция правильных результатов (положительных и отрицательных) среди всех обследованных.

$$\text{Точность} = \frac{ИП + ИО}{ИП + ИО + ЛП + ЛО} \cdot 100\% \quad (2.3)$$

Было проведено транс вагинальное Узи исследования всем 87 больным с подозрением на рецидив рака шейки матки (РРШМ). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 55 пациентов, которые были взяты во 2 группу, с диагнозом рецидив РШМ. В 6 (10.9%) случаях нами было замечено эхо негативным рецидив. Случай локального рецидива диагностирован у 16 (29%) больных, а регионарный в 21 случаях (38,1%).

При локальном рецидиве опухоль визуализировался как солидное, гипоехогенное образование с неправильными формами, с неровными и нечеткими контурами.



**Рис. 3.1 Частота выявляемости рецидива шейки матки на УЗИ**

Рецидив опухоли до 1,0 см определен в 12 (21,8%) случаях, 1,0 до 2,0 см — у 18 (32,7%) больных, более 2,0 см — в 19 (34,5%) случаях (рис. 3.1)

**Таблица 3.1**

**Оценка значений результатов ТУЗИ в сравнении с результатами  
гистологической верификации(n=55)**

Размер рецидива	Истинно положит. Значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. Значение
до 1 см	8	4	4	1
1-2 см	9	7	4	4
2 см и более	10	5	6	5
Не выявлено	0	1	2	3

**Таблица 3.2**

**Значения теста при ультразвуковом исследовании в определении  
размера рецидива**

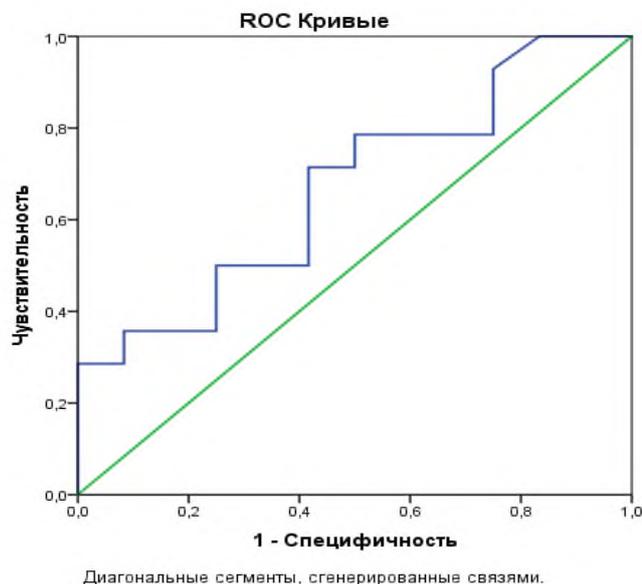
Показатель	Значение теста при ультразвуковом исследовании по стадиям		
	До 1 см, (%)	1-2 см, (%)	2,0 см и более, (%)
Чувствительность	90	92,9	93,8
Специфичность	75,0	87,5	87,5
Точность	53,8	66,7	66,7

Ультразвуковое исследование больных с РРШМ показали, что чувствительность УЗС при определении рецидива до 1 см составляет 90,%, 1-2 см – 92,9%, более 2 см – 93,8%. Специфичность УЗС в определении РРШМ до 1 см. -75,0%, 1-2 см –87,5%, более 2 см – 87,5%. Диагностическая точность до 1 см. -53,8%, 1-2 см –66,7%, более 2 см – 66,7%.

Рецидив РШМ в основном локализовался в куполе культи влагалища – у 17(30,9%) женщин между культей влагалища и стенкой прямой кишки наблюдалось у 3(5,4%), в средней трети влагалища по правой стенке у 4 (7,2%) больных, которая верифицировано взятием биопсией на КП. Данные

МРТ показывали у 7-х (12,7%) пациентов определялось распространение на паравезикальную клетчатку, стенку мочевого пузыря и уретру. Локальные рецидивы РШМ у 19 (34,5%) больных характеризовались наличием солидной опухоли в прикультевой зоне влагалища. Нами было использовано ультразвуковое и другие визуальные методы исследования для сопоставления данными других авторов где утверждали свойственность локализации в малом тазе, в прикультевой зоне, параметриях, а также в забрюшинных лимфатических.

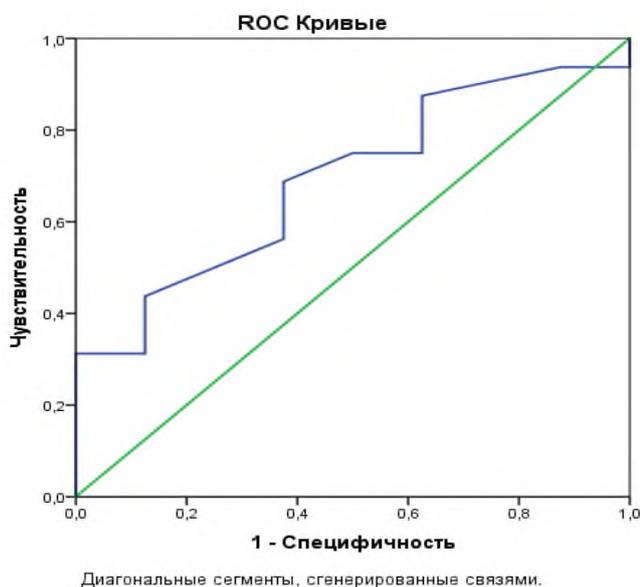
Оценка значений результатов ТУЗИ в сравнении с результатами гистологической верификации на прогностические качества можно путём изменения порога чувствительности, используя данные ROC-анализа. ROC-кривая показывает зависимость процента классифицированных пациенток с наличием рецидива рака шейки матки от процента, верно, классифицированных обследованных без рецидива рака шейки матки. График ROC-кривой представлен на рисунке 3.2-3.4.



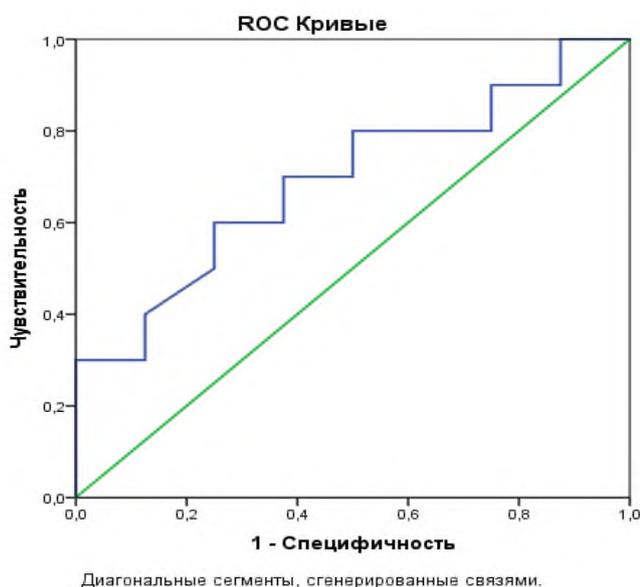
**Рис. 3.2. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве РШМ размером до 1 см на УЗИ**

В прогностической модели, когда размер рецидива был до 1 см площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,670 (0,460–0,879), при размере

рецидива от 1 до 2 см 0,691 (0,475-0,908), при размере рецидива более 2 см 0,694 (0,447-0,941), что свидетельствует о низкой прогностической способности.



**Рис. 3.3. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве РШМ размером дот 1 до 2 см на УЗИ**



**Рис. 3.4. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером 2 см и более на УЗИ**

В литературах имеются единичные работы, посвященные изучению ультразвуковой структуры рецидивных опухолей РШМ. Нами было

установлено, что для рецидивов РШМ характерно наличие солидной гипоехогенной структуры с выраженной патологической гиперваскуляризацией, хаотичным расположением сосудов внутри опухоли, низкий индекс резистентности. Разработанные нами семиотические признаки локального рецидива на основании используемого серошкального режима, ЦДК характеризуют специфическую ультразвуковую картину локального рецидива РШМ.

### **§3.2. Анализ информативности МРТ в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе**

В наших исследованиях во 2 группе центральные рецидивы продолжали расти в культе шейки матки. Распространенные рецидивы ( $n = 14$ ) в 25,4 % принимали худшие прогнозы, где можно было увидеть комбинирование центрального рецидива и метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.

Рецидивы, возникшие в области таза после комплексного лечения по МР-картине местного рецидива в культе наблюдались у 14 (24,5%) пациентов из второй группы ,в виде бугристого образования в культе шейке матки со средней интенсивностью сигнала в режиме T2. Диагноз рецидива подтверждается только после кольпоскопии совместно с биопсией. Рецидивы во влагалище наблюдались 8 (14,5%),которые имели вид узлового образования и располагались в средней трети влагалища. В первой группе не обнаружен рецидив. Поэтому по показаниям были взяты биопсии у 22 больных. МРТ критериям полного регресса опухоли являлось исчезновение гиперинтенсивного сигнала.

По данным гистологической/цитологической верификации материала было выявлено, что рецидив в культе шейки матки размером до 1 см выявлена в 2 случаях, в 7 случаях – 1-2 см, в 13 случаях – увеличение более 2 см. При оценке значений результатов МРТ истинно отрицательные – в 11

случаях, истинно подозрительных были 7 ,ложноотрицательных и ложноположительных были в 4 случаях.

**Таблица 3.3**

**Оценка значений результатов МРТ в сравнении с результатами морфологической верификации (n=22)**

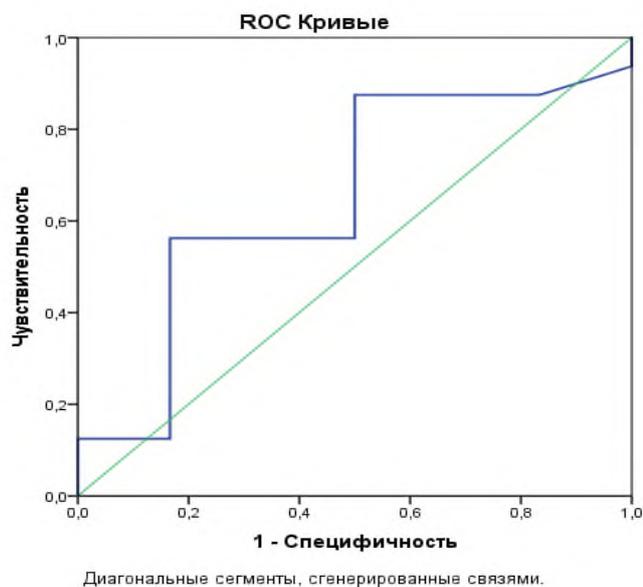
Окончательный диагноз	Истинно положит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. Значение
до 1 см	2	19	1	0
1-2 см	5	15	1	1
2 см и более	7	11	2	2

Оценка значений результатов МРТ в сравнении с результатами гистологической верификации на прогностические качества можно путём изменения порога классификации, используя данные ROC-анализа. ROC-кривая показывает зависимость процента верно классифицированных пациенток с наличием рецидива рака шейки матки от процента верно классифицированных обследованных без рецидива рака шейки матки. График ROC-кривой представлен на рисунке 3.5-3.7.

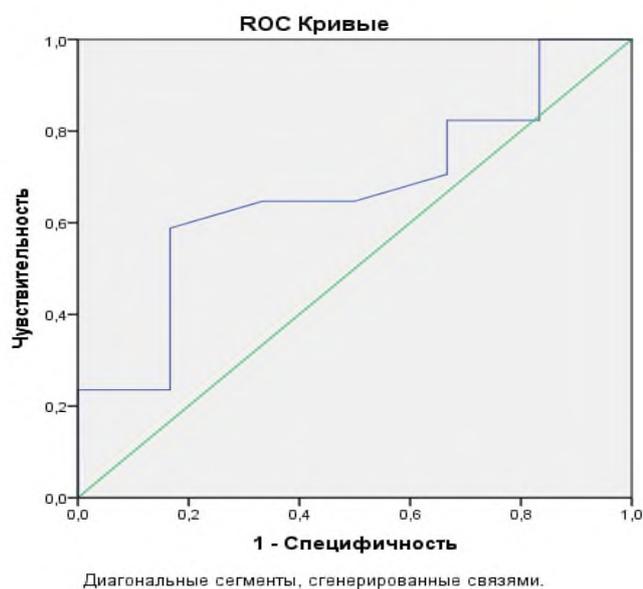
В прогностической модели, когда размеры рецидива были до 1 см площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,651 (0,383–0,919), при размере рецидива от 1 до 2 см 0,667 (0,423-0,910), при размере рецидива более 2 см 0,700 (0,452-0,948), что свидетельствует о низкой прогностической способности.

Полученные данные, по сравнительной оценке, результатов магнитнорезонансной томографии больных с РРШМ показало, что чувствительность МРТ при определении рецидиве в размере до 1 см составляет 87,5%, 1-2 см – 94,1%, более 2 см – 94,1%. Специфичность МРТ в определении РРШМ до 1 см равна 83,3%, до 2 см 83,3% и более 2 см – 80,3%.

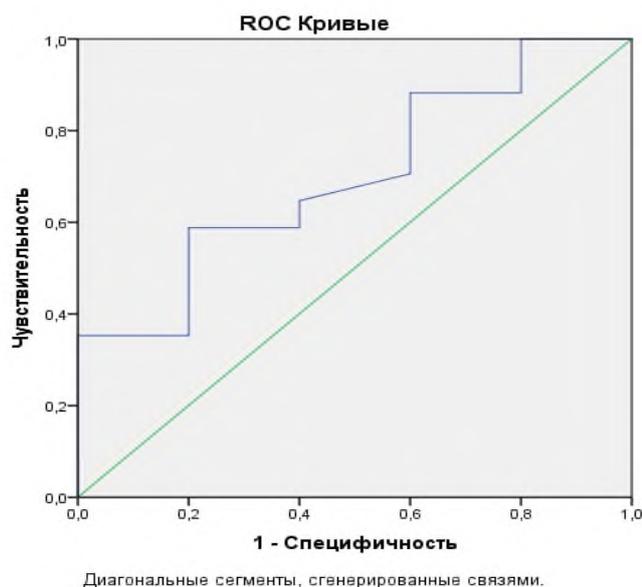
Диагностическая точность МРТ до 1 см 95,4 , 1-2 см 90,9% и при более 2 см – 81,8%.



