

Таблица 3. Виды ЛТ РШМ в разных возрастных группах больных

Метод лечения	Возраст, годы				Всего	
	абс.	≤45	%	абс.	≥60	%
ДГТ	5	4,8	13	7,2	18	6,3
ВнПТ	3	2,9	2	1,1	5	1,8
СЛТ	96	92,3	166	91,7	262	91,9
Итого ...	104	100	181	100	285	100

Результаты

На основании представленных данных больные РШМ пожилого и старческого возраста главным образом подвергались ЛТ ($n=181$, 69,9%), а наибольшее число пациенток молодого возраста — лучевому (41,5%) и комбинированному (38,6%) лечению. Основной причиной отказа от хирургического лечения РШМ у больных пожилого и старческого возраста явилось наличие у них тяжелых сопутствующих заболеваний.

та — лучевому (41,5%) и комбинированному (38,6%) лечению. Основной причиной отказа от хирургического лечения РШМ у больных пожилого и старческого возраста явилось наличие у них тяжелых сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель В.М., Двойрин В.В., Баршина Н.В. и др. Злокачественные новообразования в СССР. 1989—2005 гг. М., 1990.
2. Аксель В.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1995 г. М., 1996.
3. Аксель В.М., Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). М., 1992.
4. Трапезников Н.Н., Двойрин В.В., Абдурахманов Ж.Н. и др. Злокачественные новообразования в странах СНГ. Вестн Онкологического научно-го центра АМН России 1997;(3):3—18.
5. Бохман Я.В., Максимов С.Я., Рыбин Е.Л., Чепик О.Ф. Рак шейки матки. В кн.: Клиническая онкология для семейного врача. СПб.: Гиппократ, 1995.
6. Бохман Я.И. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
7. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н. Трапезникова. М.: КАППА, 1996. с. 386—9.
8. Васильева Ю.Я. Оптимизация методов лечения рака шейки матки у больных молодого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов, 1998.
9. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Чернявская Г.Я. Особенности течения рака шейки матки у больных молодого возраста. В кн.: Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста. 1991. с. 95—102.
10. Спицын А.Ф. Эффективность различных режимов фракционирования дистанционной и внутриматочной гамма-терапии рака шейки матки. Мед радиол 1988;(8):15—9.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, А.П. Меньшенина, Л.Ю. Голотина, Н.Д. Ушакова
ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

EXPERIENCE WITH INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY USING ASCITIC FLUID
AS A SOLVENT OF CHEMICALS IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER
Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, A.P. Menshenina, L.Yu. Golotina, N.D. Ushakova
Rostov Cancer Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies

Thirty two with the ascitic form of Stages IIIC—IV ovarian cancer underwent 1 to 3 courses of intraperitoneal multidrug therapy using a protein ascitic fluid concentrate (PAFC) as a solvent of drugs (cisplatin, cyclophosphan, doxorubicin) according to the CAP regimen. The induction chemotherapy allowed remission to be achieved in 78.1% of cases (against 40% with standard intraperitoneal therapy), the standard volume of surgical treatment was performed in 28 (87.5%) patients (21 (70%) receiving the control regime); with the use of PAFC, the size of minimum residual tumour (less than 1 cm) was achieved in 81.3% versus 63.3% with standard intraperitoneal chemotherapy. This treatment enables the use large-dose chemotherapy regimens that cause no severe systemic toxic reactions. The method is highly-effective, low-toxic and may be recommended for the treatment of patients with the ascitic form of Stages III—IV ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, ascites, intraperitoneal chemotherapy

На долю ранних стадий рака яичников (РЯ) приходится не более 30% выявленных больных, в то время как распространенные формы диагностируют в 70% наблюдений [1–4]. Результаты лечения диссеминированных форм заболевания остаются неудовлетворительными, а 5-летняя выживаемость составляет <10% даже при использовании цисплатинсодержащих режимов химиотерапии (ХТ) [5, 6].

В связи с этим заслуживают внимания комплексные методы лечения РЯ с включением ХТ, позволяющей подвести большие концентрации цитостатика непосредственно к опухоли с целью нивелирования выраженной токсичности химиопрепаратов.

В последние десятилетия в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте была на экспериментальном и клиническом материале изучена и доказана эффективность применения ХТ-методик, предусматривающих введение цитостатиков, на аутологичных жидких тканях организма после экстракорпоральной их инкубации. Фиксация большей части цитостатика на естественном носителе приводит к увеличению в несколько раз времени циркуляции химиопрепарата в организме, дополнительной его активации на поверхности клетки, усиливает биотрансформацию препарата и делает его более туморотропным [7].

С учетом биологических особенностей РЯ долгое время ограничиваться брюшной полостью, а также физических и анатомических характеристик брюшной полости и фармакологических свойств некоторых противоопухолевых препаратов внутрибрюшинная ХТ (ВБХТ) теоретически является более привлекательным методом лечения по сравнению с внутривенным введением лекарственных средств [8–11].

Вопрос о последовательности применения методов лечения, имеющихся в арсенале онкогинекологов, при данной патологии также остается спорным. Приоритет в разработке использования индукционной ХТ в лечении РЯ принадлежит клинике онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, а именно Н.И. Шуваевой (1973) и Е.Т. Антошечкиной (1974), которые в своих работах обосновали показания для предоперационной ХТ при асцитных формах РЯ и наличии плеврита [12].

Представляется перспективным проведение неоадьювантной ВБХТ на «очищенной» от опухолевых клеток и балластных веществ асцитической жидкости (АЖ).

Цель исследования — изучить эффективность и токсичность комплексного лечения больных асцитной формой РЯ путем проведения неоадьювантной ВБХТ на белковом концентрате АЖ (БКАЖ).

Материалы и методы

В исследование включены 62 пациентки с первичным распространенным РЯ асцитной формы III–IV стадии, ранее не подвергавшиеся лечению. Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Пациенткам основной группы ($n=32$) неоадьювантная ВБХТ проводилась с использованием БКАЖ (ВБХАТ). Больные контрольной группы ($n=30$) лечились по стандартной методике ВБХТ, подразумевающей введение химиопрепаратов на 800–1000 мл теплого физиологического раствора. Группы больных были сопоставимы по возрасту, распространенности процесса, гистологическому типу, градации опухоли, статусу общего состояния по шкале ECOG-ВОЗ, локальному статусу. Цитологическая верификация диагноза осуществлялась у всех больных посредством исследования АЖ, полученной с помощью пункции заднего свода, и плеврального выпота, определенного при торакцентезе.

Для получения БКАЖ под местной анестезией 10% раствором лидокаина производили лапароцентез. В брюшную полость имплантировали подключичный катетер диаметром 1,4 мм, эвакуировали экссудат. После помещения АЖ в стерильный пакет для сбора фильтрата Filtrat beuter/filtrate bag 10 l фирмы «Фрезениус» осуществлялась фильтрационная детоксикация АЖ аппаратