

О.А. Міхановський,  
В.С. Сухін

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків

## Клінічна характеристика і ефективність лікування хворих на плоскоклітинний рак шийки матки стадій ІА–ІІА, ІІВ

Clinical characteristics and treatment efficacy  
in patients with stage IA–IIA, IIIB squamous cell  
uterine cervix carcinoma

**Цель работы:** Анализ результатов лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки (РШМ) стадии ІА–ІІА, ІІВ (T1a-2aN0-1M0).

**Материалы и методы:** Проведено ретроспективное исследование больных РШМ со стадией ІА–ІІА, проходивших лечение в клинике ГУ Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМНУ за период 1994–2007 гг., из них у 153 (76,5 %) пациенток был гистологически верифицирован плоскоклеточный РШМ. Возраст пациенток составил 27–78 лет (средний — 46,4), медиана составила 46 лет. Внимание уделено клиническим особенностям плоскоклеточного РШМ. Рассмотрены различные программы и соответствующие результаты лечения данных больных.

**Результаты:** У 66,7 % больных был плоскоклеточный РШМ стадии ІА–В (T1a-bN0M0), в то время как у 17,6 % — стадия ІІА (T2aN0M0). У 15,7 % пациенток выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (стадия ІІВ). В 66 (43,1 %) случаях комбинированное лечение начиналось с хирургического этапа, в 45 (29,4 %) — с предоперационного облучения. Только хирургическое лечение было выполнено 42 больным плоскоклеточным РШМ (27,5 %).

Рецидив заболевания возник у 16 больных плоскоклеточным РШМ со стадией ІВ–ІІА, ІІВ (T1b-2aN0-1M0) в сроки от 5 до 48 месяцев, у 11 из 68 (16,2 %) больных, у которых лечение начиналось с хирургического этапа, и у 6 из 45 (13,3 %) — с предоперационного курса лучевой терапии.

**Выводы:** Применение предоперационной лучевой терапии в программе специального лечения операбельного плоскоклеточного РШМ — важный фактор, который снижает частоту возникновения рецидивов в 1,8 раза при стадии ІА (T2aN0M0) и в 1,4 раза — при стадии ІІВ (T1b-2aN1M0).

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак шейки матки, лучевая терапия, частота рецидивирования.

**Objective:** To analyze the results of treatment of the patients with stage IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) squamous cell uterine cervix cancer (UCC).

**Material and Methods:** Retrospective study of patients with stage IA-IIA UCC treated at Grigoriev Institute for Medical Radiology during 1994-2007 was performed. Squamous cell UCC was verified in 153 (76.5 %). The age of the patients was 46.4 (27–78 years), median 46 years. Clinical features of squamous cell UCC were investigated. Different protocols of treatment and outcomes were analyzed.

**Results:** Stage IA-B (T1a-bN0M0) squamous cell UCC was revealed in 66,7 %, while in 17.6 % - stage IIA (T2aN0M0). Metastases to the regional lymph nodes (stage IIIB) were revealed in 15.7 %. In 66 (43.1 %) cases multimodality treatment started with surgery, in 45 (29.4 %) cases from pre-operative irradiation. Surgery alone was performed in 42 patients with squamous cell UCC (27.5 %).

Disease relapse developed in 16 patients with stage IB–IIA, IIIB (T1b-2aN0-1M0) squamous cell UCC within the period of 5–48 months, in 11 of 68 patients (16.2%) in whom the treatment started from surgery, and in 6 of 45 (13.3%) patients in whom multimodality treatment started from pre-operative radiation therapy.

**Conclusion:** The use of pre-operative radiation therapy in the protocol of special treatment for resectable squamous cell UCC is an important factor reducing 1.8 times the incidence of relapses in stage IA (T2aN0M0) patients and 1.4 times in stage IIIB (T1b-2aN1M0) patients.

**Key words:** squamous cell uterine cervix cancer, radiation therapy, relapse incidence.

**Ключові слова:** плоскоклітинний рак шийки матки, променева терапія, частота рецидивування.

Рак шийки матки (РШМ) продовжує займати 2-ге місце в світі серед всіх злоякісних новоутворів органів жіночої статеві сфери [1], 5-те — серед онкологічних захворювань, та 2-ге — за смертністю жінок віком до 45 років від раку [2]. В країнах Азії, Африки та Латинської Америки це захворювання є провідним у структурі онкологічних захворювань жінок (78 % усіх нових випадків захворювання). Найнижча захворюваність на РШМ була

zareєстрована в Ізраїлі — 3 % [3–5]. За даними канцер-реєстру України, рівень захворюваності на РШМ залишається високим і складає 18,4 на 100 000 жіночого населення, показник смертності — 8,9 на 100 000 [6, 7]. За даними ВООЗ, щороку в світі РШМ діагностують у понад 500 000 жінок, при цьому 270 000 хворих помирають протягом 1 року у зв'язку з пізньою діагностикою захворювання та незадовільними результатами антибластом-

ної терапії [8], що диктує необхідність розробки нових і вдосконалення вже існуючих методів комбінованого і комплексного лікування.

Передопераційне опромінювання дозволяє зменшити розміри пухлини, що підвищує її резектабельність, створює можливість аблястичного оперативного втручання, яке знижує дисемінацію пухлинних клітин, а також зменшує частоту локорегіонарного рецидивування і віддаленого метастазування [9–11].

Зустрічальність плоскоклітинного раку у хворих на інвазивний РШМ діагностується у 70–80 % випадків [3, 5, 12]. При аналізі прогностичної цінності гістологічного типу пухлини в більшості випадків підкреслюється розходження в прогнозі між плоскоклітинним та залозистим раком [13].

Вибір оптимальної програми лікування хворих на РШМ залежно від гістологічного типу залишається дискусійним. Тому метою нашого дослідження став аналіз результатів лікування хворих на плоскоклітинний РШМ із стадією ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0).

## Методика дослідження

Було проведено ретроспективне дослідження результатів лікування 200 хворих на РШМ із стадією ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0), які проходили лікування в клініці ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ за період 1994–2007 рр., із них у 153 (76,5 %) пацієнток гістологічно верифіковано плоскоклітинний РШМ. Вік хворих склав 27–78 років (середній — 46,4 р.), медіана становила 46 років; 13 хворих (8,5 %) були віком до 29 років.

Стадію РШМ визначали відповідно до клінічної класифікації FIGO (Міжнародна федерація гінекологів і акушерів) і TNM [14], поширеність пухлини визначали з урахуванням результатів додаткових обстежень: при проведенні УЗД, цистоскопії, ректороманоскопії, рентгенографії грудної клітки, КТ і, при необхідності, — МРТ.

Остаточний діагноз було встановлено після отримання результатів гістологічного дослідження післяопераційного матеріалу.

Антибластомна терапія включала хірургічне або комбіноване лікування. Оперативне втручання залежно від стадії процесу і було виконано в обсязі: екстирпація матки з придатками і відрізком піхви (ЕМП+ВП), екстирпація кукси шийки матки з відрізком піхви (Е кукси ш/м + ВП) або операція Вертгейма. Комбіноване лікування проводили усім хворим зі стадією ІВ1–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0), воно включало перед- і/або післяопераційне опромінювання.

Дистанційне опромінювання пацієнток проводили на апараті РОКУС-АМ, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 20–30 Гр; внутріпорожнинне — на апараті АГАТ-В. РОД т.А/В — 5/1,25 Гр, СОД т.А/В — 10–20/2,5–5 Гр. Сумарна осередкова доза передопераційного опромінювання на т.А складала 30–

45 Гр. Деякі особи отримали передопераційне опромінювання з радіомодифікацією фторпіримідинами. Усі хворі зі стадією ІВ1–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0), що увійшли до даного дослідження, отримали післяопераційний курс променевої терапії (ПТ), СОД складала до 50 Гр з урахуванням передопераційного курсу.

Термін спостереження становив 3–60 місяців.

Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

## Результати та їх обговорення

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадій ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0) наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадій ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0) за стадіями захворювання  
Distribution of the patients with stage ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0) squamous cell UCC depending on the stages of the disease

Стадія РШМ за FIGO	Стадія РШМ за TNM	Кількість хворих	
		абс.	%
ІА-В	T1a1N0M0	37	24,2
	T1a2N0M0	3	2,0
	T1b1N0M0	60	39,2
	T1b2N0M0	2	1,3
ІІА	T2aN0M0	27	17,6
ІІВ	T1aN1M0	1	0,7
	T1bN1M0	11	7,2
	T2aN1M0	12	7,8
Разом		153	100

Як видно з наведених даних, основна кількість хворих на плоскоклітинний РШМ мали стадію ІА-В (Т1а-bN0M0) — 66,7 %, тоді як у 17,6 % випадків виявлено стадію ІІА (Т2аN0M0). У 15,7 % хворих діагностовано метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (стадія ІІВ). За нашими даними цей показник був нижче, ніж за даними літератури: при стадії ІВ1 — у 12,7 % пацієнток верифіковано метастатичне ураження лімфатичних вузлів, при стадії ІВ2 — у 34,0 % [10].

Результати патогістологічного дослідження у хворих на плоскоклітинний РШМ стадій ІА–ІІА, ІІВ (Т1а-2аN0-1M0) залежно від ступеня диференціювання пухлини наведено в табл. 2.

Як видно з наведених в табл. 2 даних, переважали високодиференційовані пухлини (незроговілий рак).

