



УДК 618.146:632.934.3

**А.М. МУЛЛАГАЛИЕВА, Р.Ш. ХАСАНОВ, Э.Ж. ШАКИРОВА, Е.А. МЕЛЬНИКОВ, Г.И. ХАСАНОВА,
Э.Ю. МИНДУБАЕВ, Э.М. МУСТАФИН, Г.Р. ТИПАЕВА, И.А. ГИЛЯЗУТДИНОВ**

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ
Казанская государственная медицинская академия
Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Комплексное лечение больных раком шейки матки с высоким риском прогрессирования с применением неоадьювантной химиолучевой терапии

Муллагалиева Асия Маннуровна

врач Республиканского клинического онкологического диспансера
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29. Тел.: (843) 519 26 07

Результаты лечения местнораспространенного рака шейки матки остаются неудовлетворительными. В статье изложен краткий обзор литературы по этому вопросу. Приведены результаты комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки, включающего неоадьювантную химиотерапию, предоперационную внутрисполостную лучевую терапию, хирургическое лечение в объеме ретроградной радикальной гистерэктомии и адьювантную терапию. Применяемая схема лечения позволяет значительно улучшить местно-региональный контроль и выживаемость больных данной патологией.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение, результаты.

**A.M. MULLAGALIEVA, R.S. HASANOV, E.G. SHAKIROV, E.A. MILLERS, G.I. HASANOVA,
E.Y. MINDUBAEV, E.M. MUSTAFIN, G.R. TIPEVA, I.A. GILYAZUTDINOV**

Complex treatment of patients with cancer of cervix uteri with high risk of progressing with application neoadjuvant chemo-radiate therapies

Results of treatment locally advanced of cancer cervix uteri remain unsatisfactory. This paper presents the brief review of the literature on this question. The results of complex treatment locally advanced of cancer cervix uteri, including neoadjuvant chemotherapy, preoperative intracavitary radiate therapy, surgical treatment in volume retrograde radical hysterectomy and adjuvant therapy are resulted. The applied scheme of treatment allows to improve considerably the local-regional control and survival rate sick of the given pathology.

Keywords: cancer cervix uteri, chemotherapy, radiate therapy, surgical treatment, results.

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время остается наиболее частой злокачественной опухолью женских гениталий. Ежегодно в мире впервые выявляется около 400 000 больных, из которых почти половина женщин умирает в течение первого года в связи с поздним диагностированием в III-IV стадиях. Отмечается также нарастание случаев РШМ среди женской

популяции моложе 30 лет, нередко имеющих уже «запущенные формы». На сегодняшний день лучевая терапия (ЛТ) и хирургический метод лечения местно распространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными. Основной причиной неэффективности ЛТ являются регионарные метастазы и невозможность подведения

достаточных доз при большой массе опухоли, а также наличие первично радиорезистентных опухолей. В РФ остается высокой летальность в течение первого года с момента постановки диагноза (20,3%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении.

Основную роль в лечении больных РШМ играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия (ЛТ). Хирургическое лечение является основным на ранних стадиях заболевания (Ia-Ib), в то время как лучевая терапия — самостоятельный метод или в сочетании с оперативным вмешательством — широко используется при лечении местно распространенного РШМ (Ib2-IV a стадии). Выбор метода лечения РШМ Ib2 — II a стадий в Европе и США в настоящее время различается: в некоторых клиниках выполняется операция с последующей лучевой терапией с или без химиотерапии, а в некоторых — только химиолучевое лечение; в качестве возможной альтернативы для стадии Ib2 изучается применение неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией.

Выбор метода лечения больных РШМ II b стадии составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами-гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [15]. По данным отчета FIGO, основным методом, применявшимся при лечении РШМ II стадии в 1996-1998 гг., была лучевая терапия (ЛТ), которая использовалась у 65% больных; у 10% больных применялось хирургическое лечение с последующей лучевой терапией, у 6% — ЛТ с последующей операцией и у 5% — химиолучевое лечение (ХЛЛ). При III стадии РШМ ЛТ, как самостоятельный метод, использовалась у 75% больных, 9% больных получали ХЛЛ и 2% были прооперированы с последующей ЛТ. Онкогинекологи Петербургской школы считают, что использование комбинированного лечения РШМ II стадии является неоправданно ограниченным и составляет 3,3%.

