

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (IIb—IIIb СТАДИИ)

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, Н.Ю. Добровольская, Н.Л. Чазова

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

DIAGNOSTIC CRITERIA AND PREDICTORS OF THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CANCER (STAGES IIb—IIIb) OF THE CERVIX UTERI

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, O.I. Aleshikova, N.Yu. Dobrovolskaya, N.L. Chazova

Russian Radiology Research Center, Agency for High-Technology Health Care

As of now, cancer of the cervix uteri (CCU) remains to be the commonest tumor of female genitals.

The purpose of the study was to develop optimal and effective diagnostic criteria for evaluation of the efficiency of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced CCU (Stages IIb—IIIb).

The study was based on the results of a follow-up of 58 patients with locally advanced CCU (Stages IIb—IIIb) treated at the Russian Radiology Research Center, Agency for High-Technology Health Care, in 2003—2006. Their mean age was 48.5 ± 1.9 years. Neoadjuvant chemotherapy permitted tumor resectability in 89.7% of the patients and surgical treatment efficiency in 73.1%. At the same time drug pathomorphism was established in Stages III-IV tumors in 30.8% of cases and in the lymph nodes in 46.2%, which suggests the positive impact of chemotherapy on both a primary tumor and regional metastases.

The study of molecular biological markers makes it possible to predict the efficiency of the therapy. Cyclooxygenase-2, PTEN, p53, and p16 are of the greatest informative value.

Введение

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) в большинстве стран мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. Ежегодно в мире впервые выявляются около 400 000 больных, из которых почти половина умирают в течение первого года в связи с поздней диагностикой и высоким удельным весом (более 48%) опухолей с неблагоприятным прогнозом — IIb—IV стадии [1].

Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой запущенных стадий прослеживается в возрастной группе 25—49 лет, где РШМ занимает 2-е место (после рака молочной железы) [2—6].

Многие авторы отмечают неблагоприятное клиническое течение РШМ у пациенток в возрасте до 30 лет [7—9]. В России РШМ в 38,9% случаев диагностируется в III—IV стадии (28,8 и 10,1% соответственно) [10]. Данный показатель является недопустимо высоким в диагностике новообразований визуальных локализаций.

Лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения РШМ при местно-распространенном процессе (IIb—IIIb). При этом 5-летняя выживаемость при IIb стадии составляет 63,1%, при IIIa — 44,5%, при IIIb — 31,5% [11—13]. По данным FIGO (2004), 5-летняя выживаемость при II стадии составляет 57,0%, III — 31,0%, IV — 7,8%.

Несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедре-

ния различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов результаты практически мало изменились.

С 1980-х годов началось использование лекарственной терапии в лечении РШМ. Мнение о низкой чувствительности РШМ к химиотерапии постепенно сменялось более оптимистичными представлениями [14], особенно когда в арсенале лекарственных препаратов появились таксаны и производные платины.

По мнению ряда исследователей, использование неоадъювантной химиотерапии (НХТ) при местно-распространенном РШМ открывает перспективу использования хирургического метода как одного из ведущих компонентов комплексной терапии [11, 15—20], что дает шанс в этой группе пациентов повысить средние показатели общей и безрецидивной выживаемости. Использование неоадъювантной химиотерапии не увеличивает частоту и выраженность осложнений оперативно-го вмешательства [21].

Несмотря на то что целесообразность проведения лекарственной терапии в лечении местно-распространенного РШМ стала очевидной, ее роль до сих пор окончательно не определена. Не выработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, а также показания для последующего хирургического этапа. Приступая к собственным разработкам, мы опирались на опыт, накопленный за последние 20 лет в лекарственной терапии мест-

но-распространенного РШМ. Дальнейшее продвижение в этой проблеме мы связывали с возможностью получения объективных критериев эффективности этого вида терапии с использованием препаратов из группы таксанов и платины, а также определения критериев, по которым возможно включение хирургического метода в общий объем лечебных воздействий. Данная идея сформировалась на основе многочисленных наблюдений при использовании сочетания препаратов платины и таксанов до ЛТ. Во многих случаях при этом возникали реальные условия для выполнения радикальной операции. Эти наблюдения и послужили основанием для формирования идеи многокомпонентной терапии местнораспространенного РШМ, включающего НХТ, вариант расширенной радикальной операции и ЛТ.

В столь масштабной научной проблеме, естественно, существуют этапы получения объективных доказательств. На первом этапе мы посчитали наиболее важным получить объективные критерии эффективности НХТ и определить четкие показания, при которых возможно выполнение условно радикального хирургического вмешательства.

Материалы и методы

В основу нашей работы положены результаты наблюдения за 58 пациентками с местнораспространенным РШМ (IIb—IIIb стадии), получивших лечение в ФГУ РНЦРР федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи в 2003—2006 гг. Средний возраст больных составил $48,5 \pm 1,9$ года.

Распределение по стадиям РШМ было следующим: IIb (T2bN0M0) — 18 (31,0%), IIIa (T3aN0M0) — 2 (3,5%); IIIb — 38 (65,5%). По системе TNM IIIb стадия распределялась следующим образом: T2bN1M0 — 18 (31,0%), T3aN1M0 — 2 (3,5%), T3bN0M0 — 10 (17,2 %) и T3bN1M0 — 8 (13,8%).

У всех пациенток клинический диагноз РШМ имел морфологическое подтверждение (Гистологическая классификация опухолей женского поло-

вого тракта ВОЗ, 1993): плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий — у 50 (86,2%) пациенток, из них низкодифференцированный из мелких клеток — у 4 (6,9%), железисто-плоскоклеточный — у 2 (3,5 %), аденокарцинома — у 6 (10,3%).

