

Медицински Университет - Варна, Факултет по медицина
Катедра „Акушерство и гинекология”
Клиника „Гинекология” МБАЛ „Св. Анна” АД - Варна”

Доцент д-р Явор Димитров Корновски дм

**Хирургично лечение при инвазивен рак на
маточната шийка - място, значение,
съвременни аспекти**

Автореферат

*на дисертационен труд
за присъждане на научна степен
„Доктор на науките”*

Научна специалност „Акушерство и Гинекология” (03.01.45)

Официални рецензенти:

*Проф. д-р Григор Горчев дмн
Проф. д-р Стефан Иванов дмн
Доц. д-р Славчо Томов дм*

Варна - 2012 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на катедрен съвет на катедра „Акушерство и гинекология” при МУ-Варна.

Пациентките включени в проучването във връзка с дисертацията са оперирани и проследени от дисертанта.

Дисертационният труд е представен на 206 страници и е онагледен с 72 таблици, 28 фигури и 32 снимки (собствен клиничен материал).

Библиографията обхваща 199 източника, от които 9 на кирилица и 190 на латиница.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2012 год. от часа в зала.....

Материалите по защитата са предоставени на сайта на МУ-Варна.

Използвани съкращения

РМШ – рак на маточната шийка

ЛАРМШ – локално авансирал рак на маточната шийка

ЛТ – лъчетерапия

ХТ – химиотерапия

НХТ – неoadювантна химиотерапия

ХЛТ – химиолъчетерапия

РХ – радикална хистеректомия

ЛМ – лимфни метастази

ЛД - лимфна дисекция

ПАЛМ – парааортални лимфни метастази

TGT – телегаматерапия

LVSI – лимфоваскуларна инвазия

МШ – маточна шийка

ЛВ – лимфни възли

DFS – преживяемост свободна от заболяване

OR – цялостен отговор на тумора

OS – обща преживяемост

ИХТ – интраартериална химиотерапия

Gy – грей

КАТ – компютарно аксиална томография

ДСИ – дълбока стромална инвазия

І.Въведение

В световен мащаб РМШ е на второ място по честота на злокачествени заболявания при жените (след рака на млечната жлеза) и засяга приблизително 471 000 жени /годишно. Честотата на новооткритите случаи варира от 3/100 000 в Сирия до 94/100 000 в Хаити.

В България заболеваемостта бележи ръст на покачване от 15/100 000 през 1990 год. до 22/100 000 – 2002 год. и понастоящем 30/100 000. Това означава годишно около 1300 новооткрити случая. Като цяло РМШ е локализацията с най-висока честота от злокачествените заболявания на ЖПО. Честотата му е най - висока в развиващите се страни, поради липсата на ефективен скрининг и най - ниска в развитите страни. В САЩ например годишно (за 2007 год.) са открити 9100 случая на инвазивен карцином, а 3700 годишно са починалите. За сравнение в развиващите се страни, между които и България съставляват 87% от заболеваемостта от РМШ в световен мащаб, а смъртните случаи са 50% от новооткритите. Това означава и по-голям дял на случаите с по-лоша прогноза (авансирани стадии).

Инвазивният РМШ е според FIGO стадиращата система зависи от клиничния преглед. Тази стадираща система е въведена през 1979 год., а през 1995 год. тази система претърпява ревизия, която е валидна и до днес, като стадий ІВ се разделя на стадий ІВ1 (тумори до 4 см.) и стадий ІВ2 (тумори над 4см. или обемни, бъчвовидни, ендцервикални лезии). След въвеждане на FIGO стадиращата система РМШ се дели на две категории – ранен и авансирал РМШ.

Ранният РМШ включва широк спектър от заболявания, от клинично неустановим микроинвазивен карцином до тумори, които заемат цялата шийка (PVCU). Тази категория от тумори се нуждае от допълнително групиране, за да се определи оптималното лечение за всеки индивидуален случай. Най - важният проблем при ранния РМШ е лечението на болни в ІВ2 стадий. Тези обемни тумори би следвало да се лекуват и

разглеждат като авансирал РМШ, въпреки че според актуалната система спадат към категорията ранен РМШ.

Както при тази група, така и при голяма част от новооткритите карциноми на МШ се прилага хирургия, лъчетерапия, комбинация от двата метода (комбинирано лечение) или химиолъчетерапия.

Необходими са повече данни за резултатите, ролята и приложението на хирургичното лечение, поради следните причини:

1. Въпреки навлизането на ваксинопрофилактиката и леснодостъпния скрининг честотата на РМШ продължава да расте.
2. Апаратурата за ЛТ в България е недостатъчна в количествено и качествено отношение.
3. Малко са центровете, където има обучени кадри и екипи за извършване на хирургично лечение на РМШ.
4. Липсва единна доктрина, алгоритми и правила за лечение на РМШ стадий по стадий в страната.
5. Липсват достатъчно проучвания за резултатите от хирургичното лечение - 5 годишна обща и свободна от заболяване преживяемост.
6. Липсват достатъчно резултати за грешките, усложненията и предизвикателствата при извършване на хирургичното лечение на РМШ .

Този дисертационен труд би следвало да хвърли светлина и да се опита да даде отговори на следните дискутабилни въпроси:

1. До кой клиничен стадий е оправдано извършването на радикално хирургично лечение?
2. При пациентки в IB2 и IB3 стадий- преди или след ЛТ е удачно да се оперира?
3. При наличие на ЛМ оправдана ли е радикалната хистеректомия?
4. Каква роля играе лимфната дисекция – прогностична, стадираща или лечебна?
5. Кой са причините за неуспех на хирургичното лечение (място и време на поява на рецидиви и метастази)?

II. Цел и задачи

Цел

Да се определи **мястото, значението и съвременните аспекти на хирургично лечение** при инвазивен рак на маточната шийка.

1. Място на хирургичното лечение:
 - в кои стадии;
 - преди или след лъчетерапия (ЛТ) , самостоятелно или в комбинация с ЛТ.
2. Значение на хирургичното лечение:
 - преживяемост;
 - стадиране чрез установяване на лимфни метастази (ЛМ) и инвазия в параметриумите;
 - качество на живот (запазване на тазовата инервация и яйчникова функция ; минимална кръвозагуба съответно нисък риск от инфекция с вируси предавани чрез хемотрансфузия и бързо възстановяване).
3. Съвременни аспекти на хирургичното лечение:
 - невросъхраняваща хирургия;
 - екстраперитонеална лимфна дисекция;
 - бъдещи насоки на хирургичното лечение (латерално екстензивна параметректомия - LEP; роботизирана хирургия; органосъхраняваща хирургия- трахелектомия, запазване на яйчниковата функция; ултрарадикална хирургия- латерална ендопелвична резекция LEER, екцентративна хирургия).

Задачи на проучването

1. Да се установи преживяемостта на пациентките в IB1 стадий лекувани с хирургично лечение и следоперативна ЛТ (обща и свободна от рецидиви).

2. Да се установят интраоперативните, ранни и късни следоперативни усложнения от лечението на пациентките в IB1 стадий.

3. Да се установи общата и свободна от рецидиви преживяемост при пациентки в IB2 и IB3 стадии лекувани с първично хирургично лечение.

4. Да се установи общата и свободна от рецидиви преживяемост при пациентки в IB2 и IB3 стадии лекувани с първична ЛТ и последваща хирургия.

5. Да се установят интраоперативните, ранни и късни следоперативни усложнения от лечението при пациентки в IB2 и IB3 стадии оперирани първично или след ЛТ.

6. Да се установи времетраене, кръвозагуба, нужда от кръвопреливане, възстановяване на мехурна функция и чревен пасаж след оперативно лечение при пациентки в IB1, IB2 и IB3 стадии, оперирани първично или след ЛТ.

7. Да се анализира ефектът от невросъхраняващата хирургия при възстановяване на мехурна функция, кръвозагуба, времетраене на операцията и приложимостта на метода по отношение на радикалност, стадии, преди или след ЛТ.

8. Да се анализира ефектът от екстраперитонеалната лимфна дисекция върху процентът на следоперативните усложнения.

9. Да се определи ролята на лимфната дисекция (илиачна и парааортална) - прогностична, стадираща, лечебна и значението ѝ за определяне на терапевтичното поведение (дали е оправдано хирургичното лечение при жени с лимфни метастази и какво лечение трябва да получат тези пациентки?).

10. Да се установи значението на запазване на яйчниковата функция при хирургично лечение на РМШ.

III. Материал и методи

1. Материал

За периода XI.2002 г. – IX.2011 г. - 296 пациентки с инвазивен рак на маточната шийка (РМШ) са били оперирани. Операциите са извършени от дисертанта. Възрастта на пациентките е от 27 до 84г., средно 49г.

За две пациентки не се намериха данни, необходими за проучването.

Разпределението на останалите по стадии е както следва:

Разпределение на изследвани лица според стадия по FIGO е демонстрирано на таблица 1

Таблица 1. Брой оперирани по стадии

Стадий на FIGO	Брой лица
1B1	110
1B2	98
2B	86
Общо:	294

Разпределението на изследваните лица според хистологичния вид и грейдинга на тумора е показано на таблици 2 и 3.

Таблица 2. Брой оперирани по хистологичен вид

Хистологичен вид на тумора	Брой лица
1.Плоскоклетъчен РМШ	243
2.Аденокарцином МШ	28
3.Аденосквамозен	6
4.Светлоклетъчен	1
5.Спиноцелуларен	16
Общо:	294

Таблица 3. Брой оперирани по грейдинг на тумора

Грейдинг	Брой лица
G1-високодиференциран	18
G2-умеренодиференциран	218
G3-нискодиференциран	58
Общо:	294

Разпределението на пациентите според туморната характеристика и размера на тумора е илюстрирано чрез таблици 4 и 5

Таблица 4. Разпределение на изследвани лица според туморната характеристика

Туморна характеристика	Брой лица
ЕКЗОЦЕРВИКС	190
ЕНДОЦЕРВИКС	69
ЕКЗО-ЕНДОЦЕРВИКС	35
Общо:	294

Таблица 5. Брой оперирани според размера на тумора

Размер на тумора	Брой лица
до 4 см	190
над 4 см	104
Общо:	294

Според приложената терапия, освен хирургичното лечение, разпределението на пациентките е показано на таблица 6.

Таблица 6. Разпределение на пациентите според приложената терапия

№	Терапия	Брой лица	Структура %
1.	ХИРУРГИЯ + ЛТ	188	63,95
2.	ЛТ+ ХИРУРГИЯ +ЛТ	58	19,73
3.	НХТ+ ХИРУРГИЯ +ЛТ	7	2,38
4.	Само ХИРУРГИЯ	35	11,90
5.	ХИРУРГИЯ + ЛТ +ХТ	1	0,34
6.	ЛТ + ХИРУРГИЯ	2	0,68
7.	НХТ + ЛТ + ХИРУРГИЯ	3	1,02
	Общо:	294	100,00

Най-голям е относителният дял на лицата при които е приложена хирургия с лъчетерапия – 63,95%.

Разпределение на пациентите според извършената хирургична интервенция :

1. Радикална хистеректомия class III (РХ) с аднексите + тазова ЛД – 238 (81%).
2. РХ class III с аднексите + тазова + парааортална ЛД – 8 (2,7%).
3. РХ class III без аднекси + тазова + парааортална ЛД – 15 (5,1%).
4. LER (латерално разширена параметректомия) – 24 (8,2%).
5. Радикална трахелектомия + тазова ЛД – 1 (0,3%).
6. Лапароаднексектомия + тазова ЛД – 4 (1,2%).
7. Пробна лапаротомия + тазова ЛД – 3 (0,9%).
8. Лапароаднексектомия , колпопараметректомия + тазова ЛД – 1 (0,3%).

LER е извършена след м. май 2010г. като основна индикация са пациентки в IIВ стадий след ЛТ или без предварителна ЛТ.

При запазване на аднексите и тяхната транспозиция (поради очаквана ЛТ над малкия таз за латералния канал) се

извършва биопсия на парааорталните ЛВ (изключване на метастаза, което изисква облъчване на парааортално поле и обезмисля транспозицията и съхранението на яйчниците).

Индикация за парааортална ЛД са уголемени , палпируеми лимфни възли.

Радикална трахелектомия е извършена по повод Strumph – carcinoma.

Лапароаднексектомия с лимфна дисекция е извършена при пациентки след ЛТ, които интраоперативно се установява, че са иноперабилни по отношение на РХ.

