

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ОПУХОЛИ

Савец Валерия Владимировна

врач ГБУЗ «Челябинский областной онкологический диспансер» г. Челябинск

E-mail: lalili2013@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович

заслуженный врач Р.Ф., член-корр., д-р мед. наук, профессор Главный врач

ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск

E-mail: Chelonco@mail.ru

Жаров Александр Владимирович

д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и радиологии ЧелГМА

г. Челябинск

E-mail: Jarov500@mail.ru

Чернова Людмила Федоровна

канд. мед. наук, зав. отделением онкогинекологии ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск

E-mail: Chelonco@mail.ru

PROGRESS A TREATMENT OF CERVICAL CANCER, DEPENDING ON THE HISTOLOGY OF THE TUMOR

Saevets Valeria Vladimirovna

doctor, State Institution of Health «Chelyabinsk Regional Clinical Oncology

Dispensary" Chelyabinsk

Vajenin Andrei Vladimirovich

honored doctor of the FEDERATION, Corr. Member, Doctor of medical science,

Professor GBUZ "CHOKOD" Chelyabinsk

Zharov Alexander Vladimirovich

doctor of medical science, Professor Department of Oncology and Radiology

ChelGMA Chelyabinsk

Chernova Lyudmila Fedorovna

mD Head of Department oncogynecology GBUZ "CHOKOD" Chelyabinsk

АННОТАЦИЯ

Рассмотрена проблема рака шейки матки. Проведена оценка эффективности различных вариантов лечения рака шейки матки в зависимости от гистологического строения опухоли.

ABSTRACT

The problem of cervical cancer is considered. An assessment of the effectiveness of different treatment options for cervical cancer depends on the histological structure of the tumor.

Ключевые слова: Рак шейки матки; химиолучевое лечение; хирургическое лечение.

Keywords: cancer of cervix uteri; chemo treatment; surgical treatment.

Рак шейки матки относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин и составляет около 12—20 % злокачественных новообразований женских половых органов [5]. 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. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), и 190 000 женщин в год умирают от этого заболевания [25]. Большинство случаев РШМ (78 %) регистрируется в развивающихся странах, где он составляет 15 % от числа всех злокачественных новообразований у женщин, тогда как в развитых странах он составляет всего 4,4 % от новых случаев рака.

В России стандартизированный показатель заболеваемости РШМ в 2011 г. составил 13,70 на 100 тысяч женского населения. В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости РШМ — за период 2001—2011 гг. прирост составил 26,94 %, а среднегодовой темп прироста — 2,35 % [7]. Наиболее часто РШМ выявляется в старшей возрастной группе (60—70 лет и старше), однако в последнее время появляется все больше публикаций, описывающих случаи возникновения этой патологии у женщин репродуктивного возраста [4]. Так, в настоящее время отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ среди молодых женщин — в возрасте 15—24 лет в 4 раза, в возрасте 25—34 года — в 2,5 раза [3]. С 1996 года наблюдается снижение среднего возраста женщин с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ на 3,2 года [7]. Следовательно, заболеванию подвержена наиболее активная в репродуктивном и социальном отношении часть женского населения. Также следует отметить,

что с течением времени, несмотря на прогресс в развитии диагностических методик, увеличивается частота запущенных форм РШМ [17]. В настоящее время у значительной части пациенток рак шейки матки выявляется уже на поздних стадиях заболевания (III—IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается [14].

Сегодня ведущую роль в лечении больных РШМ играют хирургическое вмешательство с химиолучевой терапией; В определении тактики лечения большое значение имеет стадия заболевания. При I-IIВ1 стадиях рака шейки матки методом выбора является часто применяемое во всем мире хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма [2] с последующим химиолучевым лечением. При IIВ2-III стадиях практически единственно возможным и стандартным методом лечения считается химиолучевая терапия.

Однако, результаты лучевого и химиолучевого лечения, несмотря на определенные успехи, в целом остаются неудовлетворительными. После проведенного химиолучевого лечения остаточная опухоль определяется у 49 % больных, метастазы в лимфатические узлы таза — у 25 % [37]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, составляет при IIВ стадии от 42 до 64,2 %, при III стадии — от 36,7 до 44,4 % [22]. Применение хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при местно-распространенном раке шейки матки приводит к улучшению показателей выживаемости.

Тем не менее, несмотря на применение различных методов лечения у больных РШМ отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Рецидивы РШМ после специального лечения чаще возникают через 12—20 месяцев после лечения, их частота составляет 32—78,3 % случаев [11].

