

Э.Ж. Шакирова¹, А.В. Панов¹, А.В. Ахметзянова^{1, 2}, А.Д. Гафиуллина¹,
Л.Ш. Ибрагимова¹, С.Н. Кириллов¹, Л.Р. Сафиуллина¹

Хирургическое лечение остаточных опухолей после лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ,

²«Казанская государственная медицинская академия» — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
г. Казань

Цель: Стандартом лечения местнораспространенного рака шейки матки в настоящее время является химиолучевая терапия. Несмотря на достигнутые успехи, у части больных развиваются рецидивы в первый год наблюдения, при видимом первичном эффекте лечения. Роль хирургического лечения после завершения лучевой терапии продолжает дискутироваться. Разными авторами было показано, что остаточная опухоль выявляется до 60% случаев. Однако т.н. «завершающая операция» широко не рекомендуется, т.к. она увеличивает морбидность лечения. Целью данного исследования является оценить результаты хирургического лечения пациенток с местнораспространенным РШМ после проведенной лучевой терапии.

Материал и методы: Нами проведен ретроспективный анализ данных 86 пациенток с РШМ стадий Ib — IIb (преимущественно IIb), прооперированных в 7 онкологическом отделении РКОД г. Казань в 2015 — 2018 гг. в том или ином объеме после ранее проведенного первичного химиолучевого или лучевого лечения с хорошим клиническим ответом.

Результаты: У большинства пациенток раком шейки матки с остаточными бессимптомными опухолями небольших размеров после проведенного лучевого лечения было возможно выполнение операции в объеме радикальной гистерэктомии при своевременном их выявлении. Прогноз пациенток с клинически проявленным рецидивом был плохим. Хирургическое лечение рецидива после первичного лечения РШМ при клинической манифестации, даже в случае его успешности, часто приводит к значительному ухудшению качества жизни.

Заключение: Необходимо внедрение в алгоритм обследования пациенток после первичного лечения лучевых методов диагностики (МРТ) с целью определения показаний для оперативного лечения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки; гистерэктомия; остаточная опухоль; рецидив

По клиническим рекомендациям европейского общества гинекологической онкологии ESGO в настоящее время стандартом лечения местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) является химиолучевая терапия с последующей брахитерапией [1]. Рекомендуется избегать комбинации хирургического и лучевого лечения. Рекомендации Российского общества клинической онкологии также отдают приоритет химиолучевому лечению, однако менее категоричны и включают возможность выполнения радикальной гистерэктомии пациенткам с РШМ IIb стадии на первом этапе или после неoadьювантной химиотерапии [2].

Аргументом против комбинации лучевого и хирургического лечения является показанное в рандомизированных исследованиях увеличение риска осложнений. Так, риск развития кишечного или мочевого свища удваивался у пациенток, перенесших гистерэктомию в комбинации с лучевой терапией, по сравнению с пациентками, получившими только лучевую терапию [3].

Добавление химиопрепаратов в качестве радиомодификаторов позволяет улучшить результаты лучевого лечения РШМ — общая выживаемость увеличивается на 12% по сравнению только с лучевой терапией; комбинация с радикальной гистерэктомией не увеличивает этого показателя. Однако видим ли мы в реальной жизни такие же высокие показатели, как в исследованиях? Этим вопросом задаются авторы опубликованного в 2018 г. французского исследования. По данным Espenel et al. [4] стандарт лечения полностью выдерживается менее чем у половины больных (в 43,5% случаев), что связано, в первую очередь, с тяжелым статусом пациенток. Поэтому результаты лечения в реальной жизни далеки от результатов, приводимых в рандомизированных исследованиях, которые включают только пациенток с выполненным стандартом лечения.