Лапароаднексектомия, колпопараметректomia и лимфна дисекция е извършена при пациентка, при която след тотална хистеректомия по повод myoma uteri е установен инвазивен РМШ.

При 210 пациентки с РХ не е запазена автономната инервация, а при 77 – РХ е извършена със запазване на автономната инервация. Седем пациентки са били иноперабилни по отношение на радикална хистеректомия. Разпределението на пациентите според това е показано на таблица 7.

Таблица 7. Разпределение на пациентите според извършването на невросъхраняваща РХ (НСРХ)

Метод на хирургично лечение	Брой лица	Структура %
Със запазване на автономна инервация	77	26,19
Без запазване на автономна инервация	210	73,81
Общо:	287	100,00

При 14 пациентки лимфната дисекция е извършена екстраперитонеално, а при останалите 280 – интраперитонеално. Това е демонстрирано на таблица 8.

Таблица 8. Разпределение на пациентите според вида лимфна дисекция

Лимфна дисекция	Брой лица	Структура %
Интраперитонеална	280	94,90
Екстраперитонеална	14	4,76
Общо:	294	100,00

Периодът на проследяване на всички живи оперирани пациентки варира от 1 месец до 104 месеца – средно 55 месеца.

Пациетките от IB2 и ПВ стадий са разпределени в 4 групи, в зависимост от това дали хирургичното лечение е първично или след предоперативна ЛТ :

I група – 83 пациентки IB2 стадий с първична хирургия.

II група – 11 пациентки IB2 стадий с предоперативна ЛТ и хирургично лечение.

III група – 31 пациентки ПВ стадий с първична хирургия.

IV група – 50 пациентки ПВ стадий с предоперативна ЛТ и хирургично лечение.

Други две групи пациентки се обособяват, в зависимост от това дали е извършена невросъхраняваща РХ и дали хирургичното лечение е първично или след ЛТ.

V група – 56 необлъчени пациентки с невросъхраняваща хирургия.

VI група – 21 облъчени пациентки, на които е извършена невросъхраняваща хирургия.

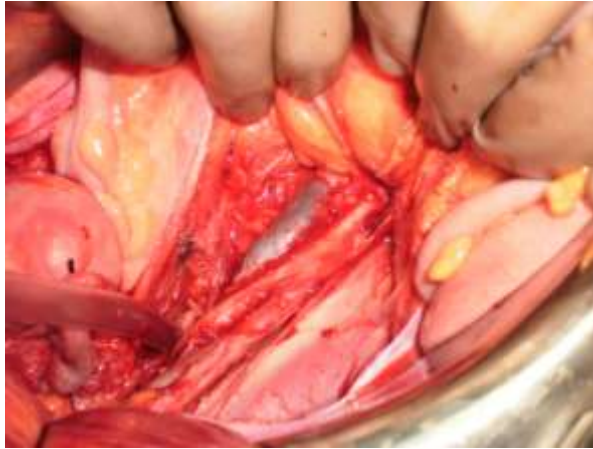
2. Методи

В дисертацията са използвани следните методи:

- 1. Хирургичен метод*
- 2. Хистологично изследване на оперативните препарати.*
- 3. Лъчетерапия.*
- 4. ХТ.*
- 5. Статистически методи.*
- 6. Проследяване.*
- 7. Стадиране.*
- 8. Обработка на данни.*

1. Хирургичният метод е представен от следните интервенции:

- А) лимфни дисекции:
- тазова (снимка 1)



Снимка 1

- парааортална (снимка 2)



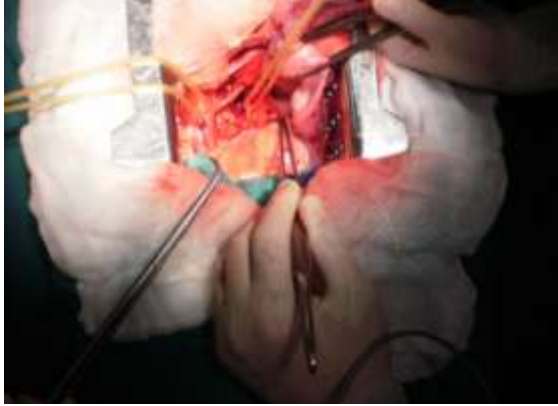
Снимка 2

Б) радикална хистеректомия (снимка 3)

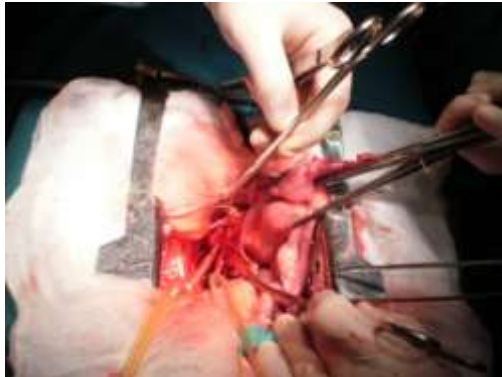


Снимка 3

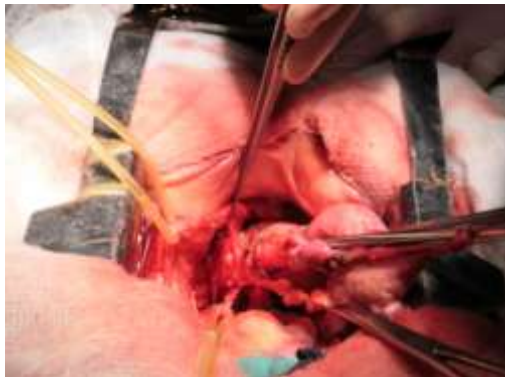
В) невросъхраняваща хирургия (снимки 4 - 13)



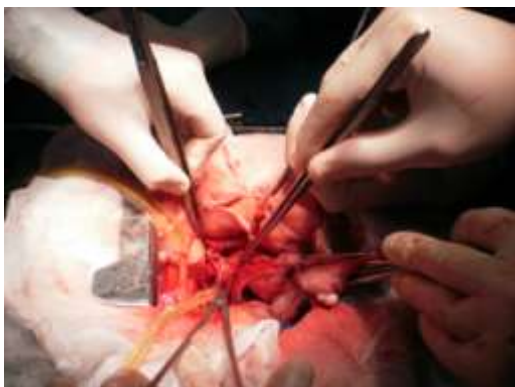
Снимка 4



Снимка 5



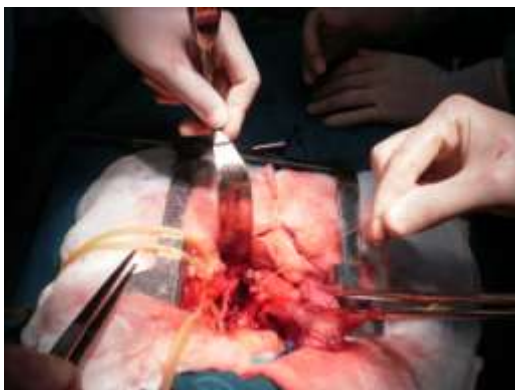
Снимка 6



Снимка 7



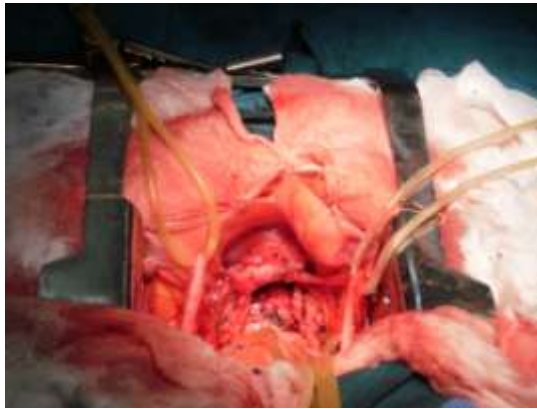
Снимка 8



Снимка 9



Снимка 10



Снимка 11

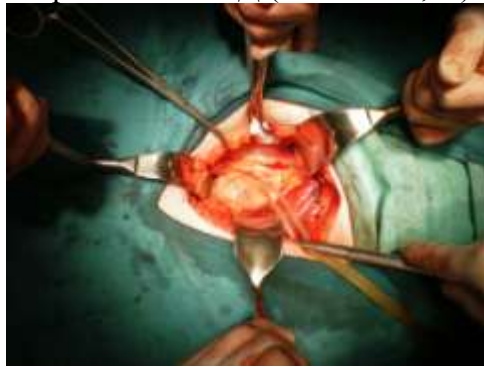


Снимка 12



Снимка 13

Г) екстраперитонеална ЛД (снимки 14,15)



Снимка 14



Снимка 15

Д) латерално разширена параметректомия (LEP)
(снимка 16)



Снимка 16

2. Хистологично изследване на следоперативните препарати.

Хистологичното изследване на оперативните препарати е извършвано от опитни хистолози в съответните звена, където е прилаган хирургичния метод на лечение. Отчитани са дълбочина на стромална туморна инвазия спрямо цервикална стена и цервикален канал, микроскопска туморна инфилтрация в параметрии, ЛМ – брой, ниво, микро- или макрометастази и LVSI (туморни емболи в лимфни съдове). Обработката на оперативните материали и техниката на хистологично изследване следва следния алгоритъм:

1. Фиксиране в 10% буфериран формалин.
2. Обработка на материала до парафиново блокче.
3. Рязане на срези с дебелина 3-4 микрона.
4. Депарафиниране за 10 мин. при обработка с 3 вида ксилол.
5. Рехидратация, чрез преминаване на материала от възходяща към нисходяща концентрация на спирт (95, 80, 70 градуса).
6. Препаратите се измиват на течаша вода.
7. Подсушават се и се оцветяват с хемалаун за 5-10 мин.
8. Поставят се във вода за 15-20 мин.
9. Оцветяват се с еозин за 1-2 мин.
10. Потопяне във вода.

11. Потопяне в спирт 95 градуса.
12. Съхнене.
13. Лакиране или включване под лента.

3. Лъчетерапия

Провеждана е перкутанна TGT в радиологичните отделения на МБАЛ Варна, МБАЛ “Царица Йоанна” и МБАЛ Шумен. Предоперативната ЛТ е в доза 30 Gy. Следоперативната ЛТ е в доза 50-52 Gy или допълване до тази доза при предоперативно провеждана ЛТ.

4. ХТ

НХТ е прилагана в следната цитостатична комбинация:

- Cisplatina – 50mg/m² i.v. в първи ден;
- Holoخان – 1g/m² i.v. в дни от 1 до 5;
- Vleomycin – 30mg i.v. в дни 1 и 8.

Интервалите между курсовете на ХТ са 3 седмици. Всички болни без ранна прогресия провеждат 2 до 3 курса ХТ. Локалното лечение (хирургия или ЛТ) започват от 3 до 6 седмици след последния курсХТ.

5. Статистически методи

За обработка на емпиричните данни от проведените изследвания в доктората са приложени последователно подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на конкретното изследване, от една страна, и вида и обема на данните от друга. Изпълнението на всички статистически методи в доктората е проведено с помощта на статистически софтуерен пакет SPSS 13.0. и MedCalc 11.6. В дисертацията последователно са използвани статистически методи за анализ на емпирични разпределения. От една страна чрез анализа на емпирични разпределения се цели оценка на характеристиките на разпределенията на изследваните лица по основни демографски показатели. Същият анализ е използван и за оценка на разпределенията на пациентите по всички показатели включени в картата на проучването.

В доктората са използвани и методите за **статистическа проверка на хипотези** – параметрични и непараметрични тестове.

За установяване на разлика в средната преживяемост на пациентите, средното ниво на кръвозагуба, времето за възстановяване на чревен пасаж и мехурна функция, както и по отношение на разликата във времетраенето на операцията и другите количествени променливи спрямо оперативната техника е приложен статистически тест за разлика между средни величини при независими извадки. За признаците, за които е установено нормално разпределение на съответната променлива, е приложен t-теста на Student, а за тези променливи /въпроси от картата на проучването/, за които съответната променлива не е нормално разпределена, е приложен непараметричен тест на Mann-Whitney. При всеки от проведените тестове е проверявана нулевата хипотеза, че няма статистически значима разлика в средното равнище на съответния показател между отделни групи пациенти срещу алтернативната хипотеза, че има такава статистически значима разлика. Групите са формирани въз основа на алтернативни методи на лечение и/или различни стадии на заболяване. Всички тестове са проведени при равнище на значимост $\alpha=0,05$. По аналогичен начин са проверявани хипотезите и при новосформираните групи по отношение на стадията на FIGO и вида на проведената терапия.

