

Г.И. Вергейчик

Значение лапароскопической парааортальной лимфодиссекции для определения стадии и формирования тактики лечения инвазивного рака шейки матки

Гомельский государственный медицинский университет

В Республике Беларусь в 1970 г. рак шейки матки занимал 2-е ранговое место в структуре женской онкопатологии, однако в связи с разнонаправленностью динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями отдельных локализаций к 2004 г. заболевание переместилось на 6-е ранговое место [3].

Одним из основных критериев своевременной диагностики новообразований и качества лечения онкологических больных является соотношение показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них. По данным GLOBOCAN, в 2002 г. коэффициент заболеваемости и смертности от рака шейки матки составлял 0,40 (по данным Белорусского канцер-регистра – 0,44). В странах Западной Европы и Северной Америки, где используется популяционный скрининг рака шейки матки, этот показатель существенно ниже: в США – 0,30; в Испании – 0,29; в Англии – 0,36; в Швейцарии – 0,2 [3]. Стабильным в нашей стране остается показатель одногодичной летальности пациенток, заболевших раком шейки матки, который в 2006 г. составил 13,3% [2].

Ежегодно в Республике Беларусь регистрируется около 1000 женщин с инвазивным раком шейки матки. Опухоль требует точного стадирования, так как это крайне важный этап для выбора эффективного лечения, что в дальнейшем определяет общую и безболезненную выживаемость, а также качество жизни пациентки.

Среди факторов, влияющих на прогноз больных раком шейки матки, отмечают стадию, размер опухоли, степень дифференцировки опухоли, гистологический тип, поражение лимфатических узлов и наличие опухолевых клеток в лимфоваскулярном пространстве. В 1990 г. ученые Gynecologic Oncology Group (GOG) провели хирургическое определение стадии заболевания с использованием гистологического исследования удаленного препарата у 1028 пациенток с клинической IB стадией рака шейки матки. Результаты исследования демонстрируют, что надежные предсказывающие факторы для метастазов в лимфатических узлах и снижение безболезненной выживаемости – это вовлечение лимфоваскулярного пространства, размер опухоли и глубина стромальной инвазии, которая является наиболее важной. Исследование также подтверждает значимость метастатического поражения парааортальных лимфоузлов и предлагает дальнейшее изучение их роли для оценки исхода заболевания и выбора тактики лечения местнораспространенного рака шейки

матки. Состояние тазовых лимфоузлов является важным, если нет метастазов в парааортальных лимфатических узлах [9, 32].

Зона парааортальных лимфоузлов – первая по частоте метастазирования рака шейки матки за пределы таза, она вовлекается в опухолевый процесс в 12–25% случаев [15, 19]. Своевременная диагностика метастазов в этой зоне может быть ключевым моментом в повышении эффективности лечения пациенток и предметом изучения для выбора оптимального метода диагностики, в качестве которого рассматриваются неинвазивные методики лучевой диагностики и хирургический метод – лапароскопическая лимфаденэктомия [4].

Клиническое стадирование по системе FIGO приводит к ошибкам в 65–90% случаев для оценки III и IV стадии рака шейки матки [23]. Поражение лимфатических узлов, верифицированное гистологическим методом, при разных стадиях рака шейки матки представлено в табл. 1 [14].

Выявлено, что частота метастазов в парааортальных лимфатических узлах не коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. При раннем раке шейки матки (IB стадия по FIGO) выявлена зависимость частоты поражения парааортальных лимфатических узлов от количества пораженных тазовых лимфоузлов, что отражено в табл. 2 (R. Winter, 2006).

Для поиска метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфоузлов традиционно используются неинвазивные методы лучевой диагностики, такие как УЗИ, КТ и МРТ. Метод УЗИ для оценки метастазов в парааортальной зоне крайне ненадежен, его чувствительность при размере лимфоузлов более 1 см составляет всего 23% (M. Hrehorcak, 2006). При оценке эффективности КТ и МРТ для определения метастазов в парааортальных лимфоузлах выявлены ложноотрицательные результаты после использования хирургического стадирования (табл. 3).