Близкие показатели получены в 2016 г. в США на основании анализа национальной базы данных по раку: из 15194 пациенток

с РШМ только 44,3% получили стандартное лечение [5]. В другом исследовании исключили пациенток старшего возраста, однако результаты были сходными. Хуже того, только у четвертой части пациенток (25%) были выдержаны сроки лечения. Медиана выживаемости составила 99,8 мес. у пациенток местнораспространенным РШМ, у которых были выдержаны стандарты лечения, и 52,5 мес. у тех, у кого эти стандарты не выполнены — почти в два раза меньше [6].

Роль хирургического лечения после завершения лучевой терапии продолжает дискутироваться. Такая операция носит название адьювантной гистерэктомии или завершающей операции. Существует ряд работ, в которых показана возможность и выполнимость оперативного лечения после лучевой терапии [7–12]. Странники так называемой завершающей операции (*completion surgery*), проводимой после окончания лучевого лечения, показали, что остаточная опухоль гистологически выявляется от 42 до 60 % случаев [9–14], даже после проведения химиолучевого лечения в оптимальном объеме. Классическое исследование Morice et al. [13] показало, что после проведенного химиолучевого лечения остаточная опухоль определяется у 49% больных, метастазы в лимфатические узлы таза — у 25%.

Однако терапевтическое значение завершающей операции после химиолучевого лечения при местнораспространенном РШМ не доказано, поскольку только рандомизированное исследование может адекватно ответить на этот вопрос. Во всех известных исследованиях не проводилось прямого сравнения двух групп, а выживаемость сравнивалась с результатами других известных исследований. Рандомизированное исследование было открыто во Франции в 2004 г., но было закрыто по причине недостаточного накопления. Мета-анализ опубликованных работ показал, что выполнение гистерэктомии после лучевого лечения ведет к снижению частоты местных рецидивов, однако влияние на общую выживаемость не доказано [7, 14].

В то же время, у пациенток, ранее перенесших лучевую терапию, отмечается высокая частота послеоперационных осложнений [10, 13, 15], поэтому широкое выполнение завершающих операций не рекомендуется. В исследовании Touboul (Франция), опубликованном в 2010 г и включавшим 150 пациенток за 10 лет, было показано, что радикальная гистерэктомия увеличивает морбидность лечения: осложнения со стороны лимфатической системы — лимфоциты и лимфедема — наблюдались у 15% пациенток, мочевые и кишечные свищи — у 9%. К концу исследования авторы отказались от выполнения

завершающей операции всем пациенткам и проводили оперативное лечение только при наличии резидуальной опухоли [10].

Основной причиной летальности после лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки являются локальные рецидивы, развивающиеся у 37–50% всех пролеченных больных даже при видимом первичном эффекте лечения. Возможности лечения клинически проявленных рецидивов рака шейки матки ограничены. Рецидивы рака шейки матки сопровождаются такими симптомами, как кровотечения, мочевые и каловые свищи, гнилостные зловонные выделения, боли, что делает качество жизни неприемлемым для пациенток. У ряда больных возможно выполнение эвисцераций органов малого таза [16–18]. По данным Костюк И.П. и соавт. [19], в настоящее время считается приемлемым выполнение паллиативных эвисцераций органов малого таза, даже при наличии отдаленных метастазов и позитивного хирургического края, с целью купирования вышеизложенных симптомов и улучшения качества жизни больных.

Ранняя диагностика рецидивов рака шейки матки в бессимптомный период могла бы увеличить количество больных с возможностью выполнения хирургического лечения. Доказана высокая чувствительность МРТ в диагностике рецидивных опухолей [20–24]. Оптимальные сроки и объемы диспансерного наблюдения пациенток также дискутируются [25–27].

Целью данного исследования является оценить результаты хирургического лечения пациенток с местнораспространенным раком шейки матки после проведенной лучевой терапии.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ: 86 пациенток с РШМ стадий Ib — IIb (преимущественно IIb), оперированных в 7 онкологическом отделении РКОД г. Казань в 2015 — 2018 гг. в том или ином объеме после ранее проведенного первичного химиолучевого или лучевого лечения с хорошим клиническим ответом. Пациентки получали лучевое лечение как в РКОД г. Казань, так и в лечебных учреждениях других регионов.

