

Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли

Features of multimodal treatment of locally-advanced cervix cancer regarding to the tumor histology

Цитирование: Saevec V.V., Vajenin A.V., Jarov A.V., Chernova L.F., Shimotkina I.G., Gybaidyllina T.N. et al. Features multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer account histological structure of the tumor. Malignant Tumours 2015; 2:40-45

DOI: 0.18027/2224-5057-2015-2-40-45

САВЕЦ В. В., ВАЖЕНИН А. В., ЖАРОВ А. В., ЧЕРНОВА Л. Ф., ШИМОТКИНА И. Г., ГУБАЙДУЛЛИНА Т. Н., КРАВЧЕНКО Г. Р.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12–20% злокачественных новообразований женских половых органов [4].

В настоящее время РШМ занимает второе место в мире по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, и второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет, уступая только раку молочной железы [10, 11, 12].

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевое лечение, хирургическое лечение.

Контактная информация:

Саевец Валерия Владимировна – врач-онколог, ГБУЗ «Челябинский областной онкологический диспансер», г. Челябинск, e-mail: lalili2013@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович – заслуженный врач РФ, член-корр., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск, e-mail: Chelonco@mail.ru

Жаров Александр Владимирович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ЧелГМА, г. Челябинск

Чернова Людмила Федоровна – к.м.н., зав. отделением онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Шимоткина Ирина Григорьевна – к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Губайдуллина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-онколог ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Кравченко Галина Рудольфовна – к.м.н., врач-онколог ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

VALERIYA CAEVEC, ANDREJ VAZHENIN, ALEKSANDR ZHAROV, LYUDMILA CHERNOVA, IRINA SHIMOTKINA, TAT'YANA GUBAJDULLINA, GALINA KRAVCHENKO

Cancer of the cervix (cervical cancer) is one of the most common cancer and is about 12–20% of malignant neoplasms of the female genital organs [4].

Currently, cervical cancer is the second largest in the world in the incidence of all cancers of the female reproductive system, and second place in the structure of cancer mortality in women aged under 45 years, second only to breast cancer [10, 11, 12].

Key words: cervical cancer; chemoradiotherapy; surgery.

Contact: Saevec V.V., Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation, lalili2013@mail.ru.

В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Ведущую роль играет лучевая терапия. Её, как самостоятельный метод, а также в плане комбинированного и комплексного лечения, используют более чем у 90% пациенток. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты. Применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство.

Преимуществами хирургического метода являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища. Кроме того, во время операции у хирурга есть возможность оценить истинное распространение опухолевого процесса (отдалённые метастазы, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, распространение по брюшине) и тем самым уточнить стадию заболевания. В свою очередь выполнение операции позволяет удалить химио- и радиорезистентные клетки, которые в последующем могут приводить к неизреченности процесса и локо-регионарным рецидивам заболевания.

Тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке прогноза заболевания.

В этой связи актуальность проблемы выбора тактики лечения и оценки прогноза заболевания у больных местно-распространённым РШМ в зависимости от варианта гистологического строения опухоли не вызывает сомнений.

Цель исследования

Уточнить прогноз заболевания у больных местно-распространённым РШМ IIВ-IIIВ ста-

диями на основании изучения отдалённых результатов многокомпонентного лечения с учётом морфологического варианта опухоли.

Материалы и методы

За период с января 2000 г. по декабрь 2010 г. было проведено ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и ОАО «РЖД» Дорожная клиническая больница. Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 152 больными с диагнозом: РШМ IIВ-IIIВ стадиями заболевания, получившими многокомпонентное лечение. Перед началом лечения всем пациенткам проводилось комплексное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальный и ректовагинальный осмотр, пересмотр гистологического исследования биопсийного материала с места жительства.

В соответствии с целью исследования все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую составили пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) – 99 (65,1%) человек. Вторую – 53 (34,9%) больные с железисто-плоскоклеточным раком (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ), данные два гистологических типа с учетом наличия железистого компонента были условно объединены в одну группу.

В зависимости от местного распространения опухоли больные с ПлРШМ разделены на две подгруппы пациенток: первая – 71 (71,7%) человек (T2bNxM0) и вторая – 28 (28,3%) больных (T3bNxM0).

Второй гистологический тип: ЖПлРШМ и АКШМ, также разделен на две подгруппы: 30 (56,6%) человек (T2bNxM0) и 23 (43,4%) пациентки (T3bNxM0).

Медиана возраста больных с местно-распространённым ПлРШМ II стадии составила 37,3 лет, с III стадией – 38,1 лет в группе с АКШМ и ЖПлРШМ II стадии – 46,3 лет, с III стадией – 45,9. Следовательно, по возрасту больные отличались. В группе с аденогенными формами преобладали пациентки старше 45 лет, в группе с ПлРШМ – от 25 до 39 лет ($p < 0,05$).

Поскольку важным фактором, влияющим на прогноз заболевания, является форма роста первичной опухоли, был проведен сравнительный анализ по данному признаку между группами.

У больных с ПЛРШМ II и III стадии преобладала экзофитная форма роста опухоли – 57,7% и 60,7%. При аденогенных формах при II и III стадии существенно чаще встречалась эндофитная форма роста – 50,3% и 60,9% наблюдений. Смешанная форма диагностировалась не часто при всех гистологических вариантах. Рост железистого рака в преобладающем числе случаев начинается в цервикальном канале, что и обуславливает чаще всего эндофитный рост опухоли.

При внеорганном распространении опухоли было выявлено, что при всех гистологических типах опухоли у пациенток преобладающим вариантом был влагиалично-параметральный вариант. Поражение параметральной клетчатки встречалось с одной и двух сторон в виде различной выраженности опухолевых инфильтратов, распространяющихся вплоть до стенки таза при третьей стадии болезни.

По степени дифференцировки больные распределились следующим образом: при ПЛРШМ у 73 (73,1%) – умеренная дифференцировка, 26 (26,3%) женщин – низкая дифференцировка опухоли. При аденогенных формах 39 (73%) больных – с умеренно дифференцированными опухолями и 14 (26,4%) – с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, группы между собой сопоставимы.

Всем больным на первом этапе было проведено 2 цикла химиотерапии. В подгруппах 1 и 2 использовалась схема LFP, которая заключалась в пероральном приёме ломустина 80 мг/м² в первый день, 5-фторурацил по 350 мг/м² со 2 по 6 дни внутривенно капельно, цисплатин 100 мг/м² на 7 день. Интервал между циклами химиотерапии составлял 3 недели. В подгруппах 3 и 4 химиотерапия проводилась по схеме CAP, которая заключалась во внутривенном введении препаратов цисплатина в дозе 80 мг/м², циклофосфана 800 мг/м², доксорубин 80 мг/м² в первый день лечения.

При полной или частичной резорбции опухоли и исчезновении инфильтратов в параметриях выполнялось хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. Послеоперационное лечение местно-распространённого рака шейки матки проводилось до суммарной очаговой дозы в точке В 40–50 Гр. Облучение в статическом или подвижном режиме планировалось с учетом неблагоприятных прогностических факторов (глубокая инвазия, распространение опухоли на тело матки, метастазы в регионарные лимфатические узлы). При наличии вышеперечисленных факторов облучение начиналось со статического режима до СОД в точке В 20 Гр (РОД 2 Гр в т. В), затем в подвижном режиме до СОД 50 Гр в т. В (РОД 2 Гр в т. В). В статическом режиме облучение начинали на аппарате «Theratron Elite 80», или ускорителе «SL 15» или «Electa Synergy» с двух открытых полей, S=16x18–20 см, разовая очаговая доза 2 Гр в точку В до СОД 20 Гр в т. В, затем в режиме двухосевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей, S=6x18–20 см, расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр. При отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах ДГТ проводили до СОД 40 Гр в точке В в режиме 2-осевой ротации под углом 180 градусов с двух параллельных полей, S=6x18–20 см, расстояние между полями на уровне внутреннего зева 6 см, РОД 2 Гр в т. В. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов послеоперационное облучение проводилось в ротационном режиме до СОД 40 Гр.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для сравнения групп больных по количественным признакам, имеющим нормальное распределение, использовались методы параметрической статистики – критерий Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности (хи-квадрат по методу Пирсона). Для сравнения качественных признаков, имеющих малое абсолютное значение, использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты исследования

Эффективность проведенного лечения оценивалась с помощью показателей безреци-

дивной и общей выживаемости. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания. Общая выживаемость рассчитывалась от времени начала специального лечения до наступления смерти больного от любой причины.

Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено после хирургического вмешательства у 32 (21,1%) больных. В группе с ПлРШМ II стадии и АКШМ с ЖПлРШМ II стадии 13 (12,9%) пациенток после хирургического лечения с подтвержденными метастазами в подвздошные лимфатические узлы и изначально со стадией Т2вNхM0 (IIВ стадия) рестадированы в Т2вN1M0 (IIIВ стадия). В группе с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ III стадии из 51 женщины со стадией Т3вNхM0 (IIIВ стадия) у 19 (37,3%) пациенток диагностированы метастазы в подвздошные лимфатические узлы – Т3вN1M0 (IIIВ стадия). Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов диагностировано у 21 (21,2%) пациентки с ПлРШМ и у 11 (20,8%) с аденогенными формами рака – 5 (29,4%) с ЖПлРШМ и 6 (16,7%) с АКШМ.

При сравнительном анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и железистыми формами вне зависимости от стадии заболевания показатели одногодичной выживаемости составили 98 и 97% ($P > 0,05$), трехлетней – 95 и 88% ($P > 0,05$), пятилетней – 92 и 79% ($P < 0,05$), десятилетней – 73 и 67% ($P < 0,05$). Таким образом, выживаемость больных при плоскоклеточном гистологическом варианте РШМ достоверно выше, чем при аденогенных формах.