Таким образом, лучевая терапия в настоящее время является основным (а часто и единственно возможным) методом лечения местно распространенного рака шейки матки. Пятилетняя выживаемость среди больных РШМ, получивших лучевую терапию как самостоятельный метод лечения, по данным разных авторов, составляет при II b стадии от 42 до 64,2%, при III стадии — от 23 до 44,4%.

Наиболее частой причиной смерти больных распространенным РШМ является прогрессирование процесса в области малого таза, развитие почечной недостаточности за счет обструкции и сдавления мочеточников, примерно у 4,4% больных распространенным РШМ определяются метастазы в легких, селезенке, мозге.

Лечебные возможности лучевой терапии при местно распространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичного опухолевого очага неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения: при объеме поражения более 15 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ — выше 80%. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования [14, 39, 44], лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы. Кроме того, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы и не влияет на рост отдаленных метастазов. После проведения сочетанной лучевой терапии в течение пяти лет отдаленные метастазы выявляются

у 38,1% больных РШМ II стадии и у 68,8% больных РШМ III стадии.

Спорным является вопрос об эффективности лучевой терапии при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах. D. Dargent et al. (2005) сравнивали две группы больных РШМ стадий Ib2 — IV a, получивших лучевую терапию: в первой группе была произведена тазовая лимфаденэктомия до начала лучевой терапии, во второй — после ее окончания. Метастазы в лимфатические узлы были обнаружены в 39,6% случаев в первой группе и в 17,6% случаев во второй, что говорит о частичной эффективности лучевой терапии при метастазах в тазовые лимфоузлы.

Для улучшения результатов лучевого лечения рака шейки матки применяются локальная и системная радиомодификация различными препаратами (метронидазол, курантил, аллопуринол).

В некоторых странах Европы и Азии, особенно в Японии, для лечения больных РШМ стадии II b, в основном, применяется радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методу H. Okabayashi. Преимуществами хирургического метода перед лучевым являются возможность сохранения функции яичников и эластичности влагалища у молодых пациенток; при планировании адьювантной лучевой терапии может быть выполнена транспозиция яичников из зоны облучения. Во время операции диагностируется распространение за пределы матки (метастазы в лимфоузлы, инвазия в параметрий или распространение по брюшине); удаление больших метастатически измененных лимфоузлов может улучшить выживаемость после применения адьювантной терапии. Кроме того, появляется возможность удаления первичных радиорезистентных опухолей. Качество жизни больных раком шейки матки выше после комбинированного лечения, чем после лучевой терапии.

Таким образом, результаты лечения местнораспространенного рака шейки матки улучшаются при применении химиолучевой терапии, однако остаются недостаточно удовлетворительными. Неудовлетворенность результатами лучевого и химиолучевого лечения вызвали попытки дополнения этих методов хирургическим лечением, что заметно по литературе последних лет, посвященной лечению местно распространенного РШМ.

Наряду с химиолучевым лечением в настоящее время изучается применение при местнораспространенном раке шейки матки неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией или радикальной операцией, проводится работа по сравнению эффективности этих подходов. Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также было отмечено, что цитостатики уменьшают количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ клеток, находящихся в гипоксии. Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим, уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками.

J.E. Sardi, C. Sananes, A. Giaroli и др. (1998) в рандомизированном контролируемом исследовании изучали возможности неоадьювантной химиотерапии перед лучевой терапией при местно распространенном РШМ. 72 больным РШМ II b стадии на первом этапе лечения проведено 3 курса химиотерапии (ХТ) по схеме PVB. На втором этапе проводилась сочетанная лучевая терапия. Контрольную группу составили 73 пациентки РШМ II b стадии, которым проводилась сочетанная ЛТ в тех же дозах. Пятилетняя выживаемость в основной группе больных составила 54%, в контрольной — 48%. При проведении радикальной гистерэктомии при РШМ II b стадии авторами были получены следующие результаты: пятилетняя выживаемость среди 75 больных, которым была выполнена операция Вертгейма как первый этап лечения (с последующей сочетанной лучевой терапией), составила 41%, резектабельность опухоли — 56%; среди 76 больных, которым операция выполнялась после 3 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (также с последующей сочетанной лучевой терапией), 5-летняя выживаемость составила 65%, резектабельность опухоли — 80%.

