

Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки

Р.Ф. Савкова¹, Л.Е. Ротобельская², Л.Ф. Юдина¹, М.А. Герашенко³, А.С. Дзасохов¹

¹Московский областной онкологический диспансер;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

³отделение ГБО МУЗ ЦРБ, Балашиха

Контакты: Алексей Сергеевич Дзасохов apprentice@list.ru

Полученные авторами данные свидетельствуют о повышении эффективности стандартной цитостатической терапии рецидивов рака шейки матки при сочетании химиотерапии и оксигенотерапии, а также об улучшении переносимости цитостатического лечения на фоне кислородотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, рецидивы, химиотерапия, оксигенотерапия

Oxygen therapy as an additional component of cytostatic treatment for recurrent cervical cancer

R.F. Savkova¹, L.E. Rotobelskaya², L.F. Yudina¹, M.A. Gerashchenko³, A.S. Dzasokhov¹

¹Moscow Regional Oncology Dispensary;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Hyperbaric Oxygenation Unit, Central District Hospital, Balashikha

The data obtained by the authors suggest that the efficiency of standard cytostatic therapy for recurrent cervical cancer in combination with chemotherapy and oxygen therapy has increased and the tolerance of cytostatic treatment during oxygen therapy improved.

Key words: cancer of the cervix uteri, recurrences, chemotherapy, oxygen therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место (5,3%) среди всех злокачественных заболеваний и 3-е место (9,8%) среди злокачественных заболеваний у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых случаев РШМ и умирает более 274 000 женщин [1, 2], отношение заболеваемости к смертности в России составляет 52%, что превышает среднемировой показатель – 51%.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения и многими другими факторами. По сводным данным канцер-регистров Евросоюза, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% [3, 4].

В 19-м томе издаваемых в Стокгольме под эгидой FIGO сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных РШМ, проходивших лечение в 1976–78 гг. Показатели составили: при преинвазивном раке – 99,1%, при микроинвазивном раке – 96,8%; I стадия – 78,1%, II – 57,0%, III – 31,0%, IV – 7,8%, все стадии – 55,0%. При этом отмечено, что в подавляющем большинстве случаев продолжительность жизни определяется сроком возникновения рецидива заболевания. Это связано пре-

жде всего с тем, что рецидивы РШМ крайне резистентны к лечению [4]. Одной из основных причин резистентности местных рецидивов РШМ является выраженный фиброз тканей таза после хирургического лечения и/или лучевой терапии (ЛТ) [5].

Для лечения местных и отдаленных рецидивов в подавляющем большинстве случаев с паллиативной целью используются платиносодержащие режимы химиотерапии (ХТ). ЛТ проводится только в том случае, если первичное лечение ее не включало. Некоторые исследователи предлагали использовать экзентерацию таза, однако результаты исследований показали, что травматичный (в связи с объемом вмешательства) характер операции на общую выживаемость влияет незначительно, на безрецидивную не влияет совсем, при этом значительно и чаще всего необратимо снижает качество жизни [3].

Гипоксия представляет собой одну из центральных проблем современной патологии. Известно, что большинство заболеваний человека ведет к развитию гипоксии или обусловлено ею (в частности, непременным условием канцерогенеза и прогрессирования опухолевого процесса является тканевая гипоксия) [6–8].

В настоящее время исходно патофизиологический термин «гипоксия» имеет широкое клиническое применение. В клинической практике под гипоксическим синдромом подразумевают комплекс функциональных,

а затем и структурных изменений в органах и тканях, возникающих в связи со снижением парциального давления кислорода в артериальной крови и тканях [9].

Для опухолевой ткани характерна гипоксия, нарастающая от периферии к центру опухоли, вплоть до формирования аноксических зон [7, 8]. Достоверно установлено, что при целом ряде онкологических заболеваний, таких как рак желудка, рак молочной железы (РМЖ), РШМ, рак яичников (РЯ), происходит значительное снижение парциального давления кислорода в опухолевой ткани. Значения парциального давления кислорода колебались от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где парциальное давление кислорода было нулевым [7].

В процессе цитостатической терапии злокачественных опухолей хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [7, 8].

Известно, что при опухолевом росте практически во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. Опухолевый рост приводит к снижению парциального давления кислорода во всех органах и тканях организма. По мере роста опухоли снижение парциального давления кислорода в тканях нарастает. Опухоль и продукты ее жизнедеятельности негативно действуют на энергетический обмен, разобщая процессы окислительного фосфорилирования. Кроме того, происходит выраженное увеличение антиокислительной активности (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли. АОА — это физико-химическая характеристика биологического субстрата, показывающая способность этого субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении, — это липиды, отсюда возник термин «перекисное окисление липидов» [8, 9].

