

ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИИ

А.И. Беришвили, К.П. Лактионов, Н.В. Левкина

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье проанализированы данные мировой литературы, изложена современная стратегия лечения больных ранними формами РШМ (целесообразность адъювантной лучевой или химиолучевой терапии у больных РШМ Ia2-IIa стадий после расширенной экстирпации матки с придатками (тип Piver III) с/без неблагоприятных факторов прогноза — позитивных лимфоузлов, краев резекции, лимфоваскулярной инвазии).

Ключевые слова: рак шейки матки, лапароскопия, тазовая лимфаденэктомия.

THE EVOLUTION OF SURGERY IN THE TREATMENT OF EARLY CERVICAL CANCER: THE POSSIBILITIES OF MODERN LAPAROSCOPY

A.I. Berishvili, K.P. Laktionov, N.V. Levkina

*Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences*

The article analyses the data reported in the world literature publications and gives an account of the modern strategy of the treatment of the patients with early cervical cancer (feasibility of adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with stage Ia2-IIa cervical cancer (CC) after radical hysterectomy (radical extirpation of uterus and adnexa) (type Piver III) with/without unfavorable prognostic factors — positive lymph nodes, resection edges, lymphovascular invasion).

Key Words: cervical cancer, laparoscopy, pelvic lymphadenectomy.

Развитие современной онкогинекологической лапароскопии берет начало из диагностических и стерилизационных процедур, выполнявшихся на заре появления лапароскопии. Дальнейшее совершенствование оборудования позволило применить лапароскопию в лечении большинства доброкачественных гинекологических заболеваний: внематочной беременности, эндометриоза, миомы матки и опухолей яичников и т.д. Сегодня лапароскопия активно внедряется уже в лечение онкогинекологической патологии. В частности, лапароскопическая экстирпация матки с придатками считается сегодня «золотым стандартом» в лечении рака тела матки, однако роль и место лапароскопии в лечении рака шейки матки (РШМ) до сих пор не определены однозначно. Недостаток рандомизированных исследований с длительным периодом наблюдения за больными с ранними формами РШМ тормозит внедрение лапароско-

пической хирургии в современную онкологическую практику.

Техника тазовой лимфаденэктомии (ЛАЭ) при раке шейки матки впервые описана D. Querleu и соавт. в 1991 г. [1]. Первоначально лапароскопическая лимфаденэктомия применялась для адекватного стадирования РШМ, так как 5–10% больных РШМ IB-IIA стадий изначально имеют метастазы в общих подвздошных и парааортальных лимфоузлах, и для последующего решения вопроса о выполнении открытой радикальной гистерэктомии при отсутствии метастатического поражения в лимфоузлах при срочном гистологическом исследовании или лучевой терапии при их поражении [2]. Но и в настоящее время нет единого подхода к лечению больных с метастатическим поражением лимфоузлов при РШМ. В частности, недавнее исследование S.D. Richard и соавт. не выявило статистически значимых различий

в пятилетней общей выживаемости больных РШМ IV стадии, которым при выявлении позитивных тазовых лимфоузлов выполнялась или радикальная гистерэктомия, или лучевая терапия по радикальной программе, которая составила 69% и 71% соответственно [3].

Следующим важным этапом развития лапароскопической хирургии при РШМ стало выполнение в 1992 г. С. Nezhat лапароскопической радикальной гистерэктомии (ЛРГ) с нижней правосторонней парааортальной лимфодиссекцией [4].

В исследовании М. Frumovitz и соавт. проведен анализ непосредственных результатов лечения ранних форм РШМ с помощью ЛРГ (35 больных) и абдоминальной радикальной гистерэктомии (АРГ) (54 больных) с тазовой ЛАЭ [5]. Средняя кровопотеря составила 319 мл и 548 мл, переливание крови потребовалось в 11% и 15% случаев, средняя продолжительность операции составила 344 мин. и 307 мин., а среднее количество удаленных лимфоузлов — 14 и 19 соответственно. Продолжительность госпитализации была значительно короче в группе ЛРГ.

Н. Abu-Rustum и соавт. приводят результаты ретроспективного исследования 19 больных IA1–IB1 стадиях РШМ, которым была выполнена ЛРГ, и 195 больных с АРГ [6]. Средняя кровопотеря составила 301 мл и 693 мл, время оперирования — 295 мин. и 371 мин., а продолжительность госпитализации — 5 и 10 дней соответственно.