Таким образом, комплексный подход к лечению группы больных с высоким риском прогрессирования позволяет рассчитывать на значительное улучшение показателей выживаемости.

В группу высокого риска прогрессирования входят больные РШМ:

- ▶ с площадью опухоли равной или более 4 см²;
- ▶ с метастазами в регионарные лимфатические узлы;
- ▶ с метастазами в отдаленные лимфатические узлы;
- ▶ с метастазами в яичник;
- ▶ с наличием опухолевых клеток в смывах из брюшной полости;
- ▶ с инвазией опухоли более 1/3 толщины миометрия шейки матки;
- ▶ с наличием раковых эмболов в сосудах;
- ▶ с гистологически неблагоприятными формами (аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный, мелкоклеточный, недифференцированный рак).

В 8 онкологическом отделении Республиканского онкологического диспансера нами накоплен опыт комплексного лечения 60 больных РШМ с высоким риском прогрессирования. Распределение больных по возрасту выглядело следующим образом: женщины до 41 года составили 29%, от 41 до 60 лет — 63% и старше 60 лет — 8% больных.

Стадия заболевания устанавливалась клинически согласно критериям Международной ассоциации акушеров и гинекологов (FIGO) и по TNM. Распределение по клиническим стадиям было следующим: IB2 стадия — у 3 больных, II a стадия — у 21 больной, II b стадия — у 32 больных, III b стадия — у 3 больных и IV b стадия — у 1 больной.

Основным видом гистологической структуры опухоли был плоскоклеточный рак шейки матки (85% больных), второй по частоте была аденокарцинома (8,4%), на 3-м месте был железисто-плоскоклеточный и светлоклеточный рак (по 3,3%).

По полученным нами результатам патогистологического исследования, метастазы выявлялись со следующей частотой: метастазы в тазовые лимфатические узлы были выявлены у 32% прооперированных больных, при этом односто-

ронные — у 18,3%, двусторонние — у 13,7%; метастазы в парааортальные лимфоузлы — у 3% больных, в яичник — в 1,6% случаев и метастатические клетки в смывах из брюшной полости — в 5% случаев.

Больным проводился один курс неоадьювантной монохимиотерапии цисплатином в дозе 60 мг/м².

Цисплатин обладает высокой эффективностью в монорежиме, подавляет восстановление сублетальных повреждений, потенцирует действие лучевой терапии. Предоперационная внутрисполостная лучевая терапия проводилась крупными фракциями по 10 Гр раз в неделю, суммарная доза 20 Гр с 10-го дня после химиотерапии. Хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки ретроградным подходом производилось через 24-72 часа после ВПЛТ. Всем больным была проведена послеоперационная лучевая терапия.

Адьювантная химиотерапия проводилась:

- ▶ больным с выявленными метастазами в лимфатических узлах;
- ▶ при наличии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости;
- ▶ с метастазами в яичник;
- ▶ больным без метастазов в лимфоузлах, но с наличием факторов риска первичной опухоли

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что одногодичная выживаемость составила 100%. При II стадии двухгодичная общая выживаемость составила 98,1%. Безрецидивная двухгодичная выживаемость — 96,2% (76,7%, по данным литературы, после 3-х курсов НАХТ + хирургическое лечение и ЛТ; 47,3% только при ЛТ).

Выраженный лечебный патоморфоз наблюдался у 21% больных и клинически проявлялся в регрессии экзофитной части опухоли.

Умерли две больные, все остальные больные в настоящее время живы; одна больная прооперирована по поводу центрального рецидива, у других больных признаков местного рецидива нет.

При анализе статистических показателей по раку шейки матки в г. Казани за последние три года (табл.1) мы можем отметить тенденцию к снижению одногодичной летальности при стабильно высоких показателях заболеваемости и запущенности, что связано с изменением подходов к лечению этих больных.

Таблица 1. Тенденции показателей частоты РШМ в г. Казани за 2006-2008гг.