Таблица 1

Поражение лимфатических узлов при раке шейки матки [14]

| Клиническая стадия рака шейки матки по FIGO | Тазовые лимфоузлы | Парааортальные лимфоузлы |
|---|-------------------|--------------------------|
| IA1 | - | - |
| IA2 | 4–13% | - |
| IB | 11–18% | 6% |
| II | 27–45% | 14–22% |
| III–IV | 47–66% | 33% |

БИБЛИОТЕКА
Гомельского
государственного
медицинского университета

Таблица 2

Поражение парааортальных лимфоузлов в зависимости от количества метастатических тазовых лимфоузлов при IB стадии рака шейки матки

| Количество положительных тазовых лимфоузлов | Количество больных с метастатическими парааортальными лимфоузлами |
|---|---|
| 0 | 2,5% – skip-метастазы |
| 1 | 6% |
| 2–3 | 12% |
| ≥ 4 | 55% |

Макроскопическая инвазия парааортальных лимфоузлов может быть определена методом КТ только в 57% случаев. При использовании PET-КТ для оценки метастазов в парааортальных лимфатических узлах уровень ложноотрицательных результатов составляет 11%, разрешающая способность метода для лимфоузлов парааортальной зоны варьирует в пределах 4 мм, возможности метода PET-КТ выявлять в лимфоузлах микрометастазы ограничены [21, 30]. В отличие от PET-КТ, лапароскопическая парааортальная лимфаденэктомия является эффективным и осуществимым этапом хирургического стадирования для оценки распространенности рака шейки матки до начала лечения и позволяет обнаружить микроскопические метастазы при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удаленных лимфоузлов [7, 16, 25].

Анатомическое расположение пораженных тазовых лимфоузлов является важным прогностическим фактором. Тазовая лимфаденэктомия, выполняемая на первом этапе лечения, требует обязательной маркировки и представления для гистологического исследования в различных контейнерах лимфоузлов из разных анатомических зон таза. При микроскопическом поражении 2–3 лимфатических узлов по ходу внутренних или наружных подвздошных сосудов и при единственном позитивном лимфоузле по ходу общих подвздошных сосудов рекомендуется парааортальная лимфодиссекция (R. Winter, 2006). В случае верификации метастазов в тазовых лимфатических узлах у 26% пациенток выявлены метастазы в парааортальных лимфоузлах [18]. В случае наличия положительных парааортальных лимфоузлов при использовании стандартного хирургического и лучевого лечения, ограниченного воздействием только на область таза, следует ожидать неудачи [14].

Отмечены существенные различия в выживаемости пациенток без поражения парааортальных лимфоузлов и с метастазами рака шейки матки в них. По результатам наблюдения D.G. Mortier et al., общая двухлетняя выживаемость пациенток с метастатическим поражением парааортальных лимфоузлов и без их вовлечения в патологический процесс составила 78% и 16% соответственно [21].

Наличие метастазов в парааортальных лимфатических узлах имеет важное значение для выбора метода лечения рака шейки матки. Для верификации метастатического поражения в парааортальных лимфоузлах предложен метод лучевой терапии с формированием поля в парааортальной зоне. Стандартное поле облучения зоны парааортальных лимфоузлов ограничено сверху уровнем позвонков T₁₂–L₁, снизу – уровнем позвонков L₄₋₅. Обычная ширина поля составляет 8 см, однако возможны варианты в зависимости от индивидуальных особенностей рас-

положения почек. Суммарная очаговая доза составляет 45 Гр (фракции по 1,6–1,8 Гр), длительность лечения – не более пяти недель.

По данным ряда исследователей, у 48% пациенток с установленными при хирургическом стадировании метастазами в парааортальных лимфоузлах и пролеченных с использованием лучевой терапии с расширенным на парааортальную зону полем, достигнута пятилетняя выживаемость. Осложнения включали связанную с лечением смерть от множественных фистул и сепсиса, мочепузырно-влагалищную фистулу, тонкокишечные фистулы и кишечную непроходимость. Лучевая терапия с расширением поля – это эффективный метод для лечения метастазов в парааортальной зоне [8].

Использование профилактической лучевой терапии с расширением поля на зону парааортальных лимфоузлов в лечении пациенток с раком шейки матки IB–IIB стадии позволило получить достоверно более высокую общую десятилетнюю выживаемость по сравнению с женщинами, у которых использовали только тазовое поле (55% и 44% соответственно; P = 0,02). Смертность от осложнений лучевого лечения при использовании тазового поля и облучения парааортальной зоны была выше, чем смертность при использовании только тазового поля, и составила 6% и 1% соответственно. Суммарное число токсических осложнений IV и V степени тяжести (по шкале RTOG/EORTC) при применении тазового и парааортального полей составляет 8%, тогда как при использовании только тазового поля – 4% (P = 0,06) [28].