В хода на изследването допълнително е приложен и t-тест и за проверка на разлика между два относителни дяла. Статистическата проверка за нормалност на разпределенията на променливите е проведена с непараметричен тест на Colmogorov-Smirnov при 5% риск за грешка. Същата статистическа методология е приложена и за установяване на статистически значима разлика в средната продължителност на преживяемост между пациенти, към които е приложена различна по вид терапия.

Продължителността на преживяемост е измерена в брой преживени месеци след установяване на диагнозата, както и в брой месеци свободни от заболяване. По отношение на общата преживяемост и свободната от заболяване преживяемост е

използван и методът на Kaplan-Meier – във вида му еднофакторен и многофакторен. Общата преживяемост е оценявана по отношение на настъпило събитие “смърт”, а свободната от заболяване преживяемост – по отношение на настъпил рецидив в хода на следоперативния период .

В хода на изследването е приложен и Log-Rank тест за оценка на разликата в различните функции на преживяемост, оценени съобразно сформирани в хода на изследването групи. Всички процедури са приложени при равнище на значимост - $\alpha = 0,05$.

В зависимост от използваната информация и като допълнителни поддържащите тезата методи са използвани ANOVA метод за сравняване на разликата в количествените показатели като – кръвозагуба, времетраене на интервенцията, време за възстановяване на мехурна функция и чревен пасаж и други. С помощта на Logit-моделите е оценена и вероятността за настъпване на летален изход в зависимост от наличието на метастази и рецидиви.

6. Стадиране.

Отбелязването на стадия на пациентките е по системата на FIGO – клиничен стадий, който не се променя, независимо от хистопатологичните данни при проведена операция, както и от проведеното предоперативно лечение. Освен бимануална ректо-абдоминална палпация се извършва Ro-графия на бял дроб и КАТ на малък таз и корем, а понякога ЯМР и PGT/CT. Цистоскопия и ректоскопия – само по индикации.

7. Проследяване .

Периодът на проследяване е времето от регистрация на онкоболен до края на м. IX. 2011г. или до настъпване на exitus в резултат на онкологичното заболяване (в месеци).

Периодът свободен от заболяване е времето от регистрация на онкоболен до възникването на рецидив или метастаза (в месеци). Наличието на рецидив или метастаза се установява чрез рутинни прегледи на всеки 3 месеца първите 2 години и на 6 месеца между 2 и 5-та година, а след 5-тата година – веднъж годишно.

Прегледите включват гинекологичет статус, ехография на коремни органи, кръв, урина, SCC и при съмнение за рецидив или метастаза - PET/CT .

Данните се отразяват в досието на съответния болен.

8. Събиране и обработка на данни. Използвана е карта за проучване и таблица в EXCEL, съдържащи данни за всички пациентки, включени в проучването.

Самите данни са събирани от епикризи по време на болничния престой по повод хирургичното лечение, досиетата в МДОЗ и компютърната система на МДОЗ.

IV. Собствени резултати и обсъждане

IV.I. Онкологични резултати. Значение на екстраперитонеалната лимфна дисекция.

1. Общо за всички оперирани пациенти

а) Обща актуална преживяемост – 80,3%;

За изследвания период са починали 58 пациентки (19,7%). При 12 (близо 1/5) от тях не са регистрирани рецидив или метастаза. Причината за exitus е неонкологично заболяване или е в резултат на усложнение от проведеното лечение-бъбречна недостатъчност, илеус, кахексия.

б) Свободна от заболяване актуална преживяемост – 82% (таблица 9);

в) Честотата на рецидиви и метастази е дадена на таблица 9.

Таблица 9. Свободна от заболяване преживяемост и честота на рецидиви и метастази

локални рецидиви	17	(5,8%)
далечни метастази	32	(10,9%)
локални рецидиви и далечни мета	4	(1,3%)
зdravi	241	(82%)

2. Резултати по стадии.

В стадий IB1 – 11 са починалите пациентки от 110, в стадии IB2-26 от 98 и в стадии IB- 21 от 86.

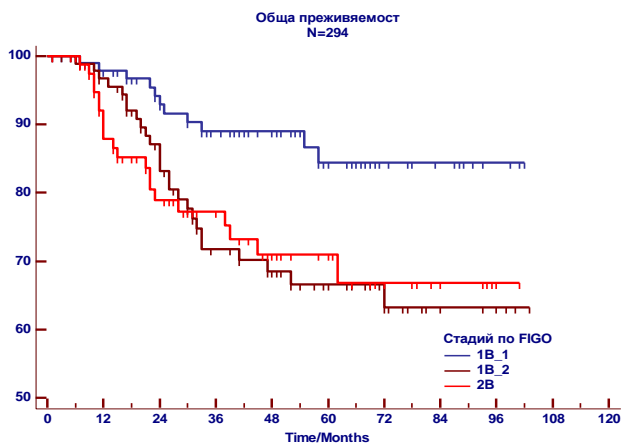
На таблица 10 са представени общата и свободна от заболяване преживяемости по стадии.

Таблица 10. Актуални преживяемости по стадии

Стадий	Обща актуална преживяемост	Свободна от заболяване актуална преживяемост
IB ₁	90 %	90,9 %
IB ₂	73,5 %	75,6 %
IB	75,6 %	77,9 %

Преживяемости по Kaplan-Meier (кумулативни преживяемости)

На фигура 1 са показани кривите на обща преживяемост по стадии. Вижда се ,че локално авансиралите стадии РМШ (IB2, IB) са със значително по-ниска преживяемост в сравнение с IB1 стадий.



Фиг. 1. Обща преживяемост за всички оперирани пациенти.

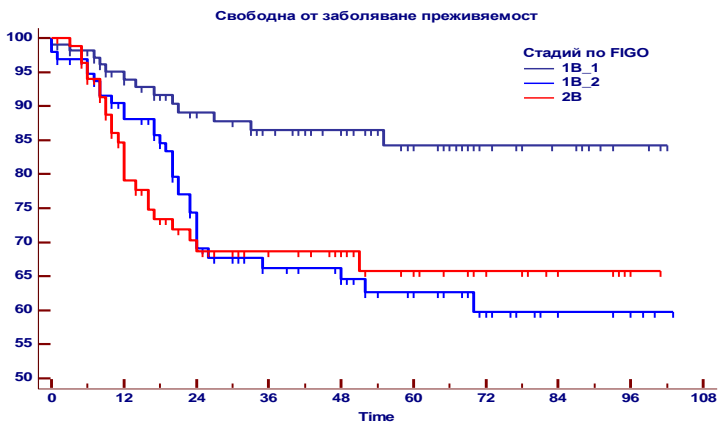
Свободна от заболяване преживяемост по стадии.

Разпределение на изследвани лица според стадиите на заболяването и наличието на рецидив или метастаза е показано на таблица 11.

Таблица 11. Актуална свободна от заболяване преживяемост по стадии

Стадий по FIGO	Брой случаи	Наличие на рецидив (метастаза)		DFS %
		ДА	НЕ	
1B_1	110	10	99	90,9
1B_2	98	24	73	75,6
2B	86	18	67	77,9
Общо:	294	52	241	82,13

Кумулативната DFS по стадии е илюстрирана чрез кривите на Kaplan-Maier (фигура 2).



Фиг 2. Кумулативна свободна от заболяване преживяемост по стадии

3. Онкологични резултати по групи- 1 и 2 гр.; 3 и 4 гр. (1B2 и 1B1 стадии, оперирани първично или след ЛТ)

В 1 група са починали 22 пациентки от 83 за изследвания период; в група 2- 3 от 11; в 3 група-6 от 31 и в 4 група-12 от 50 пациентки.

Честотата на рецидиви и метастази при 4-те групи е представена на следващата таблица.

Таблица 12. Честота на рецидиви и метастази по групи

Групи	Локален рецидив	Далечни мета	Локален рецидив + далечни мета
1 гр. n=83	5/83 (6%)	13/83 (15,7%)	3/83 (3,6%)
2 гр. n=11	0%	2/11 (18%)	-
3 гр. n=31	3/31 (9,7%)	4/31 (12,9%)	-
4 гр. n=50	3/50 (6%)	7/50 (14%)	

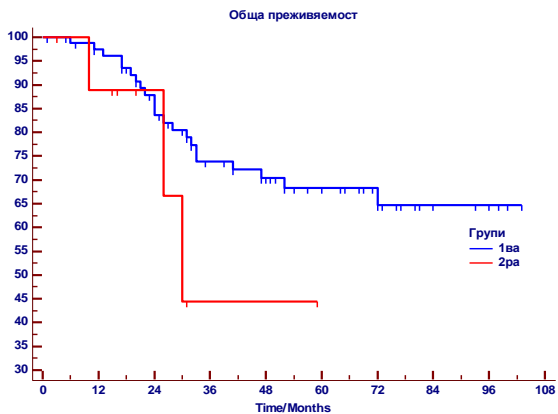
Актуалните обща и свободна от заболяване преживяемости за 4-те групи са илюстрирани на таблица 13.

Таблица 13. Актуална обща и свободна от заболяване преживяемост по групи

Показатели	n=83 1 гр.	n=11 2 гр.	n=31 3 гр.	n=50 4 гр.
Обща преживяемост	73,5%	72,8%	80,6%	76%
Преживяемост свободна от рецидиви	90,4%	100%	90,3%	94%
Преживяемост свободна от далечни мета	80,7%	82%	87,1%	86%
Преживяемост свободна от заболяване	74,7%	82%	77,5%	80%

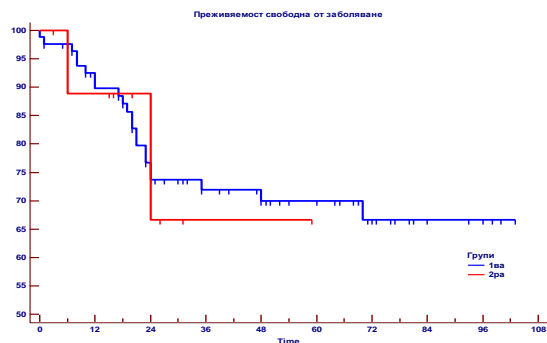
Обща и свободна от заболяване преживяемости по Kaplan-Meier (кумулятивни преживяемости) за 1 и 2 група (IB2 стадий) и 3 и 4 група (IIВ стадий).

3.1. Кривите на обща преживяемост на Kaplan-Meier по отношение на групи 1 и 2 са представени на фигура 3.



Фиг. 3. Кумулативна обща преживяемост при 1 и 2 група

3.2. Свободна от заболяване преживяемост – групи 1 и 2.



Фиг 4. Кумулативна преживяемост свободна от заболяване при 1 и 2 група

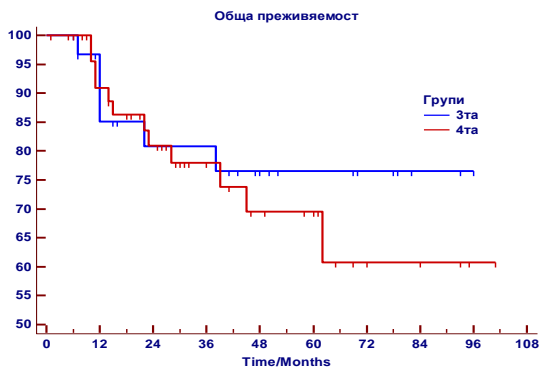
3.3 Обща преживяемост при 3-та и 4-та група

Броят на лицата които формират трета и четвърта група са съответно: 3-та - 31, 4-та – 50. За периода на наблюдението броят на починалите лица от 3-та група е 6, а в 4-та – 12. Общата преживяемост за двете групи е оценена на 80.65% , за трета група 76.00% за лицата от четвърта група.

Таблица 14. Актуална обща преживяемост при 3 и 4 група

Групи	Брой лица	от тях		OS %
		починали	живи	
3-та	31	6	25	80,65
4-та	50	12	38	76,00

Кумулативната обща преживяемост при 3-а и 4-а групи е представена на фигура 5.



