

*Г.Л.Белецкий, Н.В.Куприенко, В.Г.Шлопов\**

## ЛЕЧЕНИЕ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ НЕРАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

*Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина*

*\*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина*

**Реферат.** Результаты системного и метанализа информационного потока, посвященного вопросам развития и лечения новообразований в тканях шейки матки после нерадикальных онкогинекологических операций, свидетельствуют о том, что дискуссия по ним еще далека от завершения [1, 2, 4, 8]

С чем связан неослабевающий интерес к изучению проблемы развития опухолей культы шейки матки? На наш взгляд, это обусловлено следующими наиболее важными аспектами. Первый, не только теоретический, но и практический аспект этой проблемы состоит в следующем: возникают ли доброкачественные и злокачественные опухоли в культе шейки матки *de novo* или они являются продолжением опухолевой болезни, то есть, появление этих опухолей в послеоперационном периоде является результатом недостаточного предоперационного обследования пациенток и соответственно неадекватно проведенного лечения. Второй ее аспект заключается в целесообразности проведения надвлагалищной ампутации у женщин с опухолевой болезнью и оставления культы шейки матки как "органа - мишени" для неустранимых как внутренних, так и внешних онкогенных факторов, а, следовательно, вероятного развития в ней новообразований. Третий аспект, на который единодушно указывают авторы, это «агрессивность» клинических проявлений новообразований культы шейки матки в сравнении с опухолями, развивающимися в неоперированной шейке матки, которую связывают с вопросами хирургического и лучевого способов лечения рака культы шейки матки [2, 10, 14]:

– нарушением анатомических соотношений структур малого таза после надвлагалищных ампутаций;

– выраженными рубцово-спаечными изменениями;

– значительным укорочением и деформацией цервикального канала;

– высокой частотой интраоперационных травм мочевого пузыря и мочеточников;

– технической сложностью проведения внутривлагалищной лучевой терапии;

– высокой частотой возникновения радиорезистентных гистологических форм опухолей;

– низкой операбельностью и высоким процентом послеоперационной летальности.

«Агрессивность» рака культы шейки матки ряд авторов связывают с угнетением местного иммунитета и активацией неоангиогенеза под влиянием онкогенного действия различных подтипов вируса папилломы человека, с избыточной гормональной стимуляцией тканей-мишеней, с генетической предрасположенностью пациенток, имеющих класс антигена HLA-A2 и HLA-DR5, с возрастом больных [7, 8, 11].

И еще один немаловажный аспект, связанный непосредственно с проблемой хирургического, лучевого, химиотерапевтического, комбинированного и других способов лечения рака культы шейки матки, - это отсутствие объективных клинко-морфологических критериев, определяющих течение и прогноз новообразований, развивающихся в культе шейки матки в различные сроки после надвлагалищной ампутации [6, 9, 13].

Цель исследования - выявить объективные клинко-морфологические факторы, определяющие течение и прогноз новообразований культы шейки матки.

### Материал и методы исследования

Материалом настоящего исследования послужили 169 наблюдений развития первичного рака в культе шейки матки у пациенток, поступивших для лечения в Донецкий областной противоопухолевый центр за период с 1975 по 2005 год. Для выявления факторов, которые можно рассматривать в качестве критериев, определяющих агрессивность клинического течения рака культы шейки матки, нами проведен сравнительный клинко-морфологический анализ группы пациенток РКШМ (основная группа - 169 наблюдений) с группой больных РШМ (группа сравнения - 120 наблюдений).