Как показывают данные исследований, выживаемость больных с РШМ определяется не только стадией заболевания и выбранным методом лечения. При многофакторном анализе, проведенном [21], были определены 43 фактора,

влияющие на прогноз течения рака шейки матки, причем 23 из них были связаны с неблагоприятным исходом. К числу этих факторов, наряду с прочими, относится гистологическая структура опухоли.

В настоящее время не существует единого взгляда на прогностическую роль гистологической структуры рака шейки матки. В частности, опубликованы работы, авторы которых не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы [18]. Р. Zola с соавт. [10], не столь категоричны — они полагают, что хотя плоскоклеточный рак и аденокарцинома являются самыми распространенными гистологическими типами РШМ, их прогностическая значимость до конца не ясна. Тем не менее, авторы не отрицают возможность влияния гистологического варианта РШМ на выбор метода лечения и прогноз. В то же время существуют исследования, результаты которых свидетельствуют о возможности подобного влияния. Так, например, в ряде работ было показано, что пятилетняя выживаемость больных аденокарциномой ниже, чем пациенток с плоскоклеточным раком (ороговевающим и неороговевающим): при II стадии соответственно 64,2 % и 81,7 %; при III стадии — 34,6 % и 45,8 %. Иными словами, при аденокарциноме прогноз оказывается существенно хуже и показатели 5-летней безрецидивной выживаемости на 10—20 % ниже, чем при плоскоклеточном раке [36]. При этом степень дифференциации карциномы, по мнению исследователей, не оказывает влияния на результаты лечения.

Кроме того, поскольку прогноз пациенток с РШМ зависит от скорости и распространенности процесса метастазирования, имеют значение различия этого процесса при разных гистологических вариантах опухоли. Для железистого рака характерно ранее метастазирование и рецидивирование (до 12 мес.), а для плоскоклеточного неороговевающего прогрессирование возможно на протяжении 36 мес. [9]. При этом аденокарцинома шейки матки характеризуется повышенным риском метастатического поражения яичников по сравнению с плоскоклеточным раком. При IV—IVB стадиях частота

метастатического поражения яичников при аденокарциноме составила 5 %, по сравнению с 0,8 % при плоскоклеточном раке [34].

В современной научной литературе имеются сведения и о неодинаковой чувствительности различных гистологических вариантов РШМ к разным методам лечения. В частности, в ряде публикаций указывается на низкую радиочувствительность железистого, низкодифференцированного и светлоклеточного рака шейки матки. Так, N. Mitsuhahi с соавт. [24, 33] отмечают, что показатель 5-летней выживаемости после облучения при данном варианте гораздо ниже, чем при плоскоклеточном раке шейки матки и при III стадии (FIGO) составляет 17 % против 52 %. По данным R.G. Lotocki с соавт. [35] вероятность излечения светлоклеточной карциномы лучевым методом еще ниже и составляет 8 % (3-летняя выживаемость). Изучая результаты с учетом методов лечения у 121 больной с аденокарциномой и другими редкими гистологическими типами злокачественной опухоли шейки матки, W.N. Zhang [31] установил, что продолжительность жизни указанного контингента на 34 % ниже после облучения относительно комбинированного воздействия при сроках наблюдения 5 лет.

В то же время, плоскоклеточный вариант РШМ обладает практически одинаковой высокой чувствительностью к химиолучевой терапии [32]. Авторы сообщили о результатах рандомизированного исследования, проведенного под эгидой Национального онкологического института Канады, в которое были включены 253 пациентки, получавшие лечение в разных лечебных учреждениях по поводу плоскоклеточного рака шейки матки IB–IVA стадии. Больные получали либо лучевую терапию с еженедельным введением цисплатина, либо без него. В итоге значимые различия в показателях выживаемости между этими группами отсутствовали. Через 3 года после лечения они составили 69 % и 66 %, а через 5 лет — 62 % и 58 % соответственно.

Однако, о высокой чувствительности плоскоклеточного РШМ к химиотерапии свидетельствуют данные других исследований. Так,

G. Zanetta [38] изучил эффективность полихимиотерапии плоскоклеточного рака по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 + цисплатин $50\text{—}75 \text{ мг/м}^2$ + ифосфамид 5 мг/м^2 + mesna у 38 пациенток. В результате 28,95 % случаев была отмечена полная клиническая регрессия, частичная — у 55,26 % пациенток, стабилизация — у 13,16 %, и у 2,63 % больных было выявлено прогрессирование заболевания. По данным гистологического исследования у 6 (17,6 %) пациенток был установлен полный терапевтический патоморфоз опухоли, у 7 (20,6 %) выявлена микроскопическая остаточная опухоль в шейке матки, 19 (55,9 %) патоморфоз I-II степени, и лишь у 2 (5,9 %) больных патоморфоз в опухоли отсутствовал. Выживаемость в течение 16 месяцев без признаков прогрессирования заболевания была отмечена у 29 (76,3 %) пациенток.

