

На правах рукописи

МКРТЧЯН

Лиана Сирекановна

**ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

- **Крикунова Людмила Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор.
- **Замулаева Ирина Александровна**, доктор биологических наук, профессор.

Официальные оппоненты:

- **Титова Вера Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований;
- **Ашрафян Лев Андреевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора;
- **Новиков Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «28» июля 2020 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, г. Обнинск, ул. Королева, дом 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, г. Обнинск, ул. Королева, д.4) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, занимающим 4-е место по заболеваемости и смертности у женщин [Bray F. et al., 2018]. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. больных РШМ, из которых почти половина умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой и высоким удельным весом (46%) запущенных форм заболевания [Ferlay J. et al., 2015].

В Российской Федерации (РФ) наблюдается непрерывная тенденция к увеличению показателей заболеваемости РШМ, прирост которого за последние 10 лет составил 24,8%. В возрастной группе 30–44 года среди всех злокачественных новообразований РШМ занимает второе место, лидируя среди причин смертности у женщин 30–39 лет [Каприн А.Д. и соавт., 2017, 2018].

Неуклонный рост распространенных форм злокачественных опухолей шейки матки, а также высокий уровень заболеваемости и смертности среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов лечения данного заболевания.

Лучевая терапия является ведущим методом при лечении местнораспространенного РШМ в самостоятельных радикальных программах и важным этапом в комбинированной терапии более 80% больных цервикальным раком [Каприн А.Д. и соавт., 2018; Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., 2010 и др.].

Несмотря на постоянное совершенствование терапевтических программ, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования дозы и применение радиомодификаторов, тем не менее, до 30–45% больных РШМ умирают от прогрессирования основного заболевания в течение первого года после лучевого лечения [Крикунова Л.И., 2002; Титова В.А., 2006; Кравец О.А., 2010 и др.]. Среди них с каждым годом увеличивается доля больных репродуктивного возраста, что может быть связано с особенностями папилломавирусной инфекции (ПВИ), играющей ключевую роль в цервикальном

канцерогенезе [Walboomers J.M. et al., 1999; Bosch F.X. et al., 2002; Ашрафян Л.А. и соавт., 2009].

Анализ современного состояния проблемы позволяет заключить, что в настоящее время формируется значительный контингент больных местнораспространенным РШМ, для которых возможности эффективного лечения в рамках традиционных методов весьма ограничены. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов к лечению таких больных с оптимальным использованием всех возможных компонентов противоопухолевого воздействия, в том числе системной лекарственной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Рак шейки матки относится к числу тех опухолей, для которых была показана возможность использования цитостатических средств в качестве радиомодификаторов, что привело к широкому совместному применению химиопрепаратов и радиотерапии и открыло новые перспективы в повышении эффективности лечения местнораспространенных форм заболевания [Rose P.G., 2002; Кравец О.А., 2008].

Первые попытки использования комбинации химиопрепаратов с сочетанной лучевой терапией (СЛТ) при РШМ были сделаны за рубежом более 20 лет тому назад [Rose P.G. et al., 1999; Whitney C.W. et al., 1999]. Обнадёживающие результаты международных мета-анализов инициировали ряд одноцентровых исследований в отечественных онкологических учреждениях, в том числе и в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, где были одними из первых получены данные (в рамках Гранта Президента РФ, 2003–2004гг.), вошедшие в диссертационную работу. К настоящему времени во многих международных и отечественных клинических исследованиях показана возможность улучшения результатов СЛТ местнораспространенного РШМ при применении полихимиотерапии (ПХТ) [Datta N.R. et al., 2017; Ашрафян Л.А. и соавт., 2017; Чуруксаева О.Н., 2013 и др.].

Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы остаются открытыми; идет активный поиск наиболее эффективных химиотерапевтических препаратов, а также их комбинаций, дозовых режимов и оптимальной по-

следовательности применения в рамках курсов химиолучевого лечения, позволяющих усилить лучевое воздействие без ухудшения качества жизни больного, что является неотъемлемой частью совершенствования противоопухолевой терапии.

При наличии разнообразных программ химиолучевого лечения необходимость прогнозирования ответа на противоопухолевую терапию не вызывает сомнения. В последние годы учет факторов прогноза заболевания с неуклонным успехом интегрируется в процесс оптимизации лучевой терапии [Крейнина Ю.М., 2011; Чуруксаева О.Н., 2013].

Проведенные клинические исследования выявили основные факторы, влияющие на эффективность лечения РШМ: степень распространения, форма роста и морфологическая структура опухоли, возраст пациентки и т.д. [Kosary S.L. et al., 1994]. При этом выяснилось, что даже при одинаковых клинико-морфологических показателях опухолевого процесса эффективность лечения больных РШМ может сильно отличаться (как хорошо известно и для злокачественных новообразований других локализаций). Стремительное развитие молекулярной биологии в конце прошлого века сделало возможным поиск новых высокоэффективных маркеров прогнозирования течения и эффективности лечения онкологических заболеваний, в том числе РШМ. Поэтому в последние годы происходил активный поиск предикторов на основе исследования различных индивидуальных особенностей РШМ на молекулярном уровне, который продолжается до сих пор (Замулаева И.А. и соавт., 2019). В частности, была показана возможность использования ряда параметров вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в качестве информативных маркеров прогноза результатов лечения РШМ [Киселева В.И. и соавт., 2013; Ашрафян Л.А. и соавт., 2017; Vozenin M.C. et al., 2010; Shukla S. et al., 2014].

Однако анализ данных литературы демонстрирует, что применение качественных (генотип ВПЧ, физический статус ДНК ВПЧ) и количественных (степень интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном, вирусная нагрузка) параметров ПВИ при прогнозировании эффективности лечения РШМ имеет дискуссионный

ный характер [Kim J.Y. et al., 2009; Kahla S. et al., 2016; Shin H.-J. et al., 2014; Nambaru L. et al., 2009]. Причинами противоречий следует считать малый объём выборок обследованных больных, их гетерогенность по клинико-морфологическим показателям и методам лечения. Кроме того, значение показателей ВПЧ для прогнозирования ближайших и отдаленных результатов лечения может различаться, что требует отдельного изучения.

Несмотря на включение химиолучевой терапии в стандарты лечения местнораспространенного рака шейки матки, существует ряд нерешенных проблем в этой области: не систематизированы терапевтические подходы к выбору химиопрепаратов и режимов их введения, отсутствуют объективные критерии временных аспектов сочетания с облучением в зависимости от прогностических факторов, не определены эффективность и целесообразность применения цитостатиков в рамках предлучевых курсов. В дальнейшем изучении нуждаются и вопросы переносимости химиолучевого лечения: недостаточный учет токсичности применяемых химиопрепаратов совместно с лучевым лечением может быть одной из ведущих причин, снижающих эффективность лечения в связи с развивающимися осложнениями. По-прежнему остается актуальной проблема повышения качества жизни больных после многокомпонентных программ радикального лечения РШМ, особенно у лиц социально-активного возраста. В детальном изучении нуждается и вопрос о возможности прогнозирования противоопухолевого ответа в зависимости от особенностей ВПЧ-инфицированности: отсутствия/наличия ВПЧ ВКР, его генотипа, физического статуса и количественной нагрузки. Оценка совокупности клинико-морфологических и биологических факторов, влияющих на ответ опухоли и клинический исход заболевания, может сыграть решающую роль в оптимальном планировании специализированного лечения местнораспространенного РШМ.

Таким образом, в настоящее время возникла необходимость в индивидуализации подходов к лечению местнораспространенного РШМ и разработке оптимальной стратегии сочетанной лучевой и химиолучевой терапии с учетом совокупности неблагоприятных факторов прогноза заболевания.

Цель исследования: повышение эффективности лечения, качества жизни больных местнораспространенным раком шейки матки при использовании системной химиотерапии в различном временном сочетании с лучевым лечением и разработка методических подходов к персонализированной терапии с учетом факторов прогноза – клинико-морфологических характеристик опухоли и молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфицирования.

Задачи исследования

1. Разработать методики лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиотерапии в различной временной комбинации с сочетанным лучевым лечением.

2. Провести сравнительный анализ эффективности сочетанной лучевой и химиолучевой терапии в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза.

3. Изучить особенности ВПЧ-инфицированности у больных раком шейки матки: наличие ВПЧ ВКР, качественные (генотип, физический статус ДНК ВПЧ) и количественные (вирусная нагрузка, степень интеграции) показатели.

4. Оценить прогностическую значимость ВПЧ-инфицирования, молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР в отношении результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки.

5. Оценить возможность персонализации специализированного лечения местнораспространенного рака шейки матки с учетом совокупности прогностических факторов опухолевого процесса и ВПЧ-инфицированности.

6. Изучить качество жизни больных раком шейки матки после радикальных курсов лучевой или химиолучевой терапии и разработать методику восстановительного лечения.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом количестве клинических наблюдений, однородных по клинико-морфологическим характеристикам и лечебным протоколам, изучены особенности и оценено прогностическое значение ВПЧ-инфицированности, его молекулярно-генетических показателей при РШМ. По-

лучены новые данные о взаимосвязи между клиническими и вирусологическими параметрами, что имеет не только фундаментальное значение для понимания природы опухолевого процесса, но важно и в практическом плане для разработки и планирования лечебных программ с учетом информации о механизмах радио-/химиочувствительности, связанных с ПВИ. Разработаны методики химиолучевого лечения местнораспространенного РШМ с использованием предлучевой и одновременной ПХТ, позволившие повысить эффективность лечения прогностически неблагоприятных форм заболевания. Впервые разработан алгоритм прогнозирования клинического исхода местнораспространенного РШМ с высокой статистической значимостью, специфичностью и чувствительностью на основе клинических и молекулярно-генетических факторов – стадии заболевания, возраста и статуса ВПЧ. Впервые разработан лечебно-диагностический алгоритм оценки и повышения качества жизни больных РШМ после радикальных курсов сочетанной лучевой и химиолучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана возможность персонализации лечебных подходов в соответствии с совокупностью прогностических критериев опухолевого процесса и молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфицирования. Обоснована целесообразность ВПЧ-тестирования больных местнораспространенным РШМ до специализированного лечения с определением наличия/отсутствия ВПЧ ВКР, генотипа ВПЧ, при обнаружении ВПЧ 16/18 типов – интеграции ДНК в клеточный геном, что позволяет оценить прогноз заболевания с последующей индивидуализацией тактики лечения.

Внедрение разработанной прогностической модели неблагоприятного клинического исхода заболевания предоставляет объективную возможность выбора оптимальных программ лечения местнораспространенных форм РШМ с персонализацией химиолучевой терапии, а также идентификацией больных, для которых проведение СЛТ без химиотерапии является адекватным методом и приводит к снижению частоты осложнений, сокращению временных и финансовых затрат без потери эффективности.

Использование разработанного алгоритма диагностики позволяет эффективно выявлять больных РШМ с атрофическими изменениями слизистой влагалища после радикальных курсов лучевой/химиолучевой терапии и своевременно проводить восстановительное лечение с использованием объемообразующих гелей на основе гиалуроновой кислоты, тем самым повысить качество жизни женщин социально-активной категории.

