

# Лапароскопическая радикальная гистерэктомия после химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки



Д.Л. Оводенко<sup>1</sup>, Г.Н. Хабас<sup>1</sup>,  
О.И. Алешикова<sup>2</sup>, С.Л. Вашакмадзе<sup>2</sup>,  
М.С. Пирогова<sup>1</sup>, М.В. Санникова<sup>1</sup>,  
А.С. Макарова<sup>1</sup>, П.Л. Шешко<sup>1</sup>,  
А.А. Коршунов<sup>1</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

**Цель** исследования – изучение ближайших результатов у больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ), пролеченных с использованием лапароскопической радикальной гистерэктомии после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

**Материал и методы.** Представлены результаты исследования 81 пациентки с местнораспространенным РШМ, которым проведено комплексное лечение с включением НАХТ и хирургического лечения.

**Результаты.** Радикальная гистерэктомия после НАХТ произведена 75 (92,6%) пациенткам. Проведен сравнительный анализ оперативных вмешательств, выполненных с использованием лапароскопического и лапаротомического доступов, показаны сходные результаты данных вмешательств.

## Ключевые слова:

рак шейки матки, лапароскопия, неoadъювантная химиотерапия

## Laparoscopic radical hysterectomy after chemotherapy at locally advanced cervical cancer

D.L. Ovodenko<sup>1</sup>, G.N. Khabas<sup>1</sup>,  
O.I. Aleshikova<sup>2</sup>, S.L. Vashakmadze<sup>2</sup>,  
M.S. Pirogova<sup>1</sup>, M.V. Sannikova<sup>1</sup>,  
A.S. Makarova<sup>1</sup>, P.L. Sheshko<sup>1</sup>,  
A.A. Korshunov<sup>1</sup>, L.A. Ashrafyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Research objective** is the studying of immediate results at the patients with locally advanced cervical cancer treated with use of a laparoscopic radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy.

**Material and methods.** The article presents the results of a research of 81 patients with locally advanced cervical cancer to whom complex treatment with neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment has been carried out.

**Results.** The radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy is made to 75 (92.6%) patients. The comparative analysis of the surgeries executed with use of laparoscopic and laparotomy accesses are carried out; similar results of these interventions are shown.

## Keywords:

cervical cancer, laparoscopy, neoadjuvant chemotherapy

**Р**ак шейки матки (РШМ) занимает одно из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, являясь важной медицинской и социальной проблемой практически во всех странах. В последние годы прослеживается неблагоприятная тенденция повышения частоты выявления этого заболевания у молодых женщин в возрастной группе до 40 лет, а также увеличения среди них количества пациенток со стадиями

Ib2–IIIb [3, 15]. Данной группе больных в основном проводится химиолучевая терапия [16, 19, 21, 22], результаты которой являются не вполне удовлетворительными – количество рецидивов увеличивается пропорционально стадии заболевания, достигая, по данным различных авторов, 54–91% [6, 17, 18].

На протяжении нескольких десятилетий исследуют эффективность противоопухолевых лекарственных

препаратов у больных местнораспространенным РШМ. Показано, что использование неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в ряде случаев позволяет уменьшить размер опухоли и резорбцию параметральных инфильтратов, давая возможность выполнить радикальную операцию [1, 7, 13, 14].

В последние несколько десятилетий практически во всех областях хирургии, в том числе и в онкогинекологии, происходит активное внедрение лапароскопических операций [11, 12, 23].

Сравнительно давно показано, что онкологические результаты радикальной гистерэктомии, выполненной при начальных стадиях РШМ, не различаются при использовании лапароскопического и лапаротомического доступов [4, 9, 12]. Исследования результатов лапароскопической радикальной гистерэктомии, выполненной у больных местнораспространенным РШМ после НАХТ, малочисленны и содержат разноречивые результаты.

**Цель** исследования – изучить ближайшие результаты лапароскопической радикальной гистерэктомии, выполненной после НАХТ у больных местнораспространенным РШМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет пилотное исследование типа «случай–контроль», в которое была включена 81 больная местнораспространенным РШМ, пролеченная в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России с 2003 по 2016 г. У всех пациенток по данным гистологического исследования был верифицирован инвазивный плоскоклеточный рак.