В то же время, по данным ряда исследований, аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак шейки матки — опухоли менее чувствительные не только к лучевой, но и к химиотерапии. По данным J. Kodama с соавт. [27] в этой группе пациенток результаты лечения хуже, чем у больных с плоскоклеточной формой рака. При указанных формах опухоли ответ на неоадьювантную химиотерапию составил 67 %, против 85 % при плоскоклеточном варианте рака. Y. Aoki с соавт. [19] также указывают на низкую чувствительность аденокарциномы к химиотерапии. После лечения 11 пациенток цисплатином в сочетании с 5-фторурацилом они получили лишь частичный ответ в 63,6 % случаев. Полный ответ не был зафиксирован ни у одной пациентки.

М.Р. Кайрбаев [8], в свою очередь, продемонстрировал неоднородную чувствительность различных гистологических вариантов РШМ к комбинированному лечению. Исследование было проведено на группе пациенток с РШМ, причем по гистологическому строению в группе преобладали плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий варианты рака — 94,9 %. Аденокарциномы шейки матки были выявлены в 2,9 % случаев, недифференцированный рак — в 1,5 %, железисто-плоскоклеточный рак — в 0,7 % случаев. На первом этапе лечения все больные получили от 1 до 3 курсов

неoadъювантной полихимиотерапии, включавшей цисплатин, адриабластин и 5-фторурацил. При достаточной регрессии опухоли проводилось радикальное хирургическое лечение либо сочетанная лучевая терапия при невыраженной регрессии процесса. В итоге 1-годичная безрецидивная выживаемость в группе в целом составила $70,0 \pm 1,3$ %, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость — $58,0 \pm 1,5$ % и $45,0 \pm 1,6$ % соответственно. При оценке влияния на 5-летние результаты лечения гистологической структуры опухоли шейки матки оказалось, что у пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки этот показатель равняется $62,2 \pm 7,2$ %, что было достоверно выше, чем у женщин с аденокарциномой шейки матки и недифференцированным раком — $50,0 \pm 2,5$ %. Полученные данные позволили автору отнести такие гистологические варианты рака шейки матки, как аденокарцинома и недифференцированный рак к прогностически неблагоприятным.

Неодинакова и эффективность хирургического метода лечения при разных гистологических вариантах РШМ. В.А. Антипов с соавт. [1] оценили эффективность радикальной трахелэктомии при лечении плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки. Органосохраняющее лечение в объеме модифицированной радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ) было выполнено 54 пациенткам репродуктивного возраста. Плоскоклеточный вариант РШМ был установлен у 72,3 % больных, аденокарцинома (включая 3 случая железисто-плоскоклеточного рака) — у 24,6 %, светлоклеточная аденокарцинома — у 2 (3,1 %) больных. В результате в группе больных с аденокарциномой рецидивов после РАТ зарегистрировано не было. Также отсутствовали и значимые различия по частоте рецидивов между плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что предположение о повышенном риске рецидивов после РАТ при аденокарциноме шейки матки в сравнении с плоскоклеточным раком не нашло своего подтверждения.

Однако, в исследовании Н. Hertel с соавт. [26], где аденокарцинома наблюдалась в 31 % случаев, 3 из 4 рецидивов возникли именно при данном

гистологическом варианте опухоли. Она рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к проведению органосохраняющего лечения даже при начальных стадиях инвазивного рака шейки матки.

Таким образом, рак шейки матки в настоящее время представляет собой весьма актуальную проблему. Ее значимость определяется как высоким уровнем распространения и смертности, а также неблагоприятной тенденцией роста заболеваемости женщин репродуктивного возраста. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, результаты лечения РШМ остаются не вполне удовлетворительными. Это обуславливает необходимость поиска наиболее эффективных методов лечения, а также факторов, которые могут оказать влияние на и эффективность. Среди таких факторов может фигурировать и гистологический вариант опухоли, хотя единое мнение по этому вопросу отсутствует. Проведенные исследования свидетельствуют о неодинаковой прогностической роли гистологического строения опухоли при различных методах лечения рака шейки матки. В частности, одним из наиболее неблагоприятных вариантов считается аденокарцинома ШМ. Объяснение этого феномена, вероятно, заключается в том, что при аденогенной структуре образования чаще, чем при плоскоклеточной, поражаются эндоцервикс, эндометрий и регионарные лимфатические узлы, что не всегда, к сожалению, удается определить в ходе обследования. Тем не менее, данная проблема требует углубленного изучения, поскольку данные, представленные в современной литературе довольно противоречивы.

