

Г.И. Вергейчик

**ЗНАЧЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПАРААОРТАЛЬНОЙ
ЛИМФОДИССЕКЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ И ФОРМИРОВАНИЯ
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и
лучевой терапии

Учреждение Образования «Гомельский государственный медицинский университет»

В Республике Беларусь в 1970 г. рак шейки матки занимал лидирующее положение в структуре женской онкопатологии – 2-е ранговое место, однако в связи с разнонаправленностью динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями отдельных локализаций и снижением заболеваемости раком шейки матки к 2004 году, он переместился на 6-е ранговое место [3].

Одним из основных критериев своевременной диагностики новообразований и качества лечения онкологических больных является соотношение показателя смертности от злокачественных новообразований и показателя заболеваемости ими. Меньшая его величина свидетельствует о лучшем качестве диагностики и лечения. Из данных GLOBOCAN 2002 о заболеваемости и смертности от рака шейки матки следует, что вышеназванный коэффициент в 2002 г. составлял 0,40 (исходя из данных Белорусского канцер-регистра – 0,44). В странах Западной Европы и Северной Америке, где используется популяционный скрининг рака шейки матки, этот показатель существенно ниже: США – 0,30; в Испании - 0,29; в Англии – 0,36; в Швейцарии - 0,2 [3]. Стабильным остаётся показатель одногодичной летальности пациенток, заболевших раком шейки матки, в нашей стране. В 2006 г. он составил 13,3% [2].

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

Среди большинства 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 году учёными Gynecologic Oncology Group (GOG) проведено хирургическое определение стадии заболевания с использованием гистологического исследования удалённого препарата у пациенток с клинической IV стадией рака шейки матки, в него было включено 1028 женщин. Результаты исследования демонстрируют,

что надёжные предсказывающие факторы для метастазов в лимфатических узлах и укорочения безболезненной выживаемости - это вовлечение лимфоваскулярного пространства, размер опухоли, глубина стромальной инвазии, последний фактор является наиболее важным. Исследование также подтвердило значимость метастатического поражения парааортальных лимфоузлов и предлагает дальнейшее изучение роли этих лимфоузлов для оценки исхода заболевания и выбора тактики лечения местно-распространённого рака шейки матки. Состояние тазовых лимфоузлов является важным, если нет метастазов в парааортальных лимфатических узлах [9, 32].

Зона парааортальных лимфоузлов является первой по частоте метастазирования рака шейки матки за пределы таза и 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 исследования, при разных стадиях рака шейки матки представлено в табл. 1 [14].

Таблица 1

Поражение лимфатических узлов при раке шейки матки

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%

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 поражённых тазовых лимфоузлов, что отражено в таблице 2 (R. Winter - Prague, 2006).

Таблица 2

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

Количество позитивных тазовых лимфоузлов	Количество больных с метастатическими парааортальными лимфоузлами (%)
0	2,5% - skip - метастазы
1	6%
2-3	12%
≥4	55%

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 является крайне ненадёжным, его чувствительность при размере лимфоузлов более 1 см составляет всего 23% (М. Нrehорсак – Prague, 2006). При оценке эффективности КТ и МРТ для определения метастазов в парааортальных лимфоузлах выявлены ложно-негативные результаты после использования хирургического стадирования, которые представлены в таблице 3 [24].

Таблица 3

Уровень ложнонегативных результатов при использовании КТ и МРТ для оценки метастазов в парааортальной зоне при клинической IV-IVB стадии рака шейки матки

	Уровень ложнонегативных результатов
Стадия IV	
КТ	4%
МРТ	3%
Стадия II	
КТ	15%
МРТ	14%
Стадия III	
КТ	24%
МРТ	22%

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 ложнонегативных результатов составляет 11%, разрешающая способность метода для лимфоузлов парааортальной зоны - 4 мм, ограничена возможность метода PET-КТ выявлять в лимфоузлах микрометастазы [21, 30]. В то время как, лапароскопическая парааортальная лимфаденэктомия является эффективным и осуществимым этапом хирургического стадирования для оценки распространённости рака шейки матки до начала лечения и позволяет выявить

микроскопические метастазы при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании удалённых лимфоузлов [7, 16, 25].

Анатомическое расположение поражённых 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, рядом авторов рекомендована парааортальная лимфодиссекция (Winter R. - Prague, 2006). В случае верификации метастазов в тазовых лимфатических узлах, у 26% пациенток выявлены метастазы в парааортальных лимфоузлах [18]. В случае позитивных парааортальных лимфоузлов при использовании стандартного хирургического и лучевого лечения, ограниченного воздействием только на область таза, необходимо ожидать неудачи [14].

Отмечены существенные различия в выживаемости пациенток без поражения парааортальных лимфоузлов и с метастазами рака шейки матки в них. По результатам наблюдения Mortier D.G. и соавторов общая 2-х летняя выживаемость пациенток с метастатическим поражением парааортальных лимфоузлов и без их вовлечения в патологических процесс составила 78% и 16% соответственно [21].

Наличие метастазов в парааортальных лимфатических узлах имеет важное значение для выбора метода лечения рака шейки матки. При 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, возможны варианты в зависимости от индивидуальных особенностей расположения почек. Суммарная очаговая доза составляет 45Гр (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, отмечена 5-летняя 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 IV-IVB стадии позволило получить достоверно более высокую общую 10-летнюю выживаемость по сравнению с пациентками, 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 4 и 5 степени тяжести (по шкале RTOG/EORTC) при использовании тазового и парааортального полей составляют 8% по сравнению с 4% при использовании только тазового поля ($P = 0.06$) [28].

Подобное рандомизированное исследование было также проведено при участии Европейской Организации по Исследованию Лечения Рака (EORTC), включено 414 пациенток с раком шейки матки в III стадии с риском парааортальных метастазов, но без клинических и рентгенологических доказательств метастазов или гистологической верификации патологического процесса в парааортальных лимфоузлах. В исследуемой группе пациентки получили 45Гр на парааортальную зону в дополнение к облучению таза по стандартной методике, в контрольной группе больные были пролечены методом сочетанной лучевой терапии. Не получено статистически значимых различий между двумя группами исследуемых пациенток в отношении локального контроля, отдалённых метастазов или выживаемости. Тем не менее, частота парааортальных и отдалённых метастазов в случаях, где не было прогрессии заболевания в тазу, отмечалась значительно чаще у пациенток, получивших только облучение таза [12].

Учитывая достоверно более высокую общую выживаемость, но также и более высокий уровень осложнений и смертности от этих осложнений, ценность рутинного облучения парааортальной зоны не высока, однако, оправдано использование облучения парааортальной зоны у пациенток с гистологически верифицированными метастазами в парааортальных лимфоузлах [12].

Поэтому использование 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. Лапароскопическая хирургия 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 - Prague, 2006).

В июле 2002 г. D. Querleu представил на Международном противораковом конгрессе результаты лапароскопического лечения больных раком, где отметил, что при лапароскопии удаляется такое же количество лимфатических узлов, как и при открытой операции, а 5-летняя 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 - целиоэкстрактор [1].

При лечении пациенток с IV-IVB стадией с использованием сочетанной лучевой терапии или радикальной гистерэктомии в сочетании с послеоперационной лучевой терапией общая 5-летняя выживаемость и безболезненная выживаемость не имеют различия и составляют 80,4% и 69,7% и 80,6% и 73,1% соответственно. В то время как, осложнения, включающие лимфедему 2-3 степени тяжести, кишечную непроходимость, осложнения 1-4 степени со стороны прямой кишки и 3-4 степени со стороны мочевого пузыря (по шкале RTOG) случаются значительно чаще при использовании комбинированного лечения (радикальной гистерэктомии с послеоперационной лучевой терапией) [6, 22]. Наиболее частое осложнение у пациенток, перенесших радикальную гистерэктомию, это лимфедема нижних конечностей. Она развивается у 50% больных: через 5 лет у 42% больных, через 10 лет у 51% больных [5].

Мета-анализ, основанный на 19 исследованиях, включивший 4 580 пациенток, подтвердил, что химиолучевая терапия с использованием препаратов платины повышает

как безболезненную, так и общую 5-летнюю выживаемость на 10% и 13% соответственно по сравнению с использованием только лучевой терапии. Таким образом, химиолучевое лечение с использованием платиносодержащей химиотерапии показано пациенткам, имеющим стадию рака шейки матки больше чем IB1 [11].

Учитывая, что общая и безболезненная выживаемость больных с раком шейки матки IB-III 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, необходимо учитывать все прогностические факторы при подборе больных для хирургического лечения, чтобы снизить частоту использования послеоперационной лучевой терапии. В случае высокого риска послеоперационной лучевой терапии, следует отдавать предпочтение методу сочетанной лучевой терапии или химиолучевому методу лечения.

Исходя из выше изложенного, возможные новые подходы к лечению инвазивного рака шейки матки с учётом данных, полученных в результате хирургического стадирования, предложены рядом европейских исследователей, и представлены ниже [13, 20, 27]:

Стадия IB-IIA по FIGO:

I. Для пациенток, подходящих для хирургического лечения:

1 вариант. Радикальная гистерэктомия III типа (включает тазовую лимфодиссекцию);

2 вариант. Лапароскопическая парааортальная лимфааденэктомия на 1-м этапе:

- Негативные парааортальные лимфоузлы - радикальная гистерэктомия 3 типа (включает тазовую лимфодиссекцию);

- Позитивные парааортальные лимфоузлы - химиолучевое лечение с расширением поля на парааортальную зону (стандартный режим химиотерапии – цисплатин $40\text{mg}/\text{m}^2$, максимально 70 mg, 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 парааортальные лимфоузлы негативные на КТ и/ или МРТ:

1. Негативные парааортальные лимфоузлы – радикальная лучевая терапия тазовым полем или радикальная лучевая терапия тазовым полем + химиотерапия (при стадии больше IB1);

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

III. Послеоперационная лучевая терапия тазовым полем показана при:

-инвазии параметрия;

-позитивных краях резекции;

-позитивных лимфатических лимфоузлах (более одного с микроскопическими метастазами);

-края резекции и лимфоузлы негативные, но по шкале GOG >120 [9, 29].

Местно-распространённый рак, по FIGO стадия IIВ-IVА:

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

1. Негативные парааортальные лимфоузлы – радикальная тазовая лучевая терапия + химиотерапия;

2. Позитивные парааортальные лимфоузлы – расширение поля на парааортальную зону + радикальная тазовая лучевая терапия + химиотерапия .

II. Позитивные тазовые и/или парааортальные лимфоузлы на КТ и/или МРТ:

1. Расширение поля на парааортальную зону + радикальная лучевая терапия малого таза + химиотерапия;

2. Рассматривается возможность хирургической лимфаденэктомии с лечебной целью до начала лучевой терапии.

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

В заключение, необходимо отметить, что хирургическое стадирование в виде лапароскопической лимфодиссекции, является новым, но уже, определённо, заслуживающим внимания методом диагностики, который при широком использовании позволит повысить точность оценки распространённости злокачественной опухоли в лимфатических узлах, что отражается на выборе метода лечения рака шейки матки и позволяет снизить смертность от этого заболевания, а также избежать тяжёлых 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 является химиолучевая терапия, но изучаются другие возможности лечения для повышения выживаемости у пациенток с метастазами в парааортальной зоне, такие как таргетная терапия с использованием препаратов, воздействующих на одну или несколько целей одновременно [21].

Литература.

1. Адамян Л.В., Козаченко А.В. // Материалы VIII Российского Онкологического Конгресса: Москва, 2004.
2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1998-2007 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: РНПЦ МТ, 2008. – 197 с.
3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий и др. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207 с.
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. // Japanese J. Clin. Oncology. - 2003. – № 33. – P. 477-481.
7. Chy K.K., Chang S.D., Chen F.P., SoonY.K. // 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 (Gynecologic Oncology Group study) // Gynecol. Oncol. - 1990. – Vol. 38, N 3. – P. 352-357.
10. Gil-Moreno A., Franco-Camps S. et al. // Acta Obs. at 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. (Gynecological Oncology Groupe study) // Gynecol. Oncol. - 1980. – Vol. 9, N 1. – P. 90-98.
15. Leblanc E., Narducci F., Frumovitz M. et al. // Gynecol. Oncol. - 2007. – Vol. 105, N 2. - P. 304-311.
16. Leblanc E., Querleu D., Castelain B. et al. // Cancer Radiother. - 2000. – Vol. 4, N 2. – P. 113-121.

17. Mehra 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. Mortier D.G., Stroobants S., Amant F. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 723-729.
22. Ohara K., Sugahara S., Kagei K. et al. // *Radiation. 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. // *Int. 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. Querleu D., Leblanc E., Cartron G. et al. // *Am. J. Obstet. and 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.F., 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. Tsai C.S., Chang T.C., Lai C.H. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. - Vol. 58, N 5. - P. 1506–1512.
31. Vigliotti A.P., Wen B.C., Hussei D.H. et al. // *Int. J. Radiation. 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.