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадій IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) залежно від ступеня диференціювання пухлини  
Distribution of the patients with stage IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) squamous cell UCC depending on the degree of the tumor differentiation

Ступінь диференціювання плоскоклітинного РШМ	Кількість хворих		Стадія захворювання, FIGO, TNM					
			IA-B (T1a-bN0M0)		IIA (T2aN0M0)		IIIB (T1a-2aN1M0)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незроговілий	100	65,3	69	69,0	17	17,0	14	14,0
Зроговілий	35	22,9	24	68,6	5	14,3	6	17,1
Низькодиференц.	18	11,8	9	50,0	5	27,8	4	22,2
Разом	153	100	102	66,7	27	17,6	24	15,7

Інвазію пухлини до 5 мм відмічено у 83 пацієнток (54,2 %), понад 5 мм — у 70 (45,8 %).

Метастатично уражені регіонарні лімфатичні вузли виявлено в 24 зі 100 хворих (24,0 %), яким було виконано операцію Вертгейма.

У 66 (43,1 %) осіб комбіноване лікування починалося з хірургічного етапу, у 45 (29,4 %) — з передопераційного опромінювання, з них 20 (44,4 %) хворим застосовували радіомодифікацію фторпіримідинами.

Тільки хірургічне лікування було виконано 42 хворим на плоскоклітинний РШМ (27,5 %), з них із стадією IA (T1a1-2N0M0) — 38 (90,5 %), зі стадією IB (T1b1N0M0) — 4 (9,5 %).

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадії IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) залежно від об'єму хірургічного втручання і стадії захворювання наведено в табл. 3.

Як видно з наведених в табл. 3 даних, хірургічне втручання в обсязі розширеної екстирпації матки з придатками за Вертгеймом виконано 100 пацієнткам (65,4 %); 26

(17,0 %) хворим на РШМ, стадію IB-IIA (T1b-2aN0M0) встановлено після проведення оперативного втручання, тому тут було обрано екстирпацію матки / кукси шийки матки з придатками та відрізком піхви.

Основним критерієм ефективності лікування є частота виникнення рецидивів.

При аналізі результатів лікування виявлено, що рецидив захворювання виник у 16 (14,2 %) із 113 хворих на плоскоклітинний РШМ зі стадією IB–IIA, IIIB (T1b-2aN0-1M0) у термін 5–48 місяців, медіана склала 11,5 місяця, середній час до появи рецидиву — 18,8 місяця. При стадії IB (T1bN0M0) рецидиви виникали в термін 7–29 місяців, медіана складала 18,0 місяця, середній час до появи рецидиву — 18,6 місяця; при стадії IIA (T2aN0M0) — від 11 до 48 місяців, медіана — 44,0 місяця, середній час до появи рецидиву — 34,3 місяця; при стадії IIIB (T1b-2aN1M0) — від 5 до 36 місяців, медіана — 8,5 місяця, середній час до появи рецидиву — 13,0 місяця.

Таблиця 3

Розподіл хворих на плоскоклітинний РШМ стадій IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) залежно від об'єму хірургічного втручання і стадії захворювання  
Distribution of the patients with stage IA–IIA, IIIB (T1a-2aN0-1M0) squamous cell UCC depending on the surgery volume and disease stage

Обсяг оперативного втручання	Кількість хворих		Стадія захворювання, FIGO, TNM							
			IA (T1aN0M0)		IB (T1bN0M0)		IIA (T2aN0M0)		IIIB (T1a-2aN1M0)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЕМП + ВП	51	33,3	26	51,0	19	37,3	6	11,7	–	–
Е кукси шийки матки + ВП	2	1,3	1	50,0	1	50,0	–	–	–	–
ЕМП за Вертгеймом	100	65,4	13	13,0	42	42,0	21	21,0	24	24,0
Разом	153	100								

У 6 (37,5 %) з 16 пацієнток з рецидивом захворювання була стадія ІВ1 (Т1b1N0M0), у 3 (18,7 %) — стадія ІА (Т2aN0M0), у 7 (43,8 %) — стадія ІІВ (Т1b-2aN1M0).

Таким чином, у жодної хворої на плоскоклітинний РШМ зі стадією ІА (Т1aN0M0) не виявлено рецидивів/метастазів захворювання.

Частоту виникнення рецидивів/метастазів залежно від стадії захворювання та програми лікування у хворих на плоскоклітинний РШМ зі стадією ІВ-ІА, ІІВ (Т1b-2aN0-1M0) наведено в табл. 4.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, частота рецидивів/метастазів у групі хворих, що отримували на першому етапі хірургічне лікування, склала 16,2 % (11 з 68 хворих). Отримані нами дані корелюють с даними літератури, де частота рецидивів при стадії ІВ (Т1bN0M0) склала 10,7 %, а при стадії ІІВ (Т1b-2aN1M0) — 30,0 % [12, 15]; у групі хворих з передопераційною ПТ — 13,3 % (6 із 45 хворих). Але, аналізуючи цей показник залежно від стадії захворювання, необхідно підкреслити, що застосування передопераційної ПТ знижує частоту рецидивів у 1,8 разу при стадії ІА (Т2aN0M0) та у 1,4 разу — при ІІВ (Т1b-2aN1M0).