Методология и методы исследования

В основе методологии данного исследования лежит концепция о возможности прогнозирования и контроля чувствительности опухолевых клеток к радиационным и химическим воздействиям. В частности, в соответствии с современными теоретическими представлениями и экспериментальными данными радио- и химиочувствительность клеток цервикального рака зависит от наличия ВПЧ ВКР, который, хотя и обнаруживается у подавляющего большинства больных РШМ, характеризуется значительным разнообразием по таким признакам как генотип, вирусная нагрузка и физический статус ДНК ВПЧ (эписомальная или интегрированная форма). Используемые в работе методические подходы к поиску прогностических биомаркеров среди молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции основаны на известных данных о способности ВПЧ влиять на внутриклеточные процессы, связанные с чувствительностью к противоопухолевым воздействиям – на репарацию повреждений ДНК, клеточную пролиферацию, апоптотическую гибель клеток и др.

Для реализации поставленных задач в исследование включено 486 больных с морфологически верифицированным РШМ I–III стадий, разделенных на 4 пересекающиеся когорты. В работе использован комплекс современных методов клинко-радиологического обследования больных для оценки степени распространенности опухолевого процесса и анализа эффективности лечения (ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием, магнитно-резонансная и компьютерная томография, эндоскопические методы и др.), а также выполнены молекулярно-генетические исследования с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального вре-

мени для выявления ДНК ВПЧ 14 генотипов ВКР, определения вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК в клеточный геном.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование платиносодержащей полихимиотерапии независимо от временного режима комбинации с СЛТ повышает эффективность лечения при III стадии РШМ, при двустороннем параметральном варианте распространения опухолевого процесса. Последовательное химиолучевое лечение целесообразно проводить при объеме опухоли $\geq 50 \text{ см}^3$, метастатическом варианте, билатеральной параметральной опухолевой инфильтрации до стенок таза в сочетании с двусторонним метастатическим поражением лимфоузлов, а одновременную химиолучевую терапию – при железистых и недифференцированных формах опухоли.

2. Сочетанная лучевая терапия является адекватным методом выбора при лечении РШМ II стадии, при объеме опухоли до 50 см^3 , эндофитной форме роста опухоли, отсутствии/односторонней параметральной опухолевой инфильтрации.

3. Молекулярно-генетические параметры ВПЧ-инфицированности (отсутствие ВПЧ ВКР, ВПЧ-инфицирование несколькими генотипами, генотип ВПЧ ВКР, вирусная нагрузка или интеграция ДНК вируса в геном хозяина) ассоциированы с клинико-морфологическими факторами больных РШМ (возраст, стадия заболевания, гистологический тип или форма роста опухоли). Между уровнем вирусной нагрузки и степенью интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном хозяина наблюдается отрицательная линейная корреляция.

4. Отсутствие (невыявление) ВПЧ ВКР или наличие интеграции ДНК ВПЧ16/18 в геном клетки-хозяина при местнораспространенном РШМ независимо от стадии заболевания значимо ассоциировано с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с таковыми у ВПЧ16/18-положительных больных с эписомальной формой вирусной ДНК.

5. Факторами, определяющими эффективный алгоритм прогнозирования клинического исхода РШМ II–III стадий, являются статус ВПЧ ВКР (отсут-

ствие (невыявление) ВПЧ ВКР, отсутствие/наличие интеграции ДНК ВПЧ 16/18), стадия заболевания и возраст, на основе которых можно проводить персонализацию лечения с обоснованным подходом к назначению системной ПХТ при радикальных курсах СЛТ.

6. После радикальных курсов лучевой/химиолучевой терапии наблюдается значительное снижение качества жизни больных РШМ, обусловленное атрофическими вагинитами тяжелой степени, эффективное лечение которых обеспечивает дифференцированное (перинеальное и интравагинальное) введение объемообразующих гелей на основе гиалуроновой кислоты.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы диссертационной работы сформулированы на основе анализа и обобщения большого клинического материала. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием адекватных и объективных методов исследования, используемых во всем мире, к числу которых относятся магнитно-резонансная и компьютерная томография, ПЦР в режиме реального времени. Для обработки полученных данных использован набор статистических методов, общепринятых в современных клинических и биомедицинских исследованиях. В работе принят 95% уровень значимости различий, что также соответствует общепринятому стандарту и обеспечивает необходимую степень достоверности полученных результатов.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на российской научной конференции «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии» (Санкт-Петербург, 2008 г.), VII съезде онкологов России (Москва, 2009 г.), VI Международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» (Ереван, 2013 г.), VIII съезде онкологов (Санкт-Петербург, 2013 г.), International multidisciplinary conference EUROGIN 2015 «HPV Infection and Related Cancers» (Sevilla, 2015), Международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии» (Обнинск, 2015 г.), 4th International medical congress of Armenia (Yerevan, 2015), 11 Congress of the European Society of Gynecology (Prague, 2015), I Национальном научно-

образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2017 г.), IX Съезд онкологов России (Уфа, 2017 г.), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017 г.), 12th Congress of the European Society of Gynecology (Barcelona, 2017), VIII Международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» (Ереван, 2017 г.), IV Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи – 2018» (Санкт-Петербург, 2018 г.), III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2018 г.), III Национальном научно-образовательном Конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2019 г.), X Съезде онкологов (Нижний Новгород, 2019 г.), II Международном форуме онкологии и радиологии (Москва, 2019 г.), научно-практической конференции «Радиация и организм» (Обнинск, 2019 г.).

По теме диссертации опубликовано 79 научных работ, включая 24 публикации в рецензируемых изданиях, из них статей – 13; восемь результатов интеллектуальной деятельности (РИД) (3 патента на изобретение, 2 свидетельства на программу для электронных вычислительных машин (ЭВМ), 3 базы данных); четыре главы в монографиях и национальных руководствах для врачей.

Результаты исследования внедрены в работу отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний и отдела радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Работа проводилась в рамках основных научных направлений МРНЦ им. А.Ф. Цыба в соответствии с подтемой «Разработка и совершенствование лучевых и комбинированных методов лечения гинекологического рака» (2011–2015 гг.); гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ Российской Федерации (2003–2004 гг.), ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы» (НИР «Разработка метода диагностики и прогнозирования течения гиперпролиферативных заболеваний тела и шейки матки на основе интеграции молеку-

лярно-генетических и клинико-радиологических методов», 2011–2012 гг.); клинической апробации Минздрава России «Коррекция генитоуринарного синдрома методом использования объемообразующих наполнителей у онкогинекологических больных после специализированного лечения» (2018–2019 гг.). Разработана и зарегистрирована в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития новая медицинская технология «Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки в условиях традиционного и нетрадиционного фракционирования дозы и лекарственного лечения» (разрешение ФС № 2010/317 от 31.08.2010 г.). Апробация диссертации состоялась на научной конференции МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 24 июня 2019 года.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен многосторонний теоретический анализ современных данных мировой литературы, на основании которого обоснована актуальность и необходимость проведения научно-исследовательской работы. Автором разработаны лечебно-диагностические алгоритмы, в том числе прогнозирования клинического исхода местнораспространенного РШМ, которые были непосредственно реализованы у больных, вошедших в исследование, и зарегистрированы в виде РИД и новой медицинской технологии. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка клинического и экспериментального материала в соответствии с современными требованиями, проведен анализ полученных данных, систематизированы результаты исследования и разработаны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 335 страницах, иллюстрирована 51 таблицей и 90 рисунками. Список литературы содержит 534 источника, в том числе отечественных – 139 и зарубежных – 395.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика клинического материала

В исследование включено 486 больных морфологически верифицированным РШМ I–III стадий (FIGO), проходивших обследование и лечение с 2000 по 2018 гг. в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Для решения поставленных в исследовании задач больные были разделены на 4 пересекающиеся когорты (рисунок 1).

Изучение эффективности различных вариантов временного сочетания СЛТ и ПХТ проводилось у 375 больных РШМ II–III стадий (когорта I), представленных тремя группами в соответствии с проведённым лечением: 1-я группа (150 больных) – сочетанная лучевая терапия по радикальной программе в традиционном режиме (СЛТ); 2-я группа (185 больных) – одновременное химиолучевое лечение (ХЛЛ); 3-я группа (40 больных) – последовательное химиолучевое лечение (НАХТ+СЛТ).

Средний возраст больных, которым проводилась СЛТ, составил $51,2 \pm 12,7$ лет и оказался статистически значимо выше, чем в группах с химиолучевой терапией – $45,8 \pm 10,5$ и $42,8 \pm 9,4$ лет соответственно во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Частота встречаемости соматической патологии в группах была практически идентичной (32,7, 28,1 и 37,5% случаев – соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p > 0,05$), однако у больных 1-й группы статистически значимо чаще диагностировалась коморбидная патология – сочетание 2-х и более хронических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни: 24,0% случаев по сравнению с 9,2 и 7,5% – соответственно во 2-й ($p = 0,0002$) и 3-й группах ($p = 0,014$).

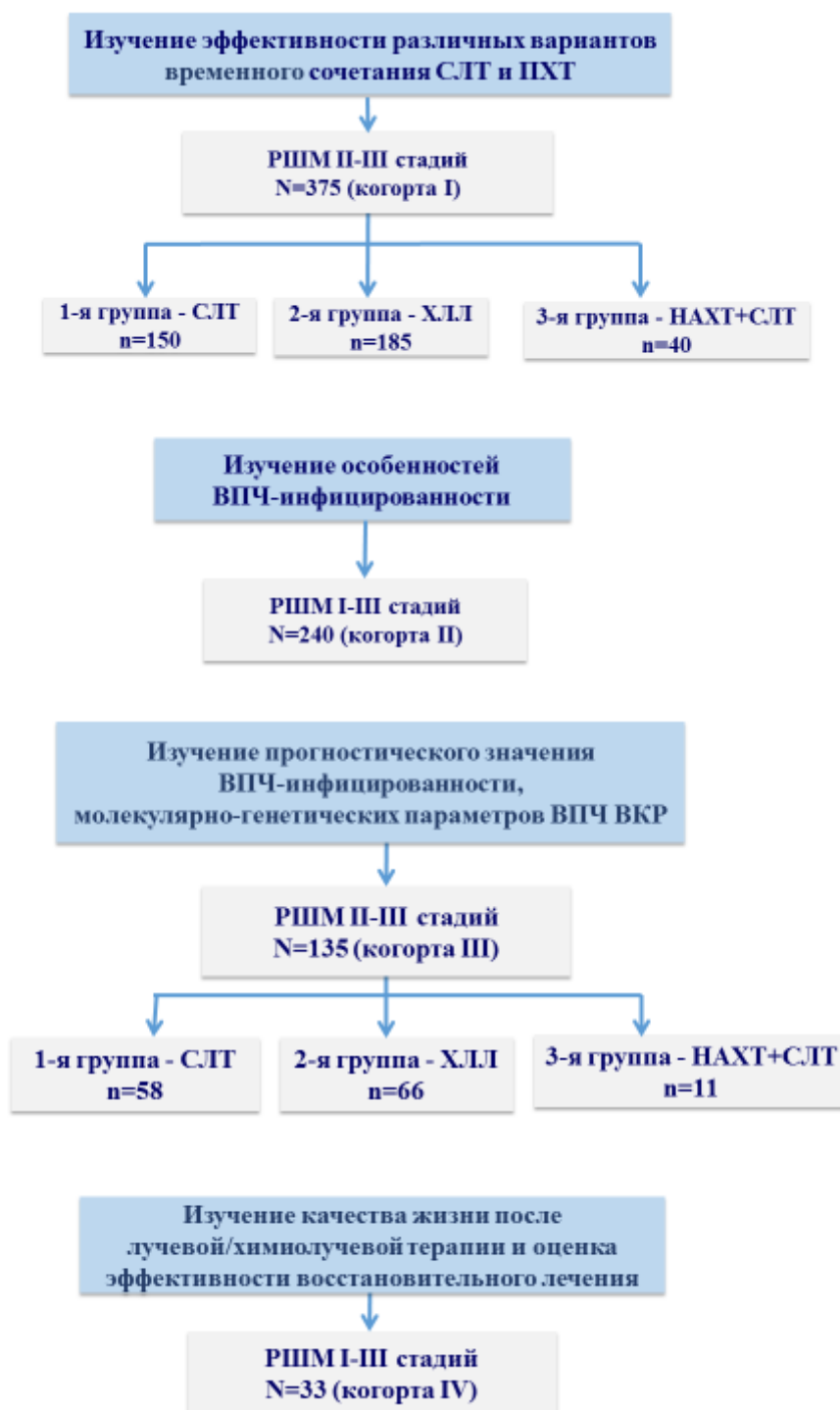


Рисунок 1 – Схема исследования в соответствии с реализуемыми задачами

По результатам клинко-инструментального обследования в 1-й группе наиболее часто встречалась II стадия заболевания (50,7%), а во 2-й и 3-й группах – III стадия (соответственно 64,8 и 80,0%) ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных РШМ в группах в соответствии с классификацией FIGO и TNM (когорта I)

Стадия заболевания		Клинические группы		
FIGO	TNM	1-я группа (СЛТ) <i>n</i> = 150	2-я группа (ХЛЛ) <i>n</i> = 185	3-я группа (НАХТ+СЛТ) <i>n</i> = 40
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
II	T2aN ₀ M ₀	24 (16,0)	7 (3,8)	–
	T2bN ₀ M ₀	52 (34,7)	58 (31,4)	8 (20,0)
	всего	76 (50,7)	65 (35,2)	8 (20,0)
III	T1b ₂ N ₁ M ₀	3 (2,0)	1 (0,5)	1 (2,5)
	T2aN ₁ M ₀	3 (2,0)	3 (1,6)	5 (12,5)
	T2bN ₁ M ₀	20 (13,3)	40 (21,6)	13 (32,5)
	T3bN ₀ M ₀	25 (16,7)	28 (15,2)	2 (5,0)
	T3bN ₁ M ₀	23 (15,3)	48 (25,9)	11 (27,5)
	всего	74 (49,3)	120 (64,8)	32 (80,0)

Статистически значимых различий по частоте встречаемости различных морфологических форм опухоли в группах выявлено не было; отмечено превалирование плоскоклеточного рака G1-G3 более чем в 92% случаев в каждой из групп ($p > 0,05$). Распределение различных форм роста опухоли в группах было практически идентичным ($p > 0,05$). Средний объём опухоль-изменённой шейки матки в клинических группах также не имел значимых различий: $58,2 \pm 54,4$; $59,8 \pm 44,7$ и $60,5 \pm 56,6$ см³ – соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах ($p > 0,05$), при этом опухоль в объёме менее 25 см³ значимо преобладала у больных 1-й группы (29% случаев против 11,9 и 13,9% – соответственно во 2-й и 3-й группах) ($p < 0,05$). Параметральная инфильтрация в виде одностороннего или двустороннего опухолевого поражения (T2b, T3b) превалировала во 2-й группе (94,1% случаев против 80,0 и 85,0% – соответственно в 1-й и 3-й группах, различия статистически значимы между 1-й и 2-й группами, $p = 0,0002$). Метастатическое поражение тазовых лимфоузлов (N1) чаще наблюдалось в 3-й группе (75,0% случаев против 32,7 и 49,8% – соответственно в 1-й и 2-й группах, $p < 0,01$). Необходимо отметить, что в исследуемых группах среди больных с III

стадией заболевания двусторонняя опухолевая инвазия параметриев до стенок таза в сочетании с билатеральным метастатическим поражением регионарных лимфоузлов встречалась с одинаковой частотой (17,6, 16,7 и 17,5% случаев – соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p > 0,05$).

Таким образом, во всех группах превалировал плоскоклеточный рак. Группы с химиолучевой терапией (2-я и 3-я группы) были идентичны по клиническим характеристикам больных (возрастной состав, стадия заболевания, объем, форма роста опухоли, вариант распространения опухолевого процесса). Группа больных с СЛТ (1-я группа) была старше по возрастному составу и соматически более отягощённой. Данная группа являлась прогностически более благоприятной: чаще диагностированы II стадия заболевания; объём опухоли менее 25 см³; отсутствие параметральной инфильтрации и метастатического поражения тазовых лимфоузлов. В то же время, группы были сопоставимы по удельному весу случаев с прогностически наиболее неблагоприятной формой заболевания.

Анализ особенностей ВПЧ-инфицированности – наличие ВПЧ ВКР, генотип вируса, вариант его присутствия (моно-/полиинфекция) – проведен у 240 больных РШМ I–III стадий (когорты II) со средним возрастом 47,2±12,0 лет. По распространённости заболевания превалировали местнораспространённые формы – II и III стадии заболевания (суммарно 77,5% случаев). По морфологической структуре опухоли у больных наиболее часто был верифицирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки (90% случаев). По форме роста преобладали эндофитная и смешанная (соответственно 24,6 и 56,6% случаев); по варианту распространения опухолевого процесса – параметральный в различных вариациях и метастатический (соответственно 93,5 и 66,7% случаев). У 199 ВПЧ-позитивных больных данной когорты дополнительно выполнено изучение вирусной нагрузки, у 176 – определено наличие интеграции и ее степень (распределение клинико-морфологических характеристик больных в данных выборках статистически значимо не различалось и было идентично основной когорте, частью которой они являлись, $p > 0,05$).

Изучение прогностического значения ВПЧ-инфицированности, молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР в отношении результатов лучевого/химиолучевого лечения проведено у 135 больных РШМ II-III стадий (коhortа III), из них 58 пациентов с СЛТ (1-я группа); 66 больных с ХЛЛ (2-я группа) и 11 больных с НАХТ+СЛТ (3-я группа). По морфологической структуре опухоли плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки преобладал во всех группах (87,7, 84,8 и 100% случаев соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p > 0,05$). В 3-й группе преобладали больные с III стадией заболевания (72,7% случаев против 50,0 и 56,1% – соответственно в 1-й и 2-й группах), однако различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). Сравнение исследуемых групп по наличию опухолей с эндофитным компонентом роста (эндофитная и смешанная формы роста) не показало статистически значимых различий (суммарно 86,3, 87,9 и 100% случаев соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p > 0,05$). По варианту распространения опухолевого процесса во всех группах также наблюдалось сходное распределение прогностически неблагоприятных параметральных и метастатических вариантов (соответственно 91,4 и 27,6%; 92,4 и 40,9%; 90,9 и 54,5% случаев – соответственно в 1-й, 2-й, 3-й группах, $p > 0,05$). Таким образом, по клинико-морфологическим характеристикам больных исследуемые клинические группы значимо не различались.

Изучение качества жизни после лучевой/химиолучевой терапии с оценкой эффективности разработанного метода восстановительного лечения проведена у 33 больных РШМ Ib2–III стадий (коhortа IV) без признаков прогрессирования заболевания на сроке 2–15 лет после радикальных курсов сочетанной лучевой (18,2% случаев) или химиолучевой (81,8% случаев) терапии. Средний возраст больных составил $52,0 \pm 9,0$ лет, практически треть из них была в возрасте до 45 лет – 27,3%. У всех пациенток наблюдаемой коhortы зарегистрирована естественная (33,3%) или искусственная (66,7%) постменопауза (средний возраст наступления менопаузы – $43,9 \pm 1,2$ лет, средняя продолжительность – $8,0 \pm 5,6$ лет). Ранняя менопауза (до 45 лет) наблюдалась у 54,5% больных, в 77,8% случаев из них – после проведенного специализированного лечения. Та-

ким образом, все пациентки исследуемой когорты находились в постменопаузе, в большинстве случаев индуцированной радикальными курсами лучевой/химиолучевой терапии в наиболее социально-активном периоде – репродуктивном возрасте.

Общая характеристика методов лечения

Методика сочетанной лучевой и химиолучевой терапии

Всем больным РШМ II-III стадий, включённым в исследование, проводилась сочетанная лучевая терапия в соответствии с действующими стандартами в эквивалентных режимах. Методика дистанционной лучевой терапии предполагала одновременное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования (параметрии, общие, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы) в традиционном режиме и проводилась на линейном ускорителе электронов с энергией пучка тормозного (фотонного) излучения 6 МэВ в виде статического облучения с двух встречных пахово-подвздошных и крестцово-ягодичных полей размерами 14–16×16–18 см или «box»-методом; последовательного облучения области регионарного лимфотока с 4-х встречных полей, расстояние между полями облучения от центра по верхней границе 1 см, по нижней – 3 см, размеры полей облучения 4–6×16–18 см. Подвижные варианты дистанционного облучения проводили у больных с ожирением II–III степени, при опухолях с отсутствием/минимальной параметральной инфильтрацией, при отсутствии метастатического поражения тазовых лимфатических узлов (48, 17 и 15% случаев соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах). Внутриполостная лучевая терапия проводилась на брахитерапевтическом аппарате источниками высокой активности ⁶⁰Со в разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр при ритме облучения 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр (EQD2 62,5Гр). СОД от курса СЛТ составляли: первичный очаг 75,0–82,0 Гр, зоны регионарного метастазирования 58,0–62,0 Гр, мочевого пузыря – 45,0–50,0 Гр, прямая кишка – 45,0–50,0 Гр. При сравнении в группах средних значений СОД на референтные точки статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$).

Методика одновременного химиолучевого лечения (ХЛЛ) предполагала проведение СЛТ на фоне ПХТ (цисплатин 20 мг/м² в 1–5 дни, 5-фторурацил 200 мг/м² в 1–5 дни), которую начинали одновременно с ДЛТ и проводили в виде двух-трех циклов с интервалом в 21 день.

При реализации методики последовательной химиолучевой терапии (НАХТ+СЛТ) проводилась предлучевая ПХТ (цисплатин 50 мг/м² 1 день, топотекан 0,75 мг/м² 1–3 дни, два-три цикла с интервалом в 21 день) с последующим (через 7–10 дней после начала 1-го цикла ПХТ) радикальным курсом СЛТ.

Методика выявления ВПЧ ВКР и определения его генотипа, количественных и качественных параметров

До начала лечения у больных получали соскобы эпителия цервикального канала (эндоцервикс) и наружной поверхности шейки матки (экзоцервикс). Анализ наличия ДНК ВПЧ 14 генотипов ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) и ее генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени на «RotorGene» («CorbettResearch», Австралия) с использованием тест-систем «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL» (ФБУН ЦНИИЭ); определялась вирусная нагрузка (ВН) каждого из обнаруженных типов ВПЧ ВКР: количество копий ДНК ВПЧ, приходящихся на 100 тыс. клеток человека. Полученные результаты интерпретировались в соответствии со следующими критериями:

- количество копий ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток менее 10³:

$\lg E7/10^5$ клеток < 3 – низкая вирусная нагрузка (ВН < 3);

- количество копий ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток равно или более 10³, но менее 10⁵:

$3 \leq \lg E7/10^5$ клеток < 5 – умеренная вирусная нагрузка ($3 \leq \text{ВН} < 5$);

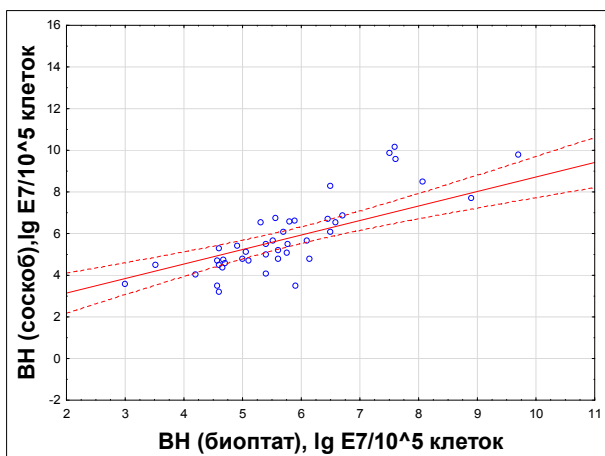
- количество копий ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток более или равно 10⁵:

$\lg E7/10^5$ клеток ≥ 5 – высокая вирусная нагрузка (ВН ≥ 5).

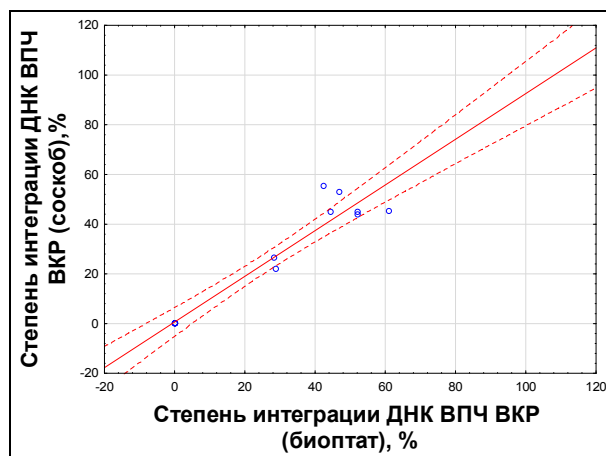
Анализ физического состояния вируса (интегрированная или эписомальная форма) выполнялся с использованием набора реагентов, содержащих праймеры и пробы, разработанные для специфической амплификации вирусных генов E2 и E7. Степень интеграции ДНК ВПЧ оценивали по соотношению количества ге-

номных эквивалентов E7/E2 вируса с учётом стандартного отклонения и коэффициента вариации данных в соответствии с разработанным нами алгоритмом на основании того, что ген E7 присутствует в обеих формах вируса, а ген E2 в процессе интеграции вирусной ДНК в клеточный геном разрушается и регистрируется только при эписомальной форме вируса.

У 47 больных раком шейки матки, инфицированных ВПЧ ВКР, одновременно были взяты соскобы эпителия и биоптаты шейки матки, в которых определяли вирусную нагрузку и степень интеграции вирусной ДНК в клеточный геном. При сравнении была зафиксирована высокая корреляция результатов, полученных при исследовании различных биологических образцов: для вирусной нагрузки коэффициент корреляции r по Спирмену составил 0,72 ($p < 0,0000001$), для степени интеграции ДНК вируса – 0,89 ($p < 0,000001$) (рисунок 2 а, б), что свидетельствует о пригодности того и другого материала для оценки как вирусной нагрузки, так и физического статуса ВПЧ ВКР.



а)



б)

Рисунок 2 – Корреляция вирусной нагрузки (ВН) ВПЧ ВКР (а) и степени интеграции ДНК ВПЧ (б) в соскобах эпителия и соответствующих биоптатах ШМ больных РШМ

Методика оценки и повышения качества жизни больных после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии

Оценка качества жизни проводилась по лицензированной русскоязычной версии международного опросника «Функциональная оценка лечения рака шейки матки – ФАСТ-Сх», специально разработанной для больных РШМ. Для

изучения аспектов половой жизни использовалась русскоязычная адаптированная короткая версия опросника «Сексуальная функция при пролапсе тазовых органов и недержании мочи – PISQ-12». Количественное определение кислотности влагалищной среды проводили по индикаторным полоскам «Кольпо-тест рН». Для оценки степени атрофических изменений влагалища определялись индекс вагинального здоровья (ИВЗ), индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) с расчетом уровня – $УСЭВ = 1,0 \times \% ПХ + 0,5 \times \% ПМ + 0,0 \times \% ПБ$.

С целью повышения качества жизни больных после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии проводилась коррекция генитоуринарных расстройств в виде вагинальной и перинеальной инъекции объёмобразующего наполнителя на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты с плотностью 10–25 мг/г.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программы STATISTICA версия 8,0 (Stat Soft, Inc., USA), SPSS Statistics версия 23 (Demo Version) с использованием методов описательной и непараметрической статистики (критерий Уилкоксона, тест Манна-Уитни, корреляции Спирмена и др.); при оценке выживаемости применялся метод Каплана-Мейера с построением таблиц дожития.

Результаты исследования

Оценка эффективности различных вариантов временного сочетания СЛТ и ПХТ при лечении больных РШМ II–III стадий (когорта I)

Изучение непосредственных результатов лечения у 385 больных РШМ II–III стадий показало, что общий клинический эффект (полная и частичная регрессия) был достигнут в 98,7% случаев (370 больных). Во всех группах зафиксировано статистически значимое динамическое изменение объёма первичной опухоли в процессе лечения в сторону уменьшения ($p < 0,001$) без значимых различий в степени регрессии опухоли в зависимости от метода лечения ($p > 0,05$). Изучение непосредственных результатов лечения в зависимости от клиничко-морфологических характеристик опухоли показало, что включение противоопухолевых препаратов (независимо от режима) в схему лучевого лечения РШМ значительно повышает частоту полных регрессий опухоли по сравне-

нию с СЛТ в самостоятельном варианте при следующих формах заболевания: III стадии (при последовательном химиолучевом лечении – на 50,7%, $p < 0,001$, при одновременной химиолучевой терапии – на 19,0%, $p = 0,004$); при объеме первичной опухоли $\geq 50 \text{ см}^3$ (соответственно на 52,1%, $p = 0,0004$ и 24,8%, $p = 0,01$); при параметральной опухолевой инфильтрации (соответственно на 36,0%, $p = 0,002$ и 12,5%, $p = 0,02$); при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (соответственно на 55,2%, $p = 0,0001$ и 25,5%, $p = 0,002$). Причем, при наличии экзофитного компонента опухоли, а также при прогностически наиболее неблагоприятных формах заболевания улучшение результатов лечения по сравнению с СЛТ зарегистрировано при последовательной химиолучевой терапии: на 57,1% ($p = 0,03$) и 32,8% ($p = 0,01$) – соответственно при экзофитной и смешанной формах опухоли, на 50,0% ($p = 0,03$) – при двусторонней опухолевой инвазии параметриев до стенок таза в сочетании с метастазами в тазовые лимфоузлы с обеих сторон. Однако проведение СЛТ в самостоятельном режиме позволяет достигнуть полной регрессии при II стадии заболевания (60,5%), при объеме опухоли менее 50 см^3 (51,4%), при эндофитных формах роста опухоли (52,3%) без значимых различий по сравнению с результатами химиолучевой терапии (независимо от режима ПХТ, $p > 0,05$), а при отсутствии опухолевого поражения параметриев ее результаты (63,3%) сопоставимы с таковыми при проведении последовательного химиолучевого лечения (83,3%, $p = 0,33$).

При изучении отдаленных результатов лечения больных в группах в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли было выявлено, что использование цитостатических препаратов независимо от временного режима способствует значимому улучшению показателей 5-летней безрецидивной выживаемости (БВ) по сравнению с СЛТ в самостоятельном варианте при следующих формах заболевания: при III стадии – до $66,0 \pm 9,2\%$ при последовательной химиолучевой терапии ($p = 0,040$), до $60,6 \pm 5,6\%$ – при одновременном химиолучевом лечении ($p = 0,018$) против $52,8 \pm 7,1\%$ – при СЛТ (рисунок 3);

при двустороннем опухолевом поражении параметриев – соответственно до $76,9 \pm 1,2\%$ ($p = 0,02$) и $63,4 \pm 6,1\%$ ($p = 0,01$) против $35,6 \pm 1,1\%$ (рисунок 4).

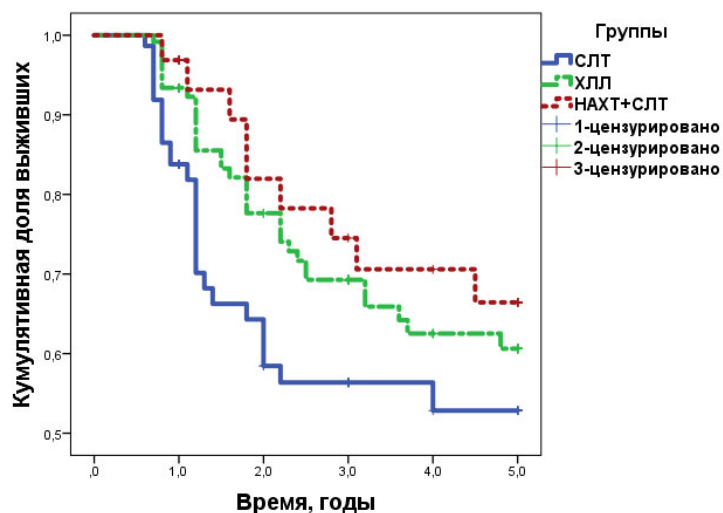


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость больных РШМ III стадии в группах

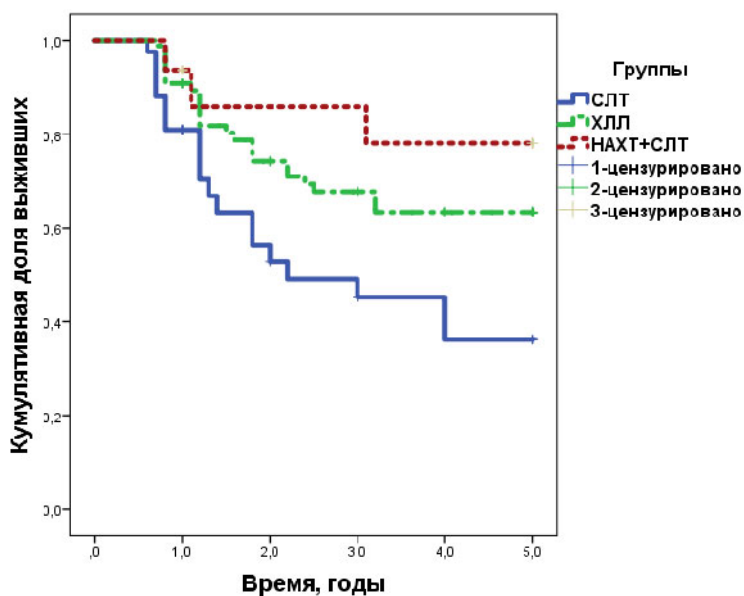


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость больных РШМ II–III стадий с 2-сторонней параметральной опухолевой инфильтрацией

Причем последовательное химиолучевое лечение по сравнению с СЛТ значительно повышало показатели выживаемости при объеме опухоли $\geq 50 \text{ см}^3$ (5-летняя БВ – соответственно до $92,9 \pm 6,9\%$ против $61,5 \pm 1,3\%$, $p = 0,04$); при метастатическом варианте (БВ – соответственно до $68,6 \pm 9,2\%$ против $57,1 \pm 8,1\%$,

$p = 0,03$). При неплоскоклеточных гистотипах опухоли (аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный или недифференцированный рак) улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с СЛТ наблюдалось при одновременном химиолучевом лечении, позволяющем повысить показатели БВ до $86,7 \pm 8,8\%$ против $36,4 \pm 1,5\%$ соответственно ($p = 0,007$).

