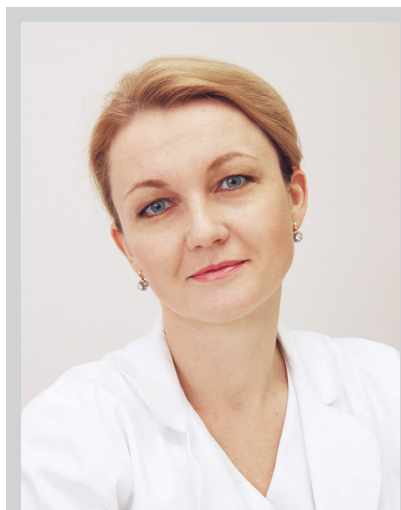


ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВІВ ПЕРЕДРАКУ ТА РАКУ ШИЙКИ МАТКИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ДЕСТРУКТИВНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

42



Н.Ф. Лигирда, Л.І. Воробйова,
М.С. Кротевиц, В.С. Свінціцький,
Л.В. Скорода

Адреса:
Лигирда Наталія Федорівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 257-93-15
E-mail: lygyrda@ua.fm



Ключові слова: рецидиви передраку та раку шийки матки, деструктивні методи лікування.

Вивчено особливості анамнезу, клінічного перебігу, діагностики рецидивів передраку та раку шийки матки у пацієнок, у яких було застосовано деструктивні методи лікування при епітеліальній патології шийки матки в минулому. Обстежено 97 пацієнок із рецидивами передраку та раку шийки матки. Встановлено, що важливим є детальний збір анамнестичних даних, вивчення медичної документації та дослідження гістологічних препаратів, одержаних на первинному етапі лікування. При виявленні рецидиву передраку та раку шийки матки після деструктивних методів лікування є обов'язковим виконання усіх стандартних обстежень: цитологічного дослідження матеріалу з ектоцервікса, ендоцервікса, розширеної кольпоскопії, біопсії та цервікального кюретажу. Діагностика передракової патології та раку шийки матки у хворих із рецидивами має особливості внаслідок «маскування» пухлини, зміщення зони епітеліального стику у цервікальний канал, розташування осередків атипового епітелію у товщі строми та недоступності патологічних вогнищ для оцінки при кольпоскопії та цитологічного забору матеріалу. Виконання повторних аблятивних (деструктивних) процедур у пацієнок із рецидивами передраку та раку шийки матки після деструктивних методів лікування є неприйнятним. Таким пацієнткам необхідно провести ексцизію шийки матки з подальшим гістологічним дослідженням видаленого матеріалу.

ВСТУП

Діагностика та лікування передраку шийки матки — актуальна проблема клінічної онкогинекології, оскільки своєчасна і адекватна терапія пацієнок із цією патологією є вторинною профілактикою інвазивного раку шийки матки (РШМ).

До методів лікування відносять деструктивні (аблятивні) методи: криодеструкцію, лазерну деструкцію (вапоризація), діатермоконізацію, обробку хімічними препаратами. Якщо 10–20 років тому найуживанішим і найпопулярнішим був метод криодеструкції, то останніми роками набула широкого використання радіохвильова коагуляція. До ексцизійних методів хірургічного лікування належать: діатермоексцизія, у тому числі й конізація, лазерна, ножова та радіохвильова ексцизія.

Вибір оптимального методу лікування залежить від клінічного діагнозу, розміру та локалізації ураження (рис. 1, 2), досвіду лікаря, наявності обладнання та інших факторів. При застосуванні деструктивних методів лікування неможливо провести контроль якості виконання процедури (глибину деструкції усієї площі ураження під аплікатором — рис. 3, 4). Деструктивні

(аблятивні) методи лікування можуть застосовуватися лише після повного виключення інвазивного раку. Початково невиявлені ураження з осередками інвазивного раку після проведених деструктивних заходів можуть продовжувати персистувати на шийці матки. У таких пацієнок РШМ виявляють у занедбаних стадіях (рис. 5, 6). Причому після деструктивних впливів на шийку матки (внаслідок переміщення епітеліального сквамозно-циліндричного стику у цервікальний канал) клінічні методи обстеження, у тому числі цитологічний та кольпоскопічний, стають неінформативними. Відбувається так зване маскування пухлини у товщі сполучно-м'язевого шару шийки матки, вкритого нормальним багатошаровим епітелієм (див. рис. 3, 5–7).

Мета — вивчити особливості анамнезу, клінічного перебігу, діагностики рецидивів передраку та раку шийки матки у пацієнок, яким було проведено деструктивне лікування епітеліальної патології шийки матки в минулому.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 97 пацієнок, що звернулися до консультативної поліклініки На-

ціонального інституту раку з рецидивом та продовженням хвороби (prolongatio morbi) передраку та раку шийки матки, у яких в анамнезі були застосовані деструктивні методи лікування епітеліальної патології шийки матки.

Усім пацієнткам проведено загальноклінічне обстеження з цитологічним, кольпоскопічним, гістологічним дослідженням матеріалу біоптату та кюретажу шийки матки. Проведено лікування в обсязі діатермоексцизії шийки матки з гістологічним дослідженням і морфометрією та хірургічне лікування відповідно до TNM.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними застосованими в анамнезі деструктивними методами були кріодеструкція — у 38 (39,2±5,0%) та діатермокоагуляція — у 26 (26,8±4,5%) хворих із патологією шийки матки. Такий розподіл має практичне пояснення — широке розповсюдження цих методів у лікувальній мережі.

Привертає увагу той факт, що у третини хворих (33,0±4,8%) із патологією шийки матки деструктивні методи застосовували 2 та більше разів після неуспішності первинного лікування (табл. 1). Подальший аналіз анамнестичних та клінічних даних показав неприйнятність такого підходу.

Аналіз розподілу за часом виявлення рецидивів показав, що вірогідно частіше — у 48 (49,5±5,1%) випадках — рецидиви виявляють в інтервалі до 1 року після проведення деструктивного лікування, що можна пояснити динамічним спостереженням за пацієнтами після лікування, а також тим, що виявлені рецидиви є продовженням передраку та раку шийки матки внаслідок неефективної діагностики та некоректного застосування саме деструктивного впливу на шийку матки. Причому при детальному аналізі розподілу рецидивів відповідно до застосованого впливу ми не виявили вірогідної різниці між виникненням рецидивів залежно від методу деструкції (табл. 2).

Аналіз анамнестичних даних показав, що у половини обстежених пацієнток — 51 (52,6±5,1%) хвора — встановити патологію, яка підлягала деструктивному лікуванню в минулому, неможливо через відсутність медичної документації або ж її втрату та дефекти попереднього обстеження. Третина пацієнток взагалі свідомо чи несвідомо замовчували сам факт наявності в минулому втручання на шийці матки. На прохання лікаря 9 (9,3±3,0%) пацієнток відновили виписку та надали на консультацію скеліця гістологічних препаратів біопсій та цервікального кюретажу. Отже, у 42 (43,3±5,0%) пацієнток на момент виявлення рецидиву достеменно неможливо було встановити діагноз епітеліальної

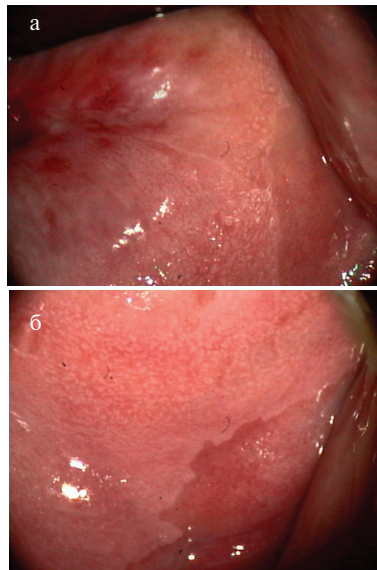


Рис. 1. Кольпофотограма (зб. ×6). Стан після кріодеструкції шийки матки (6 міс). Щільний оцтово-білий епітелій в I зоні (а) з розповсюдженням мозаїки на склепіння та стінки піхви (б). Кріодеструкція виконана не в межах здорових тканин. Чітко візуалізується межа рубцево зміненого епітелію після кріодеструкції в III зоні (а). Перехідна зона не візуалізується (III тип). Діагноз заключний: внутрішньоепітеліальна карцинома шийки матки

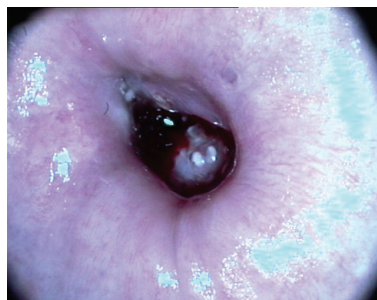


Рис. 2. Кольпофотограма (зб. ×6). Стан після кріодеструкції шийки матки (8 міс). Шийка матки вкрита багаточисельним плоским епітелієм. Перехідна лінія візуалізується в цервікальному каналі (II тип). У цервікальному каналі візуалізується пухлина. Діагноз заключний: інфільтративний РШМ

патології шийки матки, яка піддавалася лікуванню в минулому.