Всем пациенткам на I этапе комплексного лечения проводилась НХТ по схеме паклитаксел 135 мг/м^2 , цисплатин 75 мг/м^2 или карбоплатин АУС 5.

В последующем 52 (89,7%) пациенткам проведены хирургическое лечение в объеме гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма — Мейгса) и сочетанная ЛТ. 6 (10,3%) пациенткам в связи с неэффективностью I этапа и отсутствием условий для хирургического этапа лечения в последующем проведена сочетанная ЛТ до индивидуально запланированных доз.

До начала лечения всем пациенткам проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее изучение общего и специального анамнеза, жалоб, бимануальный и ректовагинальный осмотр, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала или пересмотр стеклопрепаратов и блоков, диагностику на вирусные и бактериальные инфекции из влагалища и шейки матки (ПЦР), сонографию органов малого таза, брюшной полости, почек, подвздошных, парааортальных, паховых лимфоузлов, МРТ/КТ органов малого таза с контрастированием, цистоскопию, ирриго- или колоноскопию, экскреторную урографию, анализ крови на онкомаркер SCC. Общее состояние пациенток оценивалось по шкале ECOG — ВОЗ.

После I курса для оценки эффективности лекарственной терапии проводили сонографию органов малого таза, брюшной полости, исследование сыворотки крови на онкомаркер SCC. После двух курсов дополнительно к вышеописанному выполняли МРТ органов малого таза.

Иммуногистохимическое исследование для определения молекулярно-биологических маркеров проводили до лечения и после проведения хирургического этапа.

Ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом сканере Voluson-730 (Kretztechnik). Для изучения эхоструктурных особенностей шейки матки использовали традиционный В-режим, методики трехмерной эхографии, цветового (ЦДК), энергетического доплеровского картирования (ЭДК) и спектральной доплерографии. Также использовалась трехмерная ультразвуковая ангиография.

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Oupen Proviev 0,5T с применением контрастного препарата (магневист 20—40,0 мл внутривенно).

Уровень онкомаркера SCC определяли с использованием иммуноферментного метода на базе Лаборатории прогноза эффективности консерва-

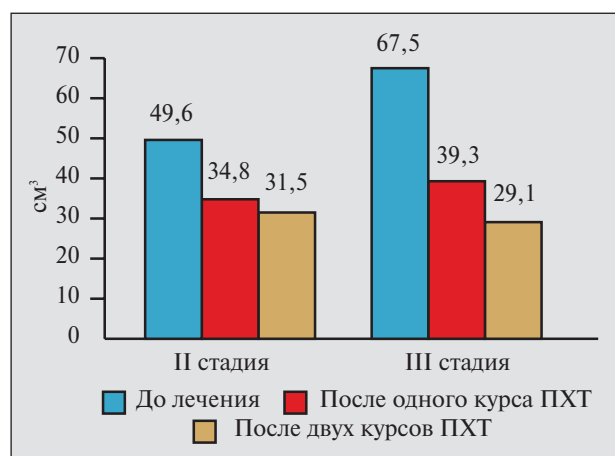


Рис. 1. Динамика изменения объема шейки матки на фоне НХТ при II и III (FIGO) стадиях ($p < 0,05$)



Рис. 2. РШМ IIb стадии: а — до начала НХТ; б — после I курса НХТ; в — после двух курсов НХТ. Эхограммы

тивной терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Для определения онкопротеина Е7 использовали метод двухстадийного иммуноферментного анализа, разработанный на базе Всероссийского научного центра молекулярных методов диагностики и лечения.

Степень лекарственного патоморфоза (ЛП) опухоли оценивали в соответствии с критериями патоморфоза опухоли, описанными Е.Ф. Лушниковым (1977).

Иммуногистохимическому исследованию подвергали материал парафиновых блоков с использованием пероксидазного метода с антителами к онкобелку р53 (Clone: DO-7; Dako, Дания), к циклооксигеназе-2 — ЦОГ-2 (Clone: CX-294; Dako, Дания), к РТЕН (NE 128 EW; Novocastra, Великобритания). Использовали проявочную систему EnVision + Dusslink System (Dako, Дания), набор для определения иммуногистохимической экспрессии онкобелка CINtecTM p16^{INK4a} Histology kit (Dako, Дания). Во всех случаях в качестве хромогена применяли диаминобензидин (ДАБ). Стеклопрепараты доокрашивали раствором гематоксилина.

Выраженность побочных реакций химиотерапии, степень анемии, болевого синдрома оценивали по шкале токсичности (CTC-NCIC), общее состояние пациенток — по шкале ECOG — ВОЗ.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft Inc., США). При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований. Определяли среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибку среднего (m), медиану (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных — частоты (%). С целью определения значимости различий применяли t -критерий Стьюдента (t), критерий χ^2 . Количественные данные, изменяющиеся в динамике, анализировали

с помощью критериев Фридмана и Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t .

Результаты и обсуждение

Основные критерии оценки формировались по следующим направлениям: сонография, МРТ, молекулярно-биологические исследования (SCC, онкобелок Е7), патоморфологическая и иммуногистохимическая оценка.

Сонография. Оценка результатов лечения, полученных в В-режиме, выявила следующие закономерности: размеры шейки матки колебались от 10,3 до 149,4 см³, в среднем 61,9±4,4 см³. Первичный объем опухоли при IIb стадии составил 49,6±5,9 см³, при IIIa—b 67,5±5,7 см³.

Динамика изменения объема шейки матки на фоне НХТ при II и III (FIGO) стадиях представлена на рис. 1, 2.

Наибольшее снижение объема шейки матки имело место после I курса как при II стадии (с 49,6 до 34,8 см³), так и при III стадии (с 67,5 до 39,3 см³), причем при III стадии изменения объема шейки матки более ощутимы (на 28,2 см³), чем при II стадии (на 14,8 см³). Наибольшее снижение объема шейки матки в процентном отношении происходило после I курса — на 30,2% при II стадии и на 38,9% при III стадии (табл. 1). В целом после двух курсов НХТ удается уменьшить объем первичной опухоли на 41,7% (II стадия) и 52,5% (III стадия), что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии.

Таблица 1. Динамика объема шейки матки (в %) на фоне НХТ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	После I курса	После II курса	После двух курсов
IIb (FIGO)	30,2±4,9	19,5±5,2	41,7±7,1
IIIa—b (FIGO)	38,9±3,8	19,2±3,8	52,5±3,7

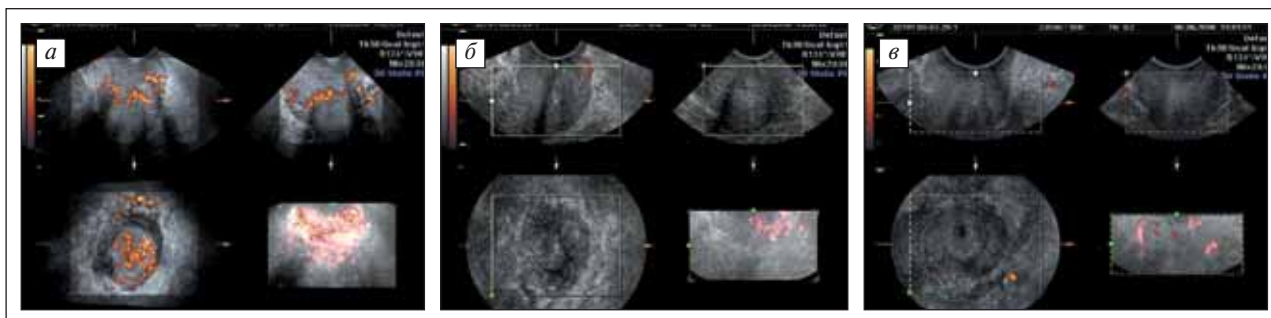


Рис. 3. РШМ IIb (T2bN0M0): а — до лечения; б — после I курса НХТ; в — после двух курсов НХТ. Эхограммы (режим ЭДК)

Для изучения характера и степени васкуляризации использовались режимы ЦДК, ЭДК. Маточные сосуды и их ветви визуализировались в 100% наблюдений, при этом располагались в типичных анатомических зонах. Внутриопухолевый кровоток визуализировался во всех наблюдениях и характеризовался наличием большого количества цветных локусов с различной интенсивностью окраски, хаотично расположенных как в центре, так и по периферии опухоли. При этом определялся гиперваскулярный тип кровотока. При анализе трехмерных ангиограмм до начала проведения НХТ у всех пациенток был выявлен дезорганизованный тип кровотока, имеющий следующие характерные особенности: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость хода, разнокалиберность просвета и сливание сосудов в «опухолевые озера». У 34 пациенток оценен характер кровотока по данным ЭДК (рис. 3).

При опухолевом очаге T2 ($n=20$) после I курса НХТ у 14 пациенток отмечены уменьшение количества цветных локусов, изменения характера кровотока. После II курса у 10 из них отмечено дальнейшее нарастание изменений, расцененных как положительные. При опухолевом очаге T3 ($n=14$) констатированы аналогичные изменения.

Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока проводилось с помощью спектральной доплерографии (табл. 2).

Таблица 2. Гемодинамические показатели у больных с местно-распространенным РШМ на фоне НХТ

Локализация сосудов	До начала лечения	После I курса НХТ	После двух курсов НХТ
Восходящая маточная артерия			
MCC, см/с	50,0±2,2	48,6±3,1	43,9±2,5
IR	0,82±0,01	0,83±0,02	0,87±0,03
Нисходящая маточная артерия			
MCC, см/с	47,5±2,5	43,3±2,2	40,4±1,6
IR	0,79±0,01	0,76±0,01	0,80±0,02
Шейка матки			
MCC, см/с	16,7±1,0	12,1±0,7	15,5±0,8
IR	0,56±0,02	0,63±0,03	0,64±0,02

Примечание. MCC — максимальная систолическая скорость, IR — индекс резистентности.

Отмечено снижение MCC в восходящей и нисходящей маточных артериях после двух курсов НХТ ($p<0,05$). В сосудах шейки матки снижение MCC отмечено лишь после I курса НХТ ($p<0,05$). Достоверным является увеличение IR в восходящей маточной артерии и в шейке матки после двух курсов НХТ ($p<0,05$). Изменения IR, отмеченные в нисходящей маточной артерии, недостоверны ($p<0,06$). Таким образом, оценка гемодинамических показателей кровотока в ходе сонографии является достоверным и эффективным критерием оценки эффективности НХТ РШМ.

MPT. В нашем исследовании 34 пациенткам проведена MPT органов малого таза. При первичном стадировании, по данным MPT, переход на тело матки установлен у 18 из 20 пациенток с маточной формой рака. У остальных двух больных по данным гистологического исследования распространение на тело матки было поверхностным, что в некоторой степени объясняет причину ложноотрицательной диагностики.

У всех пациентов шейка матки имела неправильную форму, с нечеткими неровными контурами, с неоднородно повышенным сигналом за счет опухолевой инфильтрации шейки матки, с нарушением кольца цервикальной стромы. На фоне проводимой НХТ в 54,5% наблюдений отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения объема шейки матки, соответствующая клинической картине и данным УЗИ (рис. 4).

В 18,2% наблюдений установлена незначительная положительная динамика. В остальных наблюдениях (27,3%), по данным MPT, отсутствовали какие-либо признаки эффективности НХТ. Эти данные достаточно четко коррелируют с результатами оценки гистологического патоморфоза. Иными словами, MPT является достаточно информативным методом оценки эффективности НХТ местнораспространенного РШМ.

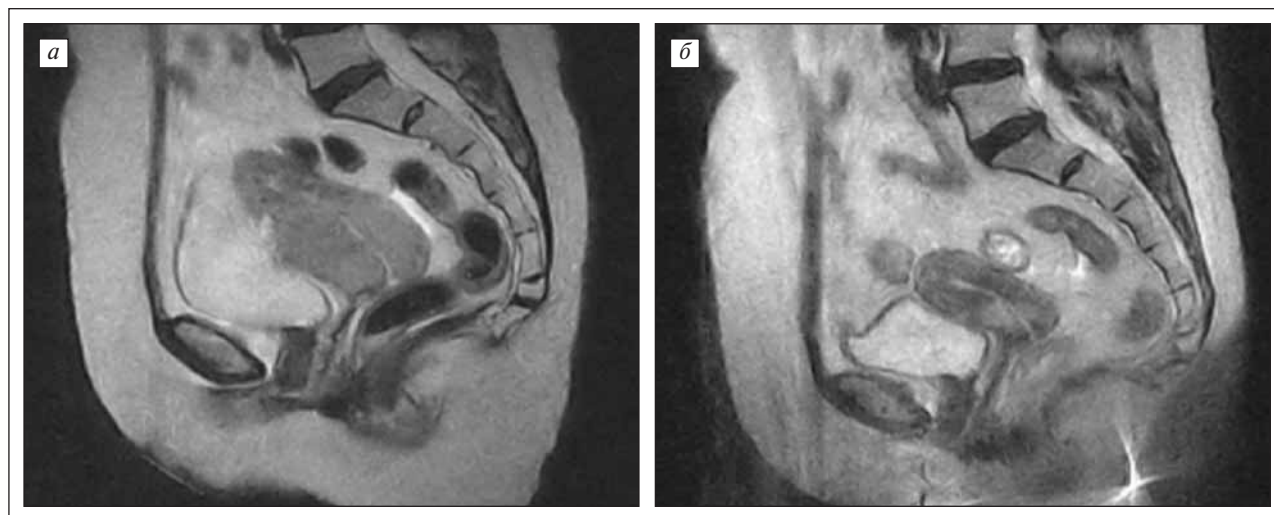


Рис. 4. РШМ с распространением на нижнюю треть тела матки:
а — до лечения, б — после двух курсов НХТ. МРТ, сагиттальный срез в T2 ВИ

Несколько иная ситуация сложилась при первичной диагностике с помощью МРТ регионарных лимфоузлов. В 11,1% наблюдений не удалось установить метастатический характер поражения. В тех ситуациях, когда четко констатировано метастатическое поражение, в последующем после курсов НХТ удается достаточно убедительно продемонстрировать эффективность проводимой терапии.

Как свидетельствуют наши исследования, первичная диагностика изменений параметральной клетчатки и оценка их динамики в ходе НХТ — задача более трудная, и в рамках данной работы мы не можем однозначно определить нашу позицию. В этом направлении требуются дальнейшие целенаправленные исследования.

Молекулярно-биологические исследования (SCC, онкобелок Е7). Уровень онкомаркера SCC оценивали у всех пациентов. Первичный уровень онкомаркера SCC у больных с плоскоклеточным вариантом РШМ при II стадии был повышен в 62,5% наблюдений, при III стадии — в 93,7%, причем при нали-

чии метастазов в регионарных лимфоузлах уровень онкомаркера был достоверно выше, чем в наблюдениях без метастазов. Динамика изменения уровня онкомаркера SCC на фоне НХТ в зависимости от стадии заболевания и наличия метастазов в регионарных лимфоузлах представлена на рис. 5.

Как видим, на фоне химиотерапии отмечено снижение уровня онкомаркера SCC, причем наибольшее снижение происходит после 1-го курса: с 6,3 до 3,0 нг/мл при II стадии и с 14,6 до 5,0 нг/мл при III. Разницы в темпах снижения онкомаркера на фоне проводимой химиотерапии в группе с метастазами и без метастазов не отмечено.

При аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном РШМ во всех случаях уровень онкомаркера SCC был в пределах нормы или незначительно превышал ее.

Онкобелок Е7 к вирусу папилломы человека серотипа 16 в динамике на фоне химиотерапии был выделен у 20 пациенток с местно-распространенным РШМ. В связи с разнородностью полученных

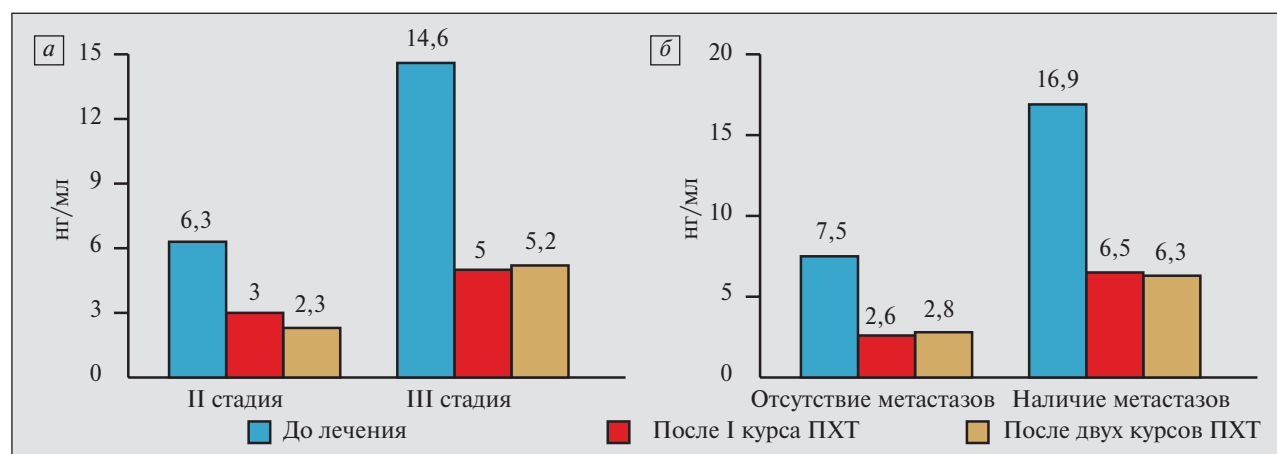


Рис. 5. Изменение уровня онкомаркера SCC (нг/мл) на фоне НХТ в зависимости от стадии РШМ (а) и от наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфоузлы (б)

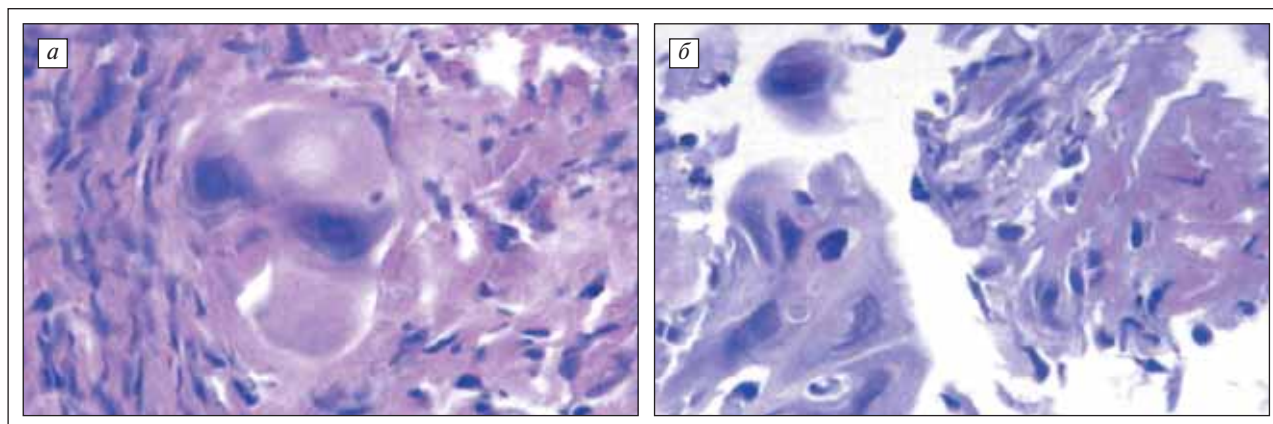


Рис. 6. Плоскоклеточный РШМ, IV степень ЛП: а — мумифицированные клетки, б — некротические массы с резко измененными клетками. Окраска гематоксилином и эозином

данных и небольшого количества наблюдений изменения уровня онкобелка E7 не позволяют в настоящее время прогнозировать эффективность НХТ.

Патоморфологическая и иммуногистохимическая оценка. ЛП оценен у 52 (89,7%) из 58 пациенток, которым на II этапе комплексной терапии проведено хирургическое лечение. ЛП в опухоли разной степени выраженности отмечен в 76,9% наблюдений (рис. 6). Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены у 26 (50%) оперированных женщин. ЛП в лимфоузлах разной степени определялся в 84,6% наблюдений (рис. 7).

ЛП III—IV степени отмечен в 30,8% наблюдений, ЛП I—II степени — в 46,1%, в 23,1% случаев признаки ЛП отсутствовали.

В наших исследованиях отмечена прямая зависимость ЛП в лимфоузлах и ЛП в опухоли ($R > 0,6$; $p < 0,05$).

При аденокарциноме ЛП II—III степени в опухоли отмечен у 2 (33,3%) из 6 женщин и полностью отсутствует в метастатических лимфоузлах. При железисто-плоскоклеточном варианте рака у двух больных отмечен ЛП II—III степени в опухоли и в метастатических лимфоузлах, при этом в плоскоклеточном компоненте — III степени, в железистом — II.

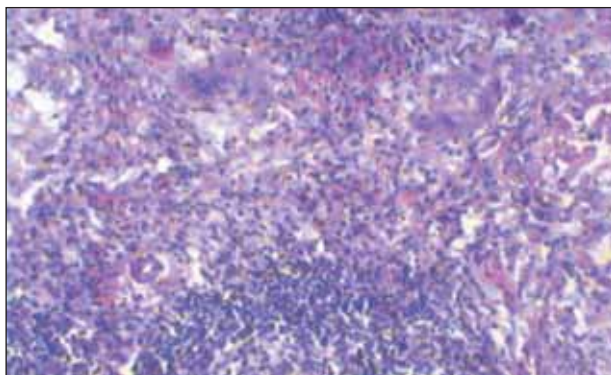


Рис. 7. Метастаз плоскоклеточного РШМ в лимфоузел, III степень ЛП. Окраска гематоксилином и эозином

Таким образом, применение НХТ у больных с местно-распространенным РШМ позволяет добиться ЛП в опухоли III—IV степени в 30,8% наблюдений, в лимфоузлах — в 46,2%, что свидетельствует о положительном влиянии химиотерапии на регионарные метастазы.

В группе пациентов с отсутствием ЛП опухоли с низкой степенью дифференцировки диагностируются в 50% наблюдений, тогда как в подгруппах с выраженным ЛП — только в 12,5—25,0%.

Сравнительный ретроспективный анализ степени ЛП и динамики уменьшения объема шейки матки при НХТ свидетельствует, что наибольшая разница проявляется в тех наблюдениях, где имеет место выраженная (III—IV) степень ЛП.

В группе пациенток с выраженным ЛП (III—IV степень) снижение объема шейки матки после I курса НХТ составило 46,2%, после двух курсов — 56,3%.

В группе больных с отсутствием ЛП снижение объема шейки матки после I курса НХТ составило 31,4%, после двух курсов — 33,2% ($p < 0,05$). Эти данные позволяют обозначить «демаркационную линию» — 30—33%, ниже которой мы имеем вариант неэффективной лекарственной терапии.

В наших исследованиях мы попытались рассмотреть некоторые молекулярные факторы, способные характеризовать эффективность проводимой лекарственной терапии местно-распространенного РШМ.

Так, наличие экспрессии p53 сочеталось с более низким ЛП и, наоборот, ее отсутствие сопровождалось выраженным ЛП (рис. 8).

Экспрессия p16 отмечалась во всех случаях, хотя характер окрашивания и его интенсивность до лечения значительно варьировали. После лечения при высокой степени патоморфоза интенсивность окрашивания резко снижалась, отсутствовала в клетках с наиболее выраженными дистрофическими изменениями (рис. 9). Однако даже в случаях, предварительно оцененных как III степень патоморфоза, были обнаружены мелкие комплексы опухолевых кле-

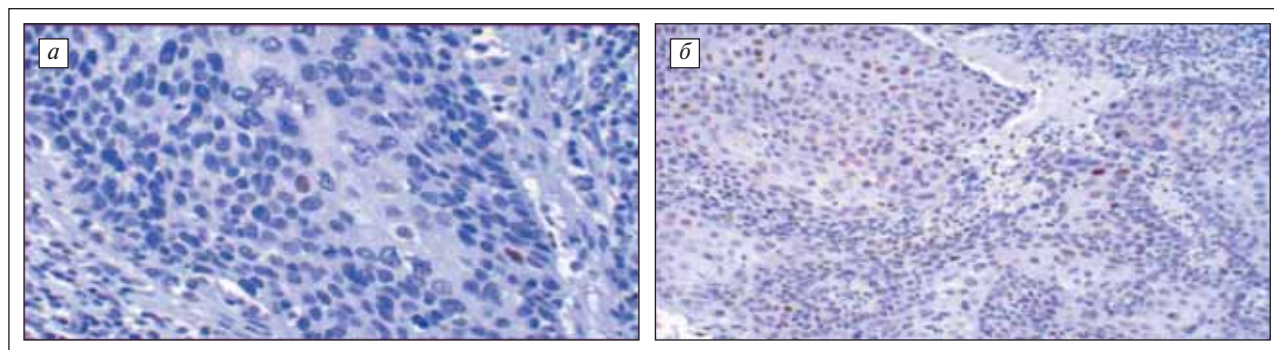


Рис. 8. Экспрессия p53 в опухолевых клетках: а — до лечения, б — после лечения.
Иммуногистохимическая реакция с антителами к p53, хромоген ДАБ

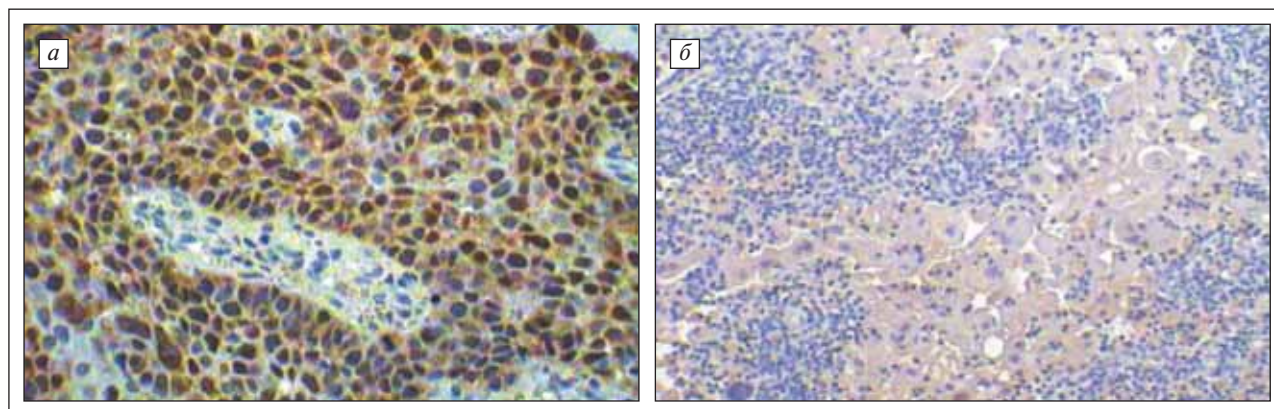


Рис. 9. Экспрессия p16 в опухолевых клетках: а — до лечения, б — после лечения.
Иммуногистохимическая реакция с антителами к p16, хромоген ДАБ