Обращает на себя внимание, что показатели 5-летней БВ больных с самостоятельной СЛТ были сопоставимы с таковыми при химиолучевом лечении (независимо от режима ПХТ) при II стадии заболевания (рисунок 5); наличии эндофитного компонента роста опухоли (эндофитная и смешанная формы); объеме опухоли менее 50 см^3 , отсутствии/односторонней параметральной опухолевой экспансии ($p > 0,05$).

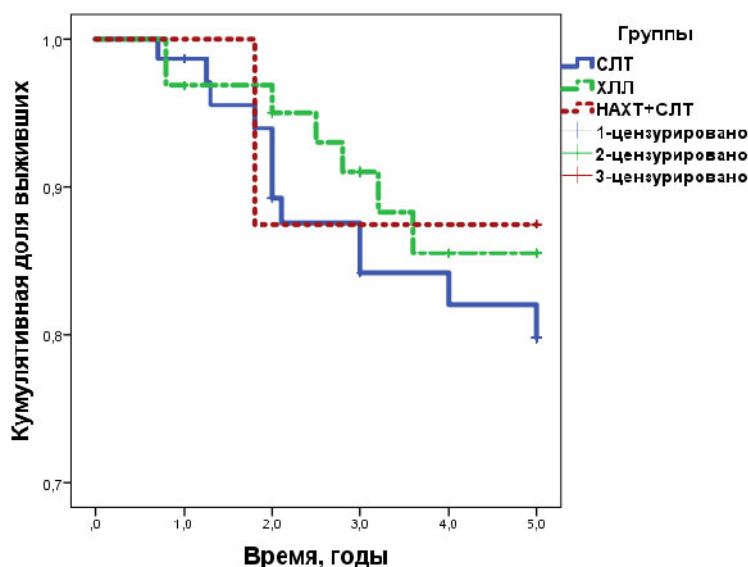


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость больных РШМ II стадии в группах с разными методами лечения

Изучение побочных реакций и осложнений показало, что проведение химиолучевого лечения сопровождается значимым снижением форменных элементов периферической крови, независимо от режима ПХТ: лейкоцитов – с $7,1 \pm 0,2$ до $3,8 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ – во 2-й группе ($p < 0,001$), с $7,2 \pm 0,4$ до $4,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ – в 3-й группе ($p < 0,001$). Комбинация «цисплатин+топотекан» по сравнению со схемой «цисплатин+5-ФУ» значимо снижает уровень гемоглобина: до $113,5 \pm 2,4$ г/л против $120,4 \pm 0,9$ г/л, соответственно ($p = 0,01$). При одновременной химиолучевой

терапии по сравнению с СЛТ в самостоятельном варианте отмечено значимое повышение частоты ранних эпителиитов (на 10,2%, $p = 0,037$) за счет лучевых реакций II-III степени (на 8,1%, $p = 0,012$) и поздних эпителиитов I-II степени (на 11,5%, $p = 0,01$); при последовательном химиолучевом лечении – ранних лучевых циститов (на 17,8%, $p = 0,012$).

Наличие широкой индивидуальной вариабельности непосредственных и отдаленных результатов лечения при одинаковых клинико-морфологических показателях опухолевого процесса диктуют необходимость поиска новых прогностических маркеров с целью персонализации многокомпонентных терапевтических программ, включая обоснование необходимости применения цитостатических препаратов, значительно ухудшающих переносимость лечения. В этой связи интересным представляется изучение особенностей ВПЧ-инфицированности больных РШМ с учётом клинико-морфологических параметров опухоли, а также прогностической значимости молекулярно-генетических параметров ВПЧ в отношении клинического исхода заболевания.

Особенности ВПЧ ВКР-инфицированности у больных РШМ (когорта II)

В группе исследования ВПЧ ВКР обнаружен у 215 (89,6%) из 240 больных РШМ I-III стадий и представлен 14 генотипами с превалированием 16 (62,6%), 18 (13%), 45 (6,1%) и 31 (4,1%) типов, встречающихся у 11,6% больных в виде полиинфекции. Филогенетическая группа А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) выявлена в 76,7% случаев, А7 (18, 39, 45, 59) – в 22,3%, А5 (51) и А6 (56, 66) – по 0,5%. При плоскоклеточном раке отмечено значимое превалирование генотипов группы А9 – в 80,0% случаев ($p = 0,0002$), среди которых доминировал ВПЧ 16 – в 74,3% ($p = 0,002$), при аденокарциноме преобладали генотипы группы А7 – в 66,7% случаев ($p = 0,0003$) с лидированием ВПЧ 18 – в 60,0% ($p < 0,0001$). Все случаи полиинфекции были ассоциированы с плоскоклеточным раком ($p < 0,0001$ при сравнении с железистым раком, $p = 0,038$ – с недифференцированным раком).

Средний возраст инфицированных больных составил $46,7 \pm 11,8$ лет, ВПЧ-отрицательных – $50,6 \pm 14,0$ лет ($p > 0,05$). Однако среди больных, у которых ВПЧ ВКР не был выявлен, возрастная категория старше 55 лет встречалась более чем

в 2 раза чаще по сравнению с ВПЧ-инфицированными – соответственно в 52 и 23,3% случаев ($p = 0,003$). При изучении инфицированности больных в зависимости от клинико-морфологических характеристик значимые ассоциативные связи ВПЧ – отрицательных случаев были выявлены лишь с III стадией заболевания (18,2% случаев по сравнению с 7,4% – при I стадии ($p = 0,05$) и 3,4% – при II стадии ($p = 0,001$)).

У ВПЧ-положительных больных наиболее часто (71,4%) наблюдалась высокая вирусная нагрузка ($VH \geq 5$) со средним уровнем $6,4 \pm 1,3$. Было отмечено статистически значимое повышение доли случаев с низкой вирусной нагрузкой с увеличением возраста, коэффициент прямой корреляции $r = 0,86$ при $p = 0,04$ по Спирмену; при этом в возрастной группе до 30 лет случаев низкой вирусной нагрузки обнаружено не было. Средний уровень вирусной нагрузки при III стадии составил $6,2 \pm 1,6$ и оказался значимо выше, чем при менее распространенных формах – I ($p = 0,006$) и II ($p = 0,02$) стадиях.

В исследуемой когорте у большинства больных выявлена интеграция ДНК вируса (интегрированная форма) – в 61,4% случаев, у остальных 38,6% больных зарегистрировано отсутствие интеграции (эписомальная форма). Необходимо отметить, что степень интеграции $< 50\%$ зафиксирована в 14,8% случаев; $\geq 50\%$ – в 46,6%. Причем полная (100%) интеграция ДНК ВПЧ с достаточно высокой значимостью была ассоциирована с экзофитной формой роста опухоли (46,7%) при сравнении с эндофитной (16,7%, $p = 0,006$) и смешанной (28,4%, $p = 0,045$).

Кроме того, продемонстрированы связи ряда молекулярно-генетических показателей ВПЧ-инфекции между собой. При ВПЧ 16 превалировала высокая VH (в 78,9% случаях), при этом средний ее уровень оказался выше по сравнению с ВПЧ 18 – $6,0 \pm 1,7$ против $5,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$) (рисунок 6). При ВПЧ18 значимо чаще встречались интегрированные формы вируса (82,1 против 55,7% при ВПЧ 16, $p = 0,01$) с превалированием высокоинтегрированных форм (64,3 против 40,7%, $p = 0,019$), высокий процент среди которых занимала полная интеграция ДНК ВПЧ (50,0 против 20,7%, $p = 0,003$) (рисунок 7).

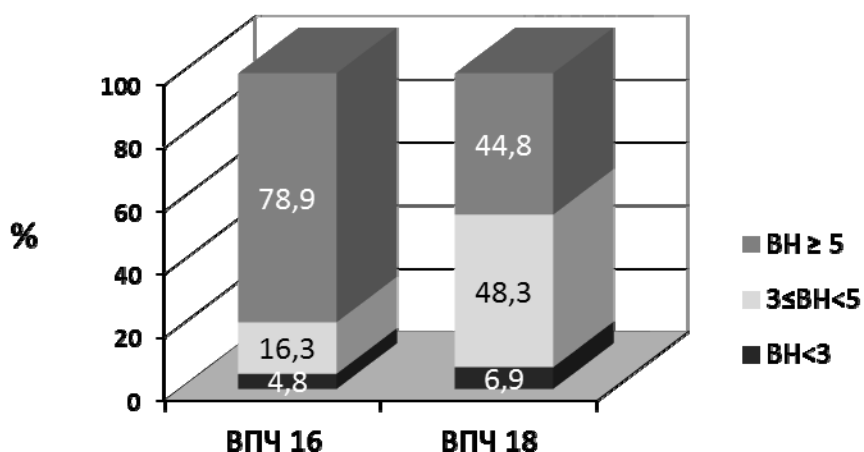


Рисунок 6 – Вирусная нагрузка (VN) у ВПЧ-положительных больных РШМ в зависимости от генотипа вируса

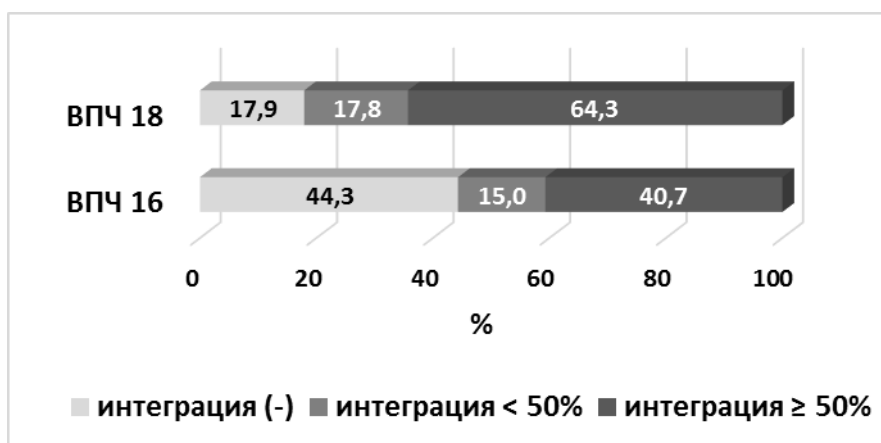


Рисунок 7 – Наличие интеграции ДНК ВПЧ и ее степень у ВПЧ-положительных больных РШМ в зависимости от генотипа вируса

Сравнительное исследование количества копий ДНК ВПЧ (вирусная нагрузка) и наличия интеграции/степени интеграции ДНК вируса у ВПЧ-положительных больных выявило обратную линейную корреляцию: коэффициент корреляции по Спирмену $r = -0,41$ при уровне значимости $p < 0,0001$ (рисунок 8).

Наличие взаимосвязи ряда молекулярно-генетических параметров ВПЧ-инфекции с прогностически важными показателями опухолевого процесса дополнительно обосновывает необходимость прямой оценки их прогностического значения в отношении ближайших и отдалённых результатов лечения больных РШМ.