Фиг 5. Кумулативна обща преживяемост при 3 и 4 група

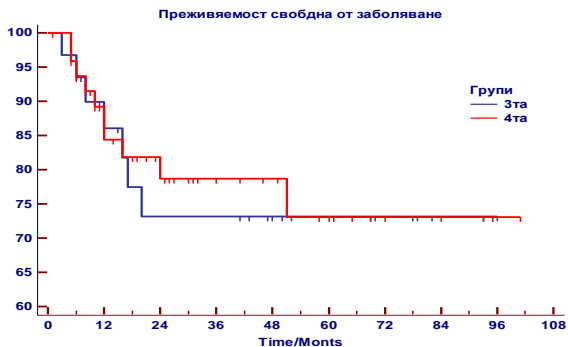
3.4. Преживяемост свободна от заболяване – групи 3 и 4.

На таблица 15 и фигура 6 са разгледани актуалната и кумулативна DFS при групи 3 и 4.

Таблица 15. Актуална свободна от заболяване преживяемост при 3 и 4 група

Групи	Брой случаи	Наличие на рецидив (метастаза)		DFS %
		ДА	НЕ	
3-та	31	7	24	77,42
4-та	50	10	40	80,00

Наличие на рецидив (метастаза) е регистриран при 7 от лицата от 3-та група, а 10 – при тези от 4-та. Общата преживяемост свободна от заболяване за отделните групи е съответно 77,42% - за лицата от трета група и 80% - за 4-та.



Фиг.6. Кумулативна преживяемост свободна от заболяване при 3 и 4 група.

4. Значение на екстраперитонеалната лимфна дисекция.

При 280 е извършена интраперитонеална ЛД, а при 14 – екстраперитонеална. Относителният дял на пациентите получили усложнения след лечение при първата група е 21,14% (59 от 279). В 6,45% от случаите (18 от 279) се наблюдават повече от едно усложнение. (таблица 16) При лицата към които е приложена екстраперитонеална ЛД не са регистрирани усложнения след лечение, с изключение на 2 случая с оток на големите лабии.

Таблица 16. Разпределение на пациентите според лимфната дисекция и вида на усложненията след лечение

Лимфна дисекция	Усложнения след лечение						
	Фистули	Инконтиненция	Хидронефроза	Илеус	Лимфедем	Лимфоцеле	Липсват усложнения
Интраперитонеална	10	5	28	14	16	4	220
Екстраперитонеална							14

Забележка: При някои от изследваните пациенти се наблюдават по повече от един вид усложнение след лечение.

5. Обсъждане

От изложените резултати се установява:

А) пациентките от стадий IB1 имат сигнификантно по-добра обща и свободна от заболяване преживяемост (90% и 90,9 %) в сравнение със стадии IB2 и IB3 (локално авансиралите стадии), където преживяемостите спадат до около 75% (без сигнификантна разлика между IB2 и IB3).

Б) При IB2 и IB3 стадии комбинираното радиохирургично лечение осигурява локален контрол на заболяването над 90% (съизмерим със стадий IB1), като липсва статистическа разлика както между 1 и 2 групи (IB2 стадий), така и между 3 и 4 групи (IB3 стадий) по отношение на обща и свободна от заболяване преживяемости т.е лъчетерапията, независимо дали е приложена преди или след хирургичното лечение, не променя онкологичните резултати.

В) Причина за понижените обща и свободна от заболяване преживяемости при стадии IB2 и IB3 е преживяемостта свободна от далечни метастази т.е възникването и високата честота на метастази извън малкия таз.

Г) Екстраперитонеалната лимфна дисекция не увеличава периоперативната морбидност и може да се прилага безопасно като стадираща процедура, особено при локално авансиралите стадии.

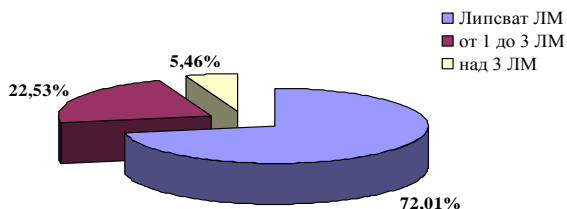
IV. II. ЛМ и ролята на лимфната дисекция.

1. Честота, разпределение и видове ЛМ за всички оперирани пациенти.

На таблица 17 и фигура 7 е представено разпределение-то на изследваните лица според наличието на лимфни метастази.

Таблица 17. Честота на ЛМ

Лимфни метастази	Брой лица
Липсват ЛМ	212
от 1 до 3 ЛМ	66
над 3 ЛМ	16
Общо:	294



Фиг. 7. Структура на изследваните пациенти според наличието на ЛМ

В 72,01% от изследваните случаи не са открити лимфни метастази, в 22,53% са открити между 1 и 3 ЛМ, а в 5,46% - повече от три.

Разпределение на ЛМ по **локализация**.

Разпределението на изследвани лица според локализацията на ЛМ е следното:

Таблица 18. Локализация на ЛМ

Локализация на ЛМ	Брой лица <i>n</i>	Структура %
1. Тазови	74	25,17
2. Парааортални	8	0,34
3. Липсват ЛМ	212	71,77
Общо:	294	100,00

Разпределение по **вид на лимфните метастази**.

Таблица 19. Разпределение на изследваните пациенти според вида на лимфните метастази

Вид на ЛМ	Брой лица <i>n</i>	Структура %
Микроскопски	37	12,59
Макроскопски	45	15,31
Липсват ЛМ	212	71,77
Общо:	294	99,66

2. Разпределение на честотата на ЛМ по стадии.

Разпределението на пациентите от изследването според наличието на лимфни метастази и стадияте на заболяването е следното.

Таблица 20. Наличие на ЛМ по стадии

Стадии	Случаи с лимфни метастази /брой/		
	Общо ЛМ	от 1 до 3 ЛМ	Над 3 ЛМ
Общо /n=294/	82	66	16
1B_1 /n=110/	23	20	3
1B_2 /n=98/	33	28	5
2B /n=86/	26	18	8
Стадии	Структура %		
	Общо ЛМ	от 1 до 3 ЛМ	Над 3 ЛМ
Общо	27.89	22.45	5.49
1B_1	20.90	18.18	2.73
1B_2	33.67	28.57	5.10
2B	30.24	20.93	9.30

3. Зависимост между различните характеристики на ЛМ и 4-те групи изследвани пациенти (1B2 и 1B3 стадии)

Таблица 21. Наличие на ЛМ при различните групи пациенти

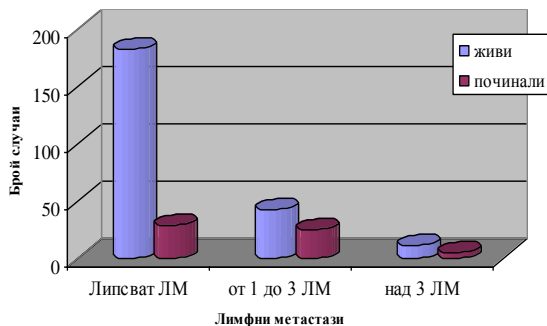
Групи	Общо ЛМ	1 – 3 ЛМ	над 3 ЛМ
1 гр. n=83	31 (37,3%)	26 (31,3%)	5 (6%)
2 гр. n=11	1 (9%)	1 (9%)	-
3 гр. n=31	12 (38,7%)	8 (25,8%)	4 (12,9%)
4 гр. n=50	11 (22%)	8 (16%)	3 (6%)

Таблица 22. Локализация и вид на ЛМ при различните групи пациенти

Групи	Газови	Пара-аортални	Микро-метастази	Макро-метастази
1 гр. n=83	27 (32,5%)	4 (4,8%)	14 (16,9%)	17 (20,4%)
2 гр. n=11	1 (9%)	-	-	1 (9%)
3 гр. n=31	12 (38,7%)	-	4 (12,9%)	8 (25,8%)
4 гр. n=50	8 (16%)	3 (6%)	5 (10%)	6 (12%)

4. ЛМ като прогностичен фактор

Разпределението на пациентите според преживяемост и наличие на ЛМ е представено и на **фиг 8**.



Фиг. 8. Обща преживяемост в зависимост от броя на ЛМ

Прогностичното значение на броя ЛМ е илюстрирано на таблица 23.

Таблица 23. Преживяемост и рецидиви в зависимост от броя на ЛМ

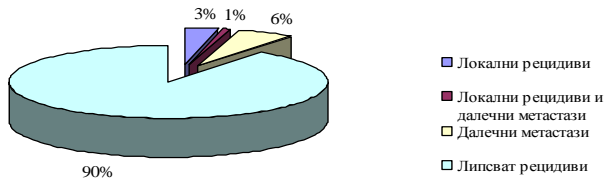
Наличие на ЛМ	Актуална OS	Актуална DFS	Локален рецидив %	Далечна мета %	Локален рецидив + далечна мета
без ЛМ	86,8 %	90,1%	3,3%	5,7%	0,9%
1 – 3 ЛМ	63,6%	61%	8.5%	28,8%	1,7%
над 3 ЛМ	68,8%	40%	<u>33,3%</u>	20%	6,7%

На таблица 24 и фигури 9, 10 и 11 е представено в обобщен вид прогностичното значение на ЛМ

Таблица 24. Преживяемост и рецидиви в зависимост от статуса на ЛМ

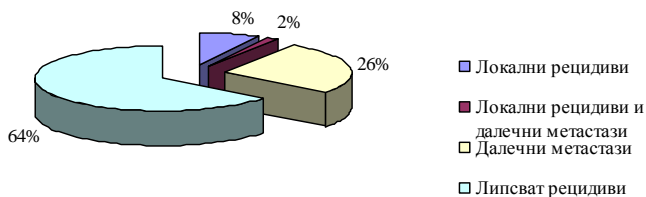
<i>Показатели</i>	<i>Актуална обща преживяемост</i>	<i>Актуална преживяемост свободна от заболяване</i>	<i>Локален рецидив</i>	<i>Далечни метастази</i>	<i>Локален рецидив + далечни метастази</i>
<i>без ЛМ</i>	86.8%	90.1%	3.3%	5.7%	0.9%
<i>от 1 до 3 ЛМ</i>	63.6%	61.0%	8.5%	28.8%	1.7%
<i>над 3 ЛМ</i>	68.8%	40.0%	33.3%	20.0%	6.7%
<i>микрометастази</i>	81.1%	81.0%	5.4%	13.5%	-
<i>макрOMETASTAZИ</i>	53.5%	44.4%	17.8%	33.3%	4.4%
<i>Общо пациенти с ЛМ</i>	64.6%	56.7%	13.6%	27.0%	2.7%

Разпределение на лица при които липсват лимфни метастази по видове рецидив



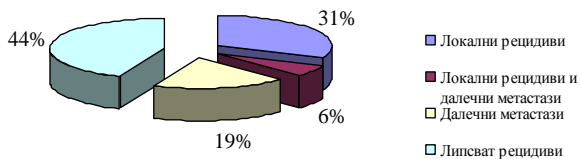
Фиг. 9. Рецидиви при пациенти без ЛМ

Разпределение на лица с локални метастази от 1 до 3 и вида на рецидива



Фиг. 10. Рецидиви при пациенти с 1-3 ЛМ

Разпределение на лица с наличие на ЛМ над 3 по видове рецидиви



Фиг. 11. Рецидиви при пациенти с над 3 ЛМ

5. Обсъждане

От изнесените резултати се установи следното:

А) при почти 1/3 от всички оперирани пациенти се намириха ЛМ.

Б) при IV1 стадий честотата на ЛМ е 20,9%, а при локално авансиралите стадии –IV2 и IVB съответно 33,7% и

30,2% т.е при тези стадии честотата на ЛМ нараства драстично с над 50% в сравнение с ранния инвазивен карцином.

В) при стадии IB2 (1 и 2 групи) и IB (3 и 4 групи) предоперативната лъчетерапия (ЛТ) редуцира ЛМ (честота, брой, вид).

Г) наличието на множествени ЛМ (над 3 ЛМ) увеличава сигнификантно честотата на локални рецидиви -33,3%.

Д) общата преживяемост при случаите без ЛМ е съизмерима с тази при случаите с микрометастатични ЛМ-съответно 86,6% и 81,1% (N.S). Следователно лимфната дисекция има лечебен ефект при липса на клинично изявиени макроскопски ЛМ.

Е) при наличие на макрометастатични ЛВ общата преживяемост спада драматично до 53,5 %. Причината за това е високата честота на далечни метастази при пациентите с макрометастатични ЛМ-33,3%, в сравнение с тези с микрометастатични ЛМ-13,5% и без ЛМ-5,7% ($p<0,05$).

IV. III. Усложнения от проведеното хирургично и комбинирано лечение

1. Видове усложнения, които са настъпили общо при всички оперирани пациенти.