С. Puntambekar и соавт. представили ретроспективный анализ лечения 248 больных РШМ (32 больных IA2 стадией и 216 больных IB1 стадией) с ЛРГ с двухсторонней тазовой ЛАЭ [7]. Это крупнейшее одноцентровое исследование. Средняя продолжительность операции составила 92 мин., госпитализации — трое суток, средняя кровопотеря — 165 мл, среднее количество удаленных лимфоузлов — 18. Из интраоперационных осложнений повреждение мочевого пузыря отмечено в 1,2% случаев, повреждение мочеточника — в 0,4%, повреждение сосудов — в 3,6% и повреждение кишки — в 0,8% случаев. У 17 больных отмечены послеоперационные осложнения: атония мочевого пузыря — в 2% случаев, мочеполовая инфекция — в 0,8%, уретеровагинальный свищ —

в 1,6%, раневая инфекция — в 1,2%, парез кишечника — в 0,8%, кровотечение — в 0,4% случаев. Последующую лучевую терапию получили 66,5% (165/248) больных. У 7 (2,8%) больных развились рецидивы заболевания при трехлетнем периоде наблюдения. Авторы пришли к заключению, что ЛРГ — безопасная операция, сопровождающаяся меньшим числом послеоперационных осложнений по сравнению с АРГ.

В проспективное исследование Р. Colombo и соавт. с 2000 по 2008 гг. вошли 102 пациентки с местнораспространенными формами рака шейки матки (IB–IV после химиолучевой терапии), которым в 46 случаях выполнялась ЛРГ, а в 56 — АРГ [8]. Средняя продолжительность операции составила 157 мин. и 133 мин., средняя кровопотеря — 200 и 400 мл ($p < 0,01$), среднее количество удаленных тазовых лимфоузлов — 11 и 12, госпитализация — 5 и 8 дней ($p < 0,001$ соответственно). Интраоперационные осложнения отмечались в 10,9% и 16,1% случаев: кровотечение — в 2,2% и 8,9%, повреждение мочевого пузыря — в 4,3% и 1,8%, повреждение мочеточников — в 2,2% и 1,8%, повреждение кишки — в 2,2% и 1,8% случаев соответственно. Послеоперационные осложнения составили 28,3% и 46,4%: воспаление в малом тазу — 0% и 3,6%, кровотечение — в 2,2% и 0%, мочеполовые осложнения — в 23,9% и 35,7%, тромбоэмболия легочной артерии — в 0% и 1,8%, кишечные свищи — в 2,2% и 1,8%, симптомные лимфоциты — в 0% и 3,6% случаев соответственно. Частота местных рецидивов составила 17,4% и 17,9%, отдаленных метастазов — 13,0% и 14,3%, трехлетняя общая выживаемость (ОВ) — 82% и 82%, трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 81% и 70% соответственно. Частота конверсии составила 15%.

Ретроспективное исследование М. Malzoni и соавт. включало 127 больных IA1–IB1 стадией РШМ с индексом массы тела < 35 , получавших лечение с 1995 по 2007 гг. в объеме ЛРГ — 65 больных и АРГ — 62 больные [9]. Средняя продолжительность операции составила 196 мин. и 152 мин. ($p < 0,01$), средняя кровопотеря — 55 мл и 145 мл ($p < 0,01$), количество тазовых лимфоузлов — 23,5 и 25,2 ($p < 0,01$), госпитализация — 4 и 7 дней ($p < 0,01$) соответственно. Интраоперационные осложнения

Опухоли шейки матки

в виде повреждения мочевого пузыря отмечались в 1,5% и 1,6% соответственно. Отмечены следующие послеоперационные осложнения: уретеровагинальный свищ — в 1,5% и 0%, лихорадка — в 9,2% и 12,9%, лимфоррея — в 30,8% и 27,4% соответственно. Рецидивы отмечены в 7,7% и 6,4%, а БРВ — 92,4% и 93,6% соответственно.

Еще одно крупное ретроспективное исследование, охватывающее 125 больных IV–IIA стадией РШМ, которым в 90 случаях выполнялась ЛРГ, а в 35 — АРГ, представлено G. Li и соавт. [10]. Средняя продолжительность операции составила 263 мин. и 217 мин. ($p < 0,001$), средняя кровопотеря — 369 мл и 455 мл, количество лимфоузлов — 21 и 19, продолжительность госпитализации — 13,8 и 13,7 дня соответственно. Интраоперационные осложнения включали: повреждение подвздошной вены — в 4,4% и 2,9%, повреждение мочевого пузыря — в 4,4% и 0%, повреждение мочеточника — в 0% и 5,7% соответственно. Послеоперационные осложнения составили 40% и 40%: атония мочевого пузыря — в 32,2% и 28,6%, мочеточниковые свищи — в 1,1% и 0%, пузырно-влагалищные свищи — в 1,1% и 0%, кишечная непроходимость — в 1,1% и 2,9%, формирование лимфокист — в 4,4% и 5,7%, расхождение послеоперационной раны — в 0% и 2,9% соответственно. Рецидивы заболевания развились в 13,8% и 12%, смертность составила 10% и 8% соответственно. 20% больных с позитивными лимфоузлами в первой группе и 11% во второй группе получали адьювантную лучевую или химиолучевую терапию. Частота конверсии составила 2,2%.