Во всех случаях проведено морфологическое исследование как опухоли, так и ткани культы шейки матки. Дополнительные гистохимические методики и морфометрическое исследование опухолей было выполнено в 36 наблюдениях. Кусочки ткани, фиксированные в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме МПС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 – 1 мкм, которые затем окрашивали гема-

токсидином и эозином, по ван Гизону, по Верльгоффу, по Слинченко, толуидиновым синим при pH 2,6 и 5,3, ставили ШИК-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой. Вычислены значения средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки определения средней арифметической ( $m$ ), коэффициент вариации ( $W$ ), определялся уровень достоверности различий ( $p$ ) сравниваемых групповых средних с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При всех стадиях (0-IV) заболевания РКШМ чаще всего был выявлен в сроки от 6 до 10 лет (37,3%, или 63 наблюдения) и в период от 11 до 15 лет (40,8%, или 69 наблюдений). Процент пациенток, у которых выявлены стадии 0 - I при раке культы шейки матки, составил - 16,6%. Доминирующими в количественном отношении стадиями заболевания в основной группе и в группе сравнения, были II и III, суммарный процент которых был равен при РКШМ - 78,1% (132 наблюдения из 169), а при РШМ - 81,7% (96 наблюдений из 120). Эти цифры свидетельствуют о том, что, несмотря на диспансерное наблюдение за пациентками, страдающими РШМ, процент выявляемости ранних форм рака культы довольно низкий. Вероятно, это связано с отсутствием должной онкологической настороженности по отношению к больным, перенесшим надвлагалищную ампутацию матки. Однако, корреляционная зависимость между стадией болезни и сроками ее выявления была недостоверна ( $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе среднего возраста больных в этих группах достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Средний возраст больных карциномой шейки матки составил  $53,9 \pm 2,24$  лет, в группе больных раком культы шейки матки он был равен  $55,43 \pm 3,37$  года. При анализе межгрупповых возрастных отличий отмечено, что РКШМ, также как и РШМ выявлялся во всех возрастных группах примерно с одинаковой частотой. Исключение лишь составила возрастная группа от 51 года до 60 лет, в которой рак культы шейки матки был диагностирован в 46,7%, а карцинома шейки матки - в 25,8% от общего числа наблюдений.

При анализе репродуктивной функции у 169 больных РКШМ довольно часто отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Так, отсутствие беременности в результате первичного и вторичного бесплодия имело место у 39 (23,1%) больных. У 27 (15,97%) женщин имело место нарушение менструального цикла. Хронические воспалительные заболевания придатков матки, влагалища и вульвы выявлены у 53 (31,36%) больных.

Среди рожавших 130 (76,9%) женщин осложнения различного характера во время родов отмечены у 47 (36,15%), из них разрывы шейки матки были у 32 пациенток, разрывы влагалища и промежности - у 11, наложение щипцов и септические осложнения отмечены у четверых. Обращает на себя внимание высокий процент (36,2%) осложнений травматического и воспалительного характера в группе женщин, имевших в анамнезе роды, из них у 73 (56,2%) их было от двух до 5 и более. Роды сами по себе, тем более многократные, всегда сопровождаются повреждением тканевых структур, особенно шейки матки. С нашей точки зрения, родовую травму справедливо относят к одному из неблагоприятных прогностических факторов в плане развития опухолей в шейке матки. Кроме того, деформация шейки матки способствует развитию лейкоплакии, тяжелые формы которой многие авторы относят к предраковому процессу. Группу больных со старыми разрывами шейки матки, с деформированной рубцово-измененной шейкой авторы справедливо относят к группе риска по развитию рака шейки матки и считают нецелесообразным выполнение у этого контингента больных надвлагалищной ампутации матки.

Вместе с тем, какой-либо закономерности между нерожавшими женщинами, женщинами, имевшими в анамнезе беременность, и развитием рака в культе шейки матки нами не установлено.

К прогностически неблагоприятному фактору, влияющему на характер и частоту возникновения новообразований культы шейки матки, принято относить нарушение гормонального фона [1, 2, 4]. О гормональном дисбалансе у пациенток РКШМ свидетельствует высокий процент гипер- и диспластических процессов в шейке матки. У этих больных в различные периоды при клиническом обследовании выявлены: эрозия шейки матки - у 58 (34,3%) пациенток, дисплазия различной степени тяжести - у 11 (6,51%), лейкоплакия - у 7 (4,14%), полип цервикального канала - у 3 (1,77%) больных.