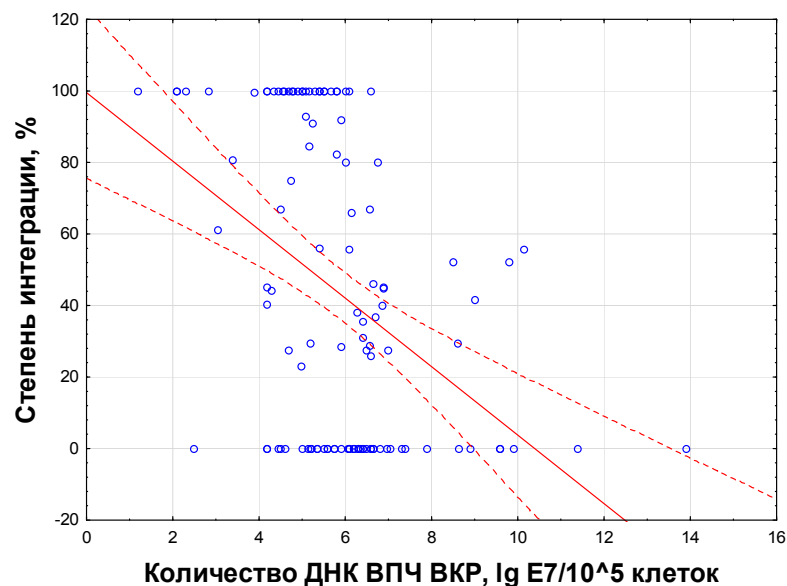


Рисунок 8 – Корреляционный анализ молекулярно-генетических параметров у ВПЧ-положительных больных РШМ: 0% – отсутствие интеграции (эписомальная форма вируса), 100% – полная интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина

Оценка значимости ВПЧ-инфицирования, молекулярно-генетических параметров ВПЧ ВКР для прогнозирования результатов лечения местнораспространенного РШМ (когорта III)

Изучение непосредственных и отдаленных результатов лучевого/химиолучевого лечения проведено у 135 больных РШМ II–III стадий с ВПЧ-отрицательными (20 случаев: II стадия – 25%, III стадия – 75%) и ВПЧ 16/18-положительными (115 случаев: II стадия – 50,4%, III стадия – 49,6%) формами заболевания (когорта III). Включение в группу исследования только тех больных, которые были инфицированы ВПЧ 16/18, было обусловлено тем, что именно при данных типах вируса совместно с вирусной нагрузкой определялось также наличие интеграции и её степень в соответствии с разработанным алгоритмом. Распределение ВПЧ-инфицированных больных со II и III стадиями заболевания по уровню ВН и наличию/отсутствию интеграции ДНК вируса не отличались ($p > 0,05$ по критерию Фишера), в связи с этим данные при разных стадиях были объединены.

Изучение непосредственных результатов лечения 115 ВПЧ-инфицированных больных в зависимости от уровня вирусной нагрузки и физи-

ческого статуса ВПЧ 16/18 (отсутствие/наличие интеграции ДНК вируса, степень интеграции) не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$). Показатели выживаемости на различных сроках наблюдения также не были значимо сопряжены с вирусной нагрузкой ($p > 0,05$). Однако анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от отсутствия/наличия интеграции (соответственно 49 и 66 случаев) методом Каплан-Мейера выявил статистически значимое снижение 5-летней выживаемости больных с интегрированной формой ВПЧ 16/18 (независимо от степени интеграции) по сравнению с эписомальной: ОВ – $61,5 \pm 6,9$ против $88,7 \pm 5,6\%$, соответственно ($p = 0,005$), БВ – $86,8 \pm 6,4$ против $53,5 \pm 7,1\%$, соответственно ($p = 0,004$). Обращает на себя внимание, что при II стадии заболевания 5-летняя БВ больных с эписомальной формой ВПЧ 16/18 составила 100%, с интегрированной формой – $72,0 \pm 8,5\%$ ($p = 0,018$); при III стадии заболевания – соответственно $75,9 \pm 11,0$ и $36,9 \pm 10,1\%$ ($p = 0,011$) (рисунок 9).

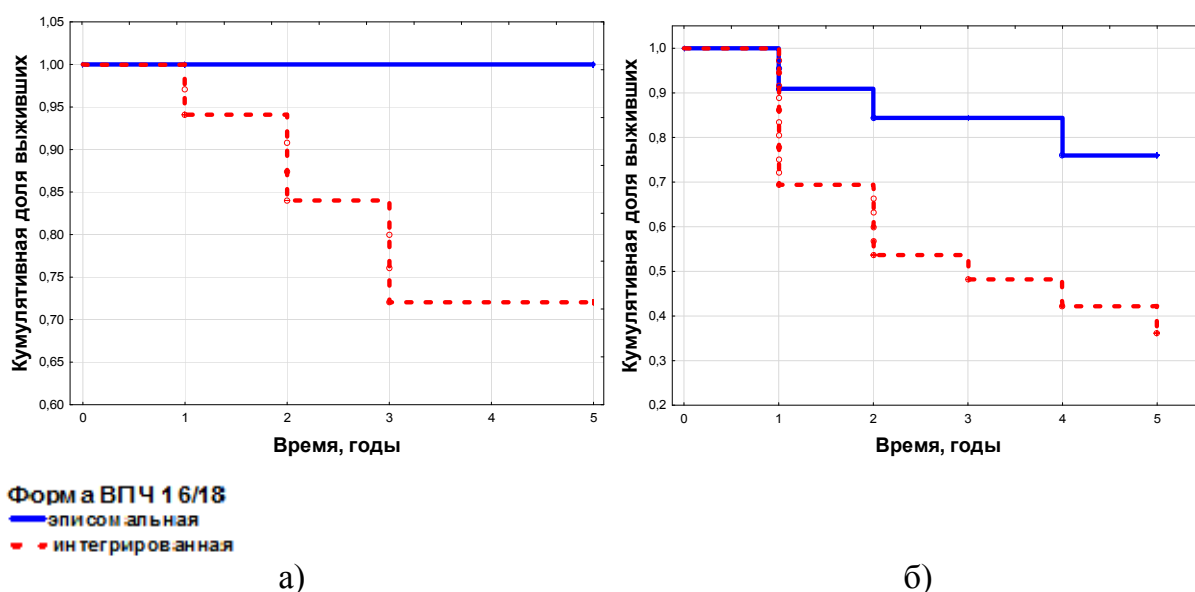


Рисунок 9 – Безрецидивная выживаемость больных РШМ II (а) и III (б) стадий в зависимости от формы ВПЧ 16/18

Относительный шанс (OR) неблагоприятного клинического исхода заболевания (прогрессирование) у ВПЧ 16/18-инфицированных больных с интегрированной формой вируса оказался в несколько раз выше, чем при эписомальной форме (различия статистически значимы на всех сроках наблюдения, $p < 0,05$),

достигая на сроке 5 лет 8,7 раз (95% ДИ 2,4 – 31,4, $p = 0,001$) в общей группе больных РШМ II–III стадий, при этом при III стадии – 7,1 раз (95% ДИ 1,3 – 38,8, $p = 0,034$). Расчёт OR для II стадии РШМ не является целесообразным, так как все находящиеся под наблюдением больные с эписомальной формой ВПЧ 16/18 живы на сроке 5 лет без прогрессирования заболевания.

Изучение результатов лечения у 20 ВПЧ-отрицательных больных РШМ показало низкие 5-летние результаты БВ (II стадия – $50,3 \pm 35,3\%$; III стадия – $48,5 \pm 13,1\%$), сходные с таковыми у ВПЧ 16/18-положительных больных с интегрированной формой вируса (соответственно $p = 0,58$ и $p = 0,96$). С учетом ранее выявленной обратной корреляции количества ДНК ВПЧ ВКР со степенью интеграции ДНК ($r = -0,41$ при уровне значимости $p < 0,0001$) можно предположить, что одной из причин невыявления ВПЧ может быть очень низкое количество его копий (ниже порога чувствительности определения) при высокой степени интеграции вируса.

Результаты нашего исследования явились основанием для объединения больных с интегрированной ДНК ВПЧ16/18 и ВПЧ-отрицательных в одну группу. В общей группе больных РШМ II–III стадий OR неблагоприятного исхода заболевания (прогрессирование) оказался в несколько раз выше при невыявлении ВПЧ ВКР или наличии интеграции ДНК ВПЧ 16/18 в клеточный геном, чем при отсутствии интеграции ДНК вируса, достигая на сроке 5 лет 9,5 раз (95% ДИ 2,7 – 33,3, $p = 0,0001$) независимо от стадии заболевания, при этом при III стадии – 6,7 раз (95% ДИ 1,4 – 32,6, $p = 0,0171$). Расчёт OR для II стадии РШМ не является целесообразным, так как все находящиеся под наблюдением больные с эписомальной формой ВПЧ 16/18 живы на сроке 5 лет без прогрессирования заболевания.

С помощью проведенного по критерию прогрессирование/летальность ROC-анализа установлен дискриминационный уровень, разделяющий больных на две группы: 1-ая объединяет ВПЧ-отрицательных и ВПЧ16/18-положительных больных с наличием интеграции ДНК вируса, 2-ая – ВПЧ16/18-положительных больных с отсутствием интеграции ДНК вируса. При II-III стадиях заболевания на

всех сроках наблюдения величина AUC оказалась $\geq 0,7$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой прогностической эффективности выбранного биомаркера – *невывявление вируса или наличие интеграции ДНК ВПЧ16/18 (независимо от степени интеграции)* в геном клетки-хозяина. Необходимо отметить, что на всех сроках наблюдения чувствительность биомаркера оказалась достаточно высокой ($\geq 90\%$) при относительно низкой специфичности ($\leq 48\%$), что не является для данного исследования лимитирующим фактором с учетом контингента больных.

Отдаленные результаты лечения подтвердили прогностическую эффективность разработанного биомаркера: ОВ и БВ оказались значимо выше в группе больных с отсутствием биомаркера, т.е. у ВПЧ16/18-положительных больных местнораспространенным РШМ с эписомальной формой вируса, по сравнению с прогностически неблагоприятной группой с наличием биомаркера, т.е. у ВПЧ-отрицательных (невывявление вируса) или ВПЧ16/18-положительных больных местнораспространенным РШМ с интегрированной формой вируса (таблица 2).

Таблица 2 – Пятилетние результаты лечения больных РШМ II–III стадий в зависимости прогностического биомаркера

Отдалённые результаты лечения	Группы больных РШМ	Стадия заболевания		
		II	III	II-III
Общая выживаемость (%)*	Отсутствие биомаркера (1)	100	72,2±12,1	91,7±4,6
	Наличие биомаркера (2)	71,1±9,0	47,2±8,1	57,5±6,1
Безрецидивная выживаемость (%)**	Отсутствие биомаркера (1)	100	75,9±11,0	88,7±5,6
	Наличие биомаркера (2)	70,8±8,3	39,1±8,5	52,3±6,3

* различия статистически значимы по критерию Log Rank: при II-III стадиях $p = 0,002$; II стадии – $p = 0,02$; III стадии – $p = 0,045$;

** различия статистически значимы по критерию Log Rank: при II-III стадиях $p = 0,0002$; II стадии – $p = 0,01$; III стадии – $p = 0,009$;

- (1) ВПЧ 16/18-положительные с отсутствием интеграции ДНК вируса (эписомальная форма);
- (2) ВПЧ-отрицательные (невывявление вируса) / ВПЧ 16/18-положительные с наличием интеграции ДНК вируса (интегрированная форма).