а) интраоперативни усложнения.

На таблица 25 са показани разпределението на пациентите според настъпилите интраоперативни усложнения.

Таблица 25. Интраоперативни усложнения

Усложнения	Брой /структура
Лезия на уретер	3 (1%)
Лезия на пикочен мехур	2 (0,7%)
Лезия на голям съд (v.hypogastrica)	2 (0,7%)
Лезия на n. obturatorius	1 (0,3%)
Общо:	8-2,7%

б) ранни следоперативни усложнения –до 30-я ден.

На Таблица 26 са показани разпределението на пациентите според настъпилите ранни следоперативни усложнения.

Таблица 26. Следоперативни усложнения (до 30-я ден)

Усложнения	Брой /структура
Супурация/ дехисценция на опер. рана	4 (1,4%)
Тромбофлебит/дълбока венозна тромбоза	2 (0,7%)
Хидроуретер/ хидронефроза	5 (1,7%)
Илеус	4 (1,4%)
Фебрилитет/ уроинфекция	5 (1,7%)
Хипотония на мехура?	9 (3%)
Инконтиненция на урината	2 (0,7%)
Лимфоцеле	3 (1%)
Фистула	4(1,4%)
Общо:	38 (12,9%)

в) късни (след 30-я ден) следоперативни усложнения

На следващата таблица са представени късните следоперативни усложнения.

Таблица 27. Усложнения (късни) след 30-я ден или след комбинирано радиохирургично лечение

Фистула (везико/уретеро-вагинални)	10 (3,4%)
Инконтиненция (преливна / стрес)	5 (1,7%)
Хидронефроза II-III степен	28 (9,5%)
Илеус	13 (4,4%)
Лимфедем	16 (5,4%)
Лимфоцеле	3
Общо:	75 (25,5%)

2. Усложнения при оперирани пациенти в IB1 стадии

а) ранни следоперативни усложнения-до 30-я ден

Таблица 28. Ранни следоперативни усложнения при пациенти от IB1 стадий

Ранни усложнения	Брой /структура/
Супурация	1 (0,9%)
Хидронефроза	2 (1,8%)
Илеус	1 (0,9%)
Уроинфекция (фебрилитет>38 гр.С/	2 (1,8%)
Хипотония на мехура	1 (0,9%)
Лимфоцеле	1 (0,9%)
Фистула	2 (1,8%)
Общо:	10 (10,1%)

б) късните следоперативни усложнения при пациенти в IB1 стадий са представени на следващата таблица

Таблица 29. Късни следоперативни усложнения при пациенти от IB1 стадий

Стадий	общо	Лимфоцеле	лимфедем	илеус	фистула	Хидронефр	ИНКОНТИН
IB1 стадий-хирургия n=34	2/34 (5,9%)	2/34 (5,9%)	-	-	-	-	-
IB1 стадий хирургия и ЛТ n=76	25/76 (32,9%)	-	5/76 (6,6%)	6/76 (7,9%)	3/76 (3,9%)	10/76 (13,2%)	1/76 (1,3%)

3. Видове усложнения по групи (1 и 2 гр. - IB2 стадий; 3 и 4 гр. - IB стадий).

В обобщен вид усложненията при пациенти в IB2 и IB стадии са представени на таблица 30.

Таблица 30. Усложнения при пациенти от IB2 и IB стадии

Групи:	Следоперативни усложнения -я (до 30 ден)	Следоперативни усложнения -я (след 30 ден, след комбинирано лечение)
гр. 1	20,5%	28,9 %
гр. 2	18,2 %	0 %
гр. 3	6,5%	25,8%
гр. 4	14%	32%

4. Обсъждане

Интраоперативни усложнения.

Интраоперативната кръвозагуба докладвана в литературата при РХ с ЛД често е между 800 мл и 1,5л (Samlal 1997)

Интраоперативни наранявания се наблюдават на тазови съдове, уретери, пикочен мехур, ректум или obturatorius нерв. При възникване на тези усложнения, най-важното остава да бъдат разпознати и възстановени своевременно.

В докладваната в настоящето проучване серия от 294 оперирани пациентки, честотата на интраоперативни усложнения е 2,7% : лезия на уретер – 3 случая (1%), лезия на мехур – 2 (0,7%), лезия на голям съд – 2 (0,7%) и лезия на п. obturatorius – 1 (0,3%). Лезиите на уретер в два от случаите са настъпили при дисекция на везикоутеринния лигамент, а в един случай – при лигиране на овориалните съдове. Това са местата, където най-често може да настъпи увреждане на уретера. Лезиите на пикочния мехур възникват при променена анатомия след прекарани цезарови сечения, възпаления, ендометриоза или лъчетерапия.

При тези ситуации въпреки острата дисекция в областта на везикоутеринния септум са възможни лезии на пикочния мехур, които ако са малки е много важно да бъдат разпознати и възстановени. При лезия на п. obturatorius нервът се възстановява с няколко шева 5/0 Prolen. Следоперативно не са наблюдавани смущения в двигателната и сетивна функция при пациента с тази лезия.

Ранни следоперативни усложнения – до 30-я ден.

Установяваме честота на ранните следоперативни усложнения в IB1 стадий в 10,1%, а при стадий IB2 – IB – между 6,5% и 20,5% , средно 15%. При сравняване на групите 1 и 2 и 3 и 4 гр. (съответно при IB2 и IB стадий без предоперативна ЛТ и след ЛТ) се установява статистически значима разлика между 3 и 4 гр. – съответно – 6,5% и 14% ($p < 0,001$), т.е. пациентите от IB стадий, оперирани след предоперативна ЛТ, имат по-висока честота на ранни следоперативни усложнения.

В този период сме наблюдавали : фистула – 4 случая (1,4%), лимфоцеле – 3 (1%), хипотония на мехура – 9 (3%), хидроуретер (хидронефроза) – 5 (1,7%), тромбофлебит – 2 (0,7%), дехисценция на оперитивната рана – 4 (1,7%), илеус – 4 (1,4%), фебрилитет > 38 (уроинфекция) – 5 (1,7%) и инконтиненция на урина (стрес-инконтиненция) – 2 (0,7%). За сравнение Sambal и сътр. (1996 год.), [197], при сравнима серия от оперирани пациенти ($n=271$), докладват следните ранни следоперативни усложнения: фистули (уретеро-вагинални и везико-вагинални) – 7 случая (2,5%), фебрилитет – 10 (3,7%), лимфоцеле – 8 (3%), илеус – 9 (3,3%), хидроуретер (хидронефроза) – 1 (0,4%), венозна тромбоза – 6 (2,2%) . Други автори с богат опит в хирургичното лечение на инвазивен РМШ (Powell 1981 и Sivanesarat 1993) [188,189] публикуват подобни резултати за следоперативни усложнения.

В обобщен вид най-честите усложнения в ранния следоперативен период – до 30-я следоперативен ден са уроинфекциите, които са свързани с по-дълго катетеризиране и хипотония на мехура, както и други урологични усложнения като хидроуретер или хидронефроза, както и лимфоцелето. Венозният тромбоемболизъм е сведен до минимум благодарение

на профилактиката с нискомолекулярни хепарини и ранното раздвижване. Везиковагинални и уретеровагинални фистули, както в нашето проучване, така и на други автори са съответно по около 1%.

При представените в дисертационния труд случаи липсва следоперативен хемоперитонеум, който да изисква релапаротомия.

Хипотония на мехура, т.е. невъзможност за спонтанна микция или остатъчен обем урина след микция > 100 мл, се наблюдава често до 30-и ден, а понякога и по-късно (40-50 ден). Обикновено се приема за нормално възстановяването на мехурната функция до 30-и следоперативен ден. За усложнение се приема, ако спонтанна микция не възникне до 30-я ден. В представената серия от 294 оперирани при 1 пациентка в IB1 стадий е възникнало такова усложнение и при 8 пациентки от IB2 - IB3 стадий ($p < 0.001$), т.е. колкото по-висок е стадият и по-радикална трансекцията, толкова по-често се установява мехурна дисфункция.

Късни следоперативни усложнения

При разглеждане на късните усложнения след 30-и ден след хирургично лечение или хирургично лечение и проведена следоперативна ЛТ прави впечатление, че при пациентите от IB1 стадий тези, които не са облъчени следоперативно развиват усложнения в 5,9% от случаите, а при пациентите с адювантна ЛТ се наблюдава сигнификантно по-висока честота на усложнения.

При комбинирано радиохирургично лечение очевидно значимо се увеличава морбидността. В потвърждение на това наблюдение са честотата на усложнения при IB2 и IB3 стадий, формиращи групи 1, 2, 3 и 4. Честотата на късни следоперативни усложнения за 4-те групи е съответно: 28,9%, 0%, 25,9%, 32%. Липсата на усложнения в група 2 е по-скоро плод на случайност, а не на логична закономерност, т.к. броят на пациентите в тази група е твърде малък (група 2 – $n=11$).

Най-общо при 25,5% от всички оперирани пациенти (75 от 294) са наблюдавани късни следоперативни усложнения. Това се дължи на комбинацията хирургия + ЛТ, която се асоциира с висок морбидитет. Докато при IB1 стадий могат да

се прецизират случаите, в които не е необходимо да се прилага адювантна ЛТ, то при IB2 и IIB стадий на РМШ ЛТ е неизбежна, дори в някои случаи е показана в комбинация с ХТ и това неминуемо води до чести усложнения.

От късните усложнения най-честите са хидронефроза – 28 (9,5%) и лимфедем – 16 (5,4%), а останалите са : илеус – 13 (4,4%), фистула (везиковагинална, ректовагинална и уретеровагинална) – 10 (3,4%), инконтиненция (преливна или стрес-инконтиненция) – 5 (1,7%), лимфоцеле – 3 (1%).

Хидронефрозата се дължи на пострадиационни стриктури на уретерите и това усложнение не е функция на времето.

Лимфедемът като късно усложнение от тазовата лимфна дисекция е докладван от едни автори в 20,2%, от други в 7,4%, а от трети – в 1% от оперираните. (Ryan 2003, Powel 1981, Sivanesarathan 1993)

Единно е мнението, че добавянето на тазова ЛТ следоперативно увеличава риска от лимфедем на крака.

IV. IV. Значение на невросъхраняващата хирургия при радикална хистеректомия (РХ)

1. Приложимост на невросъхраняващата РХ (НСРХ) при различните стадии по FIGO.

На таблица 31 се вижда разпределението на НСРХ по стадии:

Таблица 31. Разпределение на невросъхраняваща (НС) и невросъхраняваща (ННС) хирургия по стадии:

<i>Стадии</i>	<i>ННС</i>	<i>НС</i>
<i>IB₁</i>	78 (37,1%)	32 (41,6%)
<i>IB₂</i>	79 (37,6%)	19 (24,7%)
<i>IIB</i>	53 (25,3%)	26 (33,8%)
<i>ОБЩО:</i>	210	77

2. Онкологична безопасност на НСРХ

На таблица 31 е показана честотата на локални рецидиви при извършване на невросъхраняваща (НС) и невросъхраняваща (ННС) хирургия.

Таблица 32. Онкологична безопасност при НСРХ

	ННС <i>n</i> = 210	НС <i>n</i> = 77
Локален рецидив	18 (8,6 %)	3 (3,9%)

3. Значение на предоперативната ЛТ при извършване на НС хирургия

На таблица 33 са сравнени гр. 5 (НСРХ без предоперативна ЛТ) и гр. 6 (НСРХ след предоперативна ЛТ) по отношение на интраоперативна кръвозагуба, време за възстановяване на мехурна функция и времетраене на РХ.

Таблица 33. Значение на предоперативната ЛТ за НСРХ

Параметри	гр. 5 n = 56	гр. 6 n = 21
Кръвозагуба (ml)	min – 100 max – 400 ср. - 250	min – 100 max – 3000 Ср. - 300 (N.S)
Възстановяване на мехурна функция (дни)	min – 8 max – 25 ср. - 14	min – 8 max – 38 ср. - 18 p<0,05
Времетраене на операцията (min) РХ	min – 50 max – 70 ср. - 60	min – 60 max – 90 ср. - 75 p<0,05

4. Значение на НС хирургия по отношение на интраоперативна кръвозагуба, време за възстановяване на мехурна функция и времетраене на РХ.

На следващата таблица е направено сравнение между НС и ННС хирургия по гореспоменатите показатели.