Больные разделены на две группы: основную группу составили 66 пациенток, у которых была выявлена остаточная опухоль небольших размеров после первичного лечения либо при рутинном обследовании, включающем ректовагинальный осмотр и цитологическое исследование, либо с помощью дополнительных методов. Для активного выявления остаточной опухоли (*residual disease*) до клинических проявлений рецидива нами были включены в обследование на сроке 4–8 недель после проведенного первичного лечения МРТ органов малого таза и РКТ брюшной полости и определение уровня онкомаркера SCC.

Вторую группу составили 20 пациенток, у которых при первом обращении после лечения при рутинном обследовании остаточная опухоль не была выявлена, однако в дальнейшем манифестировал местный рецидив РШМ.

Результаты

У 66 пациенток была выявлена остаточная опухоль после проведенного химиолучевого или лучевого лечения, до клинического проявления рецидива. Из них только у 33 (50%) пациенток остаточную опухоль возможно было определить при рутинном обследовании, включающем осмотр и цитологическое исследование. Распределение по стадиям было следующим: Ib — 3 (4,5%), Pa — 2 (3%), Pb — 45 (68,2%), Pa — 2 (3%), Pb — 12 (18,2%), IVa — 2 (3%). Гистологические формы: плоскоклеточный рак — 44, аденокарцинома — 18, светлоклеточная аденокарцинома — 2, серозно-папиллярный рак — 1, недифференцированный рак — 1. В 55 случаях (83,3%) выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ) (2 — с парааортальной ЛАЭ, 1 — с резекцией большого сальника), в 5 случаях (7,6%) — простая гистерэктомия без лимфаденэктомии (4 — в связи с выраженным склерозом параметриев, 1 — санационная гистерэктомия, выявлена диссеминация); в 6 случаях (9,1%) — комбинированные операции и эвисцерации органов малого таза (ЭОМТ). Гистологически метастазы в тазовых лимфоузлах выявлены у 18 пациенток, что составило 31% (из 58 пациенток, которым была выполнена ЛАЭ). У трех пациенток наличие метастазов в лимфоузлах таза сочеталось с отсутствием цервикальной остаточной опухоли (патоморфозом 4 степени). Метастазы в яичник — 4 случая (6,1%), онкопозитивный асцит — 2 (3,0%). Уровень SCC был повышенным примерно у половины пациенток с остаточной опухолью (52%) и составил в среднем 3,34 нг/мл. При наличии метастазов в лимфоузлах уровень SCC был повышен в 71,4% случаев и составил в среднем 5,35 нг/мл. Среднее время от СЛТ до гистерэктомии, при выявлении небольшой остаточной опухоли в отсутствие клинических проявлений, составило 3,4 мес.

Нами прослежены отдаленные результаты лечения у 59 пациенток этой группы, данные о 7 пациентках недоступны. Из этих 59 пациенток на настоящий момент находятся в ремиссии без признаков рецидива — 34; живы с наличием рецидива (чаще отдаленные метастазы) — 11, умерли — 14. Отдаленные осложнения: стенозы мочеточников развились в 7 случаях (11,8%), свищи — 2 (3,4%), арелфлекторный мочевого пузыря — 2 (3,4%).

Двадцать пациенток оперированы с клинической картиной рецидива РШМ. Время до операции после окончания лучевого лечения при появлении клинического рецидива составило в среднем 7,4 мес. При первичном рутинном обследовании (без применения МРТ и РКТ)

остаточная опухоль у этих пациенток не была выявлена. Распределение по стадиям: Pa — 2 (10%), Pb — 10 (50%), Pa — 2 (10%), Pb — 6 (30%). Гистологические формы: плоскоклеточный рак — 18 (90%), аденокарцинома — 1 (5%), светлоклеточная аденокарцинома — 1 (5%). Выполнение радикальной расширенной гистерэктомии было возможно только в пяти случаях (25%), в одном случае (5%) — простая экстирпация матки, в девяти случаях (45%) были выполнены комбинированные операции и ЭОМТ с выведением кишечных и мочевых стом, в пяти (25%) — эксплоративная лапаротомия. Лимфаденэктомия выполнена у 9 пациенток, из них у 4 выявлены метастазы в лимфоузлах (44,4%). При клиническом рецидиве SCC повышен в 94,4% случаев и составил в среднем 16,5 нг/мл.