Многомерный анализ позволил выявить наиболее значимые факторы, влияющие на клинический исход местнораспространенного РШМ: «Статус ВПЧ (отсутствие (невыявление) ВПЧ ВКР, отсутствие/наличие интеграции ДНК ВПЧ16/18 в геном клетки-хозяина)» ($p = 1,2E-4$), «Стадия заболевания» ($p = 0,001$), «Возраст» ($p = 0,025$). Разработанная прогностическая модель обладает высокой значимостью ($p = 5,0E-8$; R^2 Нэйджелкерка = 0,336), а также чувствительностью ($Se = 0,74$) и специфичностью ($Sp = 0,75$) (приложение 1). Согласно результатам многофакторного анализа в пределах определенной степени распространенности опухолевого процесса (II или III стадии заболевания) и возрастной категории на неблагоприятный прогноз заболевания влияют не генотип ВПЧ, вирусная нагрузка или клинико-морфологические формы РШМ (форма роста, вариант распространения, гистотип опухоли), а отсутствие (невыявление) ВПЧ ВКР или наличие интеграции ВПЧ 16/18 типа у инфицированных больных.

Применение разработанной модели в клинической практике способствует раннему выявлению больных с высоким риском прогрессирования, что позволяет персонализировать лечение с обоснованием клинической и экономической целесообразности добавления противоопухолевых препаратов к радикальному курсу СЛТ. Следует отметить, что разработанная модель имеет объективное ограничение в части невозможности её использования примерно у 15% больных РШМ II–III стадий, у которых обнаруживаются ВПЧ ВКР других типов (не 16 и/или 18).

Повышение качества жизни больных РШМ после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии (когорта IV)

Изучение показателей качества жизни после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии показало, что у всех 33 больных РШМ Ib2–III стадий наблюдались проявления генитоуринарного синдрома менопаузы, причем у большинства из них в возрасте до 45 лет встречался весь спектр проявлений вульвовагинальной атрофии: сухость (77,8%), жжение (77,8%), диспареуния (66,7%); уровень стрессовой инконтиненции (44,4%) был сопоставим с частотой дизурических расстройств более старшей возрастной категории (≥ 55 лет –

46,2%, $p = 0,64$). У всех больных исследуемой группы была выявлена атрофия слизистой влагалища различной степени тяжести (среднее значение pH – $6,5 \pm 0,7$, ИВЗ – $6,9 \pm 2,8$, УСЭВ – $33,2 \pm 23,0\%$), влияющая на параметры качества жизни, в том числе семейное, эмоциональное и сексуальное благополучие (средний балл по опроснику PISQ-12 – $15,9 \pm 4,9$; FACT-Cx – $117,2 \pm 15,4$).

Повторное обследование через 4 недели после восстановительного лечения показало статистически значимое снижение уровня кислотности отделяемого влагалища у всех больных исследуемой когорты до среднего уровня pH $5,4 \pm 0,8$ ($p = 0,000017$), статистически значимое повышение показателя ИВЗ до среднего значения $16,5 \pm 2,5$ ($p = 0,000008$) (рисунок 10).

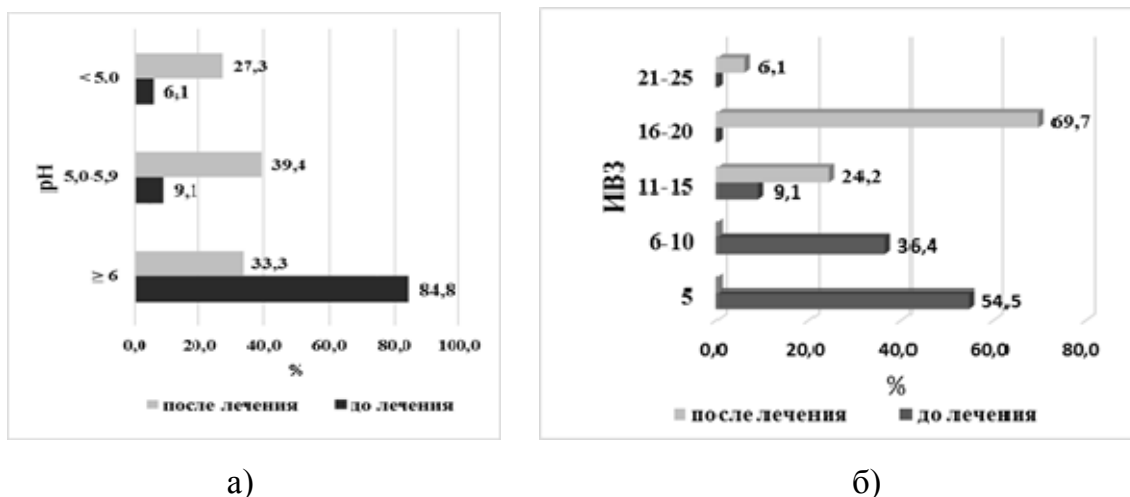


Рисунок 10 – Распределение показателей pH вагинального трансудата (а) и ИВЗ (б) у больных РШМ до и после коррекции генитоуринарных расстройств

При повторном анкетировании отмечено статистически значимое снижение показателей по опроснику PISQ-12 до среднего балла $11,9 \pm 4,9$ на сроке 4 недели, что свидетельствует о значительном повышении сексуальной функции больных после проведенного восстановительного лечения ($p < 0,000001$).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики одновременной и последовательной химиолучевой терапии местнораспространенного РШМ с применением системной ПХТ, позволившие, по сравнению с традиционной СЛТ, значимо улучшить отдаленные результаты лечения при III стадии заболевания (БВ – на 7,8–13,2% при различных режимах ПХТ), двустороннем параметральном варианте распростране-

ния опухолевого процесса (БВ независимо от стадии заболевания – на 27,8–41,3% при различных режимах ПХТ) ($p < 0,05$). Последовательное химиолучевое лечение (ПХТ – цисплатин+топотекан) целесообразно проводить при объеме опухоли $\geq 50 \text{ см}^3$ ($p = 0,04$), метастатическом варианте ($p = 0,03$), билатеральной параметральной опухолевой инфильтрации до стенок таза в сочетании с двусторонним метастатическим поражением лимфоузлов ($p = 0,01$), а одновременную химиолучевую терапию (ПХТ – цисплатин+5-фторурацил) – при железистых и недифференцированных формах опухоли ($p = 0,007$).

2. Сочетанная лучевая терапия в самостоятельном варианте позволяет получить сопоставимые с химиолучевым лечением показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных со II стадией РШМ, наличием эндофитного компонента роста опухоли (эндофитная и смешанная формы); объемом опухоли менее 50 см^3 , отсутствием/односторонней параметральной опухолевой экспансией ($p > 0,05$).

3. ВПЧ-отрицательный РШМ ассоциирован с возрастом старше 55 лет, III стадией заболевания; ВПЧ-инфицирование несколькими генотипами – с плоскоклеточным раком; вирусная нагрузка – с возрастом больных, со степенью интеграции ДНК ВПЧ в геном клетки хозяина в виде обратной корреляционной связи; высокий уровень вирусной нагрузки – с III стадией заболевания; полная интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном – с экзофитной формой роста опухоли; ВПЧ 16 – с плоскоклеточным раком, более высоким уровнем вирусной нагрузки и низким удельным весом высокоинтегрированных форм по сравнению с ВПЧ 18, который ассоциирован с аденокарциномой ($p < 0,05$).

4. Результаты лечения местнораспространенного РШМ независимо от стадии заболевания значительно хуже при отсутствии (невывявлении) ВПЧ ВКР или при наличии интеграции ДНК ВПЧ16/18 в геном клетки-хозяина: ОР неблагоприятного клинического исхода заболевания (прогрессирование/летальность) на сроке 5 лет выше в 9,5 раз (ДИ 2,7–33,3) в группе таких больных РШМ II–III стадий по сравнению с больными, у которых выявлена эписомальная форма ДНК ВПЧ16/18 типов ($p = 0,0001$), безрецидивная выживаемость составляла $52,3 \pm 6,3$ и $88,7 \pm 5,6\%$, соответственно ($p = 0,0002$).

5. Выявлены факторы, обладающие прогностической значимостью в отношении долговременных результатов лечения местнораспространенного РШМ – стадия заболевания, статус ВПЧ (отсутствие (невыявление) ВПЧ ВКР, отсутствие/наличие интеграции ДНК ВПЧ16/18 в геном клетки-хозяина) и возраст, что позволяет эффективно дифференцировать больных с прогностически благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания ($p = 5,0E-8$; R^2 Нэйджелкерка = 0,336 для модели в целом; чувствительность разработанного способа прогнозирования составляет 74%; специфичность – 75%) для последующей персонализации лечебных подходов, включая обоснованное назначение системной полихимиотерапии при радикальных курсах сочетанной лучевой терапии, а также выбор режима химиолучевой терапии.

6. Атрофия слизистой влагалища тяжелой степени является неизбежным патологическим состоянием после радикальных курсов лучевой/химиолучевой терапии больных РШМ и сопровождается клинической картиной атрофического вагинита (среднее значение pH – $6,5 \pm 0,7$, ИВЗ – $6,9 \pm 2,8$, УСЭВ – $33,2 \pm 23,0\%$), что влияет на качество жизни (средний балл по опроснику PISQ-12 – $15,9 \pm 4,9$; ФАСТ-Сх – $117,2 \pm 15,4$). Применение объемообразующих гелей на основе гиалуроновой кислоты по разработанной и апробированной методике дифференцированного (перинеальное и интравагинальное) введения позволяет значительно улучшить показатели вагинального здоровья (средний уровень pH – $5,4 \pm 0,8$, $p = 0,000017$; ИВЗ – $16,5 \pm 2,5$, $p = 0,000008$) по сравнению с исходным состоянием, улучшая тем самым качество половой функции (средний балл по опроснику PISQ-12 – $11,9 \pm 4,9$, $p < 0,000001$) и не влияя при этом на уровень созревания эпителия влагалища ($p = 0,101$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с установленным РШМ II–III стадий необходимо определить наличие/отсутствие ВПЧ ВКР, а при обнаружении генотипов 16/18 – интеграцию ДНК вируса в клеточный геном хозяина, что позволит до начала лечения оценить прогноз клинического исхода заболевания с последующей персонализацией многокомпонентных подходов к лечению.

2. Для молекулярно-генетического исследования параметров ВПЧ рекомендуется использовать соскоб эпителия шейки матки, так как информативность материала, полученного данным способом, не уступает информативности при выполнении более травматичной процедуры – биопсии шейки матки.

3. В клинической практике прогноз местнораспространенного РШМ может быть оценен с помощью разработанного алгоритма, основанного на оценке статуса ВПЧ (отсутствие (невыявление) ВПЧ ВКР, при выявлении ВПЧ 16/18 - отсутствие или наличие интеграции вирусной ДНК в клеточный геном), а также на учете стадии заболевания и возраста (приложение 1).

4. Сочетанная лучевая терапия является адекватным методом выбора при лечении ВПЧ 16/18-инфицированных больных РШМ II–III стадий с эписомальной формой вирусной ДНК, особенно старшей возрастной группы, у которых отсутствует двусторонняя параметральная опухолевая инфильтрация и/или метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

5. У больных РШМ II–III стадий с ВПЧ-отрицательными и ВПЧ 16/18-положительными формами с наличием интеграции вирусной ДНК сочетанную лучевую терапию необходимо комбинировать с полихимиотерапией на основе платиносодержащих препаратов, причем при объеме опухоли $\geq 50 \text{ см}^3$ и метастатическом варианте целесообразно проводить последовательное химиолучевое лечение, а при аденокарциноме – одновременную химиолучевую терапию. При проведении химиолучевого лечения больным РШМ III стадии моложе 30 лет с отсутствием (невыявлением) ВПЧ ВКР или интегрированной формой ВПЧ 16/18 типа целесообразно использовать дополнительные средства радиомодификации (иммунотерапия, таргетная терапия, гипертермия и др.).