При анализе общей выживаемости больных с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ без хирургического рестадирования показатели общей трехлетней выживаемости составили 100 и 90% ($P > 0,05$), пятилетней – 98 и 79% ($P < 0,05$), десятилетней – 83 и 63% ($P < 0,05$). После рестадирования показатели трехлетней выживаемости составили 100 и 90,9% ($P > 0,05$), пятилетней выживаемости – 100 и 80,2% ($P < 0,05$), десятилетней выживаемости – 88 и 71% ($P < 0,05$). Следовательно, выживаемость при II стадии при ПлРШМ статистически достоверно выше при достижении пятилетних показателей, а хирургическое лечение позволяет достоверно определить стадию заболевания, прогноз и подобрать четкую тактику адьювантной терапии.

Общая трехлетняя выживаемость больных с ПлРШМ и АКШМ с ЖПлРШМ при III стадии заболевания до оперативного лечения составила 85 и 82% ($P > 0,05$), пятилетняя – 78 и 77% ($P > 0,05$), десятилетняя – 55 и 75% ($P < 0,05$). После рестадирования показатели выживаемости составили 87,2 и 80,5% ($P > 0,05$), пятилетней – 79,6 и 78,1% ($P > 0,05$), десятилетней – 54 и 60% ($P > 0,05$).

Таким образом, группа с ПлРШМ при третьей стадии болезни после рестадирования имеет практически одинаковые показатели общей выживаемости как при железистых формах, что объясняется большим количеством больных с метастазами в лимфатических узлах, как наиболее неблагоприятного фактора прогноза.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди анализируемых гистологических вариантов РШМ больные отличались со статистической достоверностью по возрасту – при аденогенных формах преобладали пациентки от 50 лет и старше, при ПлРШМ преобладал более молодой возраст от 30 до 45 лет, что по-видимому связано с гормональными изменениями. Наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки – показатели общей выживаемости в данной группе пациенток были на всем сроке наблюдения выше, чем в группах с АКШМ и ЖПлРШМ. Таким образом, можно сделать вывод, что аденогенные формы рака шейки матки должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом, по сравнению с ПлРШМ, течение которого в целом носит более благоприятный прогноз. Адекватное хирургическое стадирование позволяет определить истинную стадию заболевания, исключить отдаленные метастазы, удалить радиорезистентные клетки и провести многокомпонентное лечение.

Для исключения отдаленных метастазов (особенно метастазы в парааортальные лимфатические узлы) пациенткам, которые являются кандидатами для многокомпонентного лечения нужно рекомендовать ПЭТ-КТ перед началом специального лечения.

Литература

1. Антипов В. А., Новикова О. В., Балахонцева О. С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1 (37) – С. 5–11.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – С-Пб., 2002–544 с.
3. Важенин А. В., Жаров А. В., Шимоткина И. Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. – М., 2010. – С. 6–33.
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2 (приложение 1). – 160 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
6. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты / P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagninetal. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3 (51). – С. 14–21.
7. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения / Л. А. Коломиец, А. В. Важенин, О. Н. Чуруксаева и совт. // Современная онкология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 197–201.
8. Alfsen G. C., Kristensen G. B., Skovlund E. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2471–2483.
9. Aoki Y., Sato T., Watanabe M., Sasaki M. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma. // GynecolOncol. – 2001. – Vol. 81 (3). – P. 496–9.
10. Сухин В. С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 374–376.
11. Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов и др. // Казан. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 627–630.
12. Шакирова Э. Ж. Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов // Онкология. Диагностика. – 2007. – № 5. – С. 28–31.

References

1. Antipov V.A., Novikova O.V., Balakhontseva O.S. Organ-sparing treatment of early-stage invasive cervix adenocarcinoma. Siberian oncological journal. 2010. – № 1 (37) – p. 5–11.
2. Bohman Ya.V. Oncogynecology guideline. St. Petersburg, 2002 – p.544.
3. Vazhenin A.V., Zharov A.V., Shimotkina I.G. Actual questions in clinical oncogynecology. Moscow, 2010, p. 6–33.
4. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS in 2008. Herald of Blokhin N.N. ROSC of RAMS. – 2010. Vol.21, № 2, p.160.
5. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, 2013. P.289.
6. P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagninetal. Early-stage cervix cancer treatment: survival, complications and economic aspects. Siberian oncological journal, 2012. № 3 (51). – p.14–21.
7. Kolomiets L.A., Vazhenin A.V., Churuksaeva O.N. et al. Locally-advanced cervix cancer: chemoradiotherapy possibilities. Modern oncology, 2005. Vol.7. № 4. – p.197–201.
8. Alfsen G. C., Kristensen G. B., Skovlund E. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2471–2483.