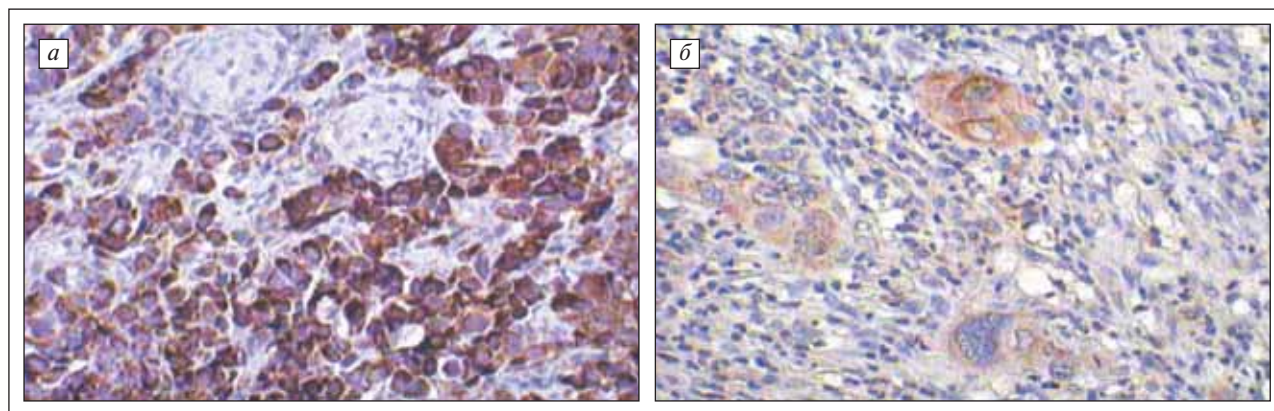


Рис. 10. Экспрессия ЦОГ-2 в опухолевых клетках: а — до лечения, б — после лечения.
Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЦОГ-2, хромоген ДАБ

ток с выраженной ядерной экспрессией p16, которые могли бы стать источником местного рецидива.

Низкий уровень экспрессии ЦОГ-2 сочетался с высокой степенью ЛП, а его высокая экспрессия соответствовала низкой степени ЛП либо наличию участков продолженного роста (рис. 10).

Высокий уровень экспрессии PTEN и интенсивное иммуногистохимическое окрашивание свидетельствуют о значительном эффекте от проводимой терапии, причем интенсивность экспрессии после проведенного лечения может возрастать (рис. 11).

Таким образом, обозначенные молекулярно-биологические параметры опухолевых клеток влияют на качество ответа на проводимую НХТ и, соответственно, на прогноз.

Особое внимание при осуществлении данной программы лечения мы обращали на токсичность химиотерапии и возможности ее адекватной коррекции. Токсические реакции используемого режима химиотерапии по всем показателям соответствовали I—II степени по шкале ВОЗ и не влияли на сроки проведения хирургического этапа лечения.

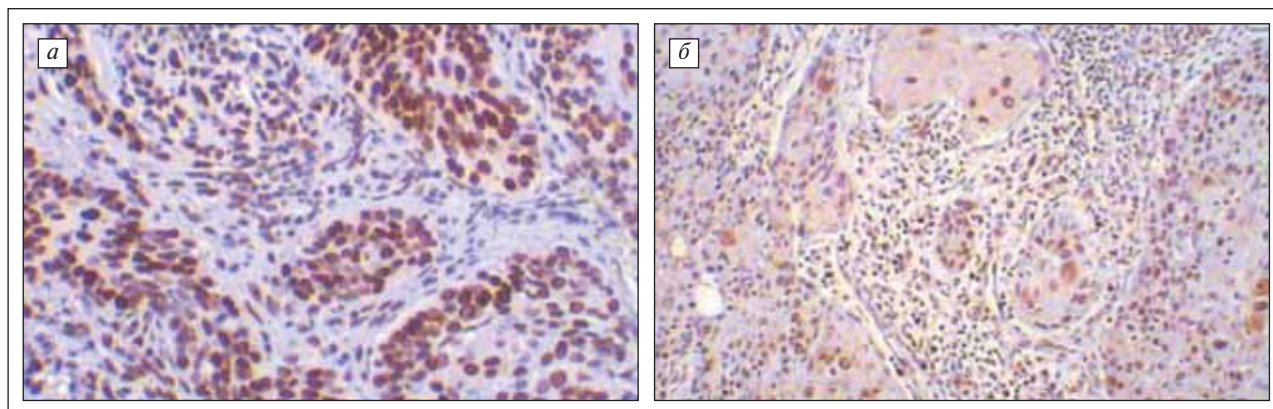


Рис. 11. Экспрессия PTEN в опухолевых клетках: а — до лечения, б — после лечения. Иммуногистохимическая реакция с антителами к PTEN, хромоген ДАБ

Качество общего состояния по ECOG после НХТ у всех пациенток составило от 0 до 1.

На II этапе комплексного лечения 52 (89,7%) пациенткам выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция Вертгейма — Мейгса, III тип), радикальность при этом составила 73,1% (табл. 3).

В связи с отсутствием условий для хирургического лечения шести пациенткам с IIIb стадией заболевания (T3aN0M0, T3bN0—1M0) на II этапе комплексного лечения проведен курс сочетанной ЛТ.

Особенности операции и течение послеоперационного периода у основной группы с местнораспространенным РШМ мы сравнили с группой из 72 пациенток, которым хирургическое вмеша-

тельство проведено на I этапе комбинированного лечения (табл. 4). Распределение по стадиям в контрольной группе было следующим: РШМ Ia стадия (T1aN0M0) — 4 пациентки, Ib (T1bN0M0) — 40, IIa (T2aN0M0) — 12, IIb (T1bN1M0) — 4, IIIb (T2aN1M0) — 4. Рак культы шейки матки: Ib (T1bN0M0) — 6, IIIb (T1bN1M0) — 2. Плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак диагностирован у 68 (94,4%) больных, аденокарцинома — у 4 (5,6%).