6. Атрофический вагинит является неотъемлемым последствием радикальных курсов сочетанной лучевой и химиолучевой терапии, в связи с чем при диспансеризации больных РШМ активное выявление и оценка тяжести данной патологии должны быть рутинным компонентом комплексного обследования.

7. При абсолютных и относительных противопоказаниях к гормонотерапии лечение атрофического вагинита у больных РШМ после радикальных курсов сочетанной лучевой или химиолучевой терапии целесообразно проводить с использованием объемообразующих гелей на основе гиалуроновой кислоты.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крикунова, Л.И. Эффективность лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Егорова И.В. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – № 4. – С. 70-77.
2. Цыб, А.Ф. Оценка эффективности препарата «Мексидол» при химиолучевой терапии онкогинекологических больных / Цыб А.Ф., Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Нестеренко В.С., Яценко Е.М., Скугарев С.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Приложение № 1. – С. 204-207.
3. Крикунова, Л.И. Лучевая терапия в онкогинекологии / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Сыченкова Н.И., Шентерева Н.И. // Терапевтическая радиология. Руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: Медицинская книга, 2010. – С. 347-383.
4. Шавладзе, З.Н. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов рака шейки матки / Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Прошин А.А., Крикунова Л.С., **Мкртчян Л.С.** // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 2. – С. 49-55.
5. Киселева, В.И. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки / Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В., **Мкртчян Л.С.**, Безяева Г.П., Панарина Л.В., Скугарев С.А., Куевда Д.А., Трофимова О.В., Саенко А.С. // Радиация и риск. – 2011. – № 2 (Т. 20). – С. 58-61.
6. Киселёва, В.И. Значение физического статуса вируса папилломы человека 16 типа для прогнозирования эффективности лечения инвазивного рака шейки матки / Киселева В.И., Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Саенко А.С., Замулаева И.А. // Вопросы онкологии. – 2013. – № 6 (Т. 59). – С. 756-760.
7. Киселёва, В.И. Прогноз результатов лечения рака шейки матки с учетом показателей вируса папилломы человека / Киселева В.И., **Мкртчян Л.С.**, Крикунова Л.И., Замулаева И.А. // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С. 735-736.
8. Киселёва, В.И. Риск трансформации неопластических процессов шейки матки / Киселева В.И., Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Любина Л.В., Безяева

Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А. // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (Т. 60). – С. 348-351.

9. Kiseleva, V. Role of quantitative viral load and physical status of Human papillomavirus (HPV) type 16 for prognosis of effectiveness of cervical cancer treatment / V. Kiseleva, L. Krikunova, **L. Mkrtchyan**, L. Lubina, I. Zamulaeva, G. Bezyaeva, L. Panarina // International multidisciplinary conference EUROGIN 2015 HPV Infection and Related Cancers: book of abstracts. – Sevilla, Spain, 2015. – P. 235.

10. Способ оценки состояния гиперпролиферативных заболеваний шейки матки // Патент РФ № 2503960. 2014. Бюл. № 1. / Киселёва В.И., Замулаева И.А., Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.** и др.

11. Kiseleva, V. The role of prognostic biomarkers in cervical intraepithelial neoplasia / V. Kiseleva, **L. Mkrtchyan**, L. Krikunova // 11 Congress of the European Society of Gynecology: book of abstracts. – Prague, 2015. – P. 88.

12. **Мкртчян, Л.С.** Возможность использования предиктивных биомаркеров в формировании подходов к лечению онкопатологии шейки матки / Мкртчян Л.С., Киселева В.И., Замулаева И.А., Крикунова Л.И. // 4th International medical congress of Armenia: book of abstracts. – Yerevan, 2015. – P. 235-236.

13. Крикунова, Л.И. Патогенетические основы развития и трансформации неопластических процессов шейки матки / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Киселева В.И. // Сборник научных работ лауреатов областных премий и стипендий. Выпуск 11. – Калуга, 2015. – С. 93-102.

14. Крикунова, Л.И. Современные возможности прогнозирования рака матки / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Киселева В.И., Иванова Т.И., Замулаева И.А. // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 751-752.

15. Крикунова, Л.И. Папилломавирусная инфекция у женщин, подвергшихся радиоактивному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Крикунова Л.И., Киселева В.И., **Мкртчян Л.С.**, Безяева Г.П., Панарина Л.В., Любина Л.В., Замулаева И.А. // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2017. – № 1 (Т. 17). – С. 146-153.

16. Экспресс-оценка состояния качества жизни женщин климактерического периода (QL-express) // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2017614130. 2017. Бюл. № 4. / **Мкртчян Л.С.**, Леонова Л.В., Сардарян Н.А., Горбушин Н.Г., Крикунова Л.И.

17. Крикунова, Л.И. Брахитерапия в онкогинекологии / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Сыченкова Н.И. // Брахитерапия / Под общей ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. – Обнинск, 2017. – С. 186-235.

18. **Мкртчян, Л.С.** Возможность применения объемообразующих гелей при реабилитации онкогинекологических больных / Мкртчян Л.С., Леонова Л.В., Крикунова Л.С. // Современные аспекты реабилитации в медицине: материалы VIII Международной конференции. – Ереван, 2017. – С. 329

19. **Mkrtchian, L.S.** The use and efficacy of hyaluronic acid based bulking gels for treatment of atrophic vaginitis [Электронный ресурс] / Mkrtchian L.S., Krikunova L.I. // 12th Congress of the European Society of Gynecology. – Barcelona, 2017. – P. 66. URL: <http://www.esg2017.com/abstracts-2/>.

20. **Мкртчян, Л.С.** Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки / Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А., Киселева В.И., Минакова Ю.В., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Замулаева И.А., Крикунова Л.И. // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2018. – № 3 (Т. 27). – С. 55-64.

21. Способ лечения атрофического вагинита // Патент РФ № 2646453. 2018. Бюл. № 7. / Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Галкин В.Н. и др.

22. Способ прогнозирования клинического исхода местнораспространенных форм рака шейки матки // Патент РФ № 2674675. 2018. Бюл. № 35. / Каприн А.Д., Киселева В.И., **Мкртчян Л.С.** и др.

23. Замулаева, И.А. Количественные изменения популяции опухолевых стволовых клеток после радиационного воздействия в дозе 10 Гр как прогностический маркер ближайших результатов лечения плоскоклеточного рака шейки матки / Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Матчук О.Н., Крикунова Л.И., **Мкртчян Л.С.**, Кулиева Г.З., Каприн А.Д. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2019. – № 3. – С. 191-194.

24. Киселева, В.И. Наличие интеграции ДНК вируса папилломы человека 16-го типа и прогноз неблагоприятного исхода рака шейки матки III стадии / Киселева В.И., **Мкртчян Л.С.**, Иванов С.А., Любина Л.В., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Крикунова Л.И., Замулаева И.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019.- № 7 (Т. 168). – С. 100-105.

25. Матчук, О.Н. Фракционированное воздействие редкоизирующего излучения на популяцию стволовых клеток рака шейки матки в экспериментальных и клинических условиях / Матчук О.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., **Мкртчян Л.С.**, Крикунова Л.И., Сабуров В.О., Лычагин А.А., Кулиева Г.З., Якимова А.О., Хохлова А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2019. – № 5 (Т. 59). – С. 516-526.

26. **Мкртчян, Л.С.** Повышение качества жизни больных раком шейки матки после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии / Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. // Исследования и практика в медицине. – 2019. – № S. 1 (Т. 6). – С. 194.

27. Kiseleva, V.I. The Presence of Human Papillomavirus DNA Integration is Associated with Poor Clinical Results in Patients with Third-Stage Cervical Cancer / Kiseleva V.I., **Mkrтчyan L.S.**, Ivanov S.A., Lyubina L.V., Bezyaeva G.P., Panarina L.V., Krikunova L.I., Zamulaeva I.A. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine – 2019.– № 1 (Vol.168). – P. 87–91.

28. **Мкртчян, Л.С.** Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от факторов прогноза / Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А., Кулиева Г.З., Крикунова Л.И. // Вопросы онкологии. – 2019. – № 4 (Т. 65). – С. 584-589.

29. Прогноз местнораспространенного рака шейки матки (СхHPV–predictor) // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019617761. 2019. Бюл. № 6. / **Мкртчян Л.С.**, Крикунова Л.И., Замулаева И.А. и др.

30. **Мкртчян, Л.С.** Улучшение качества жизни больных раком шейки матки после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии / Мкртчян Л.С., Иванов С.А., Кулиева Г.З., Замулаева И.А., Крикунова Л.И. // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – № 1 (Т. 29). – С. 121–129.

Алгоритм прогноза клинического исхода РШМ II–III стадий

1. Определение индивидуальных коэффициентов больных РШМ в соответствии с диагностированными молекулярно-генетическими параметрами ВПЧ-инфицированности и клиническими характеристиками:

а) статус ВПЧ ВКР (X1):

эписомальная форма – 1,

отсутствие /невыявление ВПЧ – 2,

интегрированная форма ВПЧ 16/18 – 2;

б) стадия заболевания (X2):

II стадия – 2,

III стадия – 3;

в) возраст (X3):

до 30 лет – 1,

30–44 г. – 2,

45–55 лет – 3,

56–65 лет – 4,

старше 65 лет – 5.

Расчет прогноза по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Y}},$$

где $e = 2,72$ (константа)

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3;$$

$$b_0 = - 7,350 \text{ (константа);}$$

$$b_1 = 2,269;$$

$$b_2 = 1,546;$$

$$b_3 = - 0,497.$$

2. Оценка клинического прогноза:

$P > 0,33$ – клинический прогноз оценивается как неблагоприятный (прогрессирование/летальный исход);

$P < 0,33$ – клинический прогноз оценивается как благоприятный.

Список сокращений

РШМ – рак шейки матки

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПВИ – папилломавирусная инфекция

ПХТ – полихимиотерапия

ФЦП – федеральная целевая программа

НИР – научно-исследовательская работа

FIGO (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics) – Международная федерация гинекологов и акушеров

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

EQD2 (англ. Extrapolated Response Dose) – эквивалентная доза при фракциях в 2Гр

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ФАСТ-Сх (англ. Functional Assessment of Cancer Therapy – Cervix) – Функциональная оценка лечения рака шейки матки

PISQ-12 (англ. Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire) – Сексуальная функция при пролапсе тазовых органов и недержании мочи

ИВЗ – индекс вагинального здоровья

ИСЭВ – индекс созревания эпителия влагалища

ПБ – парабазальные клетки эпителия влагалища

ПМ – промежуточные клетки эпителия влагалища

ПХ – поверхностные клетки эпителия влагалища

УСЭВ – уровень созревания эпителия влагалища

ОВ – общая выживаемость

БВ – безрецидивная выживаемость

OR (англ. odds ratio) – относительный шанс

ДИ – доверительный интервал

ROC (англ. Receiver Operator Characteristic) – операционная характеристика приёмника

AUC (анг. Area Under Curve) – площадь под кривой

Se (англ. Sensitivity) – чувствительность

Sp (англ. Specificity) – специфичность