При проведенні детального аналізу медичної документації, анамнестичних даних та клінічної картини встановлено тактичні помилки діагностики при плануванні первинного лікування:

- огляд жінки гінекологом без цитологічного обстеження шийки матки;
- неадекватний забір матеріалу для цитологічного дослідження (неінформативний цитологічний мазок);

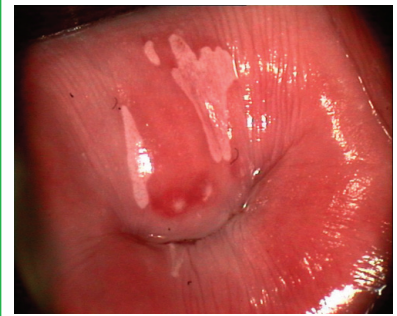


Рис. 3. Кольпофотограма (зб. ×10). Стан після кріодеструкції шийки матки (1 рік). Резидульні вогнища оцтово-білого епітелію. Перехідна лінія не візуалізується (III тип). Діагноз заключний: дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня

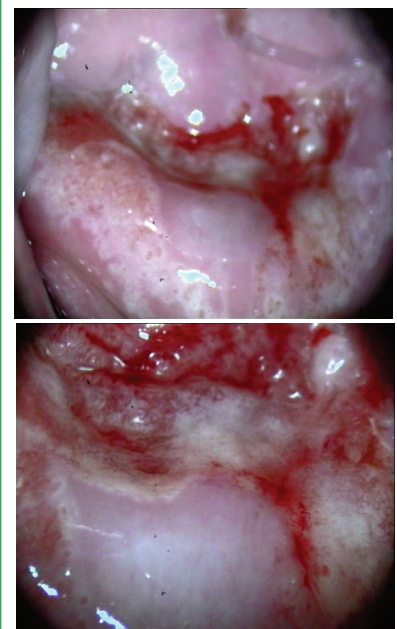


Рис. 4. Кольпофотограма (зб. ×6). Стан після трьох спроб лазерної деструкції. Оцтово-білий епітелій, вогнища ерозії. Перехідна лінія візуалізується (I тип). Заклучний діагноз: дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня

- недостатнє використання сучасних методів діагностики, у тому числі розширеної кольпоскопії; неадекватна оцінка їх результатів.

Основні тактичні помилки при плануванні застосування деструктивних методів лікування:

- відсутність цитологічного обстеження стану цервікального каналу;
- орієнтація лише на цитологічний висновок без біопсії та цервікального кюретажу;
- планування органозберігаючого лікування без проведення біопсії та вискрібання цервікального каналу у хворих на передрак та початкові форми РШМ.

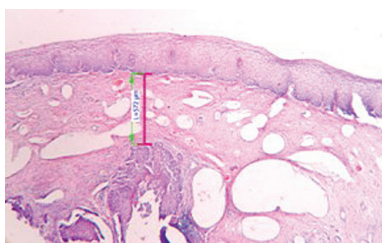


Рис. 5. Мікрофотограма (зб. $\times 100$). Покривний багат шаровий плоский епітелій шийки матки без суттєвих відхилень від норми. Вогнище плоскоклітинної незроговілої карциноми на глибини 0,572 мм від базальної мембрани покривного епітелію. Ангіоматоз м'язового шару після криодеструкції

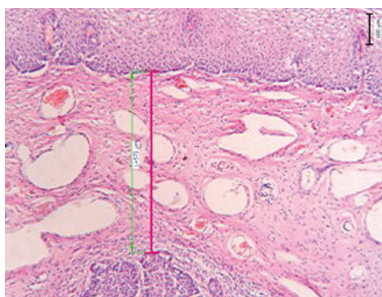


Рис. 6. Мікрофотограма (зб. $\times 200$). Покривний багат шаровий плоский епітелій шийки матки без суттєвих відхилень від норми. Вогнище плоскоклітинної незроговілої карциноми на глибини 0,572 мм від базальної мембрани покривного епітелію. Ангіоматоз м'язового шару після криодеструкції

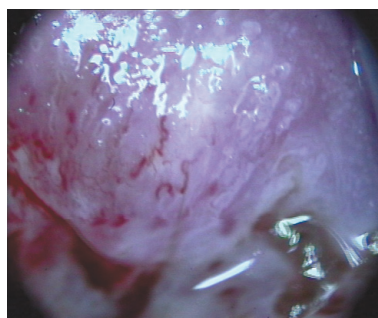


Рис. 7. Кольпофотограма (зб. $\times 6$). Стан після криодеструкції (2 роки). Атипові судини, розташовані під незмінним багат шаровим плоским епітелієм. У III зоні шийки матки візуалізується ніжна мозаїка та нижній оцтово-білий епітелій. Перехідна зона не візуалізується. Діагноз: інфільтративний РШМ

клінічних проявів (див. рис. 5–7). У такому разі проведення повторного аблятивного лікування може призвести до більш пізнього виявлення РШМ (див. табл. 2–4). Лікування пацієнток із первинними пухлинами та рецидивами можна розпочинати виключно після повного обстеження з вискрібанням цервікального каналу

Таблиця 1. Розподіл пацієнток відповідно до застосованого деструктивного методу лікування патології шийки матки, n (%)

Вид лікування	Проведено 1 раз	Проведено 2 рази та більше	Усього
Діатермокоагуляція	20 (20,6 $\pm$ 4,1)	6 (6,2 $\pm$ 2,5)	26 (26,8 $\pm$ 4,5)
Криодеструкція	24 (24,7 $\pm$ 4,4)	14 (14,4 $\pm$ 3,0)	38 (39,2 $\pm$ 5,0)
Лазерна деструкція	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	16 (16,5 $\pm$ 3,8)
Обробка хімічними препаратами	5 (5,2 $\pm$ 2,3)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	7 (7,2 $\pm$ 2,6)
Радіохвильова терапія	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	10 (10,3 $\pm$ 3,1)
Усього	65 (67,0 $\pm$ 4,8)	32 (33,0 $\pm$ 4,8)	97 (100)

Таблиця 2. Розподіл пацієнток за часом виявлення рецидиву після застосування деструктивних методів лікування, n (%)

Вид лікування	До 1 року	Від 1 до 5 років	Від 5 до 10 років	Понад 10 років	Усього
Діатермокоагуляція	10 (10,3 $\pm$ 3,1)	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	6 (6,2 $\pm$ 2,5)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	26 (26,8 $\pm$ 4,5)
Криодеструкція	15 (15,6 $\pm$ 3,7)	12 (12,4 $\pm$ 3,3)	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	3 (3,1 $\pm$ 1,8)	38 (39,2 $\pm$ 5,0)
Лазерна деструкція	9 (9,3 $\pm$ 3,0)	5 (5,2 $\pm$ 2,3)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	-	16 (16,5 $\pm$ 3,8)
Обробка хімічними препаратами	6 (6,2 $\pm$ 2,5)	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	-	-	7 (7,2 $\pm$ 2,6)
Радіохвильова терапія	8 (8,3 $\pm$ 2,8)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	-	-	10 (10,3 $\pm$ 3,1)
Усього	48 (49,5 $\pm$ 5,1) ^{1, 2, 3}	28 (28,9 $\pm$ 4,6)	16 (16,5 $\pm$ 3,8)	5 (5,2 $\pm$ 2,3)	97 (100)

¹Різниця, вірогідна відносно показника групи 1–5 років, $p < 0,05$; ²різниця, вірогідна відносно показника групи 5–10 років, $p < 0,05$; ³різниця, вірогідна відносно показника групи понад 10 років, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Розподіл варіантів зони трансформації у пацієнток із рецидивами передраку та раку шийки матки після деструктивних методів лікування, n (%)

Тип зони трансформації	Діагноз клінічний					
	D1	D2	D3	CIS	РШМ	Усього
I	-	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	4 (4,1 $\pm$ 2,0)	3 (3,1 $\pm$ 1,8)	2 (2,1 $\pm$ 1,4)	11 (11,3 $\pm$ 3,2) ^{1, 2}
II	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	7 (7,2 $\pm$ 2,6)	16 (16,5 $\pm$ 3,8)	15 (15,5 $\pm$ 3,7)	12 (12,4 $\pm$ 3,3)	51 (52,6 $\pm$ 5,1) ³
III	-	6 (6,2 $\pm$ 2,5)	14 (14,5 $\pm$ 3,7)	10 (10,3 $\pm$ 3,1)	5 (5,2 $\pm$ 2,3)	35 (36,1 $\pm$ 4,9)
Усього	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	15 (15,5 $\pm$ 3,7)	34 (35,1 $\pm$ 4,8)	28 (28,9 $\pm$ 4,6)	19 (19,6 $\pm$ 4,0)	97 (100,0 $\pm$ 0,0)

¹Різниця, вірогідна відносно показника групи II типу зони трансформації, $p < 0,05$; ²різниця, вірогідна відносно показника групи III типу зони трансформації, $p < 0,05$; ³різниця, вірогідна відносно показника групи III типу зони трансформації, $p < 0,05$.

та подальшою лікувально-діагностичною ексцизією шийки матки. Таким пацієнтам неприпустимо проведення лікування деструктивними методами.

Аналіз співвідношення клінічних та заключних діагнозів у хворих із рецидивами передраку та раку шийки матки показав, що у половини пацієнток із дисплазією помірного ступеня в матеріалі ексцизії шийки матки виявлено внутрішньоєпітеліальну карциному та тяжку дисплазію (див. табл. 4). При дослідженні матеріалу ексцизії у пацієнток із тяжкою дисплазією у третини з них виявлено РШМ 0 та I стадії.

ВИСНОВКИ

Важливим є детальний збір анамнестичних даних, вивчення медичної документації та дослідження гістологічних препаратів, одержаних на первинному етапі лікування.

При виявленні рецидиву передраку та раку шийки матки після деструктивних методів лікування обов'язковим є виконання усіх стандартних обстежень: цитологічного дослідження матеріалу з ектоцервікса, ендоцервікса, розширеної кольпоскопії, біопсії та цервікального кюретажу.

Основні тактичні помилки при проведенні лікування:

- відсутність етіотропного лікування пацієнток та їхніх статевих партнерів;
- невідповідність вибору деструктивного методу лікування ступеню тяжкості ураження шийки матки;
- деструкція не всієї ділянки ураження шийки матки (без кольпоскопічного контролю).

У досліджуваній групі пацієнток із рецидивами після застосування деструктивних методів лікування кольпоскопічне обстеження показало вірогідно частішу наявність зон трансформації II та III типу, ніж зон трансформації I типу. Встановлено також вірогідну різницю між частотою виявлення зон трансформації II та III типу. У 36,1 $\pm$ 4,9% пацієнток перехідна лінія не візуалізована, а у 52,6 $\pm$ 5,1% візуалізується у цервікальному каналі (класифікація IFCPS, 2011).

Якщо при кольпоскопічному дослідженні у пацієнток із діагностованими рецидивами патології шийки матки виявлено дисплазію або ж не вдається виявити сквамозно-циліндричний стик (перехідну зону), то ураження може мати злоякісний характер, незважаючи на те що воно не має

Таблица 4. Співвідношення клінічних та заключних діагнозів у пацієнток із рецидивами передраку та раку шийки матки, n (%)

Діагноз на момент виявлення рецидиву (біопсія, цервікальний кюретаж)	Діагноз заключний за матеріалом ексцизії					
	N	D1	D2	D3	CIS	РШМ
Дисплазія епітелію шийки матки легкого ступеня (D1)	9 (9,3±3,0)	1 (1,0±1,0)	4 (4,1±2,0)	4 (4,1±2,0)	-	-
Дисплазія епітелію шийки матки помірного ступеня (D2)	21 (21,7±4,2)	-	11 (11,3±3,2)	8 (8,3±2,8)	2 (2,1±1,4)	-
Дисплазія епітелію шийки матки тяжкого ступеня (D3)	32 (33,0±4,8)	-	-	22 (22,7±4,3)	7 (7,2±2,6)	3 (3,1±1,8)
Внутрішньоепітеліальна карцинома шийки матки (CIS)	27 (27,8±4,6)	-	-	-	19 (19,6±4,0)	8 (8,3±2,8)
РШМ	8 (8,3±2,8)	-	-	-	-	8 (8,3±2,8)*
Усього	97 (100,0±0,0)	1 (1,0±1,0)	15 (15,5±3,7)	34 (35,1±4,8)	28 (28,9±4,6)	19 (19,6±4,0)

*Пацієнткам з інфільтративною формою раку шийки матки, вищою, ніж T1a, діагноз встановлено клінічно з морфологічним підтвердженням біопсією та кюретажем.

Діагностика передракової патології та раку шийки матки у хворих із рецидивами має особливості внаслідок «маскування» пухлини, зміщення зони

епітеліального стику у цервікальний канал, розташування осередків атипичного епітелію у товщі стромы й недоступності патологічних вогнищ для оцінки

Особенности клинического течения и диагностики рецидивов предрака и рака шейки матки у больных после деструктивных методов лечения

Н.Ф. Лигурда, Л.И. Воробьева, М.С. Кротевич, В.С. Свицицкий, Л.В. Скорода

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Изучены особенности анамнеза, клинического течения, диагностики рецидивов предрака и рака шейки матки у пациенток, которым были применены деструктивные методы лечения при эпителиальной патологии шейки матки в прошлом. Проведено обследование 97 пациенток с рецидивами предрака и рака шейки матки. Установлено, что важным является детальный сбор анамнестических данных, изучение медикоинформационной документации и исследование гистологических препаратов, полученных на первичном этапе лечения. При выявлении рецидива предрака и рака шейки матки после деструктивных методов лечения обязательным является выполнение всех стандартных обследований: цитологического исследования материала из эктоцервикса, эндоцервикса, расширенной кольпоскопии, биопсии и цервикального кюретажа. Диагностика предраковой патологии и рака шейки матки у больных с рецидивами имеет особенности вследствие «маскировки» опухоли, смещения зоны эпителиального стыка в цервикальный канал, расположения очагов атипичного эпителия в толще стромы и недоступности патологических очагов для кольпоскопической оценки и цитологического забора материала. Выполнение повторных аблятивных (деструктивных) процедур у пациенток с рецидивами предрака и рака шейки матки после деструктивных методов лечения является неприемлемым. Таким пациенткам необходимо провести эксцизию шейки матки с последующим гистологическим исследованием удаленного материала.

Ключевые слова: рецидивы предрака и рака шейки матки, деструктивные методы лечения.

при кольпоскопии та цитологічного забору матеріалу.

Виконання повторних аблятивних (деструктивних) процедур у пацієнток із рецидивами передраку та раку шийки матки після деструктивних методів лікування є неприйнятним. Таким пацієнткам необхідно провести ексцизію шийки матки з подальшим гістологічним дослідженням видаленого матеріалу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L. et al. (2004) Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 191: 430–434.
2. Massad L.S., Halperin C.J., Bitterman P. (1996) Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol. Oncol.*, 60: 400–403.
3. Massad L.S., Collins Y.C. (2003) The strength of correlation between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol. Oncol.*, 89: 424–428.
4. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group (2003) Results of a randomized trial on the management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 188(6): 1383–1392.
5. Wright T.C., Richart R.M., Ferenczy A. et al. (1992) Comparison of specimens removed by CO2 laser conization and the loopalactrosurgical excision procedure. *Obstet. Gynecol.*, 79: 147–153.
6. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J. et al. (2006) American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Conference/2006 consensus guidelines for the management of woman with CIN. *J. Low Genit Tract Dis.*, 11(4): 223–239.

Clinical features and diagnosis of recurrence of precancer and cancer of the cervix in patients after destructive treatments

N.F. Lygryda, L.I. Vorobyova, M.S. Krotevych, V.S. Svintsytsky, L.V. Skoroda

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The features of the history, clinical course, diagnosis, recurrence of precancer and cancer of the cervix in patients who underwent destructive treatment of epithelial cervical pathology in the past. The study involved 97 patients with relapses of precancer and cancer of the cervix. Found that it is important to collect detailed anamnestic data, the study of medical documentation and consultation histological preparations from the primary stage of the treatment. At detection a relapse of precancer and cancer of the cervix after destructive treatments is obligatory performance standard for all examinations: cytology ectocervical and endocervical material, extended colposcopy, biopsy and cervical curettage. Repartitioning destructive procedures in patients with recurrent precancer and cancer of the cervix after destructive treatments is unacceptable. Such patients need to spend excision of the cervix followed by histological examination of the removed material.

Key words: relapse precancer and cervical cancer, destructive methods of treatment.