F. Chezzi и соавт. опубликовали свой проспективный опыт лечения 98 больных IA2–IIA стадиями РШМ, 50 из которых выполнялась ЛРГ, а 48 — АРГ [11]. Средняя продолжительность операции составила 215 мин. и 205 мин., средняя кровопотеря — 200 мл и 400 мл ($p < 0,01$), количество удаленных лимфоузлов — 21 и 23, средняя продолжительность госпитализации — 6 и 10 дней ($p < 0,01$) соответственно. Были отмечены следующие интраоперационные осложнения: повреждение подвздошной вены — 0% и 2,1%, повреждение мочевого пузыря — в 6% и 4,2%, повреждение мочеточника — в 2% и 0%, повреждение внутренней подвздошной вены —

в 0% и 2,1%, повреждение кишки — в 0% и 2,1% соответственно.

Послеоперационные осложнения в ЛРГ группе включали: уретеровагинальный свищ — в 2% случаев, пузырно-вагинальный свищ — в 2%, кишечную непроходимость — в 2%, формирование лимфокист — в 4%, тромбоз глубоких вен нижней конечности — в 2% случаев. Из послеоперационных осложнений в АРГ группе отмечены: внутрибрюшное кровотечение — в 2,1% случаев, тазовая гематома — в 2,1%, перфорация тонкой кишки — в 2,1%, сепсис — в 2,1%, формирование лимфокист — в 4,2%, лимфостаз нижней конечности — в 2,1%, нагноение послеоперационной раны с расхождением швов — в 2,1% случаев. Позитивные лимфоузлы обнаружены в 14% и 18,7%, позитивные края резекции параметриев — в 6% и 6,2%, позитивные края резекции влагалища — в 0% и 0% соответственно. Все больные с позитивными лимфоузлами или позитивными краями резекции получали адьювантную химиолучевую терапию. Конверсия не потребовалась ни в одном случае.

В проспективное исследование N. Spirtos и соавт. вошли 78 больных IA2–IV стадиями РШМ с негативными парааортальными лимфоузлами и клинически неизменными при операции тазовыми лимфоузлами [12]. Средняя продолжительность операции составила 205 мин., кровопотеря — 250 мл, продолжительность госпитализации — три дня. Конверсия потребовалась в 6% случаев, переливание крови — в 1,3%. Среднее количество удаленных лимфоузлов составило 34. Отмечены следующие осложнения: интраоперационные — ранение мочевого пузыря (3,8%); послеоперационные — уретеровагинальный свищ (1,3%), тромбоз глубоких вен нижней конечности (1,3%), уросепсис (1,3%), некроз культи влагалища (1,3%), гематома передней брюшной стенки (1,3%), формирование лимфокист (2,6%). Рецидивы заболевания отмечены в восьми (10,3%) случаях: из них рецидивы в малом тазу — у пяти больных, отдаленные метастазы — у трех больных. Пятилетняя БРВ составила 89,7%, а пятилетняя ОВ — 93,6%.

Y. Chen и соавт. включили в ретроспективный анализ 295 больных IA2–IIIВ стадией РШМ [13]. Парааортальная ЛАЭ выполнялась 156 больным. Всем больным III стадией РШМ проводилась неоадьювантная химиотерапия.

Средняя продолжительность операции составила 162 мин., кровопотеря — 230 мл, продолжительность госпитализации — 10 дней. Количество удаленных лимфоузлов — 22. Частота конверсии составила 1,7%. Переливание крови потребовалось в 2,7% случаев. Отмечены следующие интраоперационные осложнения: повреждение мочевого пузыря — в 1,7% случаев, повреждение сосудов — в 2,4%, повреждение мочеточника — в 0,3%, повреждение прямой кишки — в 0,7%, повреждение толстой кишки — в 0,3%, гиперкапния — в 0,3% случаев. Из послеоперационных осложнений чаще всего отмечался тромбоз глубоких вен нижней конечности — в 3% случаев, реже — уретеровагинальный свищ (1,7%), лимфостаз нижней конечности (1,7%), пузырновагинальный свищ (1,4%), формирование лимфокист (1,4%), стеноз мочеточника (1%).

В проспективное исследование А. Pelegrino и соавт. вошла 101 больная IB1 стадией РШМ [14]. Средняя продолжительность операции составила 305 мин., кровопотеря — 200 мл, госпитализация — 4 дня. Среднее количество удаленных лимфоузлов — 26. Из интраоперационных осложнений отмечено повреждение мочевого пузыря в 1% и повреждение obturatorного нерва в 1% случаев. Из послеоперационных осложнений выпадение кишки наблюдалось в 2% случаев, стеноз мочеточника — в 5% и мочеточниковый свищ — в 5% случаев. Рецидивы развились в 10% случаев, а ОВ составила 90% при периоде наблюдения 30 мес.

В проспективном исследовании С. Lee и соавт., опубликованном в 2010 году, обобщается почти 10-летний опыт лечения 139 больных ранними формами РШМ (60 больных IA стадией, 76 — IB и 3 — IIA стадией) [15]. Средняя продолжительность операции составила 231 мин., кровопотеря — 661 мл, госпитализация — 8 дней. Среднее количество удаленных лимфоузлов — 16. Из интраоперационных осложнений повреждение мочевого пузыря

отмечено в 4,3% случаев, повреждение сосудов, мочеточника или толстой кишки — в 0,7% соответственно. Из послеоперационных осложнений в 2,1% случаев отмечено кровотечение, уретеро- и мочепузырно-влагалищные свищи, формирование лимфокист — в 0,7% соответственно, дисфункция мочевого пузыря — в 5%. При среднем периоде наблюдения 92 мес. БРВ составила 91%, а ОВ — 92,8%.

Представленные исследования имеют ряд ограничений: ни одно исследование не было рандомизированным контролируемым по сравнению ЛРГ и АРГ; в трех исследованиях выполнялась радикальная гистерэктомия III типа, в двух исследованиях выполнялась радикальная гистерэктомия II и III типов, в одном — III и IV типов, а в остальных исследованиях тип гистерэктомии не указан; в четырех исследованиях критерием включения был размер опухоли: в одном — опухоль >3 см, в двух >4 см и в еще одном >5 см; стадии заболевания также варьировали от исследования к исследованию: пять исследований включали Ia стадию РШМ, два — IIa стадию, одно — IIb стадию и еще одно — IIIb стадию; в одно исследование не включались больные с индексом массы тела >35, а в другое — с размерами матки >12 недель беременности.

В заключение отметим, что несмотря на описанные выше ограничения представленные данные свидетельствуют о выполнимости и применимости ЛРГ в лечении РШМ ранних стадий с сопоставимой с АРГ частотой интра- и послеоперационных осложнений, а также сходными результатами ОВ и БРВ, что очень важно при оценке онкологических результатов данной категории больных. Кроме того, ЛРГ сопровождается меньшей кровопотерей, укороченными сроками госпитализации и лучшим качеством жизни по сравнению с АРГ, однако только проведение мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования позволило бы однозначно определить роль и место ЛРГ в лечении РШМ ранних стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Querleu D., LeBlanc E., Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 164 (1994). P. 579–86.
2. Hallum A., Childers J. Laparoscopy in the treatment of early cervical carcinoma diagnostic and therapeutic endoscopy. *Diagn Ther Endosc*, 1 (1994). P. 19–27.

Опухоли шейки матки

3. Richard S.D., Krivak T.C., Castleberry A. et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs abandoned radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*, 109 (2008). P. 43–8.
4. Neznat C.R., Burrell M.O., Neznat F.R. et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol*, 166 (1992). P. 864–71.
5. Frimovitz M., Dos Reis R., Sun C.C. et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 110 (2007). P. 96–102.
6. Abu-Rustum N.R., Gemignant M.L., Moore K. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol*, 91 (2003). P. 402–9.
7. Puntambekar S.P., Palep R.J., Puntambekar S.S. et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 (2007). P. 682–9.
8. Colombo P.E., Bertrand M.M., Gutowski M. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol*, 114 (2009). P. 404–9.
9. Malzoni M., Tinelli R., Cosentino F. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol*, 16 (2009). P. 1316–23.
10. Li G., Yan X., Shang H. et al. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 105 (2007), P. 176–80.
11. Chezzi F., Cromi A., Ciravolo G. et al. Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*, 106 (2007). P. 502–6.
12. Spirtos N.M., Eisenkop S.M., Schlaerth J.B. et al. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol*, 187 (2002). P. 340–8.
13. Chen Y., Xu H., Li Y. et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*, 15 (2008). P. 2847–55.
14. Pellegrino A., Vizza E., Fruscio R. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome. *Europ J Surg Oncol*, 35 (2009). P. 98–103.
15. Lee C.L., Wu K.Y., Huang K.G. et al. Long-term survival outcomes of laparoscopically assisted radical hysterectomy in treating early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2010). P. 1–7.