Подобное рандомизированное исследование было проведено при участии Европейской организации по исследованию лечения рака (EORTC), в которое было включено 414 пациенток с раком шейки матки III стадии с риском парааортальных метастазов, но без клинических и рентгенологических доказательств их наличия или гистологической верификации патологического процесса в парааортальных лимфоузлах. В исследуемой группе пациентки получали 45 Гр на парааортальную зону в дополнение к облучению таза по стандартной методике. В контрольной группе больные были пролечены методом сочетанной лучевой терапии. Статистически значимых различий между двумя группами пациенток в отношении локального контроля, отдаленных метастазов или выживаемости не получено. Тем не менее, частота парааортальных и отдаленных метастазов в случаях, где не было прогрессивного заболевания в тазу, была значительно выше у пациенток, получавших только облучение таза [12].

Таблица 3

Уровень ложноотрицательных результатов при использовании КТ и МРТ для оценки метастазов в парааортальной зоне при различных стадиях рака шейки матки [24]

| Метод исследования | Уровень ложноотрицательных результатов |
|--------------------|--|
| Стадия IB | |
| КТ | 4% |
| МРТ | 3% |
| Стадия II | |
| КТ | 15% |
| МРТ | 14% |
| Стадия III | |
| КТ | 24% |
| МРТ | 22% |

Учитывая достоверно более высокую общую выживаемость, но и более высокий уровень осложнений и смертности от этих осложнений, ценность рутинного облучения парааортальной зоны невысока, однако использование облучения парааортальной зоны у пациенток с гистологически верифицированными метастазами в парааортальных лимфоузлах оправдано [12]. Поэтому применение хирургического (лапароскопической парааортальной лимфаденэктомии) стадирования является необходимым этапом для назначения облучения парааортальной зоны и сочетания расширенного поля облучения с химиотерапией. Доказательства, полученные в большой серии исследований (более 1000 больных), продемонстрировали, что лапароскопическая парааортальная лимфаденэктомия безопасна. Она может быть рассмотрена как «золотой стандарт» для оценки состояния тазовых и парааортальных лимфатических узлов при гинекологических раках [10, 26]. Известно, что в 2% случаев выявляются метастазы в верхних парааортальных лимфоузлах (выше уровня нижней брыжеечной артерии) при отсутствии метастатического поражения нижних парааортальных лимфоузлов [18, 21], поэтому традиционный объем парааортальной лимфаденэктомии включает удаление клетчатки, содержащей лимфоузлы, выше и ниже уровня нижней брыжеечной артерии, достигая верхней границы в области верхнего края почечной вены. Необходимо удалить все лимфатические узлы с обеих сторон, включая те, которые расположены позади крупных сосудов (ретроаортальные, ретрокавальные) (R. Winter, 2006).

На Международном противораковом конгрессе в июле 2002 г. D. Querleu представил результаты лапароскопического лечения больных раком и отметил, что при лапароскопии удаляется такое же количество лимфатических узлов, как и при открытой операции, а пятилетняя выживаемость больных после лапароскопических операций не отличается от таковой у пациенток, прооперированных путем лапаротомии [1].

К особенностям выполнения лапароскопических операций в онкогинекологии следует отнести неукоснительное соблюдение правил асептики. Так, в ходе выполнения лапароскопической лимфаденэктомии все удаленные лимфатические узлы вне зависимости от наличия или отсутствия признаков их опухолевого поражения должны быть извлечены из брюшной полости без контакта с передней брюшной стенкой, чтобы избежать диссеминации раковых клеток и возникновения метастазов в передней брюшной стенке. С этой целью используются эндоскопические пластиковые контейнеры, которые изолируют удаленные лимфоузлы, троакары диаметром 10–12 мм, а также специальный эндоскопический инструмент – целюэкстрактор [1].

При лечении пациенток с IB–IIB стадией рака шейки матки с использованием сочетанной лучевой терапии или радикальной гистерэктомии в сочетании с послеоперационной лучевой терапией общая пятилетняя выживаемость и безболезненная выживаемость не имеют различий и составляют 80,4% и 69,7%, 80,6% и 73,1% соответственно. Осложнения, включающие лимфедему II–III степени тяжести, кишечную непроходимость, осложнения I–IV степени со стороны прямой кишки и III–IV степени со стороны мочевого пузыря (по шкале RTOG), случаются значительно чаще при использовании комбинированного лечения (радикаль-

ной гистерэктомии с послеоперационной лучевой терапией) [6, 22]. Наиболее частое осложнение у пациенток, перенесших радикальную гистерэктомию, – лимфедема нижних конечностей. Она развивается у 50% больных: через 5 лет – у 42%, через 10 лет – у 51% [5].