Можно предположить, что объем оперативного вмешательства (НАМ с сохранением или удалением яичников) влияет на гормональный статус, на фоне которого могут развиваться новообразования в культе шейки матки.

Из 169 пациенток РКШМ объем оперативного вмешательства установлен у 143.

Из 143 пациенток у 61 (42,7%) больной во время операции были сохранены один или оба яичника. У 82 (73,3%) пациенток при выполнении НАМ удалены оба яичника.

При анализе вероятной зависимости между сроком развития РКШМ, возрастом пациенток и объемом НАМ (с сохранением или удалением яичников) нами установлено, что существует определенная корреляционная связь.

У пациенток после НАМ с сохранением яичников, РКШМ чаще выявлялся в более ранние сроки - от 5 до 10 лет (47,5%). В группе пациенток, у которых НАМ выполнена с удалением обоих яични-

ков, РКШМ чаще диагностирован в более поздние сроки - в период от 11 до 15 лет (46,4%). Причем, подобная положительная корреляционная связь отмечена в двух возрастных группах - от 41 года до 50 лет и от 51 года до 60 лет. В возрастной группе от 41 года до 50 лет у пациенток после НАМ с удаленными яичниками ( $r=0,5714$ ) и в возрастной группе пациенток от 51 года до 60 лет у пациенток после НАМ с сохраненными двумя или одним яичником ( $r=0,5333$ ). Эти результаты косвенно свидетельствуют о вероятной гормональной зависимости РКШМ или, по крайней мере, о влиянии гормонального статуса пациентки на клиническое течение, а, следовательно, и прогноз РКШМ. Вместе с тем, в остальных возрастных группах, вероятно из-за небольшого числа наблюдений в этих группах, различия в указанных параметрах были недостоверными ( $p>0,05$ ).

Можно ли объяснить агрессивность клинического течения РКШМ по сравнению с клиническими проявлениями РШМ только влиянием гормонального статуса пациентки? Вряд ли, поскольку больные РКШМ, не оперированные ранее, имеют или должны формально иметь, аналогичный гормональный статус, благодаря наличию обоих яичников.

К понятию агрессивность рака культы шейки матки некоторые авторы относят низкую операбельность, высокий процент интраоперационных осложнений (циститы, восходящий пиелонефрит, атония мочевого пузыря, длительный субфебрилитет, парез кишечника) и послеоперационной летальности [2, 4].

Продолжительность экстирпации шейки матки по поводу РКШМ, в виду выраженных хронических нагноительных и рубцово-спаечных процессов в органах и тканях малого таза, составила  $135\pm 27,5$  минут, в то время как длительность расширенной экстирпации матки и придатков с лимфаденэктомией по поводу РШМ не превышала  $90\pm 15,4$  мин. То есть, из-за технических трудностей, обусловленных предсуществующими поствоспалительными процессами после НАМ в тканях малого таза, средняя продолжительность операции по поводу злокачественных опухолей культы шейки матки удлиняется в 1,5 раза. Осложнения раннего послеоперационного периода, такие как цистит, восходящий пиелонефрит, атония мочевого пузыря развиваются в 2-3 раза чаще, чем при аналогичных операциях по поводу РШМ, длительно сохраняется субфебрилитет.

Исходя из того, что пациентки в обеих группах находились примерно в одной возрастной группе, имели сопоставимые стадии заболевания, и им было оказано однотипное лечение, допустимо предположить, что одним из прогностических факторов, влияющих на результаты выживаемости больных, может быть гистологический тип или степень зрелости (катаплазии) опухоли.

При анализе прогностической значимости гистологического типа опухоли при карциномах шейки матки в большинстве научных публикаций [2, 4, 5, 12] подчеркивается, главным образом, различие в прогнозе между плоскоклеточным и железистым раком. Однако, наряду с этим отмечается относительно широкая вариация частоты выявления карцином различного генеза: плоскоклеточные раки, составляющие основу рака экзоцервикса встречаются от 67,7% до 90%, железистые раки эндоцервикса - от 5% до 22,2%, низкодифференцированный рак - от 5% до 10%.