Таблица 34. Сравнение между НС и ННС хирургия по отношение на кръвозагуба, възстановяване на мехурна функция и времетраене на РХ

	ННС <i>n = 210</i>	НС <i>n = 77</i>
Кръвозагуба (ml)	min – 400 max – 1200 ср. - 600	min – 100 max – 3000 Ср. - 280 p<0,05
Възстановяване на мехурна функция (дни)	min – 15 max – 28 ср. - 24	min – 8 max – 38 ср. - 16 p<0,05
Времетраене на РХ (min)	min – 40 max – 80 ср. - 60	min – 50 max – 90 ср. - 75 p<0,05

5. Обсъждане

Значение на невросъхраняващата хирургия при РХ.

Невросъхраняващата РХ (НСРХ) по подобие на извършваната в Япония процедура (Sakamoto 1999, Yabuki 2000) е била възприета и от европейските хирурзи (Trimbos 2001, Possover 2000). Целта на тази техника е да се избегне сексуалната дисфункция, както и тази на пикочен мехур и ректум. Върху промонториума на сакрума е разположен горният хипогастрален плексус, откъдето два хипогастрални нерва, съдържащи симпатикови влакна, навлизат в малкия таз и се разполагат между уретерите и латералните стени на ректума. Тези нерви са отговорни за комплайанса на мехура във фазата на изпълване, пикочната континентност и контракциите на гладката мускулатура на тазовото дъно и влагалище при оргазъм. (Yalla 1984, Levin 1980)

Тези хипогастрални нерви се събират с тазовите спланхникови нерви, които съдържат парасимпатикови влакна (изхождат от S2 – S4 – foramina sacralia) и сформират долния хипогастрален плексус. Той е разположен дорзално в

кардиналния лигамент и най-вече от долната страна на везико-вагиналния лигамент. Неговото нарушаване често се свързва с дисекцията на уретера в т.нар. „тунел” на везико-вагиналния лигамент. Парасимпатиковите влакна са отговорни за влагалищната лубрикация и сексуалната възбуда, както и за контрактилитета на детрузура на пикочния мехур и ректалната функция при дефекация. Извършването на невросъхраняващи операции според Trimbo и сътр. (2001) включва три основни стъпки:

- хипогасталните нерви се идентифицират и проследяват по хода им латерално от сакроутеринните лигаменти и медиално от уретерите;

- долният хипогастрален плексус се латерализира и съхранява при дисекцията и трансекцията на кардиналния лигамент;

- най-дисталната част на долния хипогастрален плексус се запазва по време на дисекцията на везико-вагиналния лигамент.

Техниката на НСРХ има смисъл да се прилага при по-радикална хистеректомия, напр. class III. При по-консервативен тип РХ нервите се запазват без използването на специални прийоми. При рандомизирано, проспективно проучване Landoni и сътр.(2001) сравняват последиците от class II class III РХ при IB – IIA стадии РМШ. Авторите не установяват статистическа разлика нито в честотата на рецидиви (24% при class II срещу 26% при class III), нито при броя на починалите пациенти (18% при class II срещу 20% при class III) между двата вида хирургично лечение. За сметка на това урологичната морбидност е била редуцирана сигнификантно при пациентите с по-малко радикална интервенция (13% срещу 28%).

В настоящето проучване след овладяване на техническите аспекти от НСРХ тази процедура се приложи върху 77 пациента, т.е при 26,2% от всички оперирани болни. Процентното разпределение по стадии показва , че тази техника е приложима за всеки от стадияте IB1, IB2 и IB3. При по-авансиралите стадии НСРХ не означава намаляване на степента на радикалност и онкологичен компромис. За това говорят резултатите от честотата на локални рецидиви при групата с

неневросъхраняваща РХ - ННС $n=210$, където тази честота е 8,6% (18 от 210) и при групата с НС $n=77$, където честотата на рецидивите е 3,9% (3 от 77) / $p < 0.001$ /.

За уточняване значението на предоперативната ЛТ при извършване на НС хирургия и ефектът от последната е направено сравнение между група 5 $n = 56$ и група 6 $n = 21$ (гр. 5 – оперирани първично; гр. 6 – оперирани след ЛТ / 30 Gy /). Сравнението е на базата на следните параметри : интраоперативна кръвозагуба (мл), времетраене на РХ (мин) и възстановяване на мехурна функция (дни). Резултатите показаха, че предоперативната ЛТ не променя кръвозагубата при НСРХ (250 мл срещу 300 мл / NS /). Средното времетраене на НСРХ без предварителна ЛТ е 60 мин , а в групата с предоперативна ЛТ – 75 мин.Разликата е статистически значима. ($p<0.05$)

Възстановяването на мехурна функция след НСРХ е средно на 14-и ден при гр. 5 и на 18-и ден при гр. 6. Разликата е статистически значима ($p<0.05$).

При сравняване на групата с конвенционална РХ ($n = 210$) и тази с НСРХ ($n = 77$) по отношение на същите параметри се стигна до следните заключения :

- НСРХ протича с по-малка кръвозагуба (280 мл) спрямо ННСРХ (600 мл) / $p < 0.005$ /

- води до по-бързо възстановяване на мехурна функция – 16 дни срещу 24 дни / $p < 0.005$ /

- отнема средно 75 мин срещу 60 мин при ННСРХ. Разликата е статистически значима. ($p<0.05$)

Причината за почти безкръвните операции при НС хирургия е техниката на селективно коагулиране и лигиране на всеки съд, независимо от неговия калибър както в сакроутеринния лигамент, така и при кардиналния лигамент (параметриум и параколпиум) и везикоутеринния лигамент.

За в бъдеще биха се оценили високо проучвания насочени към други ефекти от НС хирургия – качество на сексуалния живот (възбуда, оргазъм, лубрикация) и влияние на НСРХ върху дефекацията.

IV. V. Значение на запазването на овариалната функция

Пациентите , на които е извършено хирургично лечение Class 3 без аднекси+тазова ЛВД+парааортална биопсия са 16 или 5.4% от общо изследваните. От тях 15 са живи без данни за заболяване (93,8%) и 1 пациентка е починала (6,2%). Липсват данни за рецидив или метастаза при починалата пациентка. Всички оперирани със запазване на яйчниковата функция са били с плоскоклетъчен РМШ. Следващата таблица илюстрира тези съотношения.

Таблица 35. Преживяемост при пациенти със запазена яйчникова функция.

Запазени яйчници	Живи	Починали
n = 16	15/16 (93,8%)	1/16 (6,2%)

На таблица 36 са представени честотата на ЛМ, локални рецидиви и далечни метастази при пациентите със запазени и транспозирани яйчници. Вижда се, че при починалата пациентка въпреки наличието на над 3 ЛМ не се установява локален рецидив или далечна метастаза.

Таблица 36. Честота на ЛМ, локални рецидиви и далечни метастази при пациенти със запазена овариална функция.

Хирургично лечение Class 3 без аднекси+тазова ЛВД+парааортална биопсия	Без Рецидиви и далечни мета	Без лимфни метастази	ЛМ Общо	С лимфни метастази от 1 до 3	С лимфни метастази над 3
N= 16	16	13	3	2	1
Живи n=15 (93,8%)	15	13	2	2	

Обсъждане .

Значение на запазването на овариалната функция.

Туморното засягане на яйчниците при РМШ е изключително рядко. Обяснява се с наличието на лимфни връзки между матката и аднексите. (Shingleton 1995). При проучване върху пациенти в ІВ стадий РМШ, GOG докладва метастази в яйчниците при 4 от 770 пациенти (0,5%) с плоскоклетъчен карцином и при 2 от 121 пациенти (1,7%) с аденокарцином. При всички 6 случая с овариални метастази са били налице белези за екстрацервикално разпространение на тумора (Sutton 1992).

Именно поради това се счита, че запазването на яйчниците при по-млади жени не би увеличило риска от метастази, но би повишило значително качеството на живот на тези пациенти.

По време на хирургичното лечение при запазване на яйчниците се извършва тяхната транспозиция високо над малкия таз, в случай че пациентката подлежи на адювантна ЛТ. Това се извършва върху париеталния перитонеум на латералните канали под долния полюс на бъбреците. Преди да се вземе решение за запазване на яйчниците трябва да се изключи вероятността за облъчване на парааортално поле, което би унищожило яйчниковия паренхим и обезмислило тяхното запазване и транспозиция. За тази цел се преценява лимфния статус – изпращат се тазови и парааортални ЛВ за експресно хистологично изследване.

Следоперативно и особено след ЛТ се изследва FSH за преценка на яйчниковата функция.

Запазването на яйчниците е водеща причина за извършване на първично хирургично лечение при ІВ2 и ІВВ стадий РМШ на по-млади жени.

На 16 пациентки с плоскоклетъчен карцином от 294 оперирани сме запазили яйчниците. От тях 93,8% са живи (15 от 16), а една е починала – 6,2%. При починалата не са установени рецидиви или метастази при нейното проследяване.

Следователно съхраняването и транспозицията на яйчниците високо над малкия таз е онкологично безопасна

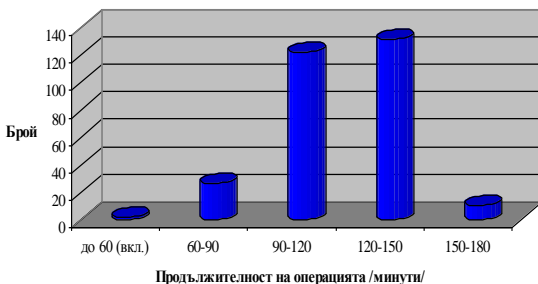
процедура, която може да спести ХЗТ при по-млади пациенти (под 40 год.).

IV. VI. Хирургични резултати

Това са показатели, които са пряка функция на хирургичното лечение - времетраене на операцията, кръвозагуба, възстановяване на мехурна функция и чревен пасаж, болничен престой над 10 дни.

1. Хирургични резултати по отношение на всички оперирани пациенти

Разпределението на пациентите според времетраенето на операцията е показано на фигура 12.



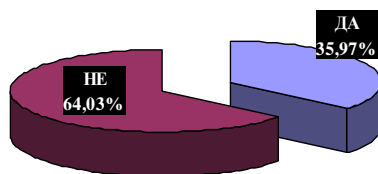
Фиг.12. Времетраене на интервенцията

На следващата таблица е демонстрирано разпределението на изследваните пациенти според обема на кръвозагуба по време на операция.

Таблица 37. Кръвозагуба по време на операция

Кръвозагуба ml	Брой лица <i>n</i>	Структура %
до 200	27	9,184
200-400	119	40,476
400-600	94	31,973
600-800	38	12,925
800-1000	8	2,721
1000-1200	2	0,680
1200-1400	2	0,680
1400-1600	1	0,340
над 1600	2	0,680
Общо:	294	99,660

На фигура 13 е представена честотата на кръвопреливане. При 185 пациентки кръвопреливане не е осъществено (64,03%) , а при 109 се наложила хемотрансфузия (35,97%) .



Фиг. 13. Процент на хемотрансфузираните пациенти

Разпределението на пациентите според времето за възстановяване на мехурна функция и чревен пасаж е представено на следващите две таблици. При обработка на

данните за време за възстановяване на мехурна функция са изключени седемте пациентки, на които не е извършена хистеректомия (n=287).

Таблица 38. Време за възстановяване на мехурна функция.

Период на възстановяване на мехурна функция брой дни	Брой лица <i>n</i>	Структура %
до 8	4	1,36
8-10	10	3,40
10-12	17	5,78
12-14	13	4,42
14-16	19	6,46
16-18	9	3,06
18-20	16	5,44
20-22	33	11,22
22-24	59	20,07
24-26	50	17,01
26-28	34	11,56
28-30	12	4,08
над 30	17	5,78
Общо:	287	100,00

Средната продължителност на възстановяване на мехурната функция (остатъчна урина под 100 мл.) е 22,39 следоперативен ден, при отклонение 6,494 дни. Най-рано възстановена мехурна функция е отчетена на 7 след оперативен ден, а най-късно на 45-ти следоперативен ден (при един пациент).

Таблица 39. Време за възстановяване на чревен пасаж.

Период на възстановяване чревен пасаж брой дни	Брой лица <i>n</i>	Структура %
3	284	96,60
4	2	0,68
5	3	1,02
7	1	0,34
8	1	0,34
9	1	0,34
Общо:	294	100 %

96,60% от изследваните лица възстановяват чревния пасаж до 3-я следоперативен ден. Средната продължителност на възстановяване на чревния пасаж за лицата в изследването е 3-я ден при отклонение 1,39 дни.