Существенных различий в количестве послеоперационных осложнений в основной группе по сравнению с контрольной не получено. Оценка общего состояния по ECOG после хирургического вмешательства в обеих группах составила от 0 до 1. В среднем на $27,0 \pm 3,4$ сутки в основной и $21,8 \pm 0,8$ сутки в контрольной группе начата сочетанная ЛТ.

Подводя итоги проведенному исследованию, мы считаем эффективной НХТ при наличии следующих показателей.

1. Уменьшение объема шейки матки после I курса НХТ не менее чем на 46%, после двух — не менее чем на 50%.

2. Уменьшение или полное исчезновение параметральной инфильтрации.

3. Уровень онкомаркера SCC при высокодифференцированных опухолях после окончания химиотерапии не должен превышать нормальный более чем в 2 раза (при низкодифференцированных опухолях его изменение не имеет прогностической ценности).

Критериями отбора кандидатов для хирургического лечения после проведения НХТ являются:

Таблица 3. Операбельность и радикальность при II—III стадиях РШМ после НХТ

Стадия	Операбельность абс.	Операбельность %	Радикальность абс.	Радикальность %
II (n=18)	18	100	16	88,9
III (n=40)	34	85	22	64,7
Всего (n=58)	52	89,7	38	73,1

Таблица 4. Характеристика операционного и послеоперационного периодов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, годы	$48,3 \pm 1,4$	$48,1 \pm 1,2$
Продолжительность хирургического вмешательства, мин	$154,2 \pm 6,2^*$	$123,2 \pm 2,9$
Объем кровопотери, мл	$738,5 \pm 47,4^*$	$522,6 \pm 44,2$
Выписка из стационара, сутки	$16,3 \pm 1,2^*$	$13,2 \pm 0,5$
Начало сочетанной ЛТ, сутки	$27,0 \pm 3,4^{**}$	$21,8 \pm 0,8$
Удаление мочевого катетера, сутки	$10,7 \pm 2,2^*$	$6,1 \pm 0,2$

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p = 0,08$ по сравнению с контролем.

- наличие согласия пациентки с разъяснением возможных осложнений и рисков;
- изначальный высокий уровень качества жизни по шкале ECOG (0P1);
- низкая (не выше II степень токсичности полихимиотерапии);
- достаточная эффективность I этапа лечения (установленная при комплексном обследовании с использованием современных методов: современный комплекс сонографии, МРТ, уровень маркера SCC).

Выводы

1. Снижение объема шейки матки после I курса не менее чем на 46% и после двух курсов более чем на 50% говорит о чувствительности опухоли к химиотерапии. Снижение объема шейки матки менее 30% свидетельствует о малой эффективности НХТ ($p < 0,05$).
2. После двух курсов НХТ при спектральной доплерометрии отмечаются снижение МСС в маточных артериях и повышение IR в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки ($p < 0,05$).
3. МРТ позволяет с высокой точностью диагностировать распространенность опухолевого процесса при местно-распространенном РШМ (поражение параметральной клетчатки, маточный

вариант, поражение регионарных лимфоузлов), а также оценить динамику и эффективность НХТ.

4. При эффективной НХТ отмечено снижение онкомаркера SCC. В группе больных, не чувствительных к химиотерапии, отсутствует зависимость между изменениями онкомаркера SCC и объемом шейки матки. Использование онкомаркера SCC в процессе НХТ позволяет прогнозировать эффективность лекарственной терапии.

5. Изменение значений уровня онкобелка E7 не позволяет в настоящее время прогнозировать эффективность НХТ.

6. ЛП III—IV степени после НХТ у больных местно-распространенным РШМ отмечен в 30,8% наблюдений в первичной опухоли и в 46,2% — в метастатически пораженных лимфоузлах.

7. Выраженность токсических реакций при проведении НХТ не превысила I—II степени и не влияла на сроки проведения II этапа лечения.

8. Включение НХТ в комплексное лечение больных местно-распространенным РШМ (IIb—IIIb стадии) позволяет добиться резектабельности в 89,7% наблюдений при радикальности хирургического вмешательства в 73,1%. При этом хирургическое лечение не приводит к клинически значимому увеличению частоты послеоперационных осложнений и длительности послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M. Death from cervical cancer. *Lancet* 1999;(8484):797.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М., МИА; 2003.
3. Коротких Н.В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
4. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России. *Рос онкол журн* 2003;(5):36—8.
5. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Моккина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России. *Рос онкол журн* 1997;(6):4—8.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2003 г. М.; 2004. с. 196.
7. Воронцова А.Э. Оценка эффективности организации онкологической помощи больным раком шейки матки на основе современных информационных технологий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб.; 2000. с. 22.
8. Тобилевич В.П. Анализ условий успеха и неудач лучевой терапии рака шейки матки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л.; 1953. с. 28.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные образования в России в 1998 г. (Заболеваемость и смертность). М.; 1999. с. 282.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2006 г. М.; 2007. с. 178.
11. 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):21—5.
12. Вишневская Е.Е. Рак шейки матки. Минск; 1997. с. 236.
13. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л.; 1993. с. 20.
14. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. *Практич онкол* 2002;3(3):211—9.
15. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Огрызкова В.Л. и др. Предварительные результаты комплексного лечения рака шейки матки с использованием неoadъювантной полихимиотерапии. *Мат. науч.-практ. конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гинекологического рака»*. Псков; 2004. с. 4—6.
16. Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncol* 2002;20:179—88.
17. Benedetti-Panici P., Zullo M.A., Muzii L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):467—70.
18. Sardi J., Sananas C., Giaroli A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: A randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:441—50.
19. Zanetta G., Lissoni A., Pellegrino A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998;9(9):977—80.
20. Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A. et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol* 2003;14(8):1278—84.
21. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки. В кн.: Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М., Медицина; 2005. с. 101—54.