

Актуальные вопросы в лечении больных раком шейки матки

Е.П. Манжура¹, Г.А. Вакуленко², В.Е. Мицкевич¹, Е.В. Харченко¹, В.Г. Корниенко¹, А.Н. Ключов¹

¹Киевский городской клинический онкологический центр

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье проанализированы осложнения, возникающие при комбинированном и комплексном лечении больных раком шейки матки I стадии. Описаны роль и влияние лучевой терапии на развитие данных осложнений.

Ключевые слова: рак шейки матки, осложнения лечения.

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время занимает одно из ведущих мест в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире впервые выявляется около 400 000 больных РШМ [27]. По данным Национального канцер-регистра Украины за 2010 г., РШМ стабильно занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (удельный вес – 6,0%). При этом удельный вес РШМ в структуре смертности составляет 5,7% – это 7-е место в структуре смертности от злокачественных опухолей [19]. Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ и смертности от него: во всем мире отмечается тенденция к ее увеличению среди женщин репродуктивного возраста [11]. С 1997 по 2001 г. увеличение смертности от РШМ среди женщин 20–24 лет составило 70%, среди женщин 30–34 лет – около 30% [6, 17, 18, 21]. Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, видом и качеством проведенного лечения, длительностью безрецидивного периода и осложнениями после проведенного лечения, не связанными с прогрессией заболевания. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ составила 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% [26]. Одно из ведущих значений в определении прогноза заболевания имеет степень распространения опухолевого процесса. По данным Я.В. Бохмана [4], 5-летние результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазивным раком – 99,1%, микроинвазивным раком – 96,8%.

При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. По данным В.В. Кузнецова и соавторов [12, 13], общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РШМ Ib1 стадии (опухоль до 4 см) составила соответственно 94,8±1,8% и 93,6±1,9%, Ib2 стадии (опухоль более 4 см) – 86,2±6,4% и 85,7±6,6%. 5-летняя выживаемость больных РШМ, у которых глубина инвазии опухоли в строуму не превышала 1 см, достигает 90%, при более глубокой – 60–80%.

Анализируя эти данные, с большей убедительностью можно говорить о первостепенной роли ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом профилактики инвазивного РШМ.

В настоящее время наиболее распространенной и часто применяемой во всем мире операцией для лечения инвазивного РШМ Ib стадии является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная

повсеместно как операция Вертгейма, или Губарева–Вертгейма, что соответствует III типу пангистерэктомии (Piver M., Rutledge F., Smith J., 1974, Charoenkwan et al., 2006). Высокая травматичность данной операции, ее длительность, массивное повреждение тканей и кровопотеря, а также исходное иммунодефицитное состояние, связанное с наличием опухолевого заболевания, способствуют высокому риску развития осложнений в послеоперационный период. Характерными отсроченными осложнениями операции Вертгейма являются образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1–2%), гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции (30–50%) и образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5–10%) [12].

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных РШМ.

Несмотря на это, до сих пор остается спорным вопрос о последовательности применения оперативного вмешательства и лучевой терапии и о действительном вкладе облучения в повышение результатов лечения.

Сторонники послеоперационного облучения считают, что после предоперационного облучения увеличивается кровоточивость тканей малого таза, увеличивается длительность оперативного вмешательства за счет изменений тканей малого таза после облучения, увеличивается количество интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (А.И. Серебров, 2004).

Сторонники предоперационной лучевой терапии (Л.А. Новикова, 2007) считают, что она способна предотвратить диссеминацию жизнеспособных клеток опухоли во время операции и создать для хирургического вмешательства условия большей абластичности и большей асептичности. Кроме того, облучение уменьшает объем опухоли и уменьшает частоту влагалищных рецидивов.

Весьма ограничены сведения о виде и частоте интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, возникающих после оперативных вмешательств, проведенных на первом этапе комбинированного лечения, и осложнений, возникших при различных видах послеоперационной лучевой терапии (дистанционной и внутриволокнушной).

В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация лучевых осложнений радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995), дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов. Эта классификация построена с учетом различных клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений. К ранним относят лучевые повреждения,

развивающиеся в процессе лучевой терапии или в ближай- шие 3 мес (100 дней) после нее. Такое ограничение уста- новлено в соответствии с результатами радиобиологичес- ких исследований, показавших, что это крайний срок вос- становления сублетально поврежденных клеток. Поздние считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока. При этом поздние лучевые по- вреждения могут быть бинарными, т.е. реакция тканей происходит по типу «да-нет», градационными (имеющими различную степень выраженности) и непрерывными [20].

При оценке степени тяжести поздних лучевых по- вреждений используется также четырехуровневая класси- фикация, разработанная в ЦНИРРИ Минздрава РФ [7]. В соответствии с этой классификацией поздние лучевые по- вреждения прямой кишки и мочевого пузыря подразделя- ются на катаральные, эрозивно-десквамативные, язвен- ные и свищевые.

По данным ряда авторов [3], частота ранних лучевых ос- ложнений достигает 22%, из которых основная доля (16%) приходится на осложнения урологического характера (сдав- ление мочеточников, цистит, пиелонефрит, пузырно-влага- лищный или мочеточниково-влагалищный свищ, парез мо- чевого пузыря, ранение мочевого пузыря, уремия). Частота поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет 5–10%, достигая в некоторых клиниках 45–50% [5]. Такой разброс указанных показателей связан, прежде всего, с отсутствием единых критериев оценки лучевых поражений. Так, в некоторых ра- ботах учитываются лишь тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения и частота их составляет от 0,4–5,5 до 9–11%. В тех клиниках, где регистрируются все осложнения лучевой терапии, включая катаральные, частота лучевых по- вреждений колеблется от 14–35 до 45–63% [22].

По данным исследований ряда авторов, проведенных в 70-х годах прошлого столетия, уретерогидронефроз обна- руживался практически в 33% случаев. G. Bolland и J.J. Carol обследовали 100 больных через 1 год – 5 лет после лучевой терапии и обнаружили у 29% больных уретеро- гидронефроз, а у 50% – цистит [8, 10, 23]. L. Bergonzini и соавторы зарегистрировали пострадиационные осложне- ния (свищи, стенозы мочеточников, циститы) у 18,7% больных РШМ [8, 10, 23]. И.Ф. Алексеев и соавторы [1] у 82,3% больных выявили урологические осложнения в пер- вые 2 года после лучевой терапии.

Относительно резистентные к лучевой терапии моче- точники. И все же предшествующие операция и лучевая терапия в 0,5–2,9% случаев вызывает склероз клетчатки таза, что ведет к обструкции тазового отдела мочеточника. По данным А.П. Городецкого, И.М. Деревянко [9], рубцо- вые сужения мочеточников определяются у 23–29% жен- щин, подвергшихся лучевой терапии. R. Schoonees и соав- торы [25] на основании большого клинического опыта пришли к выводу, что изменения в верхних мочевых пу- тях развиваются у больных РШМ I стадии в 1,8% случаев.

В настоящее время ряд авторов (Ulnten, 1975; Larson et al. 1987; Tsurusaki et al., 1994; Kim et al., 2002; Paick et al., 2003) отмечают, что случаи гидронефроза после ради- кальной гистерэктомии варьируют от 0 до 68 % при отсут- ствии интраоперационного повреждения мочеточника [24]. Такая большая разница обусловлена различной хи- рургической техникой в каждом отдельном госпитале. Было проведено проспективное исследование с 2006 по 2007 г., куда вошли 77 пациенток с РШМ Ia2–IIa стадии с целью изучить частоту развития гидронефроза в зависи- мости от проведенного лечения. Все больные в послеопе- рационный период получали химиолучевую терапию. Гидронефроз был обнаружен у 8 пациенток, что составило

15,4%, из них 5 имели I степень гидронефроза, 1 пациент- ка – II степень, 2 пациентки – III степень гидронефроза. Причем гидронефроз возник через 3 мес после операции [24]. Таким образом, в ходе данного исследования выявле- но, что адьювантная лучевая терапия не имеет статисти- чески достоверного влияния на развитие гидронефроза.

Б.Е. Петерсон в «Атласе онкологических операций» (2008) отмечает, что возможной причиной развития гидро- нефроза после операции Вертгейма является туннелировка пузырно-маточной связки на достаточно большом расстоя- нии. Наиболее целесообразно выделение мочеточника начи- нать с того места, где он, покинув задний листок широкой связки, лежит под пузырно-маточной связкой, так как отде- ление мочеточника на большом протяжении ведет к наруше- нию его кровоснабжения, «скелетизации» его, что в последу- ющем может привести к образованию стриктуры [16]. Во время выполнения диссекции мочеточников из окружающей брюшины и пузырно-маточной связки адвентиций мочето- чника травмируется, что приводит к обструкции последнего. Таким образом, в профилактике гидронефроза ведущую роль играет бережное выделение мочеточника от заднего листка широкой связки матки и пузырно-маточной связки.

Следует отметить, что возможности химиотерапии РШМ ограничены в связи с резистентностью к лекар- ственному лечению плоскоклеточных форм рака. Более чувствительные к химиотерапии железистые формы РШМ. На эффективность лучевой терапии и химиотера- пии оказывают влияние две основные особенности опухо- левого роста: толерантность опухолевых клеток в опреде- ленных фазах клеточного цикла и их биохимический по- лиморфизм. В настоящее время из изученных 50 цитоста- тиков той или иной активностью в отношении РШМ обла- дают не более 20. Среди достаточно большого спектра цитостатиков их активность в отношении РШМ при мо- нотерапии составляет в основном от 15 до 24% [2].