	2006	2007	2008
Всего случаев	99	110	90
Запущенных форм	24	29	27
% запущенности	24,2%	26,4%	30,0%
Одногодичная летальность	26,1%	12,2%	7,3%
НХЛТ	18	21	28
Хирургическое лечение	62	79	67

Преимущества применяемого нами комплексного подхода:

Сокращение предоперационного периода до радикальной операции (3 недели по нашим данным, от 6 до 9 недель — по литературным). Радикальная операция дает возможность адекватного стадирования, что в свою очередь позволяет адекватно планировать адъювантную терапию (как ЛТ, так и ХТ), улучшает качество жизни больных;

- ▶ снижение риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток;
- ▶ возможность транспозиции яичников у молодых женщин;
- ▶ снижение процента рецидива в центральной части малого таза;
- ▶ отсутствие лучевых реакций III – IV степени;
- ▶ улучшение показателей безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, снижение смертности.

Таким образом, проведение неoadъювантной химиолучевой терапии в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки позволяет добиться абластичности хирургического вмешательства, значительно улучшает местно-региональный контроль над опухолевым процессом и отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Бохман Я.В., Вишневецкий А.С., Максимов С.Я. и др. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы. *Вопр. онкол.* 1997; т.43: 39-46.
- Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Столярова И.В. и др. Результаты локального применения радиомодификаторов при лучевой терапии больных раком шейки и тела матки. *Мед. радиол.* 1990; т.35: 9: 50.
- Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли. *Мед. радиология* 1981; 3: 33-35.
- Гарин А.М. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местнораспространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными. *Совр. онкология* 2000; т.2: 4: 110-118.
- Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. и др. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки. *Частные вопросы практической онкологии* 1995; т.51: 3: 50-53.
- Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. *Практ. онкология* 2002; 3(3): 211-219.
- Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. С-Пб, 1993.
- Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки. *Практ. онкол.* 2002; 3: 194-199.
- Марьина Л.А., Кравец О.А., Богатырев В.Н. Лучевая терапия рака шейки матки. *Материалы VIII Российского онкологического конгресса.* М., 2004. с. 158-159.
- Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И. и др. Современные подходы к лечению рака шейки матки. *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии* 2005; 1: 16-20.
- Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Скрындича Г.М. Локальная и системная модификация лучевой терапии больных раком шейки матки. *Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации: Материалы Всероссийской научно-практ. конференции с международным участием.* Казань, 2007. с. 129-132.
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). *Практическая онкология: избранные лекции.* С.-П., 2004. с.700-708.
- Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. *Материалы VII Российского онкологического конгресса.* М., 2003. с.111-115.
- Ульрих Е.А., Тамбиева З.А., Урманчеева А.Ф., Моисеенко В.М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения. *Вопросы онкологии* 2007; т.53: 5: 717-721.
- Чакалова Г.Б., Карагазов А.И. Метастазы в костях у больных раком шейки матки. *Онкология* 1993; 1: 21-23.
- Чакалова Г.Б., Михайлов М.А. Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки. *Онкология* 1993; т.30: 1: 90.
- Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J.Gynecol.Obstet* 2003; V. 83: 1: 41-78.
- Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2-IVA: a retrospective analysis of two comparative series. *J.Gynecol. Cancer.*2005; V. 15(3): 468-474.
- Fletcher G.H. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *Br.J.Radiol.* 1973; V. 46: 1-12.
- Havrilesky L.J., Leath C.A., Huh W. et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; V. 93(2): 429-434.
- Lanciano R.M., Martz K., Coia L.R., Hanks G.E. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; V. 20(1): 95-100.
- Maneo A., Colombo A., Landoni F. et al. Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy. *Minerva Ginecol.* 2005; V. 57(2): 141-152.
- Ohno T., Nakano T., Kato S. et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for cervical cancer: Multi-institutional prospective study of forum for nuclear cooperation in Asia among eight Asian countries. *J. radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; V. 3: 1522-1529.
- Sardi J.E., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: a randomized controlled trial. *J. Gynecol. Cancer.* 1998; V.8: 441-450.
- Sugiyama T., Srisomboon J., Kasamatsu T. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol.Oncol.* 1998; V. 69(2): 130-136.
- Tan L.T., Tan L.T., Jones B., Gee A., Kingston R.E. An audit of the treatment of carcinoma of the uterine cervix using external beam radiotherapy and a single line source brachytherapy technique. *Br.J.Radiol.* 1997; V. 70(840): 1259-1269.
27. Yeung A.R., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Long-term outcome after radiotherapy for FIGO stage IIIB and IVA carcinoma of the cervix. *J.radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007; V. 67(5): 1445-50.