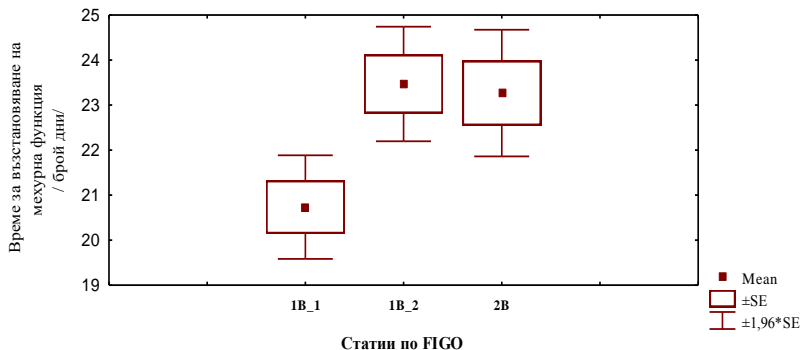
На таблица 40 е показано разпределението на изследваните пациенти според болничния престой.

Таблица 40. Болничен престой.

Болничен престой	Брой лица	Структура %
до 10 дни /изискване на НЗОК/	283	96,26
над 10 дни /настъпили усложнения/	10	3,40
Липсват данни	1	0,34
Общо:	294	100

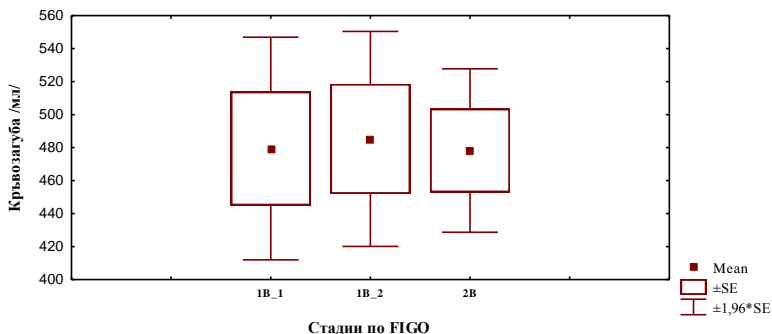
2. Хирургични резултати по стадии.

На фигура 14 е онагледена статистически значимата разлика между стадий IB1 от една страна и стадии IB2 и IB3 по отношение на време на възстановяване на мехурна функция.

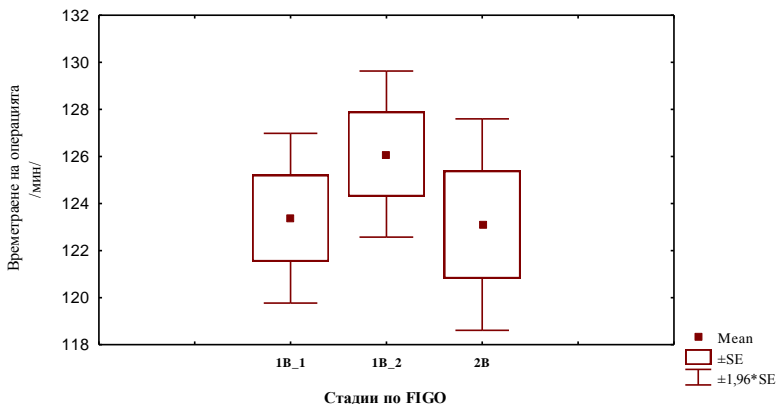


Фиг 14. Възстановяване на мехурна функция по стадии

Не се установява статистическа разлика между отделните стадии по отношение на кървозагуба (фигура 15) и времетраене на оперативната интервенция (фигура 16).



Фиг 15. Кървозагуба по стадии



Фиг 16. Времетраене на операцията по стадии

На таблица 41 изчисленията показват, че няма съществена разлика в средното време необходимо за възстановяване на чревния пасаж при пациенти с различен стадий на заболяването – то е приблизително 3 дни. Не се наблюдават съществени различия и в стойностите на стандартното отклонение - при трите групи е в рамките на един ден.

Таблица 41. Възстановяване на чревния пасаж по стадии

Стадий по FIGO	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
1B_1	110	3,05	0,586	0,056	2,84	3,67	3	9
1B_2	98	3,08	0,550	0,056	2,97	3,19	3	8
2B	86	3,10	0,532	0,057	2,99	3,22	3	7

3. Хирургични резултати по групи- 1и 2 (1B2 стадий) и 3 и 4 (11В стадий).

Сравняването на 1 и 2 и 3 и 4 групи по отношение на показателите кръвозагуба и време за възстановяване на мехурна функция е направено съответно на таблици 42 и 43.

Таблица 42. Сравняване на показателите кръвозагуба и възстановяване на мехурна функция между 1 и 2 група

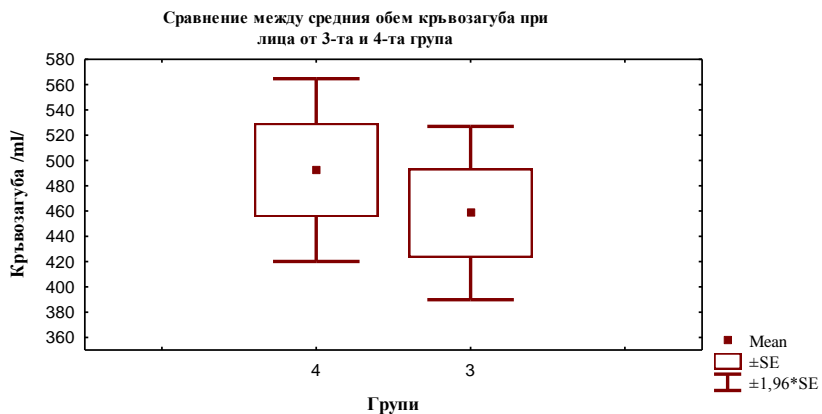
Сравнявани показатели	Групи	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Кръвозагуба /ml/	1-ва	83	471,55	212,175	23,150
	2-ра	11	615,00	851,994	269,424
Време за възстановяване на мехурна функция (бр.дни)	1-ва	83	23,70	6,373	0,695
	2-ра	11	21,70	7,166	2,266

Таблица 43. Сравняване на показателите кръвозагуба и възстановяване на мехурна функция между 3 и 4 група.

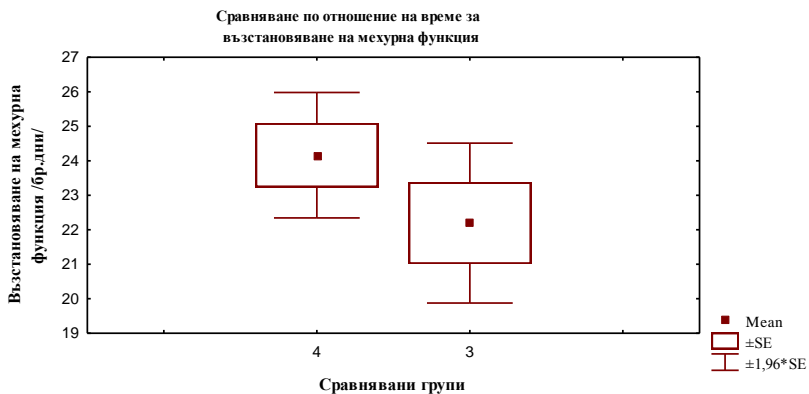
Дескриптивна статистика

Сравнявани показатели	Group 34	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Кръвозагуба /ml/	3-та	31	458,39	194,818	34,990
	4-та	50	492,40	260,718	36,871
Време за възстановяване на мехурна функция /бр.дни/	3-та	31	22,19	6,585	1,183
	4-та	50	24,16	6,557	,927

Липсата на статистическа разлика между 3 и 4 група по отношение на кръвозагуба и време за възстановяване на мехурна функция са илюстрирани на следващите 2 фигури.



Фиг 17. Сравняване на кръвозагубата между пациентите от 3 и 4 група.



Фиг 18. Сравняване на времето за възстановяване на мехурна функция между пациенти от 3 и 4 група.

Не се установи сигнификантна разлика между 4-те групи по отношение на честотата на хемотранфузиите (таблица 44).

Таблица 44. Сравнение между 1,2,3 и 4 група по отношение на кръвопреливане.

Групи	Кръвопреливане /брой случаи/		Структура % в рамките на групата		Резултати от статистическа проверка на хипотези**		
					Емпирична стойност на характеристиката на теста	Равнище на значимост	Вярна (валидна) хипотеза
	ДА	НЕ	ДА	НЕ	$Z_{\frac{\alpha}{2}}$	Sig.	
1	33	51	39.3	60.7	0.044	0.9654	$H_0 : \theta_1 = \theta_2$
2	4	6	40.0	60.0			
3	9	22	29.0	71.0	0.1808	0.9123	$H_0 : \theta_1 = \theta_2$
4	22	28	44.0	56.0			

****Забележка:** Статистическата проверка на хипотези е ориентирана към относителния дял на лицата при които е осъществено кръвопреливане.

На таблица 45 е направено сравнение между 3 и 4 група по показателите времетраене на операцията и време за възстановяване на червен пасаж.(N.S)

Таблица 45. Сравнение по отношение на показателите времетраене на операцията и възстановяване на чревен пасаж между 3 и 4 група.

Показатели	Сравнявани групи	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
						Lower Bound	Upper Bound		
Времетраене на операцията /мин/	3-та	31	127,45	20,242	3,635	120,03	134,88	90	180
	4-та	50	120,32	22,036	3,116	114,06	126,58	60	155
Възстановяване на чревен пасаж /бр дни/	3-та	31	3,06	,359	,065	2,93	3,20	3	5
	4-та	50	3,14	,639	,090	2,96	3,32	3	7

4. Обсъждане

Времетраенето на хирургичната интервенция варира от 100 мин до 180 мин (средно 140 мин). В това време не се включва лапаротомията и възстановяване на коремната стена. С натрупването на хирургичен опит продължителността на РХ и ЛД се скъсяват. Според Frumovitz (2007) – при сравняване на лапароскопска и конвенционална РХ и ЛД продължителността на отворената операция е била средно 307 минути срещу 344 при лапароскопската процедура.

Средната кръвозагуба при докладваните в дисертационния труд случаи е 470 мл, като варира от 100 мл до 3 л. В два случая възникна обилна интраоперативна кръвозагуба около 3 л поради лезия на v. hurogastrica и нейните дълбоки венозни клонове. С натрупването на опит беше изграден алгоритъм на поведение, с помощта на който се ограничава кръвозагубата при евентуални лезии на дълбоките тазови вени. Такива ситуации възникват най-често при LEP процедурата и ексцесивната дисекция около разнокалибрени венозни клонове. При възникване на лезия на венозен съд нашият екип е възприел следната тактика:

- компресия на лезията с пръст до поставянето на горещ Микулич компрес, върху който се упражнява натиск

- ускорява се РХ и компресът остава до приключването ѝ, ако не е била извършена; в противен случай компресът се притиска min 7 мин

- ако е налице обилно кървене и след снемането на Микулич компреса, кървящият съд се ретампонира и се лигира а. hurogastrica дистално от отделянето на глутеалните съдове

- при неуспех на описаните мероприятия се поставя тампонада за 3-5 дни под антибиотична и антикоагулантна защита и реанимационни мерки

Този алгоритъм осигурява значително по-малка кръвозагуба от опитите за лигиране на дълбоки обилно кървящи тазови вени, които много често се превръщат в причина за голяма кръвозагуба.

Средната кръвозагуба от 470 мл е по-малка от докладваната от други автори (Li 2007), където тази величина е 548 мл.

С овладяването на техниката на невросъхраняваща РХ и нейното въвеждане кръвозагубата при нашите пациенти се редуцира до средно около 280 – 300 мл – стойности напълно сравними с тези при миниинвазивните техники. Kim и сътр. (2007 г.) докладва кръвозагуба при роботизирана РХ от 355 мл. Според този автор и при лапароскопска и при роботизирана РХ кръвозагубата е в диапазона 300-350 мл.

При невросъхраняващата РХ – НСРХ, която сме възприели изцяло от 2010 г., РХ протичат почти безкръвно. Причината за това е анатомичният подход и селективното коагулиране на малкокалибрени съдове в сакроутеринния лигамент, кардиналния лигамент (параколпиума) и най-вече везикоутеринния лигамент с биполарна коагулация.

От значение е също така селективното лигиране не само на а. uterina на ниво изхода от а. hypogastrica, но и дълбоките маточни вени.

Намалената кръвозагуба при хирургичното лечение на инвазивен РМШ води не само до по-бързо и качествено възстановяване, по-малко усложнения в ранния постоперативен период, но и намалява хемотрансфузиите както и всички рискове, произтичащи от тази манипулация.

В САЩ, където има значителен брой HIV позитивни, кръвопреливането се счита за един от основните пътища за предаване на инфекцията и сред болните от хемофилия процентът на заразените с HIV чрез хемотрансфузия не е малък.

Кръвопреливането и свързаните с тази процедура рискове е един от аргументите против хирургичното лечение в IB1 стадий, където е доказано, че както хирургичния, така и

лъчетерапевтичния метод осигуряват еднакво висока 5 год. преживяемост - около 90-92%. В тази връзка съвременното хирургично лечение не само в IV стадий трябва да осигурява минимална кръвозагуба, съизмерима с лапароскопския метод и роботизираната хирургия. За съжаление хемотрансфузия се налага преди операция при нисък изходен Hb поради провеждана предоперативна ЛТ или вследствие на остро обилно или продължително по-оскъдно генитално кървене. Така при 109 от 294 оперирани пациентки сме провели кръвопреливане (37%).

Като функция на хирургичното лечение е следоперативният болничен престой и възстановяване на чревния пасаж. При повечето оперирани чревният пасаж се възстановява на 2-3 следоперативен ден, средно на 3-ти ден (от 2 до 5). При липса или вяла перисталтика след 3-4 ден се практикува стимулиране с Nivalin 2 x 10 мг i.v. При добра перисталтика и „газова криза" практикуваме назо-гастрична сонда и очистителна клизма след 3-4 следоперативен ден, както и увеличаване на интравенозните инфузии (2 л / дневно).

Болничният престой е отражение на следоперативното възстановяване и по изисквания на НЗОК е 10 дни. При 3-4% поради някакво усложнение е наблюдаван по-дълъг болничен престой. В останалите случаи пациентките са възстановени и могат да бъдат дехоспитализирани много преди 10-ия ден. Ако изискванията на НЗОК за следоперативен престой се ревизират, могат да бъдат спестени много разходи на болниците и максимално ще се материализира ефекта от миниинвазивните техники и щадящите хирургични методи.

Показателят време за възстановяване на мехурна функция е обсъден при усложнения от проведеното лечение.

V. Заключение

1. Общата и свободна от заболяване преживяемост на пациентки в IB1 стадий е съответно 90% и 90,9%.

Интраоперативните усложнения на всички оперирани са 2,7%.

2. Следоперативните усложнения при IB1 стадий до 30-я ден са 10,1% , а късните усложнения при пациентки без адювантна ЛТ са 5,9% , а при тези с ЛТ – 32,9%.

3. Общата преживяемост при пациентки в IB2 и IB3 стадий оперирани първично е съответно 73,5% и 80,6%.

4. Свободната от заболяване преживяемост на пациентки в IB2 и IB3 стадий оперирани първично е съответно 74,7% и 77,5%.

5. Общата преживяемост при пациентки в IB2 и IB3 стадий оперирани след ЛТ е съответно 72,8% и 76%.

6. Свободната от заболяване преживяемост при пациентки в IB2 и IB3 стадий оперирани след ЛТ е съответно 82% и 80%.

7. Далечните метастази за 1, 2, 3 и 4 гр. са съответно 15,7% , 18% , 12,9% , 14% . Те са основна причина за неуспех на лечението в IB2 и IB3 стадий.

8. Късните следоперативни усложнения след 30-я ден между 3 и 4 гр. са статистически незначими , а между 1 и 2 гр. са сигнификантно по-малко за 2 гр.

9. Невросъхраняващата РХ води до намалена кръвозагуба и по-бързо възстановяване на мехурна функция при еднаква продължителност на хистеректомията без компрометиране на радикалността и онкологичните резултати.

10. Наличието на макрометастатични ЛВ са свързани с лоша прогноза, поради високата честота на далечни метастази , вкл. парааортални.

11. Оперирани с микроскопски установени ЛМ имат сходна преживяемост с тези без ЛМ.

12. При стадий IB2 и IB3 ЛТ редуцира честотата на ЛМ (2 гр. и 4 гр.), но не променя онкологичните резултати и далечни метастази , вкл. парааортални.

13. Високата честота на далечни метастази при макроскопски тазови ЛМ изисква извършването на лумбосакрална и парааортална ЛД при тези пациентки.

14. Високата честота на далечни метастази при масивни макрометастази обезмисля извършването на РХ и изисква комбинирана ХЛТ, а при доказани парааортални метастази и ЛТ на парааортално поле.

15. При стадий IB2 и IB3 поради високият риск от метастази извън малкия таз е показана LEP и ЛД в лумбосакралната и парааорталната област.

16. Хирургичното стадиране по отношение на лимфния статус може да включва екстраперитонеарна и парааортална ЛД.

17. Съхранието на яйчниковата функция при по-млади пациентки не увеличава риска от рецидив и метастази , респективно не влияе на прогнозата, а се отразява на качеството на живот на тези пациентки.

VI. Изводи

1. Хирургичното лечение (РХ и ЛД) е приложимо при РМШ I и II стадий.

2. Интраоперативните усложнения са 2,7% , т.е. са сведени до минимум.

3. НСРХ е приложима при всяка пациентка , подлежаща на хирургично лечение и е свързана с минимална кръвозагуба (280 мл), бързо възстановяване на мехурна функция (8 – 15 ден) без компрометиране на радикалността и онкологичните резултати. При НСРХ извършена първично мехурната функция се възстановява статистически по-бързо в сравнение с НСРХ извършена след ЛТ (t- test на Стюдънт)

4. Хирургичното и комбинирано лечение при IB1 стадий води до 90% обща актуална преживяемост и 90,9% свободна от заболяване преживяемост.

5. Късните усложнения при оперираните в IB1 стадий са 32,9% при облъчените и 5,9% при необлъчените следоперативно пациентки.

6. Хирургичното и комбинирано лечение при пациентки в IB2 стадий води до 73,5% обща актуална преживяемост и 75,6% свободна от заболяване преживяемост, като няма сигнификантна разлика между 1 и 2 гр. (с предоперативна ЛТ и първична хирургия). Тези резултати съответстват на цитираните в годишния доклад на FIGO (75,7%).

7. Хирургичното и комбинирано лечение при IB3 стадий води до 80,6% обща актуална преживяемост и 77,9 % свободна от заболяване преживяемост като липсва сигнификантна разлика между 3 и 4 гр. (с предоперативна ЛТ и първична хирургия). Тези резултати са по-добри от цитираните в годишния доклад на FIGO (65,8%).

8. Усложненията при комбинираното лечение (радиохирургично) са еднакви за всички групи и са между 25-32%.

9. Следоперативните усложнения до 30-я ден са бързопреходни и предоперативната ЛТ не ги повлиява, с изключение на ПВ стадий.

10. Основна причина за неуспеха на лечението при IB2 и ПВ стадий са високата честота на далечни метастази. При тези стадии е показана освен тазова ЛД , лумбосакрална и парааортална ЛД.

11. При пациентки с микрометастатични ЛВ преживяемостите са сходни с тези без ЛМ.

12. Наличието на макроскопски ЛМ обезсмисля извършването на РХ , т.к. се свързва с висока честота на далечни метастази и локалния контрол излиза на втори план. При тези пациентки е показана щателна ЛД – лумбосакрална и парааортална. Такива стадиращи процедури могат да се извършат екстраперитонеално при локално авансиралите стадии (вкл. ПIV и IVA стадий). Уместно е също така прилагането на комбинирана симултантна ХЛТ, както и облъчване на парааортално поле при ПАЛМ.

13. Съществува статистически значима разлика между оперирани от IB1 стадий от една страна и IB2 и ПВ стадии от друга по отношение на възстановяване на мехурна функция. Липсва статистическа разлика по отношение на останалите показатели на хирургично лечение (кръвозагуба, времетраене на интервенцията, възстановяване на чревен пасаж, нужда от кръвопреливане) между оперирани от IB1 и IB2 и ПВ стадии, както и между 1 и 2 група и 3 и 4 група (IB2 и ПВ стадии оперирани преди или след ЛТ).

VII. Приноси

1. За първи път е извършено проучване (дисертационен труд) върху значението на хирургичното лечение на РМШ върху толкова голям брой оперирани от един оператор пациентки, които са проследени достатъчно дълго.

2. За първи път е проучено мястото и значението на хирургичния метод за IV2 и IVB стадий РМШ.

3. Извършено е задълбочено проучване върху невросъхраняващата РХ.

4. Извършено е задълбочено проучване върху ролята и мястото на лимфната дисекция при РМШ.

5. Разгледани са различни аспекти от хирургичното лечение при РМШ , най-честите усложнения , място и поява на рецидиви и метастази.

6. Дисертационният труд допринесе за изготвянето на алгоритми за хирургично лечение на РМШ в клиниката и в онкокомитета – стадий по стадий.

7. Изтъкнати са предимствата и техническите аспекти на екстраперитонеалната лимфна дисекция като хирургично стадиращ метод. С това се допринася за по-точното стадиране и съответно лечение на ЛАРМШ.

VIII. Публикации свързани с дисертационния труд

1. Корновски Я. , Горчев Г. , Трендафилова Е. Лечение на инвазивен рак на маточната шийка-IB2,IIA стадий и локално авансирал карцином. „Акушерство и гинекология”-издание на Централна Медицинска Библиотека. 2008, кн. 1, 8-18.

2. Корновски Я.,Горчев Г.,Яков М.Терапевтични подходи при локално авансирал рак на маточната шийка.Акушерство и гинекология 2006,кн.3,20-24.

3. Корновски Я., Горчев Г.,Балев С.Конкурентна химиолъчетерапия при рак на маточната шийка.Акушерство и гинекология 2004,кн.3,42-45.

4. Корновски Я.,Горчев Г.Терапевтични възможности след радикална хистеректомия по повод рак на маточната шийка.Онкологос 3-4 2002,27-9.

5. Корновски Я.,Янева Р.,Горчев Г.,Цеков Хр.,Узунов С.,Филев С.Комбинирана химиотерапия преди конвенционално локално лечение (хирургия и лъчетерапия при рак на маточната шийка (IIВ-IIIВ стадий)-предварителни резултати.Акушерство и гинекология 2003,кн.2,24-31.

6. Корновски Я.,Янева Р.,Горчев Г.,Цеков Хр.,Узунов С.,Филев С.Неoadювантна химиотерапия при локално авансирал плоскоклетъчен рак на маточната шийка (IB2-IIIВ стадий).Акушерство и гинекология 2002,кн.4,39-44.

7. Я. Корновски. Неoadювантна химиотерапия при локално авансирал рак на маточната шийка- предиктивни и прогностични фактори. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „доктор”. Варна, 2004

8. Kornovski Y.,Gorchev G.Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy versus pelvic irradiation in cervical cancer patients IIВ-IVА FIGO stages., Journal of BUON” 11: 291-297, 2006.

9. Kornovski Y.,Gorchev G. Histopathological findings in postoperative specimens in cervical cancer patients (IB2-IVA) after neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiotherapy. „Journal of BUON” **12**: 57-63, 2007.

10. Корновски Я.Историческо развитие на радикалната хистеректомия.Медицински преглед 41,2005,№2,52-54.

11. Корновски Я., Е. Исмаил. Екстраперитонеална лимфна дисекция при рак на маточната шийка. Акушерство и Гинекология: 1, 2012; 34-35

12. Корновски Я., Е. Исмаил. Значение на невросъхраняващата радикална хистеректомия при хирургията на рака на маточната шийка. Акушерство и Гинекология: 2, 2012 : 17-21

13. Корновски Я. ,Е.Исмаил , М. Кънева. Лечение на рака на маточната шийка (PMШ) в IB2 стадий. Акушерство и Гинекология . Под печат.

14. Корновски Я. ,Е.Исмаил , М. Кънева. Онкологични резултати при комбинирано лечение на пациенти с рак на маточната шийка (PMШ) IB FIGO стадий. Акушерство и Гинекология. Под печат.

15. Корновски Я., Е. Исмаил , М. Кънева. Лечебни резултати при пациенти с рак на маточната шийка (PMШ) IB1 стадий по FIGO. Акушерство и Гинекология : 3 , 2012 : 32-34