Ремиссия в настоящее время у 6 пациенток без признаков рецидива (у 2 из них зафиксированы осложнения в виде стенозов мочеточников), отсутствуют данные об одной пациентке, умерли 11, две пациентки живы при наличии рецидива — одна с прогрессированием, одна с костным метастазом (стабилизация).

Заключение

У большинства пациенток раком шейки матки с остаточными бессимптомными опухолями небольших размеров после проведенного лучевого лечения возможно выполнение операции в объеме радикальной гистерэктомии при своевременном их выявлении. Возможности лечения клинически проявленных рецидивов рака шейки матки лимитированы. Хирургическое лечение рецидива при клинической манифестации, даже в случае его успешности, часто приводит к значительному ухудшению качества жизни, инвалидизации, что связано с необходимостью резекции смежных органов и выведению кишечных и мочевых стом. Необходимо внедрение в алгоритм обследования пациенток после первичного лечения лучевых методов диагностики (МРТ) с целью определения показаний для оперативного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cibula D., Pötter R., Chiva L. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2018. —

- Vol. 28(4). — P. 641-655. — <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001216>.
2. Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала]: Практические рекомендации Российской общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии / под ред. В.М. Моисеенко — М. Общероссийское общ. организация «Рос. общество клин. онкологии», 2018. — С. 178-189.
 3. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T., Oswald M.J. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32(5). — P. 1289-300. — [//doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00118-i](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00118-i).
 4. Espenel S., Garcia M., Trone J. et al. From IB2 to IIIB locally advanced cervical cancers: report of a ten-year experience // *Radiat. Oncol.* — 2018. — № 13. — P. 16. — <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0963-8>.
 5. Robin T.P., Amini A., Scheffter T.E. et al. Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — № 143. — P. 319-325. — <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.09.009>.
 6. Smith G.L., Jiang J., Giordano S.H. et al. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — № 92. — P. 260-367. — <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.037>.
 7. Boers A., Arts H.J., Klip H. et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2014. — Vol. 24(7). — P. 1276-85. — <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000171>.
 8. Ota T., Takeshima N., Tabata T. et al. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99(8). — P. 1216-1220. — <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604619>.
 9. Rema P., Suchetha S., Kumar A., Ahmed I. The role of adjuvant hysterectomy after radiotherapy in cervical cancer // *Indian J. Surg.* — 2015. — Vol. 77(Suppl 3). — P. 902-905. — <https://doi.org/10.1007/s12262-014-1060-3>.
 10. Touboul C., Uzan C., Mauguen A. et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer // *Oncologist.* — 2010. — Vol. 15(4). — P. 405-415. — <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0295>.
 11. Touboul C., Uzan C., Mauguen A. et al. Survival and prognostic factors after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2011. — Vol. 39(5). — P. 274-280.
 12. Walji N., Chue A.L., Yap C. et al. Is there a role for adjuvant hysterectomy after suboptimal concurrent chemoradiation in cervical carcinoma? // *Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 22(2). — P. 140-146. — <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.11.006>.
 13. Morice P., Uzan C., Zafrani Y. et al. The role of surgery after chemoreduction therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 107 (1 Suppl 1). — P. 122-124. — <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.015>.
 14. Motton S., Houvenaeghel G., Delannes M. et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2010. — Vol. 20(2). — P. 268-75. — <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c9e385>.
 15. Ferrandina G., Ercoli A., Fagotti A. et al. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 21(5). — P. 1692-9. — <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3471-y>.
 16. Ильин К.А., Замятин А.В. Роль тазовой эквисцерации в лечении постлучевых рецидивов рака шейки матки на современном этапе (обзор литературы) // *Онкогинекология.* — 2013. — № 1. — С. 43-53.
 17. Friedlander M., Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer // *The oncologist.* — 2002. — №7. — P. 342-347.
 18. Rema P., Mathew A.P., Suchetta S., Ahmed I. Salvage surgery for cervical cancer recurrences // *Indian J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 8(2). — P. 146-149. — <https://doi.org/10.1007/s13193-015-0472-2>.
 19. Костюк И.П., Шестаев А.Ю., Шостка К.Г. и др. Паллиативные эквисцерации органов малого таза в хирургическом лечении местно-распространенного и рецидивного рака шейки матки // *Вестн. Рос. Воен.-Мед. Акад.* — 2012. — №1(37). — С. 65-70.
 20. Алешикова О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIВ — IIIB стадий) // *Вестн. РНЦПР.* — 2007. — № 7. — vestnik.ncnr.ru/vestnik/v7/papers/alesh_v7.htm.
 21. Тарачкова Е.В., Стрельцова О.Н., Панов В.О. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки // *Вестник рентгенологии и радиологии.* — 2015. — № 6. — С. 43-55.
 22. Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А. и др. МРТ в оценке эффективности химиолучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки // *Сибир.Онкол.Журнал.* — 2015. — № 5. — С. 84-91.
 23. Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Прошин А.А. и др. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов рака шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2011. — № 2. — С. 49-55.
 24. Vincens E., Balleyguier C., Rey A. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113(8). — P. 2158-2165. — <https://doi.org/10.1002/cncr.23817>.
 25. Elit L., Fyles A.W., Devries M.C. et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 114(3). — P. 528-535. — <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.001>.
 26. Elit L., Kennedy E.B., Fyles A., Metser U. Follow-up for cervical cancer: a program in evidence-based care systematic review and clinical practice guideline update // *Curr. Oncol.* — 2016. — Vol. 23(2). — P. 109-118. — <https://doi.org/10.3747/co.23.2742>.

27. Lanceley A., Fiander A., McCormack M., Bryant A. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 25(11). — CD008767. — <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008767.pub2>.

Поступила в редакцию 22.04.2019 г.

*E.Zh. Shakirova¹, A.V. Panov¹, A.V. Akhmetzianova^{1,2},
A.D. Gafullina¹, L.Sh. Ibragimova¹, S.N. Kirillov¹,
L.R. Safullina¹*

Surgery for residual disease after radiotherapy in locally advanced cervical cancer

¹Regional Clinical Oncology Center, Kazan

²Kazan State Medical Academy, Kazan

Aims: Chemoradiation (CRT) is the standard treatment for locally advanced cervical cancer (LACC). However part of the patients develop recurrence during the first year after treatment despite good visible effect at the first follow-up. The role of completion surgery after radiotherapy (RT) is still debated. A number of papers have showed that up to 60% of patients have residual tumor after CRT and RT. But such a surgery is not widely recommended because of increased morbidity of the treatment. The aim of this study was to assess the results of surgery after radiotherapy of LACC.

Method: We retrospectively evaluated data on 86 patients with cervical cancer IB — IIIB stages (mostly stage IIB) who underwent surgery in different modalities after CRT and RT with good clinical response in our department in 2015-2018.

Results: When small asymptomatic residual disease was detected early after radiotherapy radical hysterectomy was feasible in most of the cases. Patients with clinical manifestation of recurrence had very poor prognosis. Surgery of recurrent cervical cancer sufficiently deteriorates quality of life, even if possible.

Conclusion: Thorough examination with adding MRI imaging after initial treatment of cervical cancer needed to identify patients who may benefit from adjuvant hysterectomy.

Key words: locally advanced cervical cancer; hysterectomy; residual disease; recurrence