**Рис. 3.5. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером до 1 см на МРТ**



**Рис. 3.6. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером 1-2 см на МРТ**



**Рис. 3.7. ROCкривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером более 2 см на МРТ**

**Таблица 3.4**

**Значения теста при МРТ исследовании в определении размера рецидива**

Показатель	Значение теста при магнитнорезонансной томографии		
	До 1 см, (%)	1-2 см, (%)	2,0 см и более (%)
Чувствительность	87,5	94,1	94,1
Специфичность	83,3	83,3	80,0
Точность	95,4	90,9	81,8

**Противопоказания к МРТ исследования являются следующие:**

- Большинство кардиостимуляторов и дефибрилляторов (для устройств, совместимых с МРТ, запланируйте посещение нашего амбулаторного отделения кардиостимуляторов непосредственно до и после обследования и принесите с собой сертификат имплантата);
- Системы LVAD;
- Кохлеарные имплантаты, имплантированные инсулиновые насосы (внешние насосы необходимо снять для исследования) нейростимуляторы, имплантаты эректильной ткани;

- Кардиостимулятор мочевого пузыря;
- Ферромагнитные металлические зажимы, например, после ТЭА сонной артерии или нейрохирургических операций (пожалуйста, получите предварительные разъяснения или информацию у производителя);
- Металлические осколки в критической локализации: глаз, в головном мозге, внутригрудной области или вблизи сосуда;
- Сосудистые стенты, если имплантация была произведена менее 72 часов назад;
- Суставные протезы или металлические имплантаты для стабилизации кости, если их имплантация была произведена менее 6 недель назад (если имплантаты изготовлены из титана, через 6 недель после имплантации можно без проблем пройти МРТ);
- недавний инфаркт миокарда и сосудистые стенты, имплантированные менее 72 часов назад;
- Татуировки большого размера из металлосодержащих красок;
- металлические транс- или подкожные ювелирные имплантаты;
- Клаустрофобия;
- Известная непереносимость аденозина и контрастных веществ для МРТ.

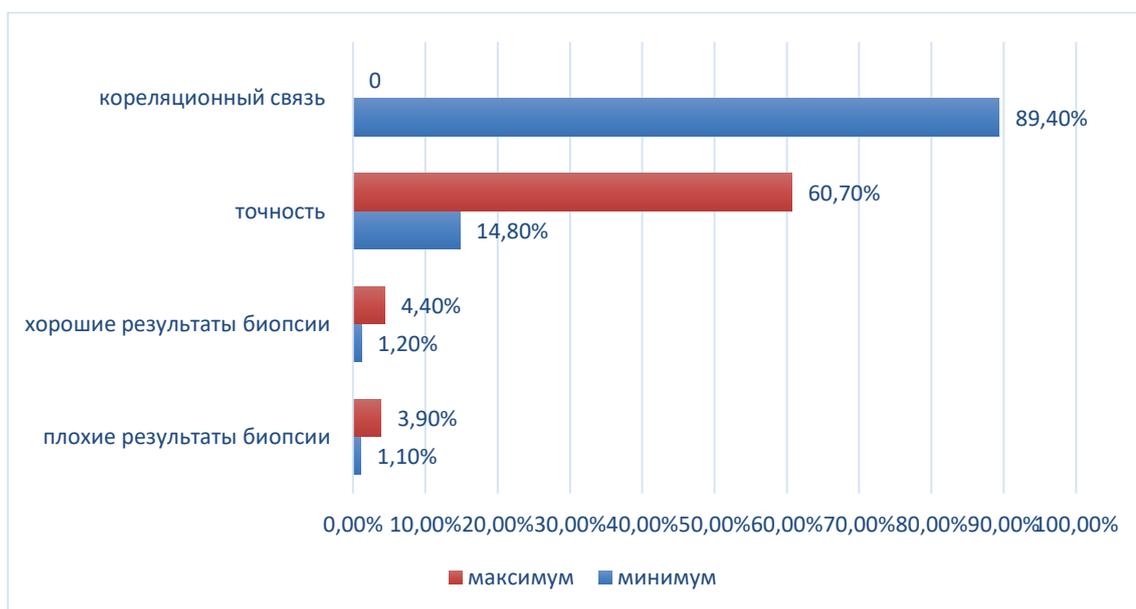
В определении степени РРШМ преобладает УЗИ и позволяет правильно определить развития рецидива РШМ.

При раннем рецидиве, трудно дифференцировать рецидив от других заболеваний. Первые 6 мес. после лечения, когда дифференциация очень сложная одним из достоверных методов диагностики является кольпоскопия

### **§3.3. Сравнительный анализ кольпоскопии в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе**

Больным в двух группах все прошли кольпоскопических обследование при этом не один раз , так как сам метод безболезнен и не имеет осложнений. При подозрении на рецидив было проведена

гистологические и цитологические исследования. В первой группе 36 больным праведно кольпоскопии и только в 4 случаях с подозрение на рецидив произведено цито исследование и одно гистологическое исследование ,при этом был отрицательный результат. В 2 группе 46 больным был установлен диагноз CIN 3 или рецидив, было сразу произведено гистологическое исследование, А у 6 больных во второй группе не обнаружен рецидив, но при этом при взятии цитологии, было рекомендовано гистоисследование. В одном случаи больной произвести кольпоскопии было невозможно за счет сильного кольпоклезиа. Распространенность заболевания в исследуемых популяциях варьировалась от 40% до 89%. Наш анализ выявил, что корреляция между кольпоскопическим оттиском и диагнозом направленной биопсии (кольпоскопическая точность) была в пределах одной гистологической степени в 89% случаев, и была в точном согласии с гистологическим диагнозом в 61% случаев.



**Рис. 3.8. Корреляция между кольпоскопией и гистологическим диагнозом**

Из этой диаграммы видно, что при кольпоскопии в диагностике поражение более ранних признаках рецидива взято как максимальная

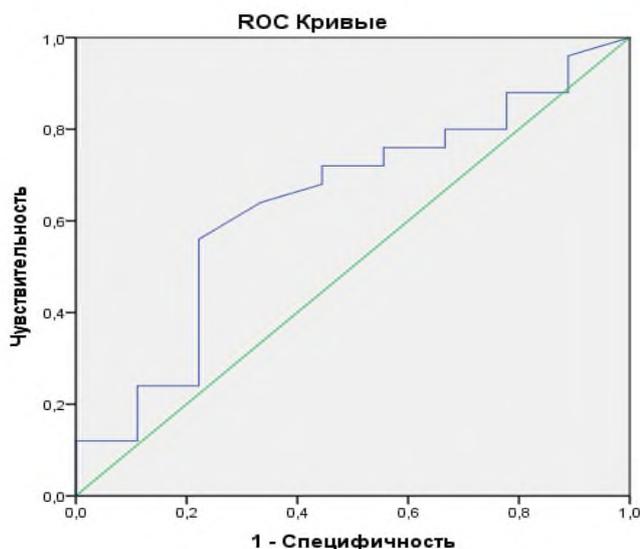
градация, то же самое при доклинических признаках рецидива взята критерия как минимальная. Эта тенденция, однако считается довольно низким на 5%. Чувствительность кольпоскопии при дифференцировании нормального от рецидива ткани шейки матки варьировались в пределах 86,9%, а специфичность варьировалась 67,4%. Рецидив опухоли до 1,0 см определены в 29 (52,7%) случаях, 1,0 до 2,0 см — у 19 (34,5%) больных, более 2,0 см — у 7 (12,7%).

В 6 (10,9%) наблюдениях диагноз рецидива РШМ установлен на основании цитологического исследования после кольпоскопии со взятием мазка, так как признаков опухолевого процесса на УЗИ не выявлено.

**Таблица 3.5**

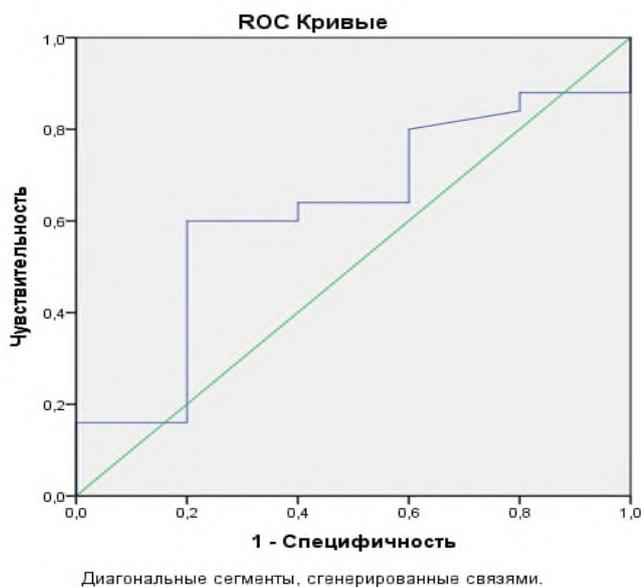
**Оценка значений результатов кольпоскопии в сравнении с результатами гистологической верификации (n=55)**

Размер рецидива	Истинно положит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
до 1 см	19	3	4	3
1-2 см	10	3	4	2
2 см и более	15	5	1	1
Не выявлено	0	3	1	1

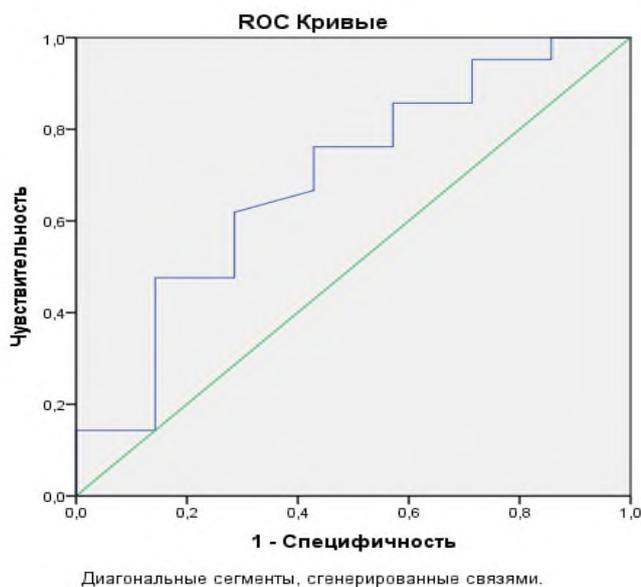


Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рис. 3.9. ROC кривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером до 1 см на кольпоскопии**



**Рис. 3.10. ROC кривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером 1-2 см на кольпоскопии**



**Рис. 3.11. ROC кривой показателя специфичности при рецидиве ШМ размером более 2 см на кольпоскопии**

Оценка значений результатов кольпоскопии в сравнении с результатами гистологической верификации на прогностические качества можно путём изменения порога классификации, используя данные ROC-анализа. ROC-кривая показывает зависимость процента верно

классифицированных пациенток с наличием рецидива рака шейки матки от процента верно классифицированных обследованных без рецидива рака шейки матки. График ROC-кривой представлен на рисунке 3.8-3.10.

Полученные значения теста при кольпоскопических исследованиях в определении степени распространения рецидива в таблице 3.6.

**Таблица 3.6**

**Значения теста при кольпоскопии исследования в определении размера рецидива**

Показатель	Значение теста при кольпоскопии		
	До 1 см, (%)	1-2 см, (%)	2,0 см и более (%)
Чувствительность	80,0	88,0	95,2
Специфичность	77,8	80,0	85,7
Точность	75,9	68,4	90,9

При гистологическом исследовании надо обращать на место взятия биопсии, которая играет важную роль для постановления точного диагноза (белый эпителий, патологическая зона трансформации, мозаика, пункция и сосуды в виде штопора, шпильки и запятой). При кольпоскопии врач смотрит на влагалище и шейку матки как через увеличительное стекло. Увеличение от шести до 40 раз позволяет увидеть изменения при освещении, которые трудно оценить невооруженным глазом. Если врач промокнет шейку матки специальными растворами, он может сделать выводы о раке или предраковых стадиях, окрашивая определенные клетки. Промокая слизистую оболочку 3-5-процентным раствором уксусной кислоты, можно вызвать легкое жжение. Здоровая ткань не меняется, а измененные клетки становятся белыми. Это открытие также называют «белым уксусом». Если до нанесения уксусной кислоты видны белые участки, это называется лейкоплакией. Это также может указывать на раковые клетки. Кольпоскопия проводится в рамках стандартного гинекологического осмотра.

Кольпоскопические исследования больных с РРШМ показали, что

чувствительность при определении рецидива до 1 см составляет 95% , 1-2 см – 90,9%, более 2 см – 93,2%. Точность кольпоскопии в определении РРШМ до 1 см. -76%, 1-2 см –80%, более 2 см – 82%. Диагностическая специфичность до 1 см. -60%, 1-2 см –60%, более 2 см – 83,3% (таб 3.6). Таким образом мы можем настаивать на проведении кольпоскопии больным прошедшим лечение для раннего выявления рецидива рак шейки, а также для прицельного взятии биопсии. В отличие от кольпоскопии предлагаем многочисленные преимущества - исключается дорогостоящая стационарная конъюнктура и никаких существенных осложнений.

Точность кольпоскопии в клинической диагностике рецидива рака шейки матки у пациентов с аномальной цитологией имеет быть.

Результаты исследования иллюстрирует обоснованность кольпоскопии в том виде, в каком она используется в повседневном клиническом условии.

### **§3.4. Сравнительная характеристика диагностических тестов в диагностике рецидива рака шейки матки на доклиническом этапе**

Методом Бейса вычислено уравнение, которое можно использовать для заключения о ненаблюдаемых результатах на основе данных, которые могут быть записаны. Каждый случай в тестовую группу с наивысшим долгосрочным коэффициентом конверсии. К какой группе это относится, можно с уверенностью определить только в том случае, если наблюдать за всеми пациентами на протяжении всей тестовой группы. При скрининговом обследовании, когда вероятность наличия заболевания у данного больного низкая, прогностическая ценность положительного результата теста (послетестовая вероятность) может составить всего 0,1 или 0,2, даже если чувствительность и специфичность метода довольно высоки. В этом случае, комбинируя доказательства, полученные в ходе исследования (отношение правдоподобия положительного результата теста), с внешней информацией (очень низкая претестовая вероятность наличия заболевания), получают сравнительно низкую послетестовую вероятность (если, конечно,

специфичность теста не приближается к 1,0). Напротив, при использовании теста для подтверждения диагноза, предполагаемого на основании данных других методов обследования, прогностическая ценность положительного результата теста может составить 0,90—0,95 или даже выше. В этом случае сравнительно высокая претестовая вероятность наличия болезни в сочетании с положительным результатом теста (даже если его специфичность относительно невелика) обеспечит еще более высокую послетестовую вероятность. В режиме первичной диагностики, при средних величинах претестовой вероятности наличия заболевания, тот же самый тест будет характеризоваться промежуточной прогностической ценностью положительного результата.

Прогностичность положительного результата теста (ппр) – это доля истинно положительных результатов теста среди всех положительных результатов. Формула:

$$\text{ППР} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$$

**ППР** можно трактовать как вероятность того, что у пациента есть данное заболевание, если тест дал положительный результат. Прогностичность положительного результата зависит как от чувствительности и специфичности теста, так и от распространенности заболевания (см. формулу Байеса). При этом, чем специфичнее тест и более распространен, тем выше ППР. Максимальное значение ППР – 100%; принимает при ДЧ и ДС равными 100%.

Прогностичность отрицательного результата теста (пор) – это доля истинно отрицательных результатов теста среди всех отрицательных результатов. Формула:

$$\text{ПОР} = \text{ИО} / (\text{ЛО} + \text{ИО}) \times 100\%$$

**ПОР** можно трактовать как вероятность того, что у пациента нет данного заболевания, если тест дал отрицательный результат.

Прогностичность отрицательного результата зависит от чувствительности, специфичности теста и от распространенности заболевания (см. формулу Байеса). При этом, чем чувствительнее тест и более распространен, тем выше ПОР. Максимальное значение ПОР – 100%; принимает при ДЧ и ДС равными 100%.

Учитывая выше сказанное нами было определено следующие результаты диагностических тестов

**Таблица 3.7**

**Значения тестов при в определении размера показателя рецидива**

Метод исследования	Положительная вероятность, %	Отрицательная вероятность, %	Положительная прогностическая ценность, %	Отрицательная прогностическая ценность, %
УЗИ	1,97	0,4	72,4	65
МРТ	11,1	0,14	77,8	95,9
Кольпоскопия с биопсией	3	0,09	89,8	78,5

При изучении в сравнительном аспекте диагностической эффективности РРШМ на доклиническом этапе каждого метода мы базировались на таких критериях как положительная прогностическая ценность колебалась 89,8%, а отрицательная прогностическая ценность – 78,5%.

Это смещение порогового значения также отражается в значительном увеличении положительных прогностических значений. Этот результат показывает, что кольпоскопия с цитологическим анализом в диагностике доклинического рецидива рака шейки матки. Коэффициент вероятности получения конкретного результата для данного состояния представлен в рисунке 3.12 и на протяжении всех исследований сохраняется определенная тенденция к росту.

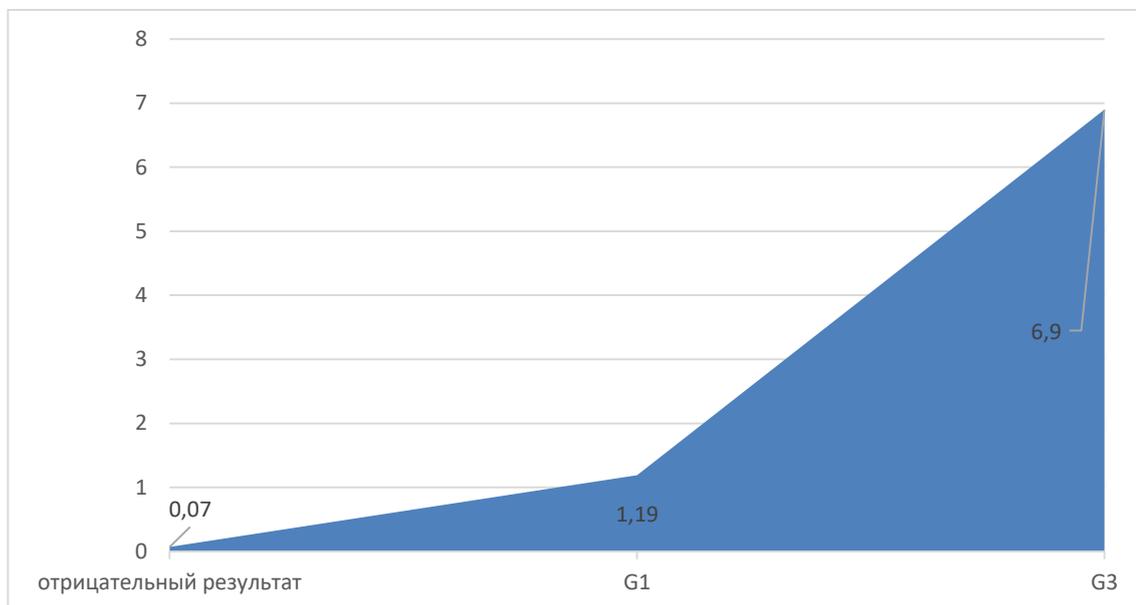
Разница намного больше при G3, чем G1.

Это еще одно доказательство того, что кольпоскопия более эффективна в диагностике рецидива рака шейки матки G3.

Рак шейки матки является серьезным заболеванием, но, вероятно,

наиболее предотвратимым из всех видов рака женских половых органов.

В прошлом холодная ножевая биопсия была традиционным методом, используемым для обеспечения окончательной гистологической диагностики рецидива рака шейки матки.



**Рис. 3.12. Коэффициенты корреляции вероятности кольпоскопии при идентификации дифференцировки злокачественности опухоли**

Конусовидная биопсия, хотя точная и полезная, влечет за собой осложнения, которые нельзя игнорировать, также оно требует госпитализацию. В отличие от кольпоскопии предлагаем многочисленные преимущества - исключается дорогостоящая стационарная конъюнктура и никаких существенных осложнений.

Точность кольпоскопии в клинической диагностике рецидива рака шейки матки у пациентов с аномальной цитологией имеет быть.

Результаты исследования иллюстрирует обоснованность кольпоскопии в том виде, в каком она используется в повседневном клиническом условии.

### **§3.5. Экономическая эффективность методов диагностики**

Экономический эффект был определен по формуле

$$\text{Эф}=[(B1 * T_{др} * P) + (J1 * T_{дк} * P)],$$

Где  $B_1$  - среднегодовой размер пособия по временной нетрудоспособности 1 работника за счет средств социального страхования. Согласно закону Республики Узбекистан принятым законодательной палатой 21 ноября 2019 года и одобренным сенатом 30 ноября 2019 года «О государственном бюджете республики Узбекистан на 2020 год» с 1 февраля установлены Базовая расчетная величина остается без изменений — 223 000 сумов

Тдк - Разница в продолжительности лечения больного в данном периоде по сравнению с базисным периодом в календарных днях

Тдр - разница в продолжительности лечения в рабочих днях

Р- число пролеченных больных

ЛП - фактическая стоимость 1 койка дня в стационаре

Где Э- экономический эффект, 2-затраты на 1 больного за сутки пребывания в стационаре.

Так в нашем исследовании Эф составил для МРТ

$$\text{Эф} = ((223000 * 12 * 55) + (1473100 * 1 * 55)) / 1021996,3 = 223, \text{ сум}$$

Эф для кольпоскопии

$$\text{Эф} = ((156310 * 12 * 130) + (1488803 * 1 * 130)) / 1021996,3 = 220,97 \text{ сум}$$

$$223 - 220,9 = 2,1 \text{ сумов}$$

Таким образом, проведение кольпоскопии способствовало снижению затрат на 1 пациента за 1 день пребывания в стационаре на 2,1 сумов, следовательно, при проведении данного исследования у 55 пациентов за 1 день пребывания в стационаре было сэкономлено за 110,5 койка дней составила 3621348,9 сумов. Это было достигнуто тем, что во время проведения Кольпоскопии нет необходимости проводить дорогостоящий МРТ обследование, так как при Кольпоскопии проводится одновременно исследование с взятием биопсии из подозрительных участков. В тоже время, учитывая, что специфичность и положительная прогностическая ценность у МРТ статистически ниже чем кольпоскопия при рецидиве до 1 см для

рецидивной опухоли, с экономической точки зрения кольпоскопию делает приоритетным методом диагностики раннего рецидива рака шейки матки.

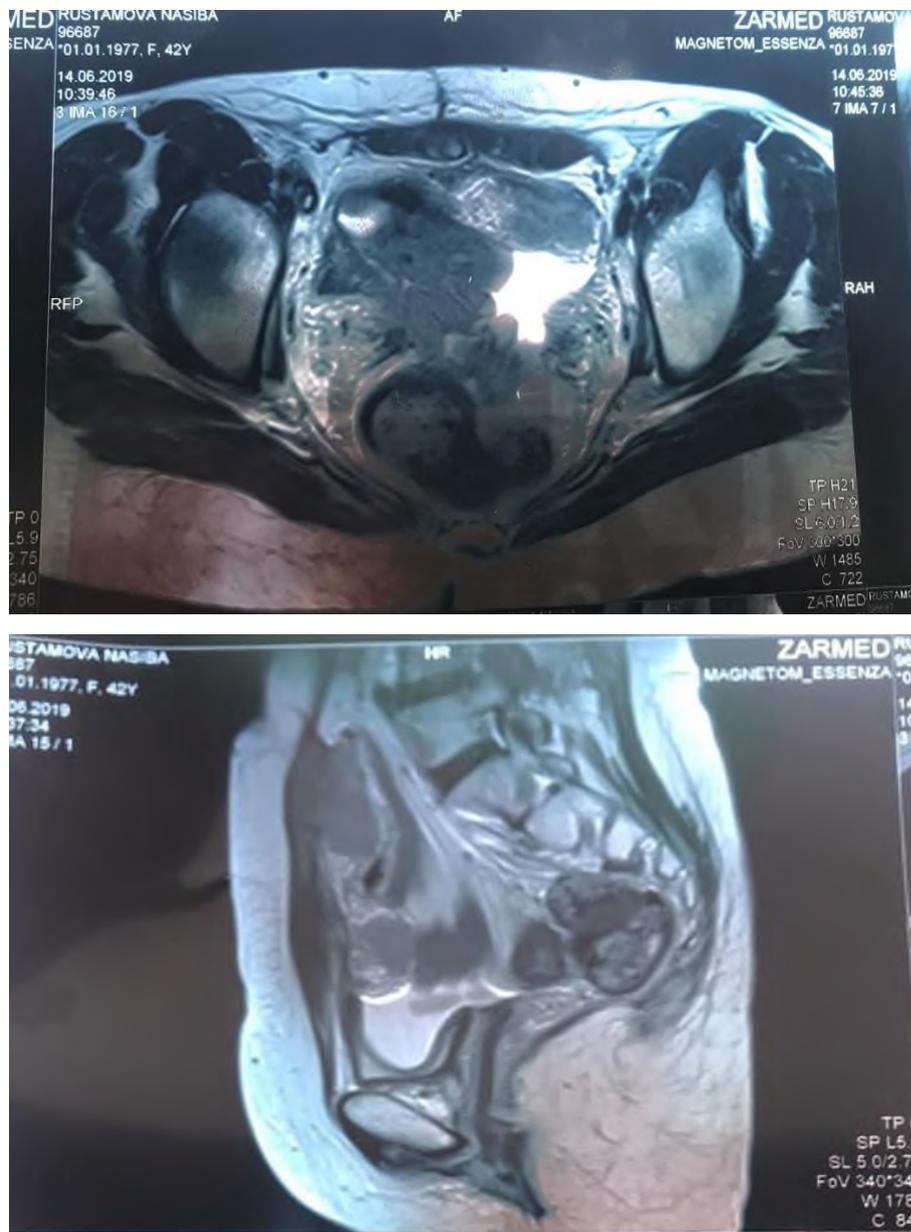
**Таблица 3.8**

**Расход на диагностические мероприятия для одного больного сумовом эквиваленте (2017г.)**

	Анализ	Стандартный метод диагностики рецидива рака шейки матки	Стандартный метод диагностики рецидива рака шейки матки с использованием кольпоскопии
1	Консультация онколога	70800	70800
2	УЗД брюшной полости	75600	75600
3	УЗД мочеполовой системы	62100	62100
4	УЗД трансвагинальный	63150	63150
5	Допплерография	43000	43000
6	ВИЧ-СПИД	55350	55350
7	Гепатит С	59700	59700
8	Гепатит В	58200	58200
9	Реакция Вассермана	34800	34800
10	Группа крови	31500	31500
11	Биохимия крови	480000	480000
12	Резус фактор	21900	21900
13	Коагулограмма	47400	47400
14	Общий анализ крови	33900	33900
15	Общий анализ мочи	37350	37350
16	Время свертывания крови	13050	13050
18	ЭКГ	15300	15300
19	Кольпоскопия	0	58850
20	Гистология	0	163050

21	MPT	270000	0
		1473100	1425000

В качестве иллюстрации приводим следующие фотографии.

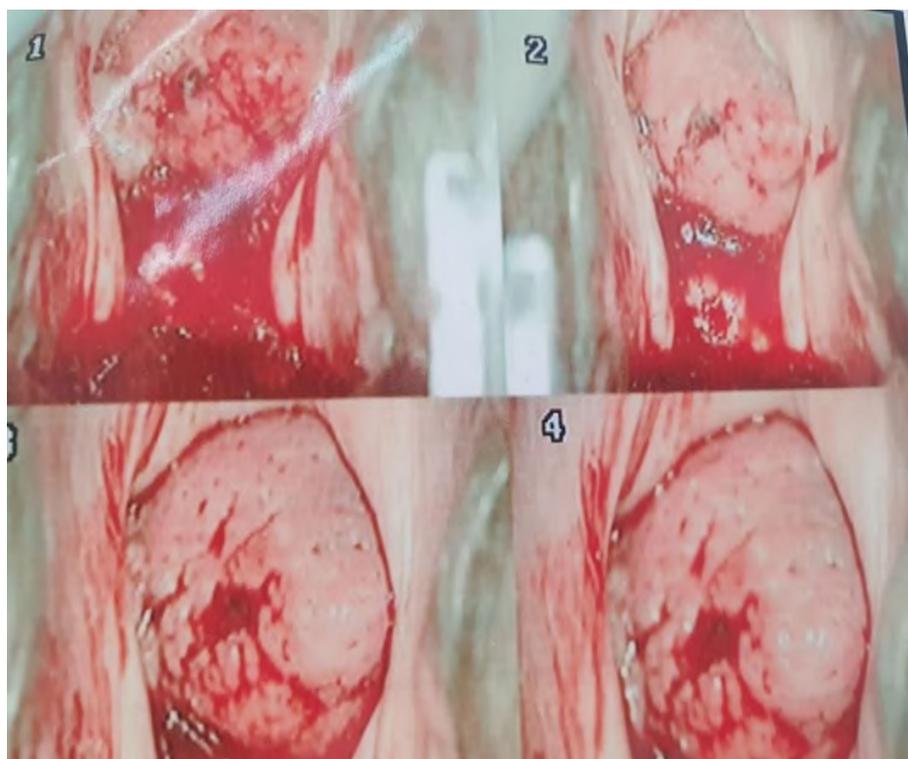


**Рис. 3.13. МРТ рецидива рака шейки матки**

Экономическая эффективность рассчитана по формуле

$$\text{Эф} = \text{Э}/3,$$

В заключение нужно отметить, что все диагностические методы должны дополнять друг друга в определении стадии опухолевого процесса.



**Рис. 3.14. Кольпоскопия рецидива шейки матки**

### **Резюме**

На основании сопоставления данных ТВУЗИ, кольпоскопии и МРТ с результатами с морфологической верификации вычислены показатели диагностической информативности при оценке раннего рецидива рака шейки матки для каждого из приведённых методов исследования.

Таким образом, что сочетание всех методов исследования пациентов с подозрением рецидива РШМ кольпоскопии с морфологической верификацией к рутинной диагностике позволяет повысить эффективность диагностики изменений в культе шейки матки при установлении стадии заболевания. МРТ исследования являются одним из основных и достоверных методов ранней диагностике рецидива.

## **ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ РЕЦИДИВА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Мы провели ретроспективное исследование у 57 больных с диагнозом рак шейки матки со стадией T2bNoMo, которые получали комплексное и комбинированного лечение в условиях Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра и его Самаркандского областного филиала за период 2010-2017 гг. Больные ретроспективно были разделены на 2 группы сравнения. 1-группа с рецидивом n=31 (54.3%), 2 группа без рецидива n=26 (45.6%). Средний возраст составил  $46,4 \pm 5,53$  года. Основные материалы для нашего исследования состоят из данных объективного статуса до обследования и лечения, анализа амбулаторных карт, историй болезни, операционного журнала, архивных данных и основным исследованием были данные патоморфологической лаборатории. Данные динамических наблюдений, опроса больных, запросов в онкологические диспансеры и онкологические кабинеты.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах в лаборатория: ООО «PremiumDiagnostics», адрес г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А.

Чтобы определить интересующие иммунные клетки, конкретные антигены, экспрессированные на клеточной поверхности, детектировали с использованием ИГХ, исходя из того, что идентификация тканевого антигена возможны при использовании соответствующих антител. Используемые первичные антитела (ДАКО) были мышиные моноклональные антитела против человека; CD3 - это пан-Т-клетка маркер, CD20 экспрессируется на зрелых В-клетках. Характерным антигеном Т-клеток является CD3, а в качестве маркера В-клеток используется CD20, который является негликозилированным фосфопротеином, экспрессируемым на мембране

зрелых В-клеток. Важно одновременное сбалансированное взаимодействие Т- и В-клеточного местного иммунного ответа

ИГХ проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Becton Dickinson. Индекс вычисляли по формуле CD3+/CD20+. Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Плотность профиля иммунных клеток дополнительно оценивалась в баллах между «0» и «3» были назначены как: «0» означает отсутствие лимфоидного инфильтрата, «1+» низкий, «2+» интенсивный и «3+» интенсивный инфильтрат с лимфоидными фолликулами.

В поле зрения взято пять полей, с более высоким иммунным окрашиванием и без некроза, оценивали с помощью объектива с 400-кратным увеличением, считая CD3, CD20 и позитивные клетки в конечной области 1 мм на инвазивном поле. Если в конкретном ядре не было образца опухоли, то оценивали 10 полей в другой части.

Для каждого изученного антитела мы определили место иммунореактивности, процент реактивной площади и интенсивность в центре рецидивной опухоли. Вычисление проводилось следующим образом: средний балл был получен умножением балла интенсивности (I) на процент площади реактивности (РА), и результаты были сложены вместе (общий балл:  $I \times РА$ ). Затем этот общий балл был усреднен по количеству ядер, выполненных для каждого пациента. Если в конкретном ядре не было опухоли, то оценка не выставлялась. Кроме того, для каждой опухоли была рассчитана средняя оценка двух образцов биопсии ядра. Различия в процентах были рассчитаны с помощью критерия хи-квадрат. Значения иммуноокрашивания для каждого белка выражали в виде медианы (диапазон). Корреляция между значениями баллов рассчитывалась с помощью корреляционного теста Спирмена. Сравнение значений иммуноокрашивания между группами проводили с помощью тестов Манна-Уитни или Крускал-Уоллиса. Статистические результаты были исправлены с использованием поправки Бонферрони. Регрессионная модель Кокса была

использована для изучения взаимодействия между различными прогностическими факторами в многомерном анализе. В многомерный анализ были включены только параметры, которые достигают статистической значимости для отдаленной безрецидивной выживаемости при одномерном анализе.  $P < 0,05$  считали значимым.

Для проведения статистического анализа применялся пакет прикладного программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 17.0 (США). Статистически значимыми считали результаты, при которых значение  $p < 0,05$ . В некоторых случаях, рассчитывали 95% интервал достоверности (ДИ 95%) и использовали его для определения достоверности полученных результатов.

Мы изучили возможную взаимосвязь между общим количеством относительных соотношении этих клеток [количество лимфоцитов (количество  $CD3^+$  Т-клеток + количество  $CD20^+$  В-клеток), далее называемый соотношением (CD3/CD20)], и клинко-патологические характеристики пациентов и опухолей (таблица 2). Наши результаты продемонстрировали прямую связь между количеством  $CD3^+$  Т-клеток и уровнем злокачественности G статусом ( $p = 0,009$ ); тогда как это же количество клеток было обратно связано с состоянием стадии ( $p = 0,04$  и  $p = 0,003$  соответственно). Количество  $CD20^+$  В-клетки были напрямую связаны со статусом стадии ( $p = 0,009$ ). Однако наши результаты не выявили существенной связи между соотношением и какими-либо клинко-патологическими характеристиками

**Таблица 4.1**

**Больные без рецидива, n=31 соотношение CD3/CD20 Н-критерий**

**Краскела—Уоллеса**

Дифференцировка опухоли	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		Chi-квадрат	P
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
G-1	6	19,35	0	0,00	0	0,00	1	3,23	6,000	0,014
G-2	3	9,68	0	0,00	0	0,00	3	9,68	5,000	0,025

G-3	0	0,00	3	9,68	3	9,68	3	9,68	8,000	0,018
G-4	0	0,00	0	0,00	3	9,68	6	19,35	8,000	0,005
Всего	9	29,03	3	9,68	6	19,35	13	41,94	7,065	0,070

**Таблица 4.2**

**Больные с рецидивом n=26 соотношение СД3/СД20 Н-критерий**

**Краскела—Уоллеса**

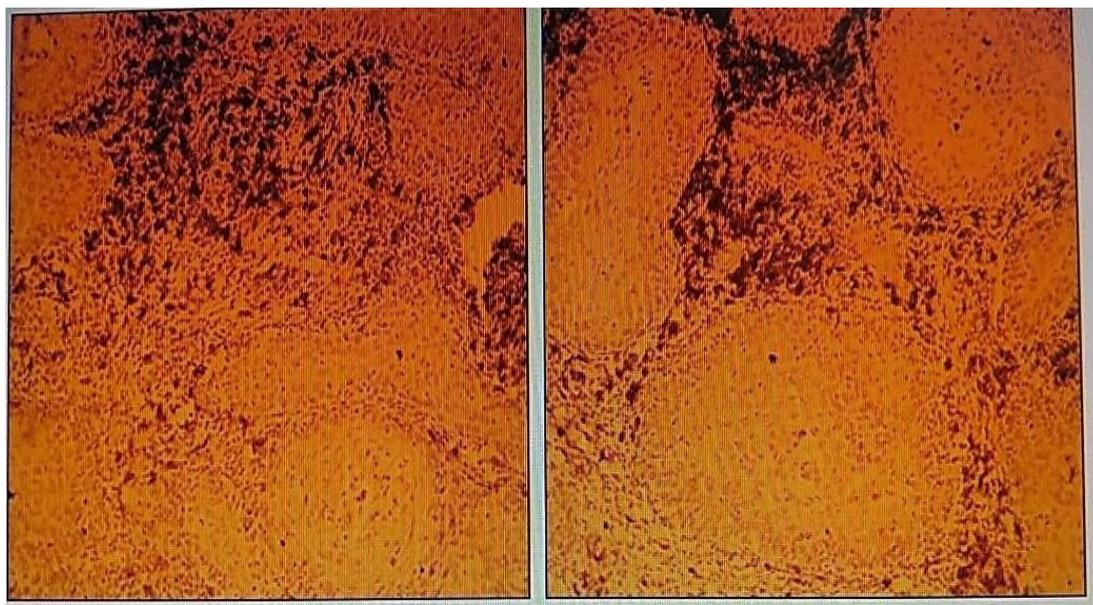
Дифференцировка опухоли	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		Chi-квадрат	P
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
G-1	1	3,85	0	0,00	0	0,00	1	3,85	1,000	0,317
G-2	0	0,00	1	3,85	1	3,85	3	11,54	4,000	0,135
G-3	1	3,85	1	3,85	1	3,85	6	23,08	8,000	0,046
G-4	0	0,00	1	3,85	1	3,85	8	30,77	9,000	0,011
Всего	2	7,69	3	11,54	3	11,54	18	69,23	27,231	0,000

При исследовании интенсивного инфильтрата с лимфоидными фолликулам наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-3 и G-4, что составило 21 (80,7%) больных в группе рецидива, в то время в контрольной группе у 19(61%) что статистически достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ). В 1 группе отрицательная экспрессия отмечено при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях 9(29%). При низких и недифференцированных опухолях отмечено умеренная и высокая экспрессия VEGF (50%), при дальнейшем наблюдении у этих больных отмечено локальный рецидив.

Во второй группе, где имело место рецидив культуры РШМ патогистологическом исследовании, отмечена высокая экспрессия с G-4 у 8(30,7%), а при G-3 умеренная экспрессия 6(23%) случаях. Низкая интенсивность отмечено только у 1(3,8%) G1. Как видно в таблице 4.2 при рецидиве отрицательная экспрессия, то есть отсутствие лимфоидного инфильтрата не выявлена.

Высокая плотность лимфоидной инфильтрации у больных отмечался неблагоприятным прогнозом в отношении рецидивирования.

Увеличение плотности лимфоидной инфильтрации при РШМ, возможно обусловлено еще более выраженными мутациями играющее центральную роль в рецидивировании. Гиперэкспрессия данного белка свидетельствует о начале инвазии в лимфоузлы или метастазировании. Таким образом отмечается тенденция нарастания по мере увеличения стадия, в том числе при явных метастазах в лимфатические узлы.

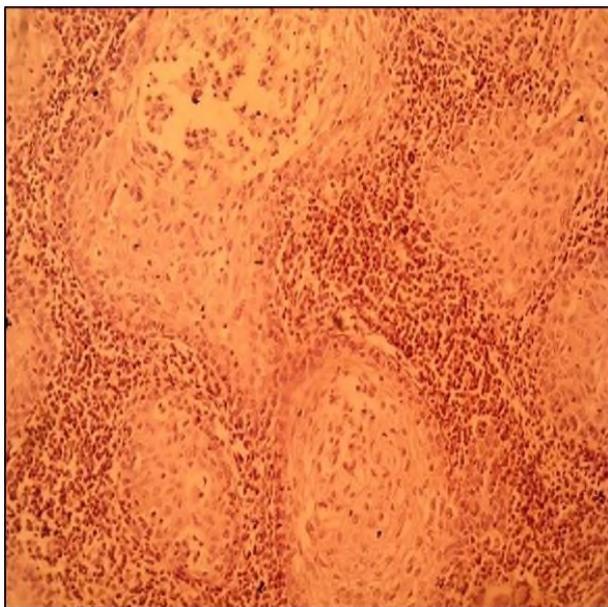


**Рис 4.1. ИГХ CD20.»3+»положительная реакция. Лимфоидная ткань окрашена в коричневый цвет. РШМ без рецидива.**

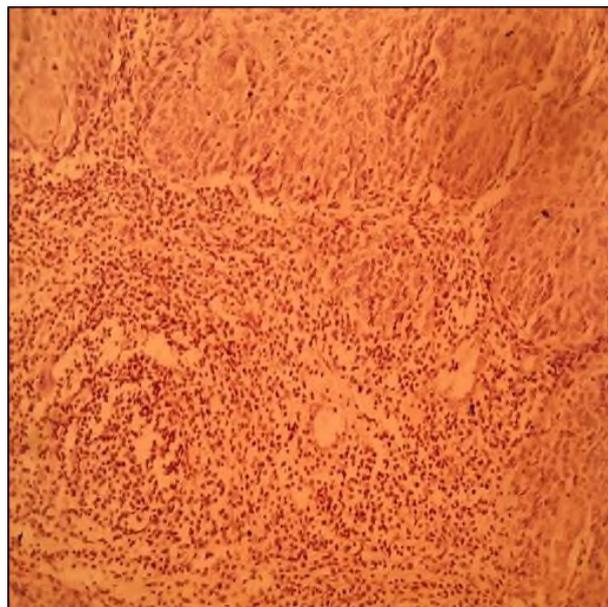
Иммуноокрашивание на CD3, CD20 проводили в блоках макропрепарата из рецидивной опухоли культуры шейки матки (рис. 4.1-4.5), показывая мембранное окрашивание на CD3 и CD20. Наши результаты демонстрируют широкую вариабельность среди опухолей по количеству CD3<sup>+</sup> Т-клеток (медиана: 214,00 (0–999), CD20<sup>+</sup> В-клеток (29,50 (0–1152) на 1 мм<sup>2</sup>. Мы обнаружили прямую корреляцию между количеством CD3<sup>+</sup> Т-клеток ( $S = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) и количеством CD20<sup>+</sup> В-клетки ( $S = 0,51$ ;  $p = 0,0001$ ), особенно между числом CD3<sup>+</sup> Т-клеток и количеством CD20<sup>+</sup> В-клеток ( $S = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ).

Таким образом показана взаимосвязь экспрессии белка с развитием рецидивов и метастазирования после проведенного комплексного лечения, что может являться одним из прогностических критериев. Как отмечено

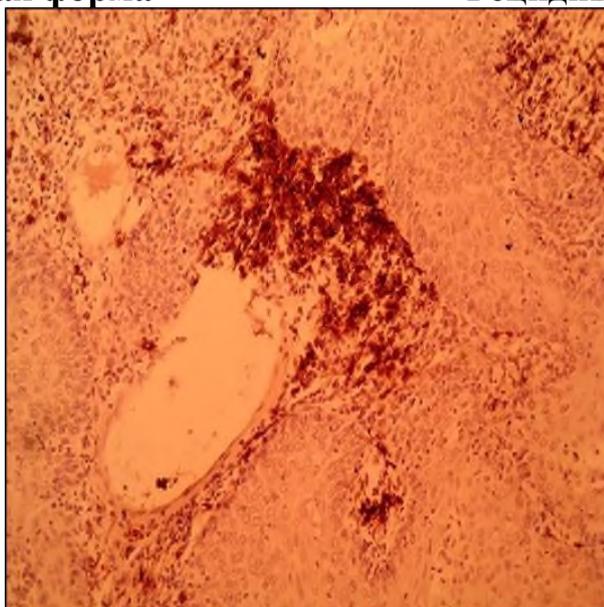
выше имеется корреляционная связь между уровнем дифференцировки клеток и экспрессией белка.



**Рис 4.2. ИГХ CD 20. «0»-отсутствие лимфоидного инфильтрата. Рецидивная форма**



**Рис 4.3. ИГХ CD 20. «1+» низкий лимфоидный инфильтрат. Рецидивная форма**

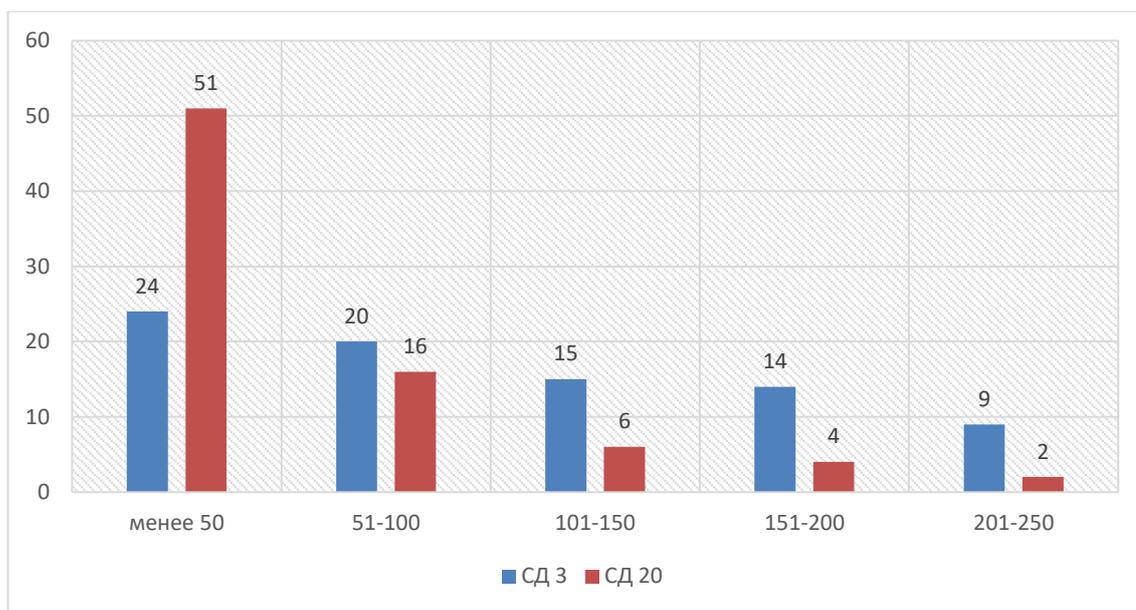


**Рис 4.4. ИГХ CD3.»3+»положительная реакция. Лимфоидная ткань окрашена в коричневый цвет. РШМ без рецидива.**

Пациенты с рецидивом РШМ, обычно имели низкую плотность иммунных клеток, присутствующие в биоптатах (таблица 4.3);

Мы обнаружили прямую корреляцию между числом CD20<sup>+</sup>макрофагов и числом CD3<sup>+</sup>T-клеток ( $r = -0,815$ ;  $p = 0,001$ ) или количеством CD20<sup>+</sup>B-

клетки ( $S = 0,51$ ;  $p = 0,0001$ ), особенно между числом  $CD3^+$  Т-клеток и количеством  $CD20^+$  В-клеток ( $S = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ) (см. таб. 4.4)



**Рис.4.5. Распределение общего количества маркеров CD3 и CD20 на рецидивном культе в мм<sup>2</sup>**

**Таблица 4.3**

**Распределение пациентов по рецидивности и факторам иммунного ответа**

Вариант	РШМ без рецива			С рецидивом РШМ				
	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P		
<b>CD3</b>				<b>CD3</b>				
Низкий лимфоидный инфильтрат	8	30,77±9,05	Хи-квадрат = 2,615; P = 0,455	16	51,61±8,98	Хи-квадрат = 21,258; P = 0,000		
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	4	15,38±7,08		2	6,45±4,41			
<b>CD20</b>				<b>CD20</b>				
Низкий лимфоидный инфильтрат	9	34,62±9,33		12	38,71±8,75			
Интенсивный лимфоидный инфильтрат	5	19,23±7,73		1	3,23±3,17			
Хи-квадрат Пирсона = 6,036; p = 0,110								

В группе без рецидива РШМ у 30.8% больных отмечен низкий уровень инфильтратов CD3 +, в 51.6% низкая CD20 +. Только ограниченная доля пациентов в группе рецидива показала интенсивные инфильтраты, 6.4% для CD3+, 3,2% для CD20+. Случаи безрецидива обычно представлен с более интенсивным иммунным инфильтратом.

**Таблица 4.4**

<b>Корреляции</b>			
		CD3	CD20
CD3	Корреляция Пирсона	1	-,815**
	Знач. (двухсторонняя)		,000
	N	57	57
CD20	Корреляция Пирсона	-,815**	1
	Знач. (двухсторонняя)	,000	
	N	57	57
** . Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).			

$r = -0.815$ ,  $p = 0,000$ . (корреляция Спирмена)<sup>a</sup>

В то же время косвенные корреляции между местным клеточным иммунным ответом и рецидивов также сообщалось о заболевании:  $r_1 = -0,388$  для CD3 +,  $r_2 = -0,369$  для CD20 +. Рецидив связано с низким клеточным иммунным ответом. Все вышеупомянутые корреляции были статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

Статистически значимые различия между экспрессией CD3 +, CD20 + также продемонстрировали, что среди РШМ с рецидивом и без него:

$z_1 = -2.98$ ,  $p < 0,002$ , для CD3 +;  $z_2 = -2,59$ ,  $p < 0,006$ , плотности CD3 + как внутри-, так и перипухоловой ткани; кроме того, согласно множественной регрессии модель, CD3 + можно рассматривать как мощный прогностический фактор рецидива ( $F = 10,56$ ;  $p < 0,001$ ).

Мы выявили несколько различий в плотности иммунных клеток и, следовательно, в клеточном иммунном ответе между пациентами с рецидивом и без рецидива рака шейки матки.

Как правило, более высокие плотности иммунных клеток имеют у больных без рецидива, в то время как более низкие плотности во всех двух упомянутых клеточных подтипов были связаны с рецидивом. Более половины наших пациентов подвергшихся рецидиву болезни представлены с низким Т-клетками CD3 +, В-клетками CD20 +.

Корреляции, описанные между CD3 +, CD20 + экспрессией и рецидивом даже если они умеренные, являются статистически значимо на уровне «р» менее 0,05. Высокая клеточная плотность связаны с выживаемостью при РШМ, в то время как рецидив связан с низким клеточным иммунным ответом.

Мы продемонстрировали, что CD3 + является мощным прогностический фактор для рецидива с использованием нескольких регрессионных моделей (ANOVA:  $F = 10,56$ ;  $p < 0,001$ );).

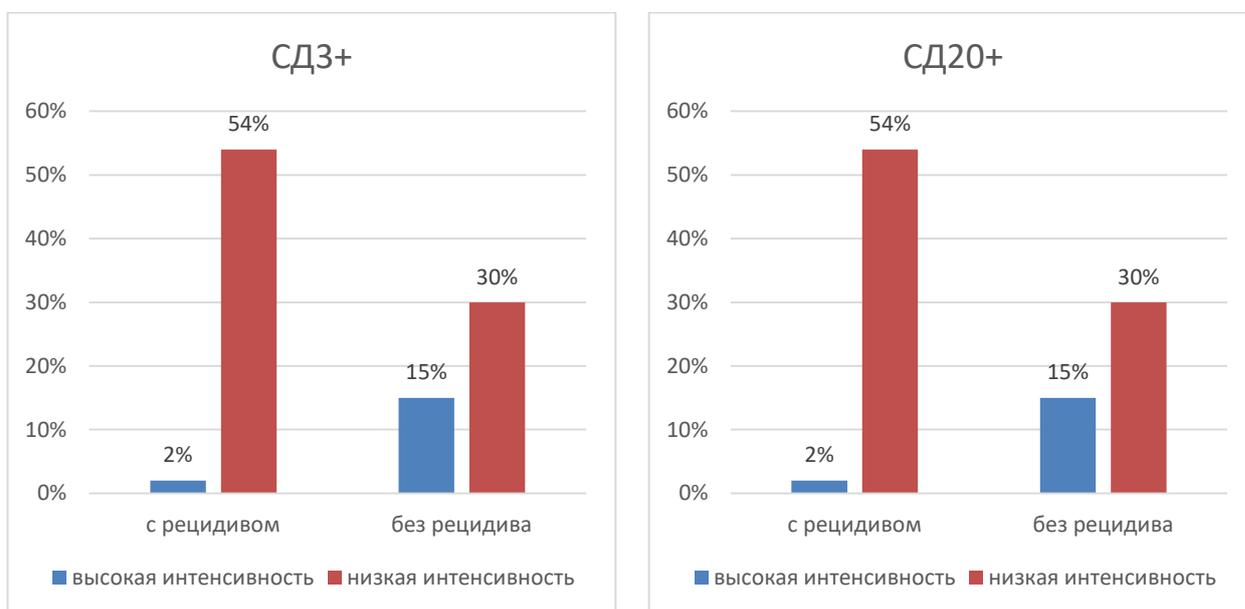
Опухоли инфильтрируются макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, которые могут способствовать развитию опухоли, способствуя ангиогенезу, росту и инвазии

Как и ожидалось, большинство пациентов, включенных в рецидивирующей группе представлены факторы риска для рецидив, как и следует: 42,6% случаев с размером опухоли более 4 см, 42,6% были классифицированы как инвазивные плоскоклеточный рак, 37,7% как стадия IIВ, в то время как 36,1%у пациентов проявляется инвазия лимфатического узла.

Оценка рецидива продемонстрировала, что пациенты, имеющие рецидив обычно имели низкую плотность иммунные клетки, присутствующие в биопсиях (таблица 4.3);

В 54,1% случаев представлен низкий уровень инфильтратов CD3 +, в 52,5% низкая CD20 + . Только ограниченная количество пациентов с

рецидивом показали интенсивные инфильтраты, 1,6% для CD3 + и 3,3% для CD20. Случаи безрецидива обычно представлены с более интенсивным иммунным инфильтратом.



**Рис. 4.6. Частота рецидивов в зависимости от количества инфильтрирующих лимфоцитов (%): для CD3-лимфоцитов (а); для CD20-лимфоциты (б).**

Рисунок 4.6 показывает оценку CD3 +, CD20 + на клеточную экспрессию при воспалительном инфильтрате в культуре РШМ с рецидивом и без него. Самый сильный дискриминационный потенциал был приписан по плотности CD3 + как внутри-, так и перипухолевой ткани, кроме того, согласно множественной регрессионной модели, CD3 + можно рассматривать как мощный прогностический фактор рецидива (ANOVA:  $F = 11,766$ ;  $p < 0,001$ ;  $t = -3,430$ ;  $p < 0,001$ ).

Статистически значимый внутри- и перипухолевой ткани низкое количество CD3 + и CD20 + клеточных подтипов тесно связаны с увеличением вероятности рецидива в ближайшие 2 года пациентов с РШМ ( $p < 0,05$ ).

## **Резюме:**

Проведенный иммуногистохимический анализ наиболее значимых морфологических характеристик показал их важное значение в прогнозировании рецидива рака шейки матки.

Помимо выявления свойств злокачественных клеток от уровня дифференцировки как фактора предрасполагающего опухоли к рецидиву, существенным и перспективным прогностическим фактором является CD3 и CD20. Данный фактор в купе с плотностью опухолевой инфильтрации позволяет уточнить значимость в развитии рецидива рака шейки матки после комплексного лечения, также уточняет всеобщие закономерности рецидивного состояния, осознать преемственность последовательных тактик выявления у больных группы риска на доклиническом этапе развития рецидива.

Учитывая полученные данные от нашего исследования нами обнаружено корреляционная связь между числом CD20<sup>+</sup>макрофагов и числом CD3<sup>+</sup>T-клеток как в количественном так и качественном форме. Предрасполагаемым факторам к рецидивированию при раке шейки матки после комплексного лечения отнесли показатели как степень дифференцировки GIII-GIV, наличие плотности опухолевой инфильтрации

Исходя из наших исследований, различия клеточного иммунитета играют значительную роль. У больных без рецидивов наблюдалось повышенная клеточная плотность CD3 и CD20, а у больных с рецидивов и тяжелом течении болезни низкая лимфоидная плотность .

Мы должны отметить, что в нашем исследовании, самый сильный предсказатель прогноза - количество клеток CD3 + на мм<sup>2</sup>.

Как продемонстрировали количества CD3 + T-лимфоцитов инфильтрирующая опухолевая ткань повышает выживаемость как для стадия IV шейки матки ,так и для стадии II B. CD3 + и CD 20 представляет собой независимый фактор выживаемость без рецидивном периоде.

Таким образом были продемонстрированы основные различия в клеточном иммунном ответе у пациентов с раком шейки матки с рецидивом и без него в течение 2 лет. CD3 и CD20 можно использовать в качестве потенциальных прогностических биомаркеров, тогда как результаты являются многообещающими для адъювантной иммунотерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу изучения больных с раком шейки матки, были 87 пациенток с данной патологией. Которые обращались и лечились в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии Узбекистана, а также в его Самаркандский областной филиал с 2012 по 2017гг. Степень распространённости поражения рак шейки матки оценивали в соответствии с Международной классификации злокачественных опухолей TNM (2012г) 7-го пересмотра. Все больные рак шейки матки со стадии T2bNxM0 были подвергнуты комплексному и комбинированному лечению (4 курса полихимиотерапии по схеме фторурацил+цисплатин, лапаротомии расширенная экстирпация матки по типу Вертгейма и сочетанная лучевой терапии малого таза) .

Исходя из цели и задачи поставленной научно-исследовательской работы все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу-контрольную составили 32 (36,78±5,17%) больных РШМ, которым в различной последовательности было проведено комплексное лечение, без рецидива в течении трех лет. Во вторую группу вошли 55 (63,22±5,17%) больные с таким же диагнозом, но у которых после комплексного и лечения обнаружен ранний рецидив на доклиническом этапе. Больные распределялись по нескольким группам.

В первую группу учитывали по возрастным интервалам. Возрастной диапазон – от 27 до 63 лет, средний возраст пациентов составлял 55±2,21 года.

Во второй группе также, по возрастным интервалам представлено в таблице 2.1. Возрастной диапазон – от 22 до 65 лет, средний возраст пациентов составил 58±1,51 лет.

При анализе роста опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль имел экзофитную форму – у 51(58,6%) , эндофитную форму 20 (22,9%) и язвенную форму у 16(18,4%) .

При анализе клинического проявления опухоли ШМ выявлено, что наиболее частыми манифестациями были боль, меж менструальные геморрагия и выделения бели. Данные симптомы наблюдались у 37(28,5%) и 36(27,7%) пациентов, соответственно. Следующими по частоте симптомами были похудание и слабость

Изучение анамнеза заболевания выявило, что до госпитализации только у 64 (73,5%) больных был установлен правильный диагноз, а у остальных 23 (26,4%) опухоль ШМ, несмотря на характерную клиническую картину, была выявлена в поликлинике РСНПМЦОиР Самаркандского филиала гинекологическом обследовании.

В своём исследовании мы провели сравнительный анализ диагностической информативности трансвагинального ультразвукового, кольпоскопического (КП) с взятием биопсии и магнитно-резонансного методов. Достоверность информации, полученной при ТУЗИ, КП и МРТ оценивали путём сравнения с результатами данных гистологической верификации рецидива.

Было проведено изучению 87 больных с подозрением на рецидив рака шейки матки (РРШМ). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 55 пациентов с диагнозом рецидив РШМ. Данные признаки были относились к ультразвуковым признакам. Кроме этого, при цитологическом исследовании с помощью КП. в 6 (10.9%) случаях нами было замечено эхонегативным рецидив. Случай локального рецидива диагностирован у 16 (29%) больных а регионарный в 21 случаях (38,1%).

При локальном рецидиве опухоль визуализировался как солидное, гипоехогенное образование с неправильными формами, с неровными и нечеткими контурами.

Рецидив опухоли до 1,0 см определены в 19 (34,5%) случаях, 1,0 до 2,0 см — у 18 (32,7%) больных, более 2,0 см — у 12 (21,8%). 6 (10.9%) наблюдениях диагноз рецидива РШМ установлен на основании

цитологического исследования взятое во время кольпоскопии, так как признаков опухолевого процесса на УЗИ не выявлено.

Ультразвуковое исследование больных с РРШМ показали, что чувствительность ТУЗС при определении рецидива до 1 см составляет 80.0%, 1-2 см – 87.5%, более 2 см – 85.7%. Специфичность УЗС в определении РРШМ до 1 см. -62,5%, 1-2 см –71,4%, более 2 см – 66,7%. Диагностическая точность до 1 см. -84,2%, 1-2 см –80,8%, более 2 см – 84,2%.

Рецидив РШМ больше всего локализовалась в куполе культы влагалища - у17(30,9%) больных, между культей влагалища и стенкой прямой кишки визуализировалось у 3(5,4%) больных, в средней трети влагалища по правой стенке у 4 (7,2%) больных, которая верифицирована взятием биопсией на КП. У 7-х (12,7%) больных определялось распространение на паравезикальную клетчатку, стенку мочевого пузыря и уретру, при этом данные подтверждено при МРТ. Локальные рецидивы РШМ у 19 (34,5%) больных характеризовались наличием солидной опухоли в прикультевой зоне влагалища

В наших исследованиях центральные рецидивы продолжали расти в культе шейки матки. Распространенные рецидивы ( $n = 14$ ) в 25,4 % принимали худшие прогнозы, где можно было увидеть комбинирование центрального рецидива и метастатического поражения тазовых лимфатических узлов.

Рецидивы возникшие в области таза после комплексного лечения по МР-картине местного рецидива в культе наблюдалось у 14 (24,5%) пациентов в виде бугристого образования в культе шейке матки со средней интенсивностью сигнала в режиме T2. Диагноз рецидива подтверждается только после кольпоскопии совместно с биопсией. Рецидивы во влагалище наблюдалось 4 (7,2%) Которые имели вид узлового образования и располагались в средней трети влагалища.

По данным гистологической/цитологической верификации материала было выявлено, что рецидив в культе шейки матки размером до 1 см

выявлена в 2 случаях, в 7 случаях – 1-2 см, в 13 случаях – увеличение более 2 см. При оценке значений результатов МРТ истинно отрицательные – в 20 случаях, истинно подозрительных, ложноотрицательных и ложноположительных результатов не было.

Полученные данные по сравнительной оценке результатов магнитнорезонансной томографии больных с РРШМ показало, что чувствительность МРТ при определении рецидиве в размере до 1 см составляет 66,7%, 1-2 см – 83%, более 2 см – 87,5%. Специфичность МРТ в определении РРШМ до 1 см равна 83,3%, до 2 см 94,1% и более 2 см – 83,3%. Диагностическая точность МРТ до 1 см 90,5, 1-2 см 93,9% и при более 2 см – 95,5%.

МРТ, такие как перфузионная или диффузионная МРТ, предоставляют информацию о биологии опухоли. Также возможна количественная оценка изменений после терапии. МРТ с динамическим контрастированием показывает перфузию опухоли, в то время как диффузионно-взвешенная МРТ измеряет движение воды и, таким образом, позволяет делать выводы о плотности опухолевых клеток и состоянии клеточных мембран. Параметры МРТ, которые указывают на гетерогенную перфузию опухоли и наименьшие изменения размера опухоли в начале химиолучевой терапии, являются независимыми и лучшими предикторами рецидива опухоли, чем клинические прогностические факторы. МРТ с диффузионным взвешиванием помогает определить ранний ответ на химиолучевую терапию у пациентов с распространенным раком шейки матки. Одним из наиболее важных достижений станет использование гибридной визуализации у пациентов с раком шейки матки МРТ / ПЭТ сочетает в себе первоклассное разрешение мягких тканей МРТ для локального определения стадии со значимой метаболической информацией, полученной с ПЭТ. Местное стадирование и оценка отдаленных метастазов являются важной основой для планирования терапии. Благодаря количественным характеристикам гибридной визуализации тенденция явно движется к индивидуализации

лечения.

Распространенность заболевания в исследуемых популяциях варьировалась от 40% до 89%. Наш анализ выявил, что корреляция между кольпоскопическим оттиском и диагнозом направленной биопсии (кольпоскопическая точность) была в пределах одной гистологической степени в 89% случаев, и была в точном согласии с гистологическим диагнозом в 61% случаев

При кольпоскопии в диагностике поражение более ранних признаках рецидива взято как максимальная градация, то же самое при доклинических признаках рецидива взята критерия как минимальная. Эта тенденция, однако считается довольно низким на 5%. Чувствительность кольпоскопии при дифференцировании нормального от рецидива ткани шейки матки варьировались в пределах  $86,9 \pm 4,7\%$ , а специфичность варьировалась  $67,4 \pm 3,5\%$ . Рецидив опухоли до 1,0 см определены в 29 (52,7%) случаях, 1,0 до 2,0 см — у 19 (34,5%) больных, более 2,0 см — у 7 (12,7%).

В 6 (10,9%) наблюдениях диагноз рецидива РШМ установлен на основании цитологического исследования после кольпоскопии со взятием мазка, так как признаков опухолевого процесса на ТУЗИ не выявлено.

Кольпоскопическое исследования больных с РРШМ показали, что чувствительность при определении рецидива до 1 см составляет 95%, 1-2 см — 90,9%, более 2 см — 93,2%. Точность кольпоскопии в определении РРШМ до 1 см. — 76%, 1-2 см — 80%, более 2 см — 82%. Диагностическая специфичность до 1 см. — 60%, 1-2 см — 60%, более 2 см — 83,3%.

Методом Бейса высчитан эквивалент расчета прогностической ценности каждого диагностического теста.

При изучении в сравнительном аспекте диагностической эффективности РРШМ на доклиническом этапе каждого метода мы базировались на таких критериях как положительная прогностическая ценность колебалась 89,8%, а отрицательная прогностическая ценность — 78,5%.

Это смещение порогового значения также отражается в значительном увеличении положительных прогностических значений. Этот результат показывает, что кольпоскопия с цитологическим анализом в диагностике доклинического рецидива рака шейки матки очень эффективна. Коэффициент вероятности получения конкретного результата для данного состояния представлен в диаграмме 3 и на протяжении всех исследований сохраняется определенная тенденция к росту. Разница намного больше при G3, чем G1.

Это еще одно доказательство того, что кольпоскопия более эффективна в диагностике рецидива рака шейки матки G3.

Согласно закону Республики Узбекистан принятым законодательной палатой 21 ноября 2019 года и одобренным сенатом 30 ноября 2019 года «О государственном бюджете республики узбекистан на 2020 год» с 1 февраля установлены Базовая расчетная величина остается без изменений — **223 000 сумов**. Так в нашем исследовании Эф составил для МРТ 
$$\text{Эф} = \frac{((223000 * 12 * 55) + (1473100 * 1 * 55))}{1021996,3} = 223, \text{ сум};$$
 Эф для кольпоскопии 
$$\text{Эф} = \frac{((156310 * 12 * 130) + (1488803 * 1 * 130))}{1021996,3} = 220,97 \text{ сум}$$

$223 - 220,9 = 2,1$  сумов. Таким образом, проведение кольпоскопии способствовало снижению затрат на 1 пациента за 1 день пребывания в стационаре на 2,1 сумов, следовательно, при проведении данного исследования у 55 пациентов за 1 день пребывания в стационаре было сэкономлено за 110,5 койка дней составила 3621348,9 сумов. Это было достигнуто тем, что во время проведения Кольпоскопии нет необходимости проводить дорогостоящий МРТ обследование, так как при Кольпоскопии проводится одновременно исследование с взятием биопсии из подозрительных участков.

ИГХ проводили методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе VectonDickinson. Индекс вычисляли по формуле CD3+/CD20+. Результаты выражали в процентах от общего числа лимфоцитов.

Плотность профиля иммунных клеток дополнительно оценивалась в баллах между «0» и «3» были назначены как: «0» означает отсутствие лимфоидного инфильтрата, «1+» низкий, «2+» интенсивный и «3+» интенсивный инфильтрат с лимфоидными фолликулами.

Наши результаты демонстрируют широкую вариабельность среди опухолей по количеству CD3<sup>+</sup> Т-клеток (медиана: 214,00 (0–999), CD20<sup>+</sup> В-клеток (29,50 (0–1152) на 1 мм<sup>2</sup>). Мы обнаружили прямую корреляцию между количеством CD3<sup>+</sup> Т-клеток ( $S = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) и количеством CD20<sup>+</sup> В-клетки ( $S = 0,51$ ;  $p = 0,0001$ ), особенно между числом CD3<sup>+</sup> Т-клеток и количеством CD20<sup>+</sup> В-клеток ( $S = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ).

Мы изучили возможную взаимосвязь между общим количеством относительных соотношений этих клеток [количество лимфоцитов (количество CD3<sup>+</sup> Т-клеток + количество CD20<sup>+</sup> В-клеток), далее называемый соотношением (CD3/CD20)], и клинико-патологические характеристики пациентов и опухолей. Наши результаты продемонстрировали прямую связь между количеством CD3<sup>+</sup> Т-клеток и уровнем злокачественности G статусом ( $p = 0,009$ ); тогда как это же количество клеток было обратно связано с состоянием стадии ( $p = 0,04$  и  $p = 0,003$  соответственно). Количество CD20<sup>+</sup> В-клетки были напрямую связаны со статусом стадии ( $p = 0,009$ ). Однако наши результаты не выявили существенной связи между соотношением и какими-либо клинико-патологическими характеристиками

При исследовании интенсивного инфильтрата с лимфоидными фолликулам наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-3 и G-4, что составило 21 (80,7%) больных в группе рецидива, в то время в контрольной группе у 19(61%) что статистически достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ). В 1 группе отрицательная экспрессия отмечено при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях 9(29%). При низких и недифференцированных опухолях отмечено умеренная и высокая экспрессия

VEGF (50%), при дальнейшем наблюдении у этих больных отмечено локорегионарный рецидив.

Во второй группе, где имело место рецидив культуры РШМ патогистологическом исследовании, отмечена высокая экспрессия с G-4 у 8(30,7%), а при G-3 умеренная экспрессия 6(23%) случаях. Низкая интенсивность отмечено только у 1(3,8%) G1. Как видно в таблице 4.2 при рецидиве отрицательная экспрессия, то есть отсутствие лимфоидного инфильтрата не выявлена.

Высокая плотность лимфоидной инфильтрации у больных отмечался неблагоприятным прогнозом в отношении рецидивирования.

Увеличение плотности лимфоидной инфильтрации при РШМ, возможно обусловлено еще более выраженными мутациями играющее центральную роль в рецидивировании. Гиперэкспрессия данного белка свидетельствует о начале рецидива или метастазировании.

Мы обнаружили прямую корреляцию между числом CD20<sup>+</sup> макрофагов и числом CD3<sup>+</sup> Т-клеток ( $S = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) или количеством CD20<sup>+</sup> В-клетки ( $S = 0,51$ ;  $p = 0,0001$ ), особенно между числом CD3<sup>+</sup> Т-клеток и количеством CD20<sup>+</sup> В-клеток ( $S = 0,71$ ;  $p = 0,0001$ ).

Пациенты с рецидивом РШМ, обычно имели низкую плотность иммунных клеток, присутствующие в биоптатах. В группе без рецидива РШМ у 30,8% больных отмечен низкий уровень инфильтратов CD3<sup>+</sup>, в 51,6% низкая CD20<sup>+</sup>. Только ограниченная доля пациентов в группе рецидива показала интенсивные инфильтраты, 6,4% для CD3<sup>+</sup>, 3,2% для CD20<sup>+</sup>. Случаи безрецидива обычно представлен с более интенсивным иммунным инфильтратом.

В то же время косвенные корреляции между местным клеточным иммунным ответом и рецидивов также сообщалось о заболевании:  $r_1 = -0,388$  для CD3<sup>+</sup>,  $r_2 = -0,369$  для CD20<sup>+</sup>. Рецидив связано с низким клеточным иммунным ответом. Все вышеупомянутые корреляции были статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

Статистически значимые различия между экспрессией CD3 +, CD20 + также продемонстрировали, что среди РШМ с рецидивом и без него:

$z_1 = -2.98$ ,  $p < 0,002$ , для CD3 +;  $z_2 = -2,59$ ,  $p < 0,006$ , плотности CD3 + как внутри-, так и перипухоловой ткани; кроме того, согласно множественной регрессии модель, CD3 + можно рассматривать как мощный прогностический фактор рецидива ( $F = 10,56$ ;  $p < 0,001$ ).

Мы выявили несколько различий в плотности иммунных клеток и, следовательно, в клеточном иммунном ответе между пациентами с рецидивом и без рецидива рака шейки матки.

Как правило, более высокие плотности иммунных клеток имеют у больных без рецидива, в то время как более низкие плотности во всех двух упомянутых клеточных подтипов были связаны с рецидивом. Более половины наших пациентов подвергшихся рецидиву болезни представлены с низким Т-клетками CD3 +, В-клетками CD20 +.

Корреляции, описанные между CD3 +, CD20 + экспрессией и рецидивом даже если они умеренные, являются статистически значимо на уровне «р» менее 0,05. Высокая клеточная плотность связаны с выживаемостью при РШМ, в то время как рецидив связан с низким клеточным иммунным ответом.

Мы продемонстрировали, что CD3 + является мощным прогностическим фактором для рецидива с использованием нескольких регрессионных моделей (ANOVA:  $F = 10,56$ ;  $p < 0,001$ ;). Опухоли инфильтрируются макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, которые могут способствовать развитию опухоли, способствуя ангиогенезу, росту и инвазии.

Как и ожидалось, большинство пациентов, включенных в рецидивирующей группе представлены факторы риска для рецидив, как и следует: 42,6% случаев с размером опухоли более 4 см, 42,6% были классифицированы как инвазивные плоскоклеточный рак, 37,7% как стадия

ПВ, в то время как 36,1% у пациентов проявляется инвазия лимфатического узла.

Оценка рецидива продемонстрировала, что пациенты, имеющие рецидив обычно имели низкую плотность иммунные клетки, присутствующие в биопсиях.

В 54,1% случаев представлен низкий уровень инфильтратов CD3 +, в 52,5% низкая CD20 + . Только ограниченная количество пациентов с рецидивом показали интенсивные инфильтраты, 1,6% для CD3 + и 3,3% для CD20. Случаи без рецидива обычно представлены с более интенсивным иммунным инфильтратом.

Самый сильный дискриминационный потенциал был приписан по плотности CD3 + как внутри-, так и перипухолевого ткане, кроме того, согласно множественной регрессионной модели, CD3 + можно рассматривать как мощный прогностический фактор рецидива (ANOVA:  $F = 11,766$ ;  $p < 0,001$ ;  $t = -3,430$ ;  $p < 0,001$ ). Статистически значимый внутри- и перипухолевого ткане низкое количество CD3 + и CD20 + клеточных подтипов тесно связаны с увеличением вероятности рецидива в ближайшие 2 года пациентов с РШМ ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алмухамедова Б. Г. Вопросы эпидемиологии и проблемы профилактики рака шейки матки в Узбекистане : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 15-16.

2. Алмухамедова Б. Г. Эпидемиология рака шейки матки в Узбекистане : научное издание / Б. Г. Алмухамедова // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2016. - N4. - С. 27-29.

3. Алмухамедова Б.Г., Тилляшайхов М.Н. Методология онкоэпидемиологического мониторинга рака шейки матки на примере Республики Узбекистан и г. Ташкента (заболеваемость и смертность) / Методическая рекомендация. – Ташкент, 2018

4. Атаханова Н. Э., Захирова Н. Н., Каххаров А. Ж., Гаппарова Н. Н. Оптимизация схемы неoadъювантной полихимиотерапии при раке шейки матки II В стадии и раке яичников III стадии : научное издание / // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013. - N3. - С. 14-16.

5. Базаева И. Я. Горбунова В. А., Кравец О. А. Химиолучевая терапия с цисплатин-содержащими комбинациями в лечении рака шейки матки : научное издание // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 172-173

6. Берлев, И.В. Дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки: опыт и перспективы // Вопр. онкологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 614-621

7. Бородин Ю. И., Красильников С. Э., Пасман Н. М. Этиоморфологическое обоснование комплексного лечения рака шейки матки 1—3 стадии // Сибирский онкологический журнал. 2014 №4 (12) стр 63;

8. Давлатов Ж. С., Кобилов Р. Ж. Оценка эффективности неoadъювантного лечения при местнораспространенном раке шейки матки : научное издание / // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 195

9. Захирова Н.Н., Тилляшайхов М.Н., Ахмедов О.М., Бойко Е.В. Реконструкция тазового дна после экзентерации малого таза при местнораспространенном раке шейки матки // Биология ватиббийтмуаммолари. - Самарканд, 2018. - №3. – С. 22-25

10. Исламбекова З. А., Касымов А. Р., Алиева Д. А. Динамика заболеваемости населения Ферганской области раком шейки матки за период 2009-2014 год : научное издание / // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 242

11. Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А, К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - Приложение №1. - с.87-88

12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) Москва, 2017 Каримова Ф. Н., Мирзоев О. А. Частота и сроки появления рецидивов и отдаленных метастазов рака шейки матки (РШМ) после сочетанно-лучевого лечения : научное издание / // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 169-170

13. Камышов С. В Оценка влияния экстра корональной иммунной фармако терапии на отдаленные результаты лечения рака шейки матки и рака яичников : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 113-115.

14. Камышов С. В. Сопроводительная иммунотерапия у больных раком яичников и шейки матки : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 155-157

15. Корень Л. П. Значение компьютерной томографии в диагностике распространенности процесса при раке шейки матки : научное издание / Л. П. Корень, М. Х. Исмаилова // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 184

16. Курбанкулов У. М. Оценка эффективности химиолучевой терапии в онкогинекологии : научное издание / У. М. Курбанкулов, М. П. Аминова, И. А. Хакимов // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 191-192

17. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Вышинская Е.А., Соболев И.В., Ильин А.А Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте// журнал практической онкологии Т. 18, №2 – 2017 стр 185-196

18. Максимова Н.А., Бойко К.П, Калабанова Е.А. Ультразвуковая ангиография в диагностике локальных рецидивов рака шейки матки // Рецидивная болезнь в плане оценки прогноза и выбора адекватного лечения. Сб. статей под ред. акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко. - М.: Московский научно- исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. - 2010. -С.93-97.

19. Мансурова Г. Б. Диагностика и лечение больных с рецидивом рака шейки матки : научное издание / Г. Б. Мансурова, К. А. Саидова, Б. Г. Алмухамедова // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 137-138

20. Наврузов С. Н. Наш опыт эвисцерации органов малого таза при местно-распространенном раке шейки матки : научное издание / С. Н. Наврузов // Конгресс онкологов Узбекистана, третий: сборник материалов (14-16 мая 2015 г., г. Ташкент). - Ташкент, 2015. - С. 155

21. Наврузова В. С Оптимизация химиолучевого лечения рака шейки матки у женщин молодого возраста : научное издание / В. С. Наврузова, Н. Ш. Юлдашева, А. Р. Раззаков // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2015. - N1. - С. 59-62. - Библиогр.: 13 назв.

22. Наврузова В. С. Скрининг: основа снижения заболеваемости от рака шейки матки : научное издание / В. С. Наврузова, Д. А. Алиева // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2015. - N3. - С. 93-97

23. Неродо Г.А., Левченко, Н.Е., Калабанова Е.А / Клиническое течение метастазов рака шейки матки // Паллиативная медицина и реабилитация. - Москва. - 2011. - №2. - С.45-48

24. Розенко Л.Я., Левченко Н.Е., Гуськова Е.А Калабанова Е.А. Особенности рецидивирования и метастазирования рака шейки матки и подходы к их лечению (обзор литературы) // Рецидивная болезнь в плане оценки прогноза и выбора адекватного лечения. Сб. статей под ред. акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко. - М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. - 2010. - С. 374-385

25. Смирнова О.А Оценка интенсифицированных режимов неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки Ib2-IIb стадии// дис.авторефератСанктПетербург 2019

26. Смирнова, О.А. Рак шейки матки. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность, выживаемость: учеб. -метод. пособие / О.А. Смирнова, А.Ф. Урманчеева, О.Е. Лавринович, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Эко-вектор, 2018. – С. 10-17.

27. Тилляшайхов М. Н. Комбинированные хирургические вмешательства при опухолях органов малого таза / М. Н. Тилляшайхов, Н. Ш. Юлдашева, Д. К. Абдурахмонов // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2011. - N2. - С. 49-52

28. Туркевич В.Г. Клиническая оценка эффективности лучевого лечения рака шейки матки Вопросы онкологии, 2014.-N 3.-С.366-370

29. Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

30. Хакимов Г. А. Роль неoadьювантной химиотерапии в улучшении результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 197-198

31. Чиссов В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность).// М: ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий». - 2016. - С. 256.

32. Шавладзе З.Н, Березовская Т.П., Крикунова Л.И. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов рака шейки матки// опухоли женской репродуктивной системы 2011, №2 с 49-55

33. Юлдашева Н. Ш. Качество жизни пациенток, перенесших рак шейки матки : научное издание // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - N5. - С. 144-146. - Библиогр.: 5 назв.

34. American Cancer Society. Cervical cancer: survival rates by stage. <http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervical-cancer-survival>. Accessed December 13, 2014.

35. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology*. 2013;200:135–141

36. BarpandeChitrangi, Gaopande, Vandana Joshi, Immunohistochemical study of invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix and cervical intraepithelial neoplasia using bcl-2, p53 and ki-67// *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare* 2018/12/211-0.18410/jebmh/2018/730

37. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: A single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol*. 2011;122:14–18.

38. Benjamin I, Saigo P, Finstad C, et al. Expression and mutational analysis of p53 in stage IB and IIA cervical cancers

39. Bentley J. Society of Canadian Colposcopists. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J ObstetGynaecol Can* 2012;34:1188–206

40. Blessing DH, McQuellon JA et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma

of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study J Clin Oncol 2004, p 3113 – 3119

41. Bremer GL, Tiebbbosch ATMG, Putten HWH, Haan J, Arends JW. P53 tumor suppressor gene protein expression in cervical cancer: relationssip to prognosis. Eur J GynecolReprod Biol 2005;63:55–9

42. Brenna SM, Zeferino LC, Pinto GA, Souza RA, Andrade LA, Vassalo J, Martinez EZ, Syrjänen KJ. P53 expression as a predictor of recurrence in cervical squamous cell carcinoma// Int J Gynecol Cancer. 2002 May-Jun;12(3):299-303.

43. Brenna SM, Campos F, et al. Interleukin-6 polymorphisms and the risk of cervical cancer. International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006 May-Jun;16(3):1278-1282. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00521.x.

44. Burke T.W., Hoskins W.J., Heller P.B.et al. Clinical patterns of tumor recurrenceafter radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. ObstetGynecol1987;69:382–5

45. Carus, A., Ladekarl, M., Hager, H. et al. Tumour-associated CD66b<sup>+</sup> neutrophil count is an independent prognostic factor for recurrence in localised cervical cancer. Br J Cancer 108, 2116–2122 (2016)

46. Cecchini S, Ciatto S, Iossa A, et al. Re: Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2009;101:1429–30

47. Cetina L, Garcia-Arias A, Aguila C, et al.: Late recurrence of cervical cancer: A report of 16 cases. Eur J Gynaecol Oncol 2012;33:485-488

48. Chen G, Huang AC, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. Nature. 2018;560(7718): 382–386

49. Chen X, Takemoto Y, Deng H, et al. Histidine decarboxylase (HDC)-expressing granulocytic myeloid cells induce and recruit Foxp3(b) regulatory T cells in murine colon cancer. Oncoimmunology. 2017;6(3): e1290034

50. De Jonge ETM, Viljoen E, Lindeque BG, Amant F, Nesland JM, Holm R. The prognostic significance of p53, mdm2, c-ercB-2, cathepsin D and thrombocytosis in stage Ib cervical cancer treated by primary radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:198–205

51. Dellas A, Schultheiss E, Almendral AC, et al. Altered expression of mdm-2 and its association with p53 protein status, tumor-cell-proliferation rate and prognosis in cervical neoplasia. *Int J Cancer* 1997;74:421–5

52. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg*. 2015;133:510–516

53. Denk C, Butz K, Schneider A, Dürst M, Hoppe-Seyler F. p53 mutations are rare events in recurrent cervical cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2001 Jun;79(5-6):283-8.

54. Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann Oncol* 2014;25:927–35

55. Domenech-Peris A, Orantes-Casado FJ, Ortiz-Reina S, Sahuquillo-Frias L, Acosta-Ortega J, et al. Effect of human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16, Ki-67, Cyclin D1, p53, and ProEx C in precursor lesions of cervical carcinoma: a tissue microarray study. *Am J ClinPathol*. 2018;132(3):378-90

56. Dong Hee Park, MD, Kie Hwan Kim, MD, Sang Yoon Park, MD, Byung Hee Lee, MD, Chang Woon Choi, MD,<sup>1</sup> Diagnosis of Recurrent Uterine Cervical Cancer: Computed Tomography versus Positron Emission Tomography *Korean J Radiol*. 2015 Jan-Mar; 1(1): 51–55.

57. Duyn A<sup>1</sup>, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A  
Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Aug;81(8):759-63.

58. Eralp Y, Saip P, Sakar B, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:497–504.

59. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
60. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
61. Flannelly G, Langan H, Jandial L, et al. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J ObstetGynaecol* 1997;104:718–22
62. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001;108:1025–30
63. Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7:342–347.
64. Fridman WH. From cancer immune surveillance to cancer immunoediting: birth of modern immunooncology. *J Immunol*. 2018;201(3):825–826
65. Fuks ZY, Castellino RA. Radiographic manifestations of carcinoma of the cervix and complications of its treatment. *Radiol Clin North Am*. 1974;12:93–10
66. Fujii SI, Yamasaki S, Sato Y, et al. Vaccine designs utilizing invariant NKT-licensed antigen-presenting cells provide NKT or T cell help for B cell responses. *Front Immunol*. 2018;9:1267
67. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:985–93.
68. Ghezzi F., Cromi A., Fanfani F., Malzoni M., Ditto A., De Iaco P., Uccella S., Gallotta V., Raspagliesi F., Scambia G. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecol Oncol*. 2016 Jun; 141(3): 461-5

69. Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med.* 2005;23:327–330.

70. Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J, González DG, Stalpers LJ. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *RadiotherOncol.* 2008;89:197–204

71. Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014;348:f7361

72. Hanprasertpong J. · Jiamset I. Late Recurrence of Early Stage Cervical Cancer more than 3 Years after Radical Hysterectomy with Pelvic Node Dissection//*Oncol Res Treat* 2017;40:270-276

73. Hille A., Weiss E., Hess C.F. Therapeutic outcome and prognostic factors in the radiotherapy of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *StrahlentherOnkol* 2013;179(11):742–7

74. Hoshino A, Tanita K, Kanda K, et al. High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations. *Clin Immunol.* 2018;195:45–48

75. Hricak H, Swift PS, Campos Z, Quivey JM, Gildengorin V, Goranson H. Irradiation of the cervix uteri: value of unenhanced and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2013;189:381–388

76. Hudgins PA, Burson JG, Gussack GS, Grist WJ. CT and MR appearance of recurrent malignant head and neck neoplasms after resection and flap reconstruction. *AJNR.* 2014;15:1689–1694

77. Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, et al. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998;51:375–7

78. International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2017. World Health Organization; 2017.

79. IARC Database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines. updated compilation revised formats and new visualization tools (online). Lyon, France 1998 (cited 24 December, 1999) Available at: <http://www.iarc.fr>
80. Jemal A., F Bray, et al. Global cancer statistics // CA. Cancer J.Clin. – 2013 – Vol.61 (2)- P.69-90
81. Kainz CH, Kohlberger P, Gitsch G, Sliutz G, Breitenecker G, Reinthaller A. Mutant p53 in patients with invasive cervical cancer stages IB to IIB. *Gynecol Oncol* 1995;57:212–4.
82. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2015;331:1183–5
83. Kamer SA<sup>1</sup>, Yalman D, Ozer E, Sayhan S, Hanhan M, Ozsaran A, Haydaroğlu A. Changes of Ki-67 index in squamous cell carcinoma of the cervix during the early course of radiotherapy and prediction of prognosis. *EurJGynaecolOncol.* 2003;24(3-4):287-92
84. Karlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastases in squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology.* 1967;88:961–96). Halpin et al. (Halpin TF, Frick HC, Munnell EW. Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix: a reappraisal. *Am J ObstetGynecol.* 2015;114:755–764
85. Keettel WC, Van Voorhis LW, Latourette HB. Management of recurrent carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;102:671–677
86. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/ CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *EurRadiol.* 2008;18:2040–2047.
87. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *LancetOncol.* 2011;12(5):441–50
88. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical

excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):908–14

89. Lai CH, Hsueh S, Hong JH, et al. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinoma different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:28–36

90. Lam TS, van de Meent M, Marijt EWA, et al. Immune surveillance by autoreactive CD4-positive helper T cells is a common phenomenon in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2018;101(5): 665

91. Lee YS, Kim YS, Kim JH, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. *Tumori.* 2010;96:553–559.

92. Lezmi G, Leite-de-Moraes M. Invariant natural killer T and mucosal-associated invariant T cells in asthmatic patients. *Front Immunol.* 2018;9:1766

93. Li J, Poi MJ, Tsai MD. Regulatory mechanisms of tumor suppressor P16(INK4A) and their relevance to cancer. *Biochemistry.* 2017;50(25):5566-82

94. Lili E., Chatzistamatiou K., Kalpaktsidou-Vakiani A. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up// *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan; 97(4): e9719. 2018 Jan; 97(4): e9719

95. Lu Y, Li S, Ma L, et al. Type conversion of secretomes in a 3D TAM2 and HCC cell co-culture system and functional importance of CXCL2 in HCC. *SciRep.* 2016;6(1):24558

96. MacLean CD. Principles of cancer screening. *Med Clin North Am* 1996;80:1–14. 8 Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. New York: John Wiley & Sons, 2000: 1–615

97. Maniar K, Wei J, Pathology of Cervical Carcinoma (ISSN: 1756-2228) 2017; DOI 10.3843/GLOWM.10230

98. Manfredi R., Baltieri S., Tognolini A. Recurrent uterine cancer after surgery: magnetic resonance imaging patterns and their changes after concomitant chemoradiation. *Radiol Med* 2014;113(8):1143–56
99. Mazouni C, Porcu G, Haddad O, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:86–93
100. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8
101. Mitra E, El-Maghraby T, Rodriguez CA, et al. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1952–1959.
102. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–3119
103. Nakano T, Oka K, Taniguchi N. Manganese superoxide dismutase expression correlate with p53 status and local recurrence of cervical carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer Res* 1996;56:2771–5
104. Ngan HY, Cheung AN, Liu SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC. Abnormal expression of pan-ras, c-myc and tp53 in squamous cell carcinoma of cervix: correlation with HPV and prognosis. *Oncol Rep* 2001;8:557–61
105. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol*. 2013;4:613–620
106. Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1270–1278.
107. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up

period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):205–11

108. Park J.Y., Kim D.Y., Suh D.S., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. Outcomes of Surgery Alone and Surveillance Strategy in Young Women With Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J GynecolCancer.* 2016 Jun; 26(5): 859-64.).

109. Rapiti E, Usel M, Neyroud-Caspar I, et al. Omission of excisional therapy is associated with an increased risk of invasive cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia III. *Eur J Cancer* 2012;48:845–52

110. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e6855

111. Reis LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_05\\_cervix\\_uteri.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_05_cervix_uteri.pdf). Accessed December 13, 2014.

112. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *ObstetGynecol* 2011;97:428–30

113. Reich O, Lahousen M, Pickel H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *ObstetGynecol* 2012;99:193–6.

114. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials// *Lancet* 2014 ; 383: 524–532

115. Sant M, Chirlaque L, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE-5 study//*Eur J Cancer* 2015; 51 p2191-2205

116. Satoh, T., Saito, T., Kasamatsu, T., Nakanishi, T., ... Takehara, K. (2018). Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in

phase III randomized trial: JCOG0602. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15\_suppl), 5500–5500.

117. Shabaneh TB, Molodtsov AK, Steinberg SM, et al. Oncogenic BRAF(V600E) governs regulatory T-cell recruitment during melanoma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2018;78(17):5038–5049

118. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.1P

119. Smyk DS, Mavropoulos A, Mieli-Vergani G, et al. The role of invariant NKT in autoimmune liver disease: can vitamin D act as an immunomodulator? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:8197937

120. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978–80

121. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2016;118:2048–55

122. Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006;113:511–4.

123. Stasinou SM, Valasoulis G, Kyrgiou M, et al. Large loop excision of the transformation zone and cervical intraepithelial neoplasia: a 22-year experience. *Anticancer Res* 2012;32:4141–5

124. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077

125. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014;348:f7361

126. Stasinou SM, Valasoulis G, Kyrgiou M, et al. Large loop excision of the transformation zone and cervical intraepithelial neoplasia: a 22-year experience. *Anticancer Res* 2012;32:4141–5
127. Sung CJ, Zheng Y, Quddus MR, et al. P53 as a significant prognostic marker in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:119–27
128. Syrjänen K, Syrjänen S. *Papillomavirus Infections in Human Pathology*. New York: John Wiley & Sons, 2000: 1–615
129. Takehara K, Shigemasa K, Sawasaki T, et al.: Recurrence of invasive cervical carcinoma more than 5 years after initial therapy. *ObstetGynecol* 2001;98:680-684
130. Teppo L, Pukkala E, Lehtonen M. Data quality and quality control of a population-based cancer registry. Experience in Finland. *Acta Oncol* 1994;33:365–9
131. Uchiyama M, Iwasaka T, Matsuo N, Hachisuga T, Mori M, Sugimori H. Correlation between human papillomavirus positivity and p53 gene overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;65:23–9
132. Vesselle HJ, Miraldi FD. FDG PET of the retroperitoneum: normal anatomy, variants, pathologic conditions, and strategies to avoid diagnostic pitfalls. *RadioGraphics*. 1998;18:805–823
133. Waggoner SE, Anderson SM, Luce MC, Takahashi H, Boyd J. P53 protein expression and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60:337–8.
134. Wang SS, Trunk M, Schiffman M, Herrero R, Sherman ME, Burk RD, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev*. 2014;13(8):1355-60
135. Wang XZ, Xue RF, Zhang SY, et al. Activation of natural killer T cells contributes to triptolide-induced liver injury in mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(12): 1847–1854

136. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer world wide. *J Pathol* 1999;189:12–9
137. Walsh JW, Amendola MA, Hall DJ, Tisnado J, Goplerud DR. Recurrent carcinoma of the cervix: CT diagnosis. *AJR*. 2011;136:117–122
138. Waldenström AC, Horvath G. Survival of patients with adenocarcinoma of uterine cervix in western Sweden. *IntJGynecolCancer* 1999;9:18–23.
139. Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon: IARC. Available at <http://globocan.iarc.fr>
140. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *IntJGynecolCancer* 2015, p 694-698
141. Yunxia Tu, Mei Pan, Shuhong Song, Jinren Hua, Rongfang Liu & Longyu Li (2019) CD3+CD56+ natural killer T cell infiltration is increased in cervical cancer and negatively correlated with tumour progression, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33:1, 1380-1391
142. Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, et al. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol* 2000;53:191–6.
143. Zhao M, Svensson MND, Venken K, et al. Altered thymic differentiation and modulation of arthritis by invariant NKT cells expressing mutant ZAP70. *NatCommun*. 2018;9(1):2627
144. Zhu L, Xie X, Zhang L, et al. TBK-binding protein 1 regulates IL-15-induced autophagy and NKT cell survival. *NatCommun*. 2018;9(1):2812
145. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. Analysis of prognostic factors and therapeutic patterns of recurrent stage I b- II a cervical squamous carcinoma treated with radical hysterectomy. 2019 Jun 25;54(6):399-405. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.06.008.