Продукты перекисного окисления липидов тормозят деление клеток и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свобод-

ные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. Таким образом, функциональная активность опухолевой ткани направлена на создание и поддержание тканевой гипоксии, которая является необходимым условием канцерогенеза.

Другим важным фактором, вызывающим появление артериальной гипоксемии у онкологических больных, является ХТ-лечение. Противоопухолевые препараты и агенты различных классов и механизмов действия после введения в организм инициируют стадийные изменения АОА липидов опухоли и липидов здоровых тканей, что приводит к снижению АОА липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия ХТ-лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [8].

Снижение АОА липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению (вплоть до блокирования) деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [8, 10, 11].

Следовательно, тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессии злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

В ряде экспериментальных и клинических работ показано, что в тканях пациента, граничащих с опухолевыми, также имеется кислородное голодание по типу интерстициальной гипоксии. При этом за счет действия АОА субстратов опухолевого обмена блокируется диффузия кислорода через межклеточные мембраны в опухолевую ткань и нарушается утилизация кислорода в здоровых клетках, то есть при гипероксии внутриклеточного пространства в митохондриях здоровых клеток кислород не попадает [6, 8].

Иными словами, опухолевая ткань создает несколько рубежей АОА в целях поддержания собственной автономной жизнедеятельности. Этими рубежами являются изолированные от организма опухоленоси-

теля макроциркуляторное и микроциркуляторное русла опухоли, АОА субстрата опухолевой ткани, снижение проницаемости мембран опухолевых клеток для кислорода, подавление окислительного фосфорилирования как в опухолевой, так и здоровой тканях [12].

Гипербарическая (ГБО) и нормобарическая (НБО) оксигенация представляют собой варианты ингаляционной оксигенотерапии, осуществляемые при повышенном (ГБО) и нормальном (НБО) атмосферном давлении.

Установлено, что продолжительный курс ГБО (5–10 сеансов) тормозит рост перевивных опухолей в эксперименте, снижает частоту возникновения индуцированных сарком у мышей, препятствует гематогенному метастазированию перевивной саркомы у мышей. ГБО и НБО повышают эффективность цитостатиков и уменьшают выраженность токсических эффектов противоопухолевой ХТ при лечении РМЖ и РЯ. Применение полихимиотерапии (ПХТ) на фоне ГБО не оказывает значительного влияния на показатели 3- и 5-летней выживаемости больных РМЖ II–III стадий, получивших комплексное лечение, а также достоверно снижает токсическое воздействие ПХТ и улучшает качество жизни больных. Проведение цитостатической терапии на фоне НБО при комбинированном лечении РЯ достоверно увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни больных. Отмечено отчетливое увеличение обезболивающего эффекта стандартной анальгетической терапии в сочетании с ГБО при цитостатической терапии рецидива РШМ [10, 12].

В ФБГУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) ГБО при лечении онкологических больных применяется более 25 лет, в ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер» (МООД) опыт включения НБО и ГБО в программу комбинированного лечения РЯ и программу лечения рецидивов рака эндометрия и РШМ составляет 9 лет [12].

В МООД были зарегистрированы случаи полной резорбции химиорезистентных метастазов в легкие на фоне сочетания ГБО и ХТ при прогрессировании рака эндометрия на 5–6-й линии ПХТ [13].

В нашем исследовании изучены рецидивы РШМ у пациенток, прошедших курс лечения в онкологическом (гинекологическом) отделении № 5 МООД в период 2000–2011 гг. ($n = 92$).

Все больные, включенные в исследование, получали по поводу рецидива заболевания цитостатическую терапию по схеме CVB (цисплатин + винкристин + блеомицин) в стандартных дозировках, рассчитанных с учетом площади тела.

Пациентки были разделены на 3 группы: 1) контрольная (пациентки с рецидивом РШМ, получавшие ХТ по схеме CVB ($n = 38$)); 2) больные, получавшие дополнительно ГБО в барокамере «ОКА–МТ» в режиме 0,5 ати (атмосфер избыточных) (10 сеансов по 40 мин) ($n = 33$). Сеансы ГБО проводились параллельно

с цитостатической терапией с 1-го дня II курса ХТ; 3) пациентки, получавшие вместе с цитостатической терапией НБО при помощи парового ингалятора в соответствии со «Способом лечения тканевой гипоксии» (патент на изобретение № 2184553) ($n = 21$) [10]. Кислородотерапия проводилась на II курсе цитостатической терапии. Морфологически диагноз был верифицирован у всех больных, во всех случаях это был плоскоклеточный РШМ.

Период прослеженности составил в контрольной группе в среднем 21,97 мес, в группе ГБО и НБО – 28,8 и 28,7 мес соответственно. Распределение больных по стадиям было следующим: в контрольной группе были пациентки с III стадией РШМ ($n = 33$; 86,8%) и со II стадией заболевания ($n = 5$; 13,2%). В группе ГБО 87,9% ($n = 29$) пациенток имели III стадию заболевания, 12,1% ($n = 4$) – II стадию.

Представители всех групп исследования получили комбинированное лечение в виде расширенной пангистерэктомии с двусторонней тазовой лимфаденэктомией и ЛТ. В контрольной группе предоперационная ЛТ была проведена 33 (86,8%) пациенткам, в группе ГБО – 12 (36,4%), в группе НБО – 8 (38,1%). Остальным ЛТ в каждой группе проводилась после хирургического лечения.

У всех больных, включенных в исследование, в разные сроки после первичного лечения был зафиксирован местный рецидив заболевания в виде опухолевого инфильтрата в клетчатке малого таза, при этом, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), в подавляющем большинстве случаев выявлялись метастазы в проекции параметриев. Для цитологической верификации метастатического процесса использовалась пункция лимфоузлов (ЛУ) под контролем УЗИ.

В нескольких случаях при первичной диагностике рецидива были выявлены метастазы во влагалище, легкие, парааортальные ЛУ. На момент включения в исследование были пациентки с метастазами в легкие ($n = 4$; 10,5%), с метастазами во влагалище ($n = 6$; 15,8%), с метастазами в парааортальные ЛУ ($n = 4$; 10,5%). В группе пациенток с ГБО и НБО соответственно 15,2% ($n = 5$) и 9,5% ($n = 2$) с метастазами в легкие. В группе ГБО – 12,1% ($n = 4$) больных с метастазами в парааортальные ЛУ, в группе НБО метастазы в парааортальные ЛУ не обнаружены. Во всех группах у 100% больных отмечалось наличие местного рецидива в виде опухолевой инфильтрации малого таза и метастазов в подвздошных областях с одной или с обеих сторон.

После проведенного лечения при этапном обследовании на III курсе ХТ было отмечено, что в группе ГБО полностью резорбировались метастазы в легкие у 9,1% ($n = 3$) больных, сохранились только у 3% ($n = 1$) пациенток. В группе НБО в отношении метастазов в легкие изменений не возникло. В контрольной группе у 4 пациенток зарегистрировано прогрессирование заболева-

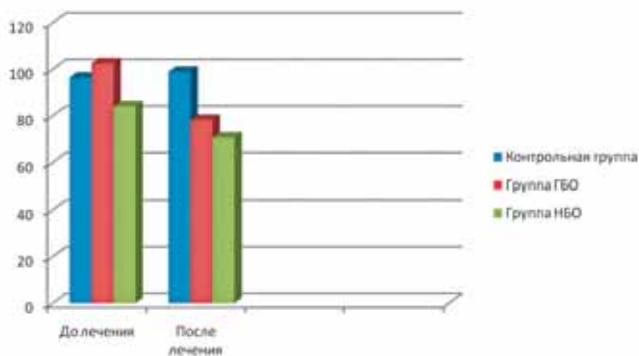


Рис. 1. Критерий RECIST

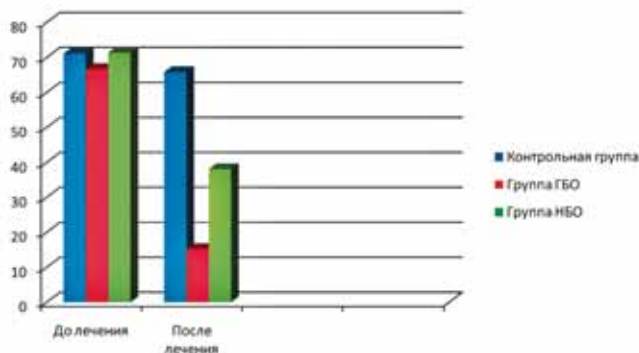


Рис. 2. Сравнительная характеристика болевого синдрома

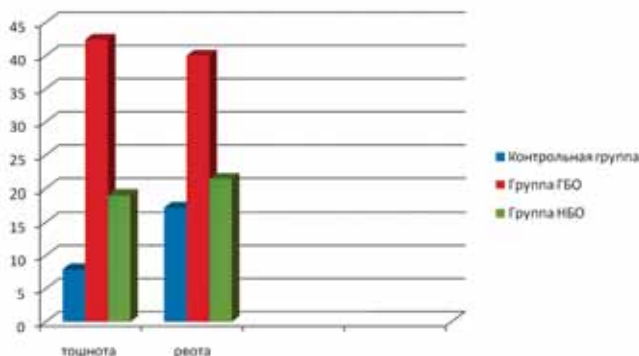


Рис. 3. Влияние кислородотерапии на наличие/отсутствие тошноты и рвоты при ХТ

ния: появление ранее не выявляемых метастазов, то есть число больных с метастазами в легкие в этой подгруппе возросло в 2 раза (до 21,1%).

Метастазы во влагалище также лучше регрессировали при сочетании цитостатической терапии и методов кислородотерапии. Так, в контрольной группе полная резорбция метастазов во влагалище произошла в 2 (5,3%) случаях, в группе HBO полностью регрессировали метастазы во влагалище у 3 больных (снижение частоты встречаемости – 9,1%), в группе HBO – в 1

(4,8%) случае. В отношении метастатического процесса в парааортальной зоне динамики не зарегистрировано ни в одной из групп.

Полной регрессии местных проявлений рецидива также не отмечено. Однако при сопоставлении критерия RECIST 1.1 (сумма диаметров 5 наибольших метастатических очагов) на базе КТ органов малого таза [3] обнаружено, что при исходном RECIST в контрольной группе – 96,37 мм, в группе HBO – 102,45 мм, в группе HBO – 84 мм. После лечения в контрольной группе произошла стабилизация на уровне 98,84 мм, в группе HBO – на уровне 78,15 мм, а в группе HBO – на уровне 70,67 мм. Графически динамика критерия RECIST отражена на рис. 1.

Очевидно, что наибольшей регрессии метастазов удалось добиться при использовании кислородотерапии вместе с цитостатической терапией, при этом наиболее эффективной потенцирующей способностью обладает HBO.

Сравнительная оценка наличия болевого синдрома в группах сравнения в долевом (процентном) отношении до и после лечения приведена на рис. 2.

Оценка происходила в абсолютных значениях: есть боль – «1», нет боли – «0». Диаграмма на рис. 2 наглядно демонстрирует, что ХТ в сочетании с кислородотерапией купирует болевой синдром эффективнее, чем в монорежиме, при этом эффективность HBO более выражена, чем HBO.

Одними из основных побочных эффектов цитостатической терапии являются тошнота и рвота. Все больные, включенные в исследование, получали антиэметики (ондансетрон) с 1-го дня цитостатической терапии: 1-е сутки – 24–32 мг в 3–4 приема в/м, 2–5-е сутки – 16–24 мг в 3 приема. Наличие или отсутствие тошноты и рвоты сублингвально пациентки оценивали на 2–3-е сутки от начала цитостатической терапии. Распределение в долевом отношении в группах сопоставления по отсутствию тошноты и рвоты представлено на рис. 3.

В контрольной группе тошноты и рвоты не встречалось в 7,9 и 17,2% случаев, в группе HBO – в 42,4 и 40%, в группе HBO – в 19,0 и 21,4%.

Выводы

1. Повышение эффективности лечения рецидивов РШМ является актуальной задачей современной онкогинекологии вследствие резистентности рецидивных опухолей к стандартному цитостатическому лечению.
2. Методы кислородотерапии (HBO и HBO) в сочетании с цитостатической терапией позволяют повысить эффективность проводимого лечения.
3. Методы кислородотерапии (HBO и HBO) потенцируют анальгетический эффект ХТ и усиливают противорвотный эффект стандартных антиэметиков, что улучшает как непосредственный лечебный эффект химиопрепаратов, так и их переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ, 2002; 264 с.
3. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010.
4. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009;105:103–4.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
6. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения). М.: Медицина, 1986.
7. Cassileth B. Oxygenotherapy. Oncology (Williston Park) 2009;23(13):1182.
8. Griffin J.L., Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells. Nat Rev Cancer 2004;4(7):551–61.
9. Hart G.B., Strauss M.B. Hyperbaric oxygen therapy. Stroke 2003;34(2):571–4.
10. Дзасохов А.С. Нормобарическая оксигенация в лечении осложненных цитостатической терапии рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2005.
11. Евтюхин А.И., Дунаевский И.В., Шабут А.М., Шульга Н.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения гипербарической оксигенации и транскраниальной электростимуляции у онкологических больных. Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Мат. науч. конф. СПб., 2001.
12. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Савкова Р.Ф. и др. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии. I Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека». СПб., 2010; с. 393–5.
13. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Герашенко М.А. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки. Вестн нов мед технол 2008;XV(3):41.