Нет единого мнения, какой из режимов химиотерапии является стандартом в сочетании с лучевой терапией. Од- нако, учитывая умеренно выраженную токсичность и зна- чительное уменьшение риска смерти больных при приме- нении платиносодержащих схем, при проведении химио- лучевого лечения предпочтительнее терапия с включени- ем препаратов платины [2].

Таким образом, из анализа литературы видно, что су- ществует много нерешенных дискуссионных проблем при комбинированном и комплексном лечении больных РШМ Ib стадии.

Актуальні питання в лікуванні хворих на рак шийки матки

О.П. Манжура, Г.О. Вакуленко, В.Є. Міцкевич, К.В. Харченко, В.Г. Корнієнко, О.М. Ключов

В статті проаналізовані ускладнення, які виникають при комбінованому або комплексному лікуванні хворих на рак шийки матки I стадії. Описано роль і вплив променевої терапії на розвиток даних ускладнень.

Ключевые слова: рак шийки матки, ускладнення лікування.

Current issues in the treatment of patients with cervical cancer

E.P. Manzhura, G.A. Vakulenko, V.E. Mitskevich, E.V. Harchenko, V.G. Kornienko, A.N. Klyusov

The paper analyzes the complications arising from the combined and complex treatment of patients with cervical cancer stage 1. Describes the role and impact of radiation therapy on the develop- ment of these complications.

Key words: cervical cancer, complications of treatment.

Сведения об авторах

Манжура Елена Петровна – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

Вакуленко Галина Алексеевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01004, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 13

Мицкевич Валентина Евгеньевна – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

Харченко Екатерина Владимировна – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69; тел.: (099) 300-70-53

Корниенко Валентин Геннадиевич – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

Клюсов Александр Николаевич – Киевский городской клинический онкологический центр, 03115, г. Киев, ул. Верховинная, 69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев И.Ф., Перекрестов И.И., Мещерякова Л.М., Мандросов А.Е. Влияние комбинированного лечения рака шейки и тела матки на органы мочевой системы. В кн.: Травматические повреждения мочевого пузыря, уретры и наружных половых органов. – Челябинск, 1982. – С. 86–87.
2. Алешикова О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIВ–IIIВ стадий): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
3. Бардычев М.С., Кацалап С.М., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед. радиология. – 1992. – № 11. – С. 12–14.
4. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. – Кишинев: Штиинца, 1991. – 346 с.
5. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // Вопросы онкологии. – 1990. – № 9. – С. 1119–1120.
6. Воробйова Л.І. Стан онкогінекологічної захворюваності в Україні // Здоровье женщины. – 2004. – № 18 (2). – С. 4–7.
7. Габелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки // Метод. рекомендации Минздрава СССР. 1978. – 18 с.
8. Гуров С.Б., Пенин С.А. Травмы мочевого пузыря при акушерско-гинекологических вмешательствах. В кн.: Травматические повреждения мочевого пузыря, уретры и наружных половых органов. – Челябинск, 1982. – С. 84–85.
9. Деревянко И.М. Обструкция мочеточников. – Ставрополь: Кн. изд-во, 1979. – 234 с.
10. Кан Д.В. Повреждения мочеточников в акушерской и гинекологической практике. – М.: Медицина, 1967. – 56 с.
11. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. – М., 2006. – 480 с.
12. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и др. Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 178–182.
13. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Лебедев А.И. и др. Радикальные операции при раке шейки матки // Практик. онкология. – 2009. – № 2. – С. 112–115.
14. Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки у больных раком шейки матки в связи с использованием мегавольтной лучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1973. – 15 с.
15. Лучевая терапия в лечении рака / Практическое руководство. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
16. Петерсон Б.Е., Чиссов В.И., Пачес А.И. Атлас онкологических операций. – М.: Медицина, 1987. – С. 137–180.
17. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 383 с.
18. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (Клиническая лекция) // Гинекология. – 2007. – № 9 (5). – С. 73–75.
19. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України. – К., 2009. – С. 52.
20. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 45–48.
21. Харитоновна Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. – 2004. – № 6 (2). – С. 55–61.
22. Холин В.В. Оценка результатов лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки // Мед. радиол. – 1978. – №8. – С. 75–78.
23. Kapp K., Stuecklschweiger G., Kapp D. et al. Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy // Radiother.Oncol. – 1997. – Vol. 42, № 2. – P. 143–153.
24. Prapaporn Suprasert, Juntima Euathrongchit, Pornnapa Suriyachai, Jatupol Srisomboon Hydro nephrosis after Radical Hysterectomy: A Prospective Study // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2009. – Vol. 10.
25. Schoonees R. Gynakologische Urologie. – Munchen, 1938. – 312 s.
26. Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare-2 Study / Ed.F. Berrino, R. Capocaccia, J. Estive et al.// IARC Sci Publ. – № 151. – Lyon, 1999.
27. World Health Organization (WHO) Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. – Geneva: WHO, 2006.

Статья поступила в редакцию 29.04.2013