Локалізація рецидивів була такою: метастазування в парааортальні лімфовузли — у 3 хворих, в легені — у 2, у хребет — у 1, локо-регіонарний рецидив — у 11 пацієнток.

З урахуванням первинного ураження регіонарних лімфовузлів (ІІВ стадія) частота рецидивів складала 38,5 % (5 із 13 пацієнток)

при виконанні оперативного втручання на першому етапі проти 27,3 % (3 із 11 хворих) — при використанні передопераційної ПТ. При N0 цей показник склав 10,9 % (6 із 55 хворих) та 8,8 % (3 із 34 пацієнток) відповідно.

Таким чином, використання передопераційного опромінювання знижує частоту рецидивування в 1,2 разу при Т1b-2aN0M0 та в 1,4 разу — при Т1b-2aN1M0.

## Висновки

1. Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (стадія ІІВ) було гістологічно верифіковано у 24,0 % хворих на плоскоклітинний РШМ.

2. При плоскоклітинному РШМ зі стадією ІВ-ІА, ІІВ (Т1b-2aN0-1M0) при виконанні на першому етапі лікування хірургічного втручання в 16,2 % випадків мав місце рецидив захворювання (при N1 — 38,5 %, при N0 — 10,9 %).

3. Застосування передопераційної антибластомної терапії знижує частоту рецидивування і метастазування пухлини в 1,8 разу при стадії ІА (Т2aN0M0) та у 1,4 разу — при ІІВ (Т1b-2aN1M0).

## Література

1. Сухіна О.М., Міхановський О.А., Сухін В.С., Кругова І.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2006. — № 2. — С. 71–74.
2. Waggoner S.E. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 2217–2225.
3. *Клиническая онкогинекология: Рук-во для врачей / Под ред. В.П. Козаченко и соавт.* — М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. — С. 101–153.

Таблиця 4

Частота виникнення рецидивів/метастазів залежно від стадії захворювання та програми лікування у хворих на плоскоклітинний РШМ зі стадією ІВ-ІА, ІІВ (Т1b-2aN0-1M0)

*The incidence of relapses/metastases depending on the stage of the disease and treatment protocol in patients with stage IB-ІА, ІІВ (Т1b-2aN0-1M0) squamous cell UCC*

Стадія захворювання	Програма лікування			
	Операція + ПТ		Передопер. ПТ + Операція + ПТ	
	n=68		n=45	
	абс.	%	абс.	%
ІВ (Т1bN0M0)	5/49	10,2	1/13	7,7
ІА (Т2aN0M0)	1/6	16,7	2/21	9,5
ІІВ (Т1b-2aN1M0)	5/13	38,5	3/11	27,3
Разом	11/68	16,2	6/45	13,3

- 
4. Mohar A., Frias-Mendivil M. // *Cancer Invest.* – 2000. – Vol. 18, № 16. – P. 584–590.
  5. Flores-Luna L.E., Zamora Munoz S., Salazar-Martinez E. et al. // *Salud. Publica. Mex.* – 2000. – Vol. 42, № 43. – P. 242–251.
  6. Бюлетень національного канцер-реєстру України. — 2006. — №7. — С. 40, 90.
  7. Жилка Н.Я., Воробйова Л.І. // *Здор. женщ.* — 2004. — № 2, ч. 2. — С. 4–7.
  8. Григорьева И.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. // *Опухоли женс. репродукт. сист.* — 2007. — № 3. — С. 54.
  9. Вінницька А.Б. Рак шийки матки: оптимізація програм комбінованого лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 2005. — 34 с.
  10. Гранов А.М., Винокуров В.Л. *Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.* — СПб, 2002.
  11. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. // *Практ. онкол. Рак шийки матки.* — 2002. — Т.3, № 3. — С. 200–210.
  12. *Management of invasive cervical cancer: IB2, bulky IIA, and locally advanced disease.* / Christine H. Holschneider, Jennifer F. De Los Santos. // *UpToDate version.* — Vol. 5, № 3.
  13. Купрієнко М.В., Семикоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Рак шийки матки: вирішення проблем радикального лікування і збереження якості життя хворих.: Монографія.* — Донецьк: Каштан, 2005. — 380 с.
  14. *FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer.* — 2006.
  15. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и др. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т.3, № 3. — С.178–182.

Надходження до редакції 09.06.2008.

Прийнято 18.06.2008.

Адреса для листування:  
Сухін Владислав Сергійович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна