

## РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Л.А. Ашрафян, Д.К. Фомин, В.И. Трушин, А.В. Трепин  
ФГУ РНЦРР, Москва

### RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE URETERS IN CERVICAL CANCER PATIENTS RECEIVING COMBINATION TREATMENT

Authors: Ashrafyan L.A., Fomin D.K., Trushin V.I., Trepin A.V.

Russian Radiology and Nuclear Medicine Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

*Researches of the capabilities of radionuclide diagnosis are one of the most important trends in modern medical science and practice, especially in the area of dynamic renal scintigraphy. This technique proved to be safe and highly informative when used in oncogynecology to evaluate defects of renal drainage. However, failure to make an objective evaluation of ureteral patency reduces significantly the capabilities of the technique in patients after small pelvis surgery and radiotherapy. The study issues presented in this article are devoted to this particular problem. The authors have developed an original procedure for evaluating renal drainage disorders during dynamic renal scintigraphy. The specific visual and digital parameters which characterize both normal and obstructed urine outflow in the supravescical segment are given. Criteria for serious disorders in urine derivation from the kidneys through the ureters are defined. Risk factors for urine outflow disorders are identified in cervical cancer patients who receive various treatments.*

**Key words:** radionuclide diagnosis, dynamic nephroscintigraphy, ureter, cancer of the cervix uteri

Рак шейки матки (РШМ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, занимающая 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований (6,4%) и 2-е место после рака тела матки среди онкологической патологии у женщин. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость среди женщин репродуктивного возраста увеличивается, III—IV стадии у них диагностируются в 38,9% случаев (III стадия — 28,8%, IV — 10,1%) [1, 2].

В 5—29% наблюдений развитие опухолевого процесса сопровождается такими патологическими изменениями со стороны органов мочевыводящих путей, как гидронефроз, стриктура и фиброз мочеточников [3—9]. Тем не менее используемые для диагностики этих осложнений рентгеноконтрастные методы и ультразвукография позволяют определять нарушения уродинамики в мочеточниках лишь при выраженной дилатации мочевыводящих путей [10—12].

В настоящее время методов, позволяющих оценить ранние нарушения оттока мочи по мочеточникам, не существует. Поздняя диагностика и неоднократные неудачные попытки восстановления проходимости мочеточника приводят к тяжелому нарушению функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности [10].

Опыт применения радионуклидных методов исследования уродинамики продемонстрировал их минимальную инвазивность, физиологич-

ность, низкую лучевую нагрузку, отсутствие побочных реакций при введении радиофармпрепарата (РФП) [13—17]. Однако методика определения скорости транзита РФП по мочеточникам до сих пор не разработана.

**Цель исследования** — изучение возможности раннего выявления нарушений оттока мочи по мочеточникам у больных РШМ радионуклидным методом.

#### Материалы и методы

Для реализации поставленной задачи нами обследованы 55 больных РШМ. Средний возраст женщин составил 51 год (от 25 до 74 лет). Все пациентки разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения:

- 1-я группа — контрольная, в нее вошли 13 женщин, перенесших только хирургическое лечение, у которых в процессе обследования не выявлено патологии мочевыводящих путей;
- 2-я группа — 7 пациенток, перенесших только сочетанную лучевую терапию (ЛТ);
- 3-я группа — 35 больных, которым проводился комбинированный или комплексный метод лечения, из них комбинированный — 12, комплексный — 15, химиолучевая терапия — 8 пациенткам.

Распределение больных по стадиям было следующим: РШМ *in situ* — у 4 женщин, стадия T1a—T1b — у 17, T2a—T2b — у 24, T3 — у 9, T4 — у 1 пациентки. Срок наблюдения за данными группами после проведенного лечения составил 6 мес.

Во всех случаях диагноз подтвержден путем гистологического исследования.

Всем больным проводилась стандартная динамическая нефросцинтиграфия с определением показателей секреторной и выделительной функций почек. В качестве метки использовался препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ Технемаг (производитель ООО «Диамед»), активностью 120 МБк, эффективная доза облучения 0,4 мЗв. Исследование выполняли в течение 20 мин в задней проекции, в положении лежа, с использованием матрицы  $64 \times 64$  и длительностью кадра 1 мин. Все исследования осуществлялись на  $\gamma$ -камере Миллениум-МПР фирмы «Дженерал Электрик» (США). Помимо обработки полученных изображений по стандартной методике, оценивали скорость транзита РФП по мочеточникам по разработанной нами методике — путем расчета разницы интегралов под кривыми активность—время на входе и выходе из мочеточников. Данная разница интегралов отражала изменения транспорта мочи по мочеточнику (рис. 1).

В каждой группе больных прослежена взаимосвязь данных радионуклидного метода исследования с клинической картиной заболевания, лабораторными данными, результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и динамической нефросцинтиграфии.

### Результаты и обсуждение

Среди женщин 1-й группы структура выявленной патологии была следующей: преинвазивный РШМ — 30,8% ( $n=4$ ), РШМ стадии Ia — 61,5% ( $n=8$ ), Ib1 — 7,8% ( $n=1$ ). У 11 (84,6%) пациенток по клинико-лабораторным данным, в клиническом анализе мочи изменений не выявлено, у 2 (15,4%) — определялись асимптоматическая лейкоцитурия и протеинурия. В послеоперационном периоде изменения в анализе мочи зафиксированы также в 15,4% наблюдений.

У всех женщин, по данным ультразвунографии мочевыводящих путей, расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) как до, так и после хирургического лечения не отмечено.

По данным динамической нефросцинтиграфии, до лечения степень нарушений выделительной функции была различной. Так, в 53,8% случаев функция почек была не нарушена, у 46,1% пациенток она носила умеренный характер. В этой группе больных период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из почек составил от 14 до 20 (в среднем  $17 \pm 1,5$ ) мин. У 15,4% пациенток имели место нарушения средней степени выраженности — период  $T_{1/2}$  у них составил 20 мин. Только у 1 женщины зарегистрированы выраженные нарушения, период  $T_{1/2}$  — свыше 20 мин. После операции в 7 (53,8%) наблюдениях нарушения выделительной функции почек отсутствовали, в 38,5% случаев они характеризовались умеренной и средней степенью тяже-

сти, выраженные нарушения отмечены у 1 пациентки. В контрольной группе больных достоверных показателей нарушения почечной уродинамики не выявлено. Таким образом, обнаруженные при проведении радионуклидного исследования нарушения внутрипочечного оттока не имели прямой связи с состоянием деривации мочи по мочеточникам.

При исследовании скорости транзита РФП по мочеточникам до хирургического лечения в 46,1% случаев значение интеграла под кривой за 20 мин составило от +4000 до -12 000 импульсов, среднее значение  $-4000 \pm 8000$ . У 53,9% пациенток отмечены только отрицательные значения интеграла, которые находились в пределах от -1000 до -14 010 импульсов, среднее значение составило  $-7505 \pm 6505$  импульсов. Схожая картина наблюдалась у больных после проведенного лечения: так, значение интеграла за 20 мин находилось в пределах от +4000 до -11 100 импульсов, что в среднем составило  $-3555 \pm 7550$  импульсов в 46,1% случаев. В 53,9% наблюдений значения интеграла находились в отрицательной области, от -1000 до -14 000 импульсов, среднее значение составило  $-7500 \pm 6500$  импульсов (рис. 2).

Таким образом, у женщин с неизменным оттоком мочи показатель среднего значения интеграла под кривой над мочеточником не превышал 4000 импульсов, что позволило считать полученное значение условной нормой.

Во 2-й группе больных диагностирован РШМ стадии Ib2 — опухоль шейки матки размером  $> 4$  см ( $n=3$ ), Ib — опухоль распространялась на тело матки ( $n=2$ ), Ib — опухоль распространялась до стенок таза и сопровождалось гидронефро-

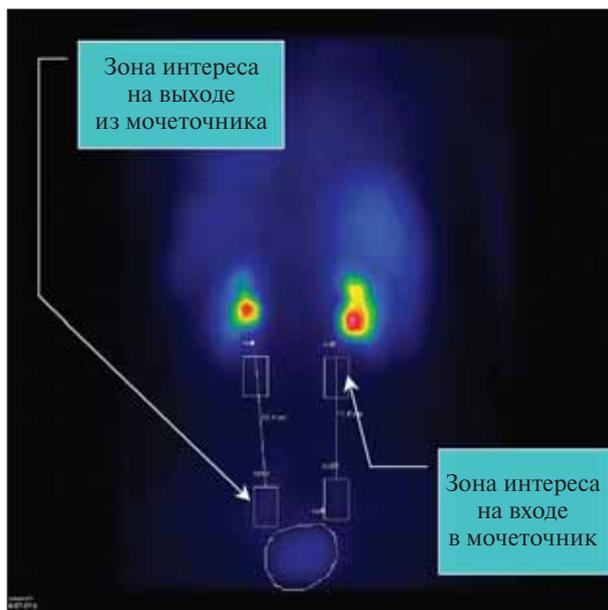


Рис. 1. Методика исследования транзита РФП по мочеточникам

зом ( $n=2$ ). У всех пациенток после проведения ЛТ отмечены регрессия опухоли и инфильтрация параметрия, а также улучшение оттока мочи в суправезикальном сегменте на стороне поражения.

При клинико-лабораторном обследовании в данной группе у 28,6% больных с расширением ЧЛС в общем анализе мочи определялись лейкоцитурия и гематурия без клинических проявлений, в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л и мочевины до 13 ммоль/л. После проведенного лечения у тех же женщин зафиксировано снижение уровня креатинина до 135 мкмоль/л и мочевины — до 9 ммоль/л.

По данным ультрасонографии, у 28,6% ( $n=2$ ) пациенток до лечения выявлены расширение ЧЛС до 22 мм и верхней трети мочеточника — до 8 мм, а также истончение паренхимы почки на стороне инфильтрации параметрия, в то время как у 71,4% ( $n=5$ ) — расширения ЧЛС и истончения паренхимы, а также инфильтрации параметральной клетчатки не обнаружено. После лечения у 2 больных с Шв стадией наблюдались регрессия инфильтрации параметрия и незначительное уменьшение расширения ЧЛС до 18 мм, верхней трети мочеточника — до 6 мм, в остальных случаях со стороны мочевыводящих путей изменений не зарегистрировано.

При анализе результатов динамической нефросцинтиграфии у всех женщин выявлены нару-

шения выделительной функции почек различной степени тяжести. Так, до лечения в 2 (28,6%) случаях они носили умеренный характер, обусловленный преходящей задержкой радиоиндикатора из ЧЛС. В 1 (14%) наблюдении имели место нарушения средней выраженности, выделение РФП за 20 мин составило 35%. Выраженные нарушения выделительной функции зарегистрированы у 4 (57,4%) женщин. После проведения ЛТ в 3 (42,8%) наблюдениях отмечены нарушения средней степени, а у 4 (57,2%) пациенток — выраженные нарушения выделительной функции почек. Таким образом, по данным динамической нефросцинтиграфии, нами не обнаружено зависимости тяжести нарушения выделительной функции почек от состояния оттока мочи по мочеточникам.

По данным сцинтиграфии мочеточников, у больных с распространением опухоли до стенок таза и наличием гидронефроза (28,6%) до лечения на стороне инфильтрации параметрия и на стороне расширения ЧЛС определялись положительные значения интеграла под результирующей кривой, которые находились в пределах от +9250 до +3840 импульсов, среднее значение составило  $+5995 \pm 3255$  импульсов за 20 мин, в то время как значения интеграла на контралатеральном мочеточнике были отрицательными — в среднем  $-7500 \pm 6500$  импульсов за 20 мин (рис. 3). После проведения ЛТ отмечено улучшение транзита по мочеточникам на стороне поражения у женщин

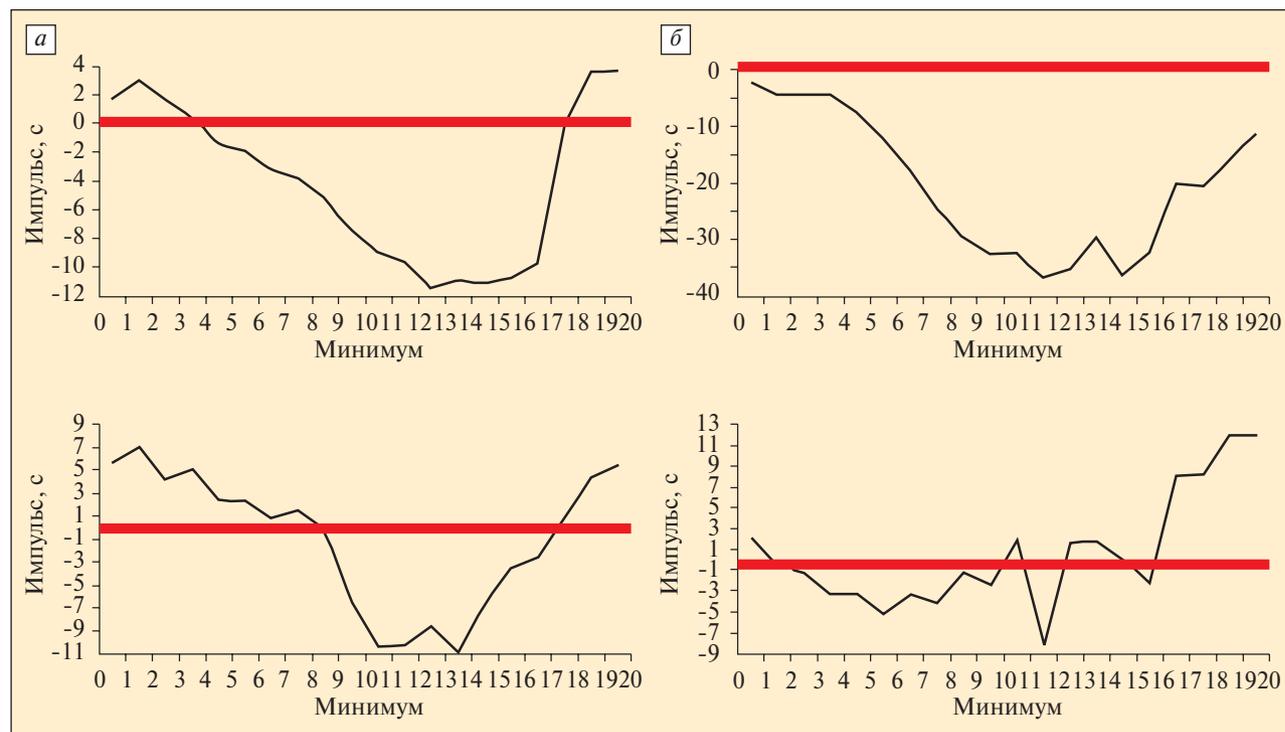
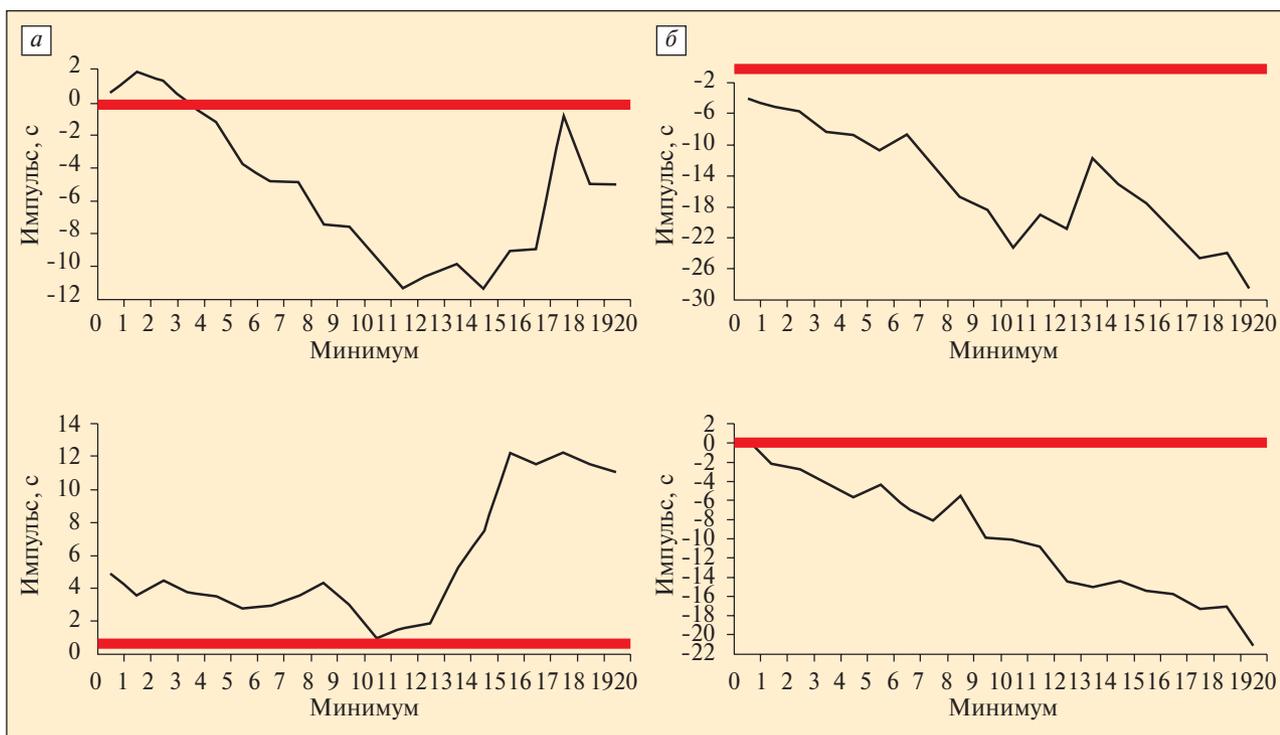


Рис. 2. Серия сцинтиграмм транспорта РФП по мочеточникам у женщины, получившей хирургическое лечение: а — до лечения; б — после его завершения. Вверху показаны результирующие кривые активность—время над левым, внизу — над правым мочеточником



**Рис. 3.** Серия сцинтиграмм транспорта РФП по мочеточникам у больной, получавшей ЛТ: а — до лечения, б — после его завершения. Вверху представлены результирующие кривые активность—время над левым, внизу — над правым мочеточником

с IIIb стадией, выражающееся в снижении значений интеграла под результирующей кривой, находившихся в отрицательной области в пределах от -1000 до -14 000 (в среднем  $-7500 \pm 6500$ ) импульсов. Таким образом, при выполнении сцинтиграфии мочеточников нами отмечена задержка РФП на стороне инфильтрации параметрия. У женщин Ib2 и IIb стадий (71,4%) значения интеграла под результирующей кривой не отличались от таковых в контрольной группе как до, так и после проводимого лечения и составили  $-4000 \pm 8000$  импульсов, что свидетельствовало об отсутствии нарушения оттока мочи по мочеточникам.

У женщин 3-й группы структура выявленной патологии была следующей: РШМ T1a стадии диагностирован у 2 (5,7%) больных, T1b — у 3 (8,6%), T1b2 — у 1 (2,9%), T2a — у 4 (11,4%), T2b — у 18 (51,4%), T3b — у 5 (14,3%), T3c и T4 — по 1 случаю соответственно. Хирургическое лечение проведено 24 пациенткам, ЛТ — 27, химиотерапия — 26. До лечения у больных IIIc и IV стадий (5,7%) был выявлен гидронефроз. В процессе проведения терапии у 3 (8,5%) женщин с IIIb стадией выявлено расширение ЧЛС, что потребовало в дальнейшем дренирования мочеточников: у 1 больной справа, у 2 — слева. Отмечено, что наличие гидронефроза совпало с более выраженной инфильтрацией параметрия на той же стороне.

По клинико-лабораторным данным, у 1 женщины в общем анализе мочи до лечения определя-

лась гематурия, у 3 (8,5%) — лейкоцитурия; после проведения терапии лейкоцитурия зафиксирована у 4 (11,4%) пациенток, гематурия — у 2 (5,7%).

В биохимическом анализе крови до лечения у 3 (8,5%) больных диагностировано повышение уровня креатинина до 105 мкмоль/л (нормальное значение 44—88 мкмоль/л), после лечения — в 5 (14,2%) случаях — до 100 мкмоль/л.

Из 35 наблюдений, по данным ультрасонографии почек и мочеточников, как до, так и в процессе лечения у 5 (14,3%) больных с IIIb, IIIc и IV стадиями выявлены расширение ЧЛС в среднем до 25 мм и расширение верхней трети мочеточника до 16 мм, а также истончение паренхимы почки. Выполнено дренирование мочеточников. После проведения терапии у этих женщин отмечено незначительное уменьшение расширения ЧЛС до 21 мм, верхней трети мочеточника — до 14 мм. В остальных случаях со стороны мочевыводящих путей изменений не зафиксировано.

По результатам динамической нефросцинтиграфии, нарушения выделительной функции почек различной степени выраженности имели место до и после лечения. Так, в 11 (31,4%) случаях нарушения выделительной функции почек характеризовались умеренной степенью и были обусловлены преходящей задержкой радиоиндикатора из ЧЛС на стороне инфильтрации параметрия. У 6 (17,1%) больных нарушения выделительной функции почек были средней степени,

что также было связано с задержкой эвакуации из собирательной системы. Выраженные нарушения выделительной функции почек зарегистрированы у 2 (5,7%) женщин на стороне расширения ЧЛС, причем имел место обструктивный тип ренограмм, при котором отсутствовало снижение ренографической кривой в течение  $\geq 20$  мин после введения РФП. В 16 (45,7%) наблюдениях нарушений выделительной функции почек не зарегистрировано. После лечения у 9 (25,7%) женщин функция почек была не нарушена, у 13 (37,1%) — встречались нарушения умеренной, у 7 (20%) — средней степени выраженности, у 5 (16,9%) они носили выраженный характер на стороне расширения ЧЛС. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что выраженные нарушения выделительной функции почек имели место у больных IIIc и IV стадий с наличием гидронефроза.

По данным скинтиграфии мочеточников, до лечения у 2 (5,7%) больных IIIc и IV стадий на стороне гидронефроза определялись положительные значения интеграла под результирующей кривой, составившие от +2000 до +20 650 (в среднем  $11\ 325 \pm 9325$ ) импульсов, в дальнейшем этим женщинам потребовалось дренирование мочеточников. У 3 (8,5%) пациенток с IIIb стадией терапия осложнилась развитием гидронефроза, на стороне поражения определялось нарастание положительных значений интеграла под результирующей кривой от -1100 до +16 100 (в среднем  $7600 \pm 8500$ ) импульсов, им также было осуществлено дренирование мочеточника. После проведенного лечения у больных IIIb, IIIc и IV стадий в 5 (14,3%) случаях определялись отрицательные значения интеграла под результирующей кривой.

У 18 (51,4%) пациенток со IIb стадией до лечения значения интеграла под кривой за 20 мин находились в пределах от +4000 до -10 000 (в среднем —  $3000 \pm 7000$ ) импульсов. В процессе терапии отмечено нарастание положительных показателей от +2008 до +8510 (в среднем  $5249 \pm 3251$ ) импульсов. Через 3 мес у 3 (16,6%) из 18 больных развился гидронефроз, у остальных 15 (83,3%) женщин выявлены воспалительные изменения со стороны мочеполовой системы, клинические атаки пиелонефрита, цистит, уретрит, в анализах мочи наблюдалась лейкоцитурия. По-видимому, причиной развития указанных осложнений явился постлучевой фиброз тазовой клетчатки. Таким образом, отсутствие положительной динамики, по данным скинтиграфии мочеточников, указывает на высокий риск возникновения осложнений со стороны органов мочевыделительной системы в отдаленном периоде.

### Выводы

1. Разработанная методика оценки транспорта РФП по мочеточникам позволяет выявить нарушения оттока мочи. При этом установлено среднее значение интеграла под результирующей кривой до 4000 импульсов, что свидетельствует о своевременном пассаже РФП.

2. Для больных с местно-распространенным РШМ признаком нарушения оттока мочи являлась задержка транспорта РФП в мочеточнике на стороне поражения, значение интеграла под результирующей кривой составило  $> 4000$  распадов за 20 мин.

3. Фактором неблагоприятного прогноза в развитии нарушений оттока мочи по мочеточникам служит отсутствие значимого уменьшения показателя положительного значения интеграла в процессе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2):Прил 1.
2. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
3. Boyce J., Fruchter R., Nicastri A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1981;12: 154—65.
4. Green T. Ureteral suspension for prevention of ureteral complications following radical Wertheim hysterectomy. Obstet Gynecol 1966;28:1—11.
5. Hatch K.D., Parham G., Orr J.W. Jr. et al. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1984;19:17—23.
6. Lowe J., Mauger G., Carmichael J. The effect of Wertheim hysterectomy upon bladder and urethral function. Am J Obstet Gynecol 1981;139:826—34.
7. Mann W.J. Jr., Orr J.M. Jr., Taylor R.T. et al. Perioperative influences on infectious morbidity in radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1981;11:207—12.
8. Orr J.W. Jr., Shingleton H.M., Hatch K.D. Correlation of perioperative morbidity and conization to radical hysterectomy interval. Obstet Gynecol 1982;59:726—31.
9. Potter M.E., Alvarez R.D., Shingleton H.M. et al. Early invasive cervical cancer with pelvic lymph node involvement: to complete or not to complete radical hysterectomy? Gynecol Oncol 1990;37:78—81.
10. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных сужений мочеточников. СПб.: Диалект, 2005.
11. Краснопольский В.И., Буянова С.Н. Генитальные свищи. М.: Медицина, 1994.
12. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. Харьков: Факт, 2000.
13. Клиническая рентгенодиагностика. Под ред. Г.А. Зевгендзе. Т. 4. М.: Медицина, 1985.
14. Линденбратен Л.Д., Королук И.П. Медицинская радиология и рентгенология. М.: Медицина, 1993. с. 298—301.
15. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: СТТ, 2004.
16. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.А., Мазо Е.Б. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. М.: Медицина, 1977.
17. Милько В.Н., Москаленко Н.И., Тихоненко Е.П. Радионуклидная диагностика острого пиелонефрита. Мед радиол 1986;(1):36—40.