

DOI: 10.26693/jmbs05.06.176

УДК 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084

Сухіна О. М.<sup>1</sup>, Немальцова К. В.<sup>1,2</sup>, Сухін В. С.<sup>1,2</sup>

## РІДКІСНІ ПРОМЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

nemaltsova.ekaterina@gmail.com

На теперішній час рак шийки матки є одним з найбільш поширених видів онкологічної патології серед жіночого населення. Променева терапія – основний метод лікування хворих на місцевопоширений рак шийки матки.

Головною метою променевого лікування раку шийки матки є таке планування обсягу опромінення, при якому первинна пухлина та зони регіонарного лімфовідтоку підлягають максимально можливого впливу з мінімальним променевим навантаженням на критичні органи (пряма кишка та сечовий міхур). Однак програма поєднаної променевої терапії за радикальною програмою у хворих на місцевопоширений рак шийки матки передбачає опромінення досить великих обсягів із підведенням високих терапевтичних доз.

Проведення поєднаної променевої терапії з радіомодифікуючими цитостатиками або із конкурентною поліхіміотерапією сприяє покращенню як безпосередніх так і віддалених результатів лікування, однак збільшує ризик виникнення променевих реакцій.

За клінічними ознаками променево токсичність поділяють на загальну і місцеву, яка в свою чергу може бути ранньою та пізньою залежно від терміну виникнення.

Ризик виникнення променевих ушкоджень закономірно зростає при збільшенні сумарної поглиненої дози. Наявність супутніх захворювань також впливає на ймовірність виникнення післяпроменевих ускладнень. Хронічні захворювання органів, які знаходяться у зоні опромінення, суттєво збільшують ризик розвитку їх променевого ураження. Вирішальне значення у виникненні променевих ускладнень відіграє індивідуальна радіочутливість.

У статті представлено опис випадку сечоміхурово-тонкокишкової фістули у пацієнтки А., 80 років. Хвора спостерігається в клініці ДУ «ІМРО НАМН України» з 2016 року з приводу раку шийки матки FIGO IVA стадія (патогістологічне заключення – плоскоклітинна незроговіла карцинома), проведено поєднано-променевої терапії з модифікацією 5-фторурацилом. Безрецидивний період по раку шийки матки складає 4 роки, пацієнтка регулярно проходить контрольні огляди у клініці Ін-

ституту. З березня 2020 року скарги наявність домішки калу у сечі, через що звернулася до клініки.

**Ключові слова:** рак шийки матки, поєднано-променева терапія, променеві ускладнення, фістула.

**Вступ.** Незважаючи на існування досить чіткої концепції про фонові і передракові процеси та рак шийки матки (РШМ), а також досить надійного тестового контролю (цитологічне дослідження, кольпоскопія), РШМ до теперішнього часу залишається однією з найактуальніших проблем онкогінекології [1].

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку в світі реєструється 569 тисяч нових випадків та 311 тисяч смертей від РШМ. Широке поширення цієї патології відзначено в країнах, що розвиваються (78% випадків), а її частка досягає 15% від числа всіх злоякісних новоутворень у жінок (в розвинених країнах - 4,4%) [2, 3].

Рак шийки матки відноситься до візуальних пухлин, більш ніж у половини хворих відсутні будь-які клінічні прояви. Незважаючи на впровадження цитологічного скринінгу, всього 70% вперше виявлених пацієнток виявляються з I і II стадіями, приблизно в 30% визначаються III і IV стадії пухлинного процесу [4].

Стадію захворювання, відповідно до рекомендацій FIGO, слід встановлювати до початку спеціального лікування з використанням клінічних критеріїв поширеності пухлинного процесу. Сучасні методи променевої діагностики (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна, комп'ютерна та позитронно-емісійна томографія, а також патогістологічні дані, отримані при морфологічному дослідженні операційного матеріалу) можуть надати цінну діагностичну інформацію для планування послідовності методів лікування, але не впливають на стадію РШМ, встановлену при використанні фізикальних методів обстеження пацієнток [5, 6].

При місцевопоширених формах захворювання тактика ведення пацієнток до теперішнього часу залишається предметом дискусій між хірургами, хіміотерапевтами та радіологами. На теперішній час поєднано-променева терапія з конкурентною хіміотерапією займає домінуючі позиції

у даної категорії пацієнток, будучи для більшості не тільки основним, але єдином можливим методом лікування [7-9].

У сучасній радіології для лікування хворих різних локалізацій, в тому числі раку шийки матки, найчастіше використовується гальмове випромінювання та пучки електронів високої енергії, формовані лінійними прискорювачами.

Загалом, не поглиблюючись у питання особливостей біологічної дії іонізуючого випромінювання, її залежності від разової та сумарної дози, індивідуальної радіочутливості, слід зазначити, що місцеві променеві ушкодження виникають як внаслідок невеликої різниці в радіочутливості пухли та здорових навколишніх тканин, так і через погрішності у плануванні та проведенні променевої терапії [10].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення більш радіорезистентних структур – в результаті недостатнього кровопостачання тканин, що обумовлене органічними змінами стінок судин, розвиваються фіброзно-склеротичні процеси, результатом яких є заміщення органоспецифічних клітин сполучною тканиною. Клінічний досвід дозволяє обґрунтовано вважати, що виниклі місцеві пізні променеві пошкодження, внаслідок глибоких морфологічних змін, мають тенденцію до прогресування. Таким чином, напрошується висновок про те, що чим більше живуть проліковані хворі, тим більша імовірність розвитку у них таких ускладнень, схильних до тривалого торпідного клінічного перебігу [11-12].

Після променевого лікування злоякісних новоутворень органів малого таза ускладнення у жінок зустрічаються в 10-82% випадків [13]. Найчастіше вони проявляються у вигляді циститу, ректиту, стриктури сечоводу, уретерогідронефрозу і сечостатевої нориці [15-16]. Фістули можуть виникати відразу після променевої терапії (ранні променеві ушкодження) або в терміни понад 3 місяці після закінчення лікування (пізні променеві ушкодження) [14]. До найбільш частих причин виникнення пострадіаційних урологічних ускладнень відносять такі фактори, як перевищення дози променевого навантаження, недотримання інтервалів між сеансами, підвищена індивідуальна чутливість та порушення васкуляризації сечостатевих органів. Факторами ризику, що сприяють утворенню післяпроменевих ускладнень, є проведення поєднано-променевої терапії з операцією, ураження вагінального і надчеревного сплетіння, наявність судинних захворювань, цукровий діабет та гіпертонічна хвороба [15].

Незважаючи на досить не велику кількість зарубіжних публікацій з приводу пізніх променевих

ушкоджень, актуальність питання їх етіології, діагностики та лікування не викликає сумніву.

Удосконалення методів планування і проведення променевої терапії призвело останнім часом до зниження частоти пізніх променевих ушкоджень, але абсолютне число таких хворих залишається досить високим [7]. І в вітчизняній, і в зарубіжній літературі питання реабілітації цієї категорії хворих приділяється дуже мало уваги. З урахуванням характеру зміни тканин в зоні формування свищів, виражених порушень кровопостачання, рубцевої деформації і глибокого зниження репаративних процесів більшість подібних хворих отримує відмову в кваліфікованій медичній допомозі.

**Метою роботи** стало привести клінічний випадок рідкісного променевого ускладнення після проведення радикального курсу поєднано-променевої терапії раку шийки матки.

**Об'єкт та методи дослідження.** Пацієнтка А. звернулася до клініки Інституту медичної радіології та онкології НАМН України (м. Харків) у серпні 2016 року після двох років хвороби (кров'яних виділень з піхви) зі скаргами на болі внизу живота та попереку. Після дообстеження встановлено діагноз – рак шийки матки FIGO IVA стадія; супутня патологія – Ішемічна хвороба серця. Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ст., ризик 4. Рішенням онкогінекологічного консилиуму хворій рекомендовано проведення хіміо-променевого лікування. Зважаючи на розповсюдженість злоякісного процесу вирішено використати для лікування пацієнтки нестандартну методику опромінення в режимі гіпофракціонування, що була впроваджена в клініці інституту у 2007 році.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнтка була інформована щодо цілей, організації, методів дослідження та підписала інформовану згоду щодо участі у ньому, із забезпеченням її анонімності.

Протягом серпня-жовтня 2016 року проведено поєднано-променеву терапію з модифікацією 5-Фторурацилом 1000 мг в/в крапельно протягом 12 годин з наступним сеансом дистанційної променевої терапії РОД 4 Гр №8, СОД к.А/В праворуч/ліворуч 21/40 ізoГр; ВПГТ к.А/В 50/12,5 Гр за 10 фракцій. При гінекологічному огляді виявлено залишки інфільтрату ліворуч, призначено параметральний boost – 6 Гр за 3 фракції праворуч та 10 Гр за 5 фракцій ліворуч. Враховуючи особливості до-

давання бусту використано переднє пряме поле опромінення. СОД від дистанційної променевої терапії к. А/В праворуч 22,3/46 ізоГр, к. А/В ліворуч 23,1/50 ізоГр СОД від поєднано-променевої терапії к. А/В праворуч 72,3/56,5 Гр, к. А/В ліворуч 73,1/62,5 Гр. Токсичність в процесі лікування: лейкопенія 1 ст., лімфоцитопенія, променевиї цистит 1 ст.

У подальшому проведено 2 цикли поліхіміо-терапії за схемою Цисплатин + Ендоксан. Третій цикл не проведено через загострення гастриту.

У січні 2018 року при контрольному огляді хвора поскаржилася на болі у попереку постійного характеру, прискорене сечовипускання. За даними комп'ютерної томографії – на фоні вираженого дифузного остеопорозу визначається зниження висоти тіла L5 до компресії II-III ступеня, визначається патологічний перелом бокових мас крижі ліворуч. Проаналізувавши отримані дані та зважаючи на анамнез лікування захворювання зміни трактовані як пізні променеві ушкодження. Протягом січня - червня 2018 року отримала 6 введень бісфосфонатів (золедроновна кислота 4 мг), ішіо-ректальні блокади №10, препарати кальцію. За період лікування больовий синдром повністю купований. 3 січня 2018 по грудень 2019 року хвора 2 рази на рік отримувала протирадіаційне лікування з при-

воду пізнього променевого циститу 2 ст., індурації тканин малого тазу.

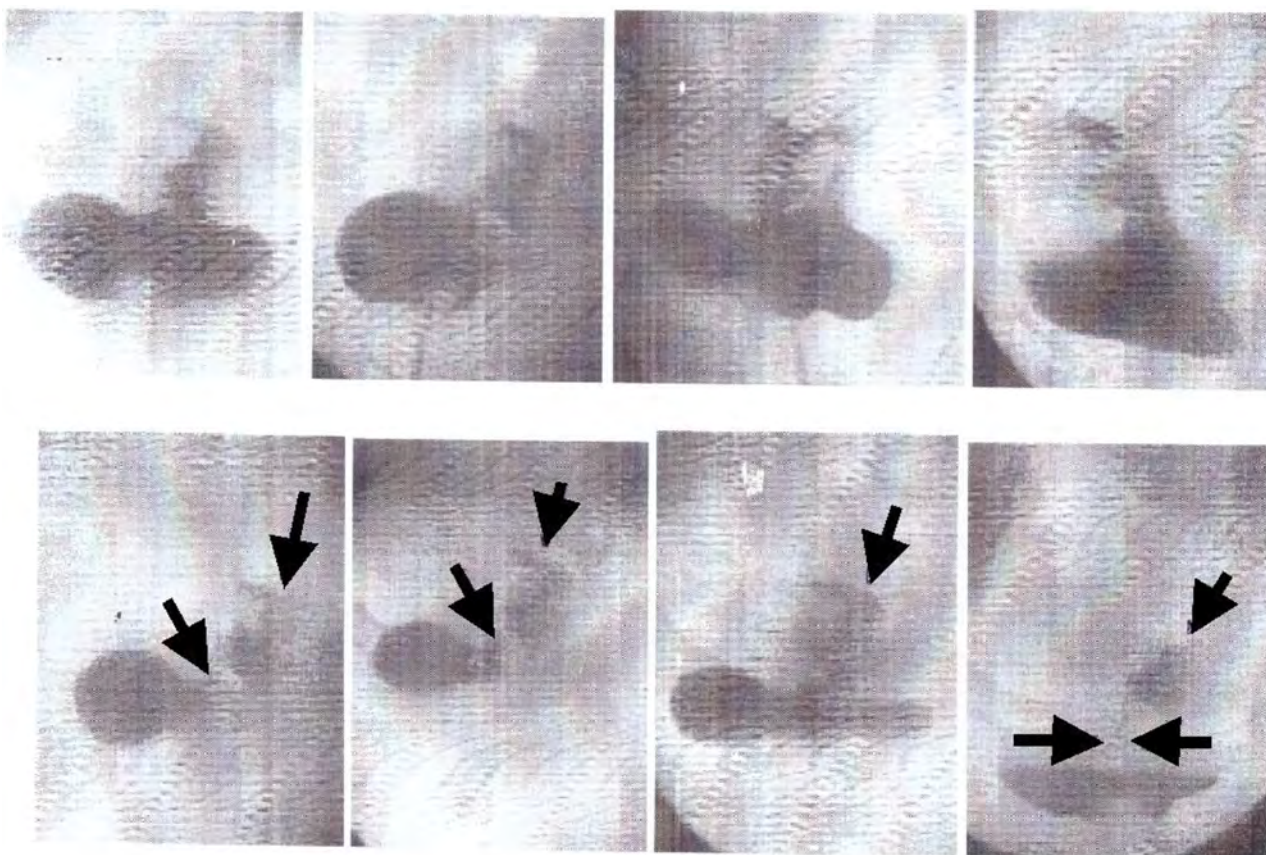
3 березня 2020 року з'явилися скарги на домішок калу у сечі. Відеоколоноскопія – Хронічний коліт зі спастичним компонентом, фіксація сигмоподібної кишки зовні (злукова хвороба), доліхосигма, трансверзоптоз. Цистографія – при ретроградному введенні водорозчинного контрасту через балонний катетер контрастовано сечовий міхур; контури його чіткі, рівні; дефектів наповнення не виявлено; визначається затік контрастної речовини за межі верхньої стінки ліворуч у кишку (вірогідно, термінальний відділ тонкої кишки); у вертикальному положенні визначається повітря над контрастом введеним у сечовий міхур, та в проекції затьоку (рисунок 1).

Встановлено діагноз – сечоміхурово-тонкокишкова фістула. 03.04.20 проведена операція – резекція тонкої кишки, несучої фістулу, резекція сечового міхура, ампутація матки.

На теперішній час хвора в задовільному стані.

**Обговорення отриманих результатів.**

С.А. Perez et al. (1999) провели оцінку впливу разової та сумарної осередкової дози у хворих з різними стадіями раку шийки матки на сечовий міхур та пряму кишку та отримали наступні результати. При ІВ стадії ускладнення grade 2 склали 9 %, а grade 3 – 5 %. При ІІА, ІІВ, ІІІ та ІV стадіях 12 та 10 %



**Рисунок 1.** Сечоміхурово-кишкова фістула у хворої А. через 4 роки після радикального курсу поєднано-променевої терапії з приводу карциноми шийки матки



відповідно. Найчастішим ускладненням grade 2 були цистити та ректити (0,7 – 3 %), grade 3 – сечоміхурово-піхвові (0,6 – 2 %) та ректовагінальні фістули (0,8 – 3 %). Чим більше сумарна осередкова доза, тим більше ризик виникнення пізніх променевих пошкоджень. Локалізація їх може бути не тільки загально відомою, наприклад сечоміхурово-піхвова, кишково-піхвова та сечоміхурово-маткова фістули, а і досить рідкісною - сечоміхурово-тонкокишкова фістула, яка у даної хворої розвинулася через 3,5 роки.

Без сумніву, частота і тяжкість пізніх променевих ушкоджень залежить не тільки від доз променевої терапії, а й від методики її проведення. Так, Yamazaki A. et al. (2000) наводять результати лікування двох груп хворих – з 4-пільним 3D-плануванням на основі КТ сканів та 2-пільною методикою планування дистанційної променевої терапії на основі рентгенологічної розмітки. У першій групі ускладнення з боку кишечника grade 2-3 склала 2,9 %, а в другій – 17.5 %. Частота виникнення лімфостазу, пов'язаного з індурацією тканин

малого тазу, протягом 5 років спостереження склала 3,1 та 28,6 % відповідно.

**Висновки.** Післяпроменеві нориці є важким ускладненням проведеного лікування онкологічного захворювання, а частота їх виникнення коливається від 1 до 10% у випадках застосування поєднано-променевої терапії, а інтервал з моменту закінчення опромінення до появи свища може становити від 3 міс до 30 років. Проведення радикального курсу поєднано-променевої терапії у вікових хворих з супутньою кардіальною патологією призводить до збільшення ризиків пізніх променевих ушкоджень.

**Перспективи подальших досліджень.** Лікування цієї категорії пацієнток є складним завданням, що вимагає часу і великих зусиль як від медичного персоналу, так і від самих хворих. Проведення великих досліджень з участю пацієнток, у яких виникли пізні променеві ушкодження, нададуть можливість більш глибокого вивчення патоморфологічних змін, що призводять до появи фістул та розробці більш ефективних способів профілактики.

## References

1. Gorobtsova VV, Kovalev AA. Rak sheyki matki: aktualnost problemyi, printsipyi lecheniya [Cervical cancer: urgency of the problem, principles of treatment]. *Glavvrach Yuga Rossii*. 2016; 1(48): 63-6. [Russian]
2. Ovodenco DL, Khabas GN, Makarova AS, Golitsyna YuS, Seregin AA, Ashrafyan LA. Sovremennyye metody lecheniya bolnykh mestnorasprostranennym rakom sheyki matki [Modern therapeutic interventions for patients with regional cervical cancer]. *Obstetrics and gynecology: News. Opinion. Training*. 2019; 7(1): 68-72. [Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2019-11009
3. Kostin A, Starinskiy V, Samsonov Y, Asratov A. Analiz statisticheskikh dannykh o zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh, assotsirovannykh s virusom papillomyi cheloveka [The analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with human papillomavirus]. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3(1): 66-78. [Russian]
4. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mihajlovich YuJ, Horokh EL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Editors. Rak v Ukraini, 2018–2019 [Cancer in Ukraine, 2018–2019]. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. K, 2020; 21: 105. [Ukrainian]
5. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119(2): 100-9. doi: 10.1016/s0020-7292(12)60023-x
6. Hohlova SV, Kolomiets LA, Kravets OA, Krikunova LI, Nechushkina VM, Novikova EG, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka sheyki matki* [Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer]. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. M: RUSSCO; 2016. p. 226-246. [Russian] doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13
7. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1): 22-30.
8. Kveladze VV. *Mnogokomponentnoe lechenye bolnykh s mestnorasprostranennym rakom sheyki matki v uslovyakh ynduktsyonnoy polykhyomyoterapii* [Multicomponent treatment of patients with locally advanced cervical cancer under conditions of induction polychemotherapy] Abstr. PhD. (Med.). Chelyabinsk; 2005. 136 p. [Russian]
9. Feghali KA, Elshaikh MA. Why brachytherapy boost is the treatment of choice for most women with locally advanced cervical carcinoma? *Brachytherapy*. 2016; 15(2): 191-9.
10. Huang EY, Wang CJ, Hsu HC, Hao Lin, Chen HC, Sun LM. Dosimetric factors predicting severe radiation-induced bowel complications in patients with cervical cancer: combined effect of external parametrial dose and cumulative rectal dose. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(1): 101-108. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.06.043
11. Li F, Guo H, Qiu H, Liu S, Wang K, Yang C, et al. Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar; 97(13): e0173. doi: 10.1097/MD.00000000000010173

12. Thiyagarajan D, Hughes M, Tamarkin F, Zigelboim I. Renocolic fistula secondary to curative intent extended field radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Oct 11; 26: 66-68. doi: 10.1016/j.gore.2018.10.004
13. Kim SW, Lee JN, Kim HT, Yoo ES. Management of a patient with vesicocutaneous fistula presenting 13 years after radiotherapy performed for cervical cancer. *Turk J Urol*. 2018 Mar; 44(2): 185-188. doi: 10.5152/tud.2017.35929
14. Welk B, Wallis C, D'Souza D, McGee J, Nam RK. A Population-Based Assessment of Urologic Procedures and Operations After Surgery or Pelvic Radiation for Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun; 28(5): 989-995. doi: 10.1097/IGC.0000000000001266
15. Loran OB. Lechenie pozdних postluchevyih oslozhneniy so storonyi mocheopolovoy sistemyi [Treatment of late post-radiation complications from the genitourinary system]. [Electronic resource]. [Russian]. Available from: [http://urobel.uroweb.ru/meetings/belarus\\_2008/032.html](http://urobel.uroweb.ru/meetings/belarus_2008/032.html).
16. Kaprin AD, Garmash SV, Rerberg AG. Oslozhneniya so storonyi verhnih mochevyih putey pri luchevoy i himioluchevoy terapii mestno-rasprostranennogo raka sheyki matki [Upper urinary tract complications during radiation and chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer]. *Radiology practice*. 2009; 1: 41-8. [Russian]

УДК 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084

### РЕДКИЕ ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Сухина Е. Н., Немальцова Е. В., Сухин В. С.**

**Резюме.** В настоящее время рак шейки матки является одним из самых распространенных видов онкологической патологии. Лучевая терапия - основной метод лечения больных местнораспространённым раком шейки матки.

Главной целью лучевого лечения рака шейки матки является такое планирование объема облучения, при котором первичная опухоль и зоны регионарного лимфооттока подлежат максимально возможному влиянию с минимальной лучевой нагрузкой на критические органы (прямая кишка и мочевой пузырь). Однако программа сочетанной лучевой терапии по радикальной программе у больных местнораспространённым раком шейки матки предусматривает облучение достаточно больших объемов с подведением высоких терапевтических доз.

Проведение сочетанной лучевой терапии с радиомодифицирующими цитостатиками или с конкурентной полихимиотерапией способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, однако увеличивает риск возникновения лучевых реакций.

По клиническим признакам лучевую токсичность разделяют на общую и местную, которая в свою очередь может быть ранней и поздней в зависимости от сроков возникновения.

Риск возникновения лучевых повреждений закономерно возрастает при увеличении суммарной поглощенной дозы. Наличие сопутствующих заболеваний также влияет на вероятность возникновения постлучевых осложнений. Хронические заболевания органов, находящихся в зоне облучения, существенно увеличивают риск их лучевого поражения. Решающее значение в возникновении лучевых осложнений играет индивидуальная радиочувствительность.

В статье представлено описание случая мочепузырно-тонкокишечного свища у пациентки А., 80 лет. Больная наблюдается в клинике ГУ «ИМПО НАМН Украины» с 2016 года по поводу рака шейки матки FIGO IVA стадия (патогистологическое заключение – плоскоклеточная неороговевающая карцинома), проведено курс сочетанно-лучевой терапии с модификацией 5-фторурацилом по радикальной программе. Безрецидивный период по раку шейки матки составляет 4 года, пациентка регулярно проходит контрольные осмотры в клинике Института. С марта 2020 года жалобы на наличие примеси кала в моче, из-за чего обратилась в клинику.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, сочетанно-лучевая терапия, лучевые осложнения, фистула.

UDC 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084

### Rare Radiation Complications after Treatment of Cervical Cancer

**Sukhina O. M., Nemaltsova K. V., Sukhin V. S.**

**Abstract.** Currently, cervical cancer is one of the most common types of oncological pathology. Radiation therapy is the main treatment for patients with locally advanced cervical cancer.

The main goal of radiation treatment for cervical cancer is to plan the amount of radiation in which the primary tumor and the areas of regional lymph outflow are subject to the maximum possible impact with minimal radiation exposure to critical organs (rectum and bladder). However, the program of combined radiation therapy according to a radical program in patients with locally advanced cervical cancer provides for irradiation of sufficiently large volumes with high therapeutic doses.

Radiation therapy with radiomodifying cytostatics or with competitive polychemotherapy improves both immediate and long-term results of treatment, but increases the risk of radiation reactions.

According to clinical signs, radiation toxicity is divided into general and local, which, in turn, can be early and late, depending on the time of occurrence.

The risk of radiation damage naturally increases with an increase in the total absorbed dose. The presence of comorbidities also affects the likelihood of post-radiation complications. Chronic diseases of organs located in the irradiated zone significantly increase the risk of their radiation damage. Individual radiosensitivity plays a decisive role in the occurrence of radiation complications.

The article describes a case of a urinary-small intestinal fistula in patient A., 80 years old. The patient has been observed in the clinic of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine» since 2016 for cervical cancer FIGO IVA stage (pathohistological conclusion was squamous cell non-keratinizing cancer), a course of combined radiation therapy with modification of 5-fluorouracil under a radical program was carried out. The relapse-free period for cervical cancer was 4 years, the patient regularly underwent control examinations at the Institute's clinic. Since March 2020 has had complaints about the presence of feces in the urine, which is why she came to the clinic.

*Conclusion.* Treatment of this category of patients is a difficult task that requires time and great effort from both medical staff and patients.

**Keywords:** cervical cancer, combine-radiotherapy, radiation complications, fistula.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 13.10.2020 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*