На первом этапе комплексного лечения исследованным больным проводили НАХТ, затем оценивали ее результат и при достижении резектабельности опухолевого процесса по результатам дооперационного обследования (с использованием стандартных клинических методов, а также ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии подтверждалась полная или частичная регрессия опухоли), выполняли хирургическое вмешательство.

У 6 (7,4%) больных после проведения неоадьювантного лекарственного лечения процесс был расценен как нерезектабельный за счет недостаточной резорбции инфильтратов в параметриях или сохранения больших размеров опухоли. Этим пациенткам была проведена стандартная химиолучевая терапия по радикальной программе без включения хирургического вмешательства.

Операцию произвели 75 (92,6%) пациенткам, которые для проведения ретроспективного анализа были разделены на 2 группы: основную составили 15 больных, прооперированных с использованием эндовидеохирургической техники, контрольную – 60 пациенток, оперативное вмешательство которым проведено с применением лапаротомического доступа.

Возраст больных основной группы варьировал от 28 лет до 61 года, в среднем составляя  $39,9 \pm 5,6$  лет, в группе контроля – от 32 до 65 лет, в среднем –  $46,0 \pm 11,0$  лет.

По стадиям (классификация FIGO, 2009) исследованные пациентки распределились следующим образом: среди больных основной группы РШМ стадии IIb диагностирован у 13 (86,6%), IIIb – у 2 (13,4%) пациенток. В контрольной группе стадия заболевания IIb была выявлена у 42 (70,0%) больных, IIIb – у 18 (30,0%). Среди пациенток, которым оперативное лечение не проводилось, у 4 (66,7%) отмечался РШМ стадии IIIb, у 2 (33,3%) – IIb.

До начала лечения, а также на всех его этапах пациенткам выполнялось комплексное обследование, включавшее ультразвуковое сканирование органов малого таза. Определяли объем опухоли шейки матки на основании количественной оценки данных, полученных в режиме статического трехмерного сканирования, с помощью программы VOCAL.

Исследованным больным проводили курс НАХТ по схеме карбоплатин АУС-6 и паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$ . Эффективность лечения определяли через 2 нед. Для этого применяли единую систему критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST1.1) [2].

При достаточной резорбции новообразования выполняли хирургическое вмешательство. При сохранении параметральных инфильтратов или больших размеров опухоли шейки матки оперативное лечение не проводили, пациентки направлялись на химиолучевую терапию по радикальной программе.

Хирургическое вмешательство выполнялось в объеме радикальной экстирпации матки Piver III (тип C2 по классификации Querleu–Morrow [8, 10]). Особенности оперативных вмешательств, проведенных с использованием лапароскопического и лапаротомического доступов, сравнивали в исследованных группах пациенток.

После получения патоморфологического описания операционного материала исследованных больных выявляли группы риска по развитию прогрессирования заболевания, при необходимости пациенток направляли на адьювантную лучевую терапию [20].

**Таблица 1.** Объем шейки матки исследованных пациенток

Метод исследования	Объем до лечения, см <sup>3</sup>	Объем после лечения, см <sup>3</sup>	Средняя разница, см <sup>3</sup>	p
УЗИ (VOCAL)	54,9±9,2	15,9±7,9	38,9±8,9	0,000628

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

81 пациентке была проведена НАХТ в запланированных дозах. При оценке объема шейки матки у всех пациенток после НАХТ выявлено уменьшение данного показателя, средняя разница составила  $38,9 \pm 8,9$  см<sup>3</sup> (табл.1).

Полная регрессия опухоли отмечена у 4 (4,9%) пациенток, частичная – у 77 (95,1%) (рис. 1, 2). Прогрессирования заболевания после курса НАХТ не отмечено. 75 (92,6%) пациенткам проведено радикальное хирургическое лечение, у 6 (7,4%) больных, несмотря на выраженный местный эффект в виде уменьшения размеров опухоли, процесс был расценен как нерезектабельный за счет недостаточной резорбции инфильтратов в параметриях. Эти пациентки были отправлены на химиолучевую терапию по радикальной программе.

Оперативное лечение выполняли в объеме радикальной гистерэктомии Piver III [8] (тип С2 по классификации Querleu–Morrow [10]) (рис. 3), используя лапароскопический (основная группа) или лапаротомический доступы (группа контроля). У пациенток репродуктивного возраста проводили транспозицию яичников в верхние отделы брюшной полости (на уровне нижних полюсов почек). Сравнение результатов оперативных вмешательств представлено в табл. 2.