Список литературы:

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. СПб., 2002 — С. 544.

3. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. М., 2010. — С. 6—33.
4. Глухова Ю.К. Сравнительная цитологическая и гистологическая диагностика новообразований шейки матки (плоидометрическое исследование): автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2004. — 19 с.
5. 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.
6. Егорова И.В., Максимов С.А. Проблемы онкологических заболеваний репродуктивной системы в Красноярском крае // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. — С. 15—16.
7. 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.
8. Кайрбаев М.Р. Факторы прогноза местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — № 4 (34). — С. 10—14.
9. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, — № 3. — С. 194—199.
10. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты / P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagnin et al. // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — № 3 (51). — С. 14—21.
11. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения / Л.А. Коломиец, А.В. Важенин, О.Н. Чуруксаева и соавт. // Современная онкология. — 2005. — Т. 7, — № 4. — С. 197—201.
12. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, — № 2. — С. 93—100.
13. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3. — № 3. — С. 156—165.

14. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Толокнов Б.О. Рак шейки матки // Онкология для практических врачей / Под ред. С.С. Чистякова. М., 2009. — С. 15—35.
15. Рак шейки матки / В.В. Кузнецов, В.В. Козаченко, А.И. Лебедев и др. // Руководство для врачей «Клиническая онкология». М., 2005. — С. 101—154.
16. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология. — 2008. — Т. 10, — № 3. — С. 374—376.
17. Эпидемиологические аспекты распространения рака шейки матки в Одесской области / С.В. Бугайцов, А.И. Марченко, А.И. Рыбин, А.В. Михайленко // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. — С. 11—12.
18. Alfson 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.
19. 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.
20. Beiner M.E., Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2007. — Vol. 4. — P. 353—361.
21. Boyce J., Fruchter R., Nicastri A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. // GynecolOncol. — 1991. — № 12. — P. 154-65.
22. Carcinoma of the cervix uteri / J.L. Benedet, F. Odicino, P. Maisonneuve et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2003. — Vol. 83., Suppl. 1. — P. 41—78.

23. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment and survival / L.M.J. Davy, T.J. Dodd, C.J. Luke, D.M. Roder// *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101. — P. 38—45.
24. Expression of hypoxic-inducible factor 1 alpha predicts metastasis-free survival after radiation therapy alone in stage IIIB cervical squamous cell carcinoma / H. Ishikawa, N. Mitsuhashi. et al. // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* — 2004. — Vol. 60(2). — P. 513—521.
25. Global cancer statistics /A. Jemal, F. Bray, M.M. Centeretal. // *CACancerJClín.* — 2011. — Vol. 61(2). — P. 69—90.
26. Hertel H., Kohler C., Grund D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103. — P. 506—511.
27. Kodama J. Ikuhashi H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. // *Gan. To Kagaku Ryoho.* — 1999. — № 26 (1). — P. 89—92
28. Lee K.B.M., Lee J.M., Park C.Y. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 1569—1573.
29. Marchiole P., Benchaïb M., BuenerdA *Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)* // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 106. — P. 132—141.
30. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian Multicenter Randomized Study / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, A. Colombo, et al. // *JClínOncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 179—188
31. Overexpression of transketolase-like gene 1 is associated with cell proliferation in uterine cervix cancer / Zhang, C. Hui, J.-X. Yue. Yanget al. // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* — 2009. — Vol. 28. — P. 43.

32. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix / R. Pearcey et al. // J. clin. oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 966—972.
33. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan / T. Toita, N. Mitsuhashi et al. // Jpn.J.Clin.Oncol. — 2005. — Vol. 35(3). — P. 139—148.
34. Shimada M., Kiwaga J., Nishimura R. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 101. — P. 234—237.
35. Stage II endometrial carcinoma: limiting post-operative radiotherapy to the vaginal vault in node-negative tumors / P.V. Rittenberg, R.J. Lotocki et al. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 98 (3). — P. 434-8.
36. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81. — P. 1144—1151.
37. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer / P. Morice, C. Uzan, Y. Zafrani et al. // Gynecol. Oncol. — 2007. — V. 107(1) — P. S122—S.124.
38. Zanetta G., Lissoni A., Pellegrino A., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. // Ann. Oncol. — 1998. — № 9(9). — P. 977—980.