По нашим данным, у пациенток РКШМ и РШМ преобладали различные гистологические типы плоскоклеточного (соответственно 67,6% и 73,6%) и железистого (соответственно 17,6% и 12,5%) рака. Недифференцированный рак встречался примерно с одинаковой частотой при РКШМ (3,7%) и РШМ (3,4%).

Основной контингент больных раком культы шейки матки при первичном направлении в стационар имел II и III стадии заболевания. Установлено, что у больных РКШМ со II-ой и с III-ей стадией заболевания чаще всего выявлялись умеренно- и малодифференцированные формы плоскоклеточного рака, а также метапластический плоскоклеточный рак. Кроме того, интересен факт инверсии соотношения между высокодифференцированным плоскоклеточным ороговевающим раком и метапластическим плоскоклеточным раком: у пациенток со II-ой стадией это соотношение равно 1:3, а при III-ей стадии болезни оно также равно 1:3, но уже в пользу метапластического рака. Аналогичная тенденция наблюдается и при сравнении соотношения между плоскоклеточным ороговевающим раком и аденокарциномой. Следовательно, высокий процент в группе пациенток РКШМ метапластического ороговевающего рака и аденокарциномы, может быть одним из объективных морфологических субстратов, объясняющих более злокачественное клиническое течение РКШМ по сравнению с карциномами шейки матки.

В проведенном нами исследовании, в группе пациенток РКШМ, по сравнению с пациентками РШМ, отмечен достаточно высокий процент метапластического плоскоклеточного рака. По данным И.Ф.Яковлевой и А.П.Черного [5], истинный плоскоклеточный рак преобладает у женщин детородного возраста, а метапластический плоскоклеточный тип чаще выявляется в пре- и постменопаузальном периодах. Вероятно, высокий удельный процент метапластического плоскоклеточного рака и обусловлен тем, что в основной исследуемой группе пациенток преобладали больные в возрасте от 51 года до 60 лет.

Исходя из изложенного, можно предположить, что одной из отличительных особенностей пациенток РКШМ является доминирование в его гистоструктуре железистого и низкодифференцирован-

ных форм плоскоклеточного и метастатического неороговевающего рака, что является одним из основных факторов прогноза, отражающего агрессивность клинического течения заболевания. Известно, что опухоли с низкой степенью катаплазии потенциально обладают высокой скоростью роста. Сочетание преимущественно эндоцервикальной локализации и эндофитного роста опухоли создают условия, способствующие клинически скрытому течению и позволяют объяснить тот факт, что рак шейки матки диагностируется в поздних стадиях, главным образом, во II-й, и в III-й стадии заболевания. По мнению Е.Е.Вишневской и С.Е. Шелкович [3], именно преимущественная эндоцервикальная локализация аденокарциномы шейки матки, не определяемая на ранних этапах развития визуально, затрудняет своевременную диагностику заболевания. Изложенное выше позволяет высказать сомнение в целесообразности выполнения надвлагалищной ампутации матки у женщин во всех случаях опухолевой болезни, включая доброкачественные опухоли или опухолеподобные состояния. На наш взгляд, в большинстве случаев оставленная культя шейки матки представляет собой "орган - мишень" для неустранимых как внутренних, так и внешних онкогенных факторов и является местом вероятного развития в ней злокачественных и доброкачественных новообразований. Женщины, перенесшие надвлагалищную ампутацию матки, нуждаются в обязательном, постоянном диспансерном наблюдении без временного ограничения.

Для выявления вероятных прогностических факторов в группе незрелых злокачественных эпителиальных опухолей шейки матки мы провели морфологическое изучение серийных гистологических срезов на ее различных уровнях в 117 случаях (операционный материал), из них - при РКШМ 65 случаев, при РШМ - 52. Именно серийное исследование гистологического материала позволило нам установить факт наличия в 63% случаев мультицентрических очагов атипического разрастания незрелого эпителия. То есть, речь идет об очагах дисплазии различной степени тяжести. Такие участки дисплазии выявлялись и в экзоцервиксе, и в эндоцервиксе, и в области стыка не только при раке, но при гладкомышечных опухолях (табл. 1).

**Таблица 1**

**Характер и частота фоновых диспластических эпителиальных изменений в культе шейки и в шейке матки при раке**

Фоновые процессы	РКШМ n = 65	РШМ n = 52
Лейкоплакия	5 7,7%	2 3,8%
Койлоцитоз	4 6,2%	1 1,9%
Атипическая железистая гиперплазия	8 12,3%	5 9,6%
Сосочковая гиперплазия шейных желез	15 23,1%	9 17,3%

Таким образом, развитие рака в культе шейки матки происходит на более неблагоприятном фоне, чем в тканях шейки матки, неоперированной ранее. Эти фоновые морфологические изменения обусловлены нарушением гормонального баланса и гипоксией, которые развиваются в рубцовоизмененных тканях шейки матки. Современные полярографические исследования [12] позволили установить наличие тесной связи между гипоксией опухоли, ее клинической агрессивностью, метастазированием и устойчивостью к терапии.

Особенности гистоструктуры рака шейки матки - высокий процент железистого рака, низкодифференцированных форм неороговевающего плоскоклеточного и метастатического рака в сочетании с диспластическими изменениями эпителиального и мезенхимального компонентов в тканях шейки являются ведущими факторами прогноза, отражающими агрессивность клинического течения заболевания.

**Литература**

1. Бондар Г.В., Шлопов В.Г., Семикоз Н.Г., Купрієнко М.В. Рак шийки матки: проблема збереження якості життя після комбінованого лікування хворих та шляхи його покращення //Журнал АМН України. – 2003. – Т.9, № 2 – С.28-36.
2. Бондарь Г.В., Шлопов В.Г., Белецкий Г.Л. с соавт. Морфология и морфогенез сосудистого русла шейки матки после надвлагалищной ампутации по поводу новообразований тела матки и



придатков. //Архив клинической и экспериментальной медицины. - 1999. - Т.8, №1. - С.8-11.

3. Вишневская Е.Е., Шелкович С.Е. Аденокарцинома шейки матки: Особенности патогенеза, клиники, диагностики //Вопросы онкологии. –1988. - Т.34, №2. – С.181-186.

4. Купрієнко М.В., Семикоз Н.Г., Шлопов В.Г. Рак шийки матки: вирішення проблем радикального лікування і збереження якості життя хворих. – Д.: Каштан, 2005. – 380 с.

5. Яковлева И.А., Черный А.П. Морфология и вопросы гистогенеза рака шейки матки. //Архив патологии. - 1985. - №3. - С.19-27.

6. Alfsen G.C., Kristensen G.B., Skovlund E., Pettersen E.O., Abeler V.M. 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, N9. – P.2471-2483.

7. Goffin F., Mayrand M.H., Gauthier P. et al. High-risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia //J Med Virol. – 2006. – Vol.78, N6. – P.814-819.

8. Deffieux X., Huel C., Cosson M., Leveque J., Bonnet K., Fernandez H. [Subtotal hysterectomy: evolving concepts with implications for practice] //J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2006. – Vol.35, N1. – P.10-15.

9. Diaz-Feijoo B., Gil-Moreno A., Puig O., Martinez-Palones J.M., Xercavins J. Total laparoscopic radical trachelectomy with intraoperative sentinel node identification for early cervical stump cancer //J Minim Invasive Gynecol. – 2005. – Vol.12, N6. – P.522-524.

10. Hellstrom A.C., Sigurjonson T., Pettersson F. Carcinoma of the cervical stump. The radiumhemmet series 1959-1987. Treatment and prognosis //Acta Obstet Gynecol Scand. – 2001. – Vol.80, N2. – P.152-157.

11. Hilders C.G., Houbiers J.G., Krul E.J., Fleuren G.J. The expression of histocompatibility-related leukocyte antigens in the pathway to cervical carcinoma //Am J Clin Pathol. – 1994. – Vol.101, N1. – P.5-12.

12. Höckel M., Schlenger K., Höckel S et al. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer //Int. J. Cancer. - 1998. - Vol.79, N4. - P.365-369.

13. Sitathane C., Pairatchvet V., Narkwong L., Puataweepong P. High-dose-rate interstitial brachytherapy in the management of carcinoma of the uterine cervix and other gynecologic malignancies //J Med Assoc Thai. – 2005. – Vol.88, N8. – P.1045-1050.

14. Uno T., Isobe K., Yamamoto S., Kawata T., Ito H. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix // Radiat Med. – 2006. – Vol.24, N2. – P.91-97.

*Г.Л.Білецький, М.В.Купрієнко, В.Г.Шлопов*

## **ЛІКУВАННЯ І ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПІСЛЯ НЕРАДИКАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ**

*Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Україна*

Проаналізовано дані 289 хворих з новотворами шийки матки, з них рак кукси шийки матки склав 169 спостережень і рак шийки матки - 120. Доведено, що рак кукси шийки матки являє собою "орган - мішень", у якому під впливом неусунутих внутрішніх і зовнішніх онкогенних чинників у терміни до 20 років і більше можуть розвиватися первинні новотвори різного гистогенезу, що диктує необхідність організації в цього контингенту хворих диспансерного спостереження без тимчасового обмеження. Відмінними рисами гістоструктури первинного раку кукси шийки матки є збільшення в 1,7 рази (у порівнянні з хворими на рак шийки матки) питомої частки залозистого, низькодиференційованих форм незроговілого плоскоклітинного і метапластичного раку в сполученні з диспластичними змінами епітеліального і мезенхімального компонентів у тканинах кукси. Ці морфологічні ознаки розглядаються як основні чинники прогнозу, що визначають агресивність клінічного перебігу захворювання. Показано, що агресивність клінічного перебігу новотворів кукси шийки матки, а також змінені топографо-анатомічні взаємовідношення в малому тазу внаслідок хронічних гнійних і рубцево-спайкових процесів негативно впливають на безпосередні і віддалені результати лікування: у порівнянні з раком шийки матки, збільшуються в 1,5 разів тривалість операції, у 1,8 разів – об'єм інтраопераційної крововтрати, у 2-3 рази - частота інтра- і післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** рак шийки матки, лікування, прогноз.

*G.L.Biletskyy, N.V.Kuprienko, V.G.Shlopov*

## **TREATMENT AND FACTORS OF THE PROGNOSIS OF A CANCER CERVIX AFTER NOT RADICAL OPERATIONS**

The data of 289 patients with tumours of cervix uteri are analysed, the cancer cervix stump has made of them 169 observations and cancer cervix - 120. It is proved, that the cervix stump has represents "an organ - target", in which under action not eliminated interior and exterior oncogenic of the factors in periods till 20 years and more can develop primary tumour various of histogenesis, that dictates necessity of organization at this quota of the patients of observation without temporal restriction. Distinctive singularities histostructure of a primary cancer cervix stump are magnification in 1,7 times (on a comparison with the patients by a cancer cervix) specific long ferruterous, low-differentiatial of the forms carcinoma planoepithelial inkeratotic and metaplastic of a cervix in a combination with dysplastic by modifications epithelial and mesenhymal of components in cervix stump. These morphological indications are considered as major factors of the prognosis, defining aggression of clinical current of disease. It is shown, that aggression of clinical current cancer cervix stump, and also the changed topographo-anatomic mutual relations in a small basin owing to chronic purulent and soldering of processes negatively influence the immediate and remote outcomes of treatment: in a comparison with cancer cervix, are increased in 1,5 times duration of operation, in 1,8 times - volume intraoperative loss of blood, in 2-3 times - frequency intra- and postoperative of complications.

**Key words:** cancer cervix, treatment, prognosis.