Продолжительность радикальной гистерэктомии, выполненной из лапаротомического доступа, оказалась достоверно ниже таковой при использовании лапароскопии, составляя  $154,2 \pm 6,2$  и  $270,5 \pm 21,9$  мин соответственно



Рис. 1. Рак шейки матки стадия IIb T2bN0M0, до начала лечения



Рис. 2. После курса неoadъювантной химиотерапии

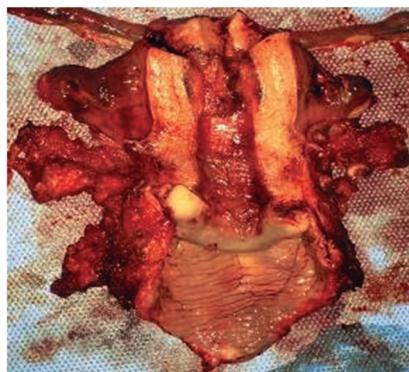


Рис. 3. Макропрепарат: лапароскопическая радикальная гистерэктомия Piver III, тип С2, транспозиция яичников

Таблица 2. Сравнение результатов оперативных вмешательств

Результаты оперативных вмешательств	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=60)	p
Кровопотеря, мл	234,6±37,6	738,5±47,4	<0,05
Длительность операции, мин	270,5±21,9	154,2±6,2	<0,05
Лимфоузлы с каждой стороны, шт.	9,0±1,6	9,1±1,4	=0,789661
Продолжительность госпитализации, дней	7,2±1,9	16,3±1,2	<0,05
Атония мочевого пузыря, дней	8,8±8,2	1,4±3,0	<0,05
Крестцово-маточные связки и параметрии, см	4,2±0,7	4,0±0,9	=0,604262
Влагалищная манжета, см	3,8±0,7	3,5±0,7	=0,539999
Границы резекции R0,%	100%	100%	
Лучевая терапия, n (%)	8 (80,0%)	60 (100%)	=0,435329

( $p < 0,05$ ). Объем кровопотери в группе больных, прооперированных лапароскопически, был достоверно ниже, чем среди пациенток, подвергнутых оперативному вмешательству открытым способом ( $234,6 \pm 37,6$  и  $738,5 \pm 47,4$  мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Продолжительность госпитализации была выше в группе пациенток, оперированных лапаротомическим доступом (см. табл. 2).

Интраоперационных осложнений в обеих группах пациенток не отмечено. В послеоперационном периоде у всех пациенток основной группы и у 15 (25,0%) пациенток группы контроля наблюдалась атония мочевого пузыря. Лечение проводили консервативным способом, функция мочевого пузыря полностью восстанавливалась во всех случаях.

При гистологическом исследовании операционного материала у всех прооперированных пациенток обеих исследованных групп обнаружена остаточная опухоль в шейке матки с признаками лечебного патоморфоза I–III-й степени, отсутствовали опухолевые клетки по линии отсечения влагалища и параметриев (R0). Количество тазовых лимфоузлов было примерно одинаковым в обеих группах пациенток, варьируя от 7 до 12 с каждой стороны. У 7 (46,7%) больных основной группы и у 30 (50%) пациенток группы контроля выявлены метастазы в тазовых лимфоузлах. Длина удаленных крестцово-маточных связок и параметриев, а также влагалищной манжеты в исследованных группах пациенток не различалась.

После хирургического лечения пациенток, относящихся к группам высокого и среднего риска прогрессирования заболевания, направляли для проведения адъювантной лучевой терапии [20]. Среди прооперированных больных 72 (96,0%) потребовалось проведение адъювантной лучевой терапии, 3 пациентки с полной резорбцией опухоли (4,0%) в адъювантном лечении не нуждались. По данным некоторых авторов [5], сочетание хирургического и лучевого воздействия на ткани малого таза приводит к тро-

фическим нарушениям и, как следствие, к повышенной вероятности образования свищей. За период наблюдения в обеих группах пациенток после проведенного комплексного лечения формирования свищей не отмечено.

Таким образом, среди исследованных больных местнораспространенным РШМ после НАХТ радикальное оперативное лечение удалось произвести в 75 из 81 случаев (92,6%).

При сравнении результатов операций, выполненных с использованием лапароскопического доступа и лапаротомии, выявлено, что гистопатологические показатели (количество лимфоузлов, уровень удаления связочного аппарата, длина влагалищной манжеты, отсечение в пределах неизмененных тканей) достоверно не отличались в различных группах пациенток. При этом в группе больных, оперированных с применением лапароскопии, отмечено сокращение объема кровопотери и уменьшение времени госпитализации, что позволило в более короткие сроки достигнуть реабилитации пациенток и начать, при необходимости, адъювантное лечение.

Техническая сложность выполнения хирургического вмешательства с использованием лапароскопического доступа у больных после НАХТ определяет важность высокой квалификации хирургов, анестезиологов и оснащенности медицинского учреждения.

Несомненно, требуются дальнейшие исследования для сравнительной оценки отдаленных результатов у больных местнораспространенным РШМ, пролеченных с использованием НАХТ и оперативного вмешательства, выполненного с использованием эндовидеохирургического оборудования и традиционного лапаротомического доступа. Полученные данные позволяют предположить, что дальнейшая разработка и применение исследуемых методов в комплексной терапии больных местнораспространенным РШМ позволит улучшить отдаленные результаты лечения этих пациенток.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Оводенко Дмитрий Леонидович** – кандидат медицинских наук, заведующий по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: d\_ovodenco@oparina4.ru

**Хабас Григорий Николаевич** – кандидат медицинских наук, руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: g\_khabas@oparina4.ru

**Алешикова Ольга Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

**Вашакмадзе Софиго Левановна** – кандидат медицинских наук, отдел раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

E-mail: v.sofia@gmail.com

**Пирогова Мария Сергеевна** – врач онколог-маммолог, химиотерапевт отделения патологии молочной железы ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: m\_pirogova@oparina4.ru

**Санникова Майя Викторовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: m\_sannikova@oparina4.ru

**Макарова Анна Семеновна** – врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: a\_makarova@oparina4.ru

**Шешко Полина Леонидовна** – врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: p\_sheshko@oparina4.ru

**Коршунов Алексей Александрович** – врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: a\_korshunov@oparina4.ru

**Голицына Юлия Сергеевна** – аспирант отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: y\_golitsyna@oparina4.ru

**Ашрафян Лев Андреевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

E-mail: Levaa2004@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Benedetti Panici P., Bellati F., Mancini N., Pernice M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14, N 9. P. 2643–2648.
2. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45, N 2. P. 228–247.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127, N 12. P. 2893–2917.
4. Jennings T.S., Dottino P., Rahaman J., Cohen C.J. Results of selective use of operative laparoscopy in gynecologic oncology // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 70, N 3. P. 323–328.
5. Landoni F., Sartori E., Maggino T., Zola P. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 132, N 3. P. 611–617.
6. Limbergen V. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. М., 2009. С. 11–27.
7. Moore D.H. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4, N 6. P. 859–867.
8. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer // *Obstet. Gynecol.* 1974. Vol. 44, N 2. P. 265–272.
9. Querleu D., Leblanc E., Martel P., Ferron G. et al. [Lymph node dissection in the surgical management of stage I endometrial carcinomas] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2003. Vol. 31, N 12. P. 1004–1012.
10. Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 115, N 2. P. 314–315; author reply 315–316.
11. Salicru S., Gil-Moreno A., Montero A., Roure M. et al. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011. Vol. 18, N 5. P. 555–568.
12. Terai Y., Tanaka T., Sasaki H., Kawaguchi H. et al. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Vol. 40, N 2. P. 570–575.
13. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадий // *Рос. онкол. журн.* 2007. № 3. С. 21–25.
14. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии) // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2007. № 4. С. 63–71.
15. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова О.И., С.В. Ивашина и др. Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2008. № 4. С. 57–63.
16. Винокуров В.Л. Рак шейки матки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ МИНЗДРАВА РФ // *Вопр. онкол.* 2003. Т. 49, № 5. С. 656–662.
17. Горбунова В.В. Оптимизация сочетанной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки и рецидивов рака яичников с химиотерапией в терапевтическом режиме. М., 2002.
18. Кандакова Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии. М., 2001.
19. Костромина К.Н. Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки. Обнинск, 2002.
20. Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2014.
21. Кравец О.А., Марьяна Л.А., Чехонадский В.Н., Русанов А.О. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. М., 2002.
22. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // *Практическая онкол.* 2002. Т. 3, № 3. С. 194–199.
23. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О., Алиев В.А. и др. История развития лапароскопической хирургии // *Онкол. колопроктология.* 2012. № 2. С. 35–40.