Метаанализ, основанный на 19 исследованиях, включавший результаты лечения 4 580 пациенток, подтвердил, что химиолучевая терапия с применением препаратов платины повышает как безболезненную, так и общую пятилетнюю выживаемость на 10% и 13% соответственно по сравнению с использованием только лучевой терапии. Таким образом, лечение с использованием платиносодержащей химиотерапии показано пациенткам, имеющим стадию рака шейки матки больше, чем IB1 [11].

Учитывая, что общая и безболезненная выживаемость больных раком шейки матки IB–IIB стадии при использовании лучевой терапии и комбинированного метода лечения (радикальная гистерэктомия III типа в сочетании с послеоперационной лучевой терапией) сравнимы, а осложнения со стороны кишечника, мочевого пузыря, мочевыводящих путей, а также лимфедема нижних конечностей встречаются гораздо чаще, при выборе хирургического лечения необходимо учитывать все прогностические факторы, чтобы снизить частоту использования послеоперационной лучевой терапии. В случае высокого риска послеоперационной лучевой терапии следует отдавать предпочтение методу сочетанной лучевой терапии или химиолучевому методу.

Исходя из вышеизложенного и с учетом данных, полученных в результате хирургического стадирования, рядом европейских исследователей предложены новые подходы к лечению инвазивного рака шейки матки [13, 20, 27].

Стадия IB–IIA по FIGO

I. Для пациенток, подходящих для хирургического лечения:

Вариант I. Радикальная гистерэктомия III типа (включает тазовую лимфодиссекцию).

Вариант II. Лапароскопическая парааортальная лимфаденэктомия на первом этапе:

– отрицательные парааортальные лимфоузлы – радикальная гистерэктомия III типа (включает тазовую лимфодиссекцию);

– положительные парааортальные лимфоузлы – химиолучевое лечение с расширением поля на парааортальную зону (стандартный режим химиотерапии: цисплатин 40 мг/м², максимум 70 мг, еженедельно в течение 6 недель) параллельно с лучевой терапией [11].

II. Для пациенток, не подходящих для хирургического лечения (например, рак шейки матки, оцененный по шкале GOG >120), используется лапароскопическая парааортальная лимфодиссекция, если на КТ (и/или) МРТ парааортальные лимфоузлы отрицательные:

• Отрицательные парааортальные лимфоузлы – радикальная лучевая терапия тазовым полем или радикальная лучевая терапия тазовым полем + химиотерапия (при стадии больше IB1).

• Положительные парааортальные лимфоузлы – расширение поля на парааортальную зону + радикальная тазовая лучевая терапия + химиотерапия [28, 31].

III. Послеоперационная лучевая терапия тазовым полем показана при.

- инвазии параметрия;
- положительных краях резекции;
- положительных лимфоузлах (более одного с микроскопическими метастазами);
- если края резекции и лимфоузлы отрицательные, но по шкале GOG >120 [9, 29].

Местнораспространенный рак, по FIGO стадия IIВ–IVА

I. Лапароскопическая парааортальная лимфодиссекция, если на КТ и (или) МРТ тазовые и парааортальные лимфоузлы отрицательные [28, 31]:

- Отрицательные парааортальные лимфоузлы – радикальная тазовая лучевая терапия + химиотерапия;
- Положительные парааортальные лимфоузлы – расширение поля на парааортальную зону + радикальная тазовая лучевая терапия + химиотерапия.

II. Положительные тазовые и (или) парааортальные лимфоузлы на КТ и (или) МРТ:

- Расширение поля на парааортальную зону + радикальная лучевая терапия малого таза + химиотерапия.
- Рассматривается возможность хирургической лимфаденэктомии с лечебной целью до начала лучевой терапии.

В данной статье мы не останавливаемся на особенностях лечения пациенток молодого возраста с инвазивным раком шейки матки, которые настаивают на сохранении репродуктивной функции.

Необходимо отметить, что хирургическое стадирование в виде лапароскопической лимфодиссекции является новым, но уже заслуживающим внимания методом диагностики, который при широком использовании позволит повысить точность оценки распространенности злокачественной опухоли в лимфатических узлах, что отражается на выборе метода лечения рака шейки матки и позволяет снизить смертность от этого заболевания, а также избежать тяжелых осложнений при необоснованном назначении лучевой терапии на парааортальную зону. Наличие метастазов в парааортальных лимфатических узлах является плохим прогностическим признаком и может быть полезным для предсказания выживаемости больных раком шейки матки [17]. На сегодняшний день предпочтительным методом лечения женщин с метастазами в парааортальных лимфоузлах считается химиолучевая терапия, но изучаются и другие возможности лечения с целью повышения выживаемости пациенток с метастазами в парааортальной зоне, такие как таргетная терапия с использованием препаратов, воздействие которых направлено на одну или несколько целей одновременно [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Козаченко А.В. // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. – М., 2004.
2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1998–2007 / под ред. А.А. Траковича, И.В. Залуцкого. – Минск: РНПЦ МТ, 2008.
3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий и др. – Минск: Зорны верасень, 2006.
4. Boughanim M. et al. // J. Clin. Oncology. – 2008. – Vol. 26, N 15. – P. 2558–2561.
5. Chatani M., Nose T., Masaki N. et al. // Strahlenther Onkol. – 1998. – Vol. 174, N 10. – P. 504–509.
6. Chen S., Liang J., Yang S. et al. // Jap. J. Clin. Oncology. – 2003. – N 33. – P. 477–481.
7. Chy K.K., Chang S.D., Chen F.P. et al. // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 64, N 1. – P. 49–53.
8. Cunningham M.J., Dunton C.J., Corn B. // Gynecol. Oncol. – 1991. – Vol. 43, N 1. – P. 51–54.
9. Delgado G., Bandy B., Zaino R. et al. // Gynecol. Oncol. – 1990. – Vol. 38, N 3. – P. 352–357.
10. Gil-Moreno A., Franco-Camps S. et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scandinavica. – 2008. – Vol. 87, N 7. – P. 723–730.
11. Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F. // Lancet. – 2001. – Vol. 358, N 9284. – P. 781–786.
12. Haie C., Pejovic M.H., Gerbaulet A. et al. // Radiother. Oncol. – 1988. – Vol. 11, N 2. – P. 101–112.
13. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1154–1161.
14. Lagasse L.B., Creasman W.T., Shingleton H.M. et al. // Gynecol. Oncol. – 1980. – Vol. 9, N 1. – P. 90–98.
15. Leblanc E., Narducci E., Frumovitz M. et al. // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 105, N 2. – P. 304–311.
16. Leblanc E., Querieu D., Castelain B. et al. // Cancer Radiother. – 2000. – Vol. 4, N 2. – P. 113–121.
17. Mahra G., Weekes A.R., Jacobs I.J. et al. // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 93, N 1. – P. 189–193.
18. Michel G., Morice P., Castaigne D. et al. // Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 91, N 3. – P. 360–363.
19. Morice P., Castaigne D., Pautier P. et al. // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 73, N 1. – P. 106–110.
20. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1137–1143.
21. Morfier D.G., Stroobants S., Amant F. et al. // Intern. J. Gynecol. Cancer. – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 723–729.
22. Ohara K., Sugahara S., Kagei K. et al. // Radiat. Medicine. – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 42–48.
23. Pannu H. K., Corl F.M., Fishman E. K. // RadioGraphics. – 2001. – Vol. 21, N 5. – P. 1155–1168.
24. Petereit D.G., Hartenbach E.M., Thomas G.M. // Intern. J. Gynecol. Cancer. – 1998. – Vol. 8, N 5. – P. 353–364.
25. Possover M., Krause N., Plaul K. // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol. 71, N 1. – P. 19–28.
26. Querieu D., Leblanc E., Cartron G. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, N 5. – P. 1287–1292.
27. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1144–1153.
28. Rotman M., Pajak T.E., Choi K. et al. // JAMA. – 1995. – Vol. 274, N 5. – P. 387–393.
29. Sedlis A., Bundy B.N. et al. // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 73, N 2. – P. 177–183.
30. Tzai C.S., Chang T.C., Lai C.H. et al. // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 58, N 5. – P. 1506–1512.
31. Vigliotti A.P., Wen B.C., Hussey D.H. et al. // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. – 1992. – Vol. 23, N 3. – P. 501–509.
32. Zaino R., Ward S., Delgado G. et al. // Cancer. – 1992. – Vol. 69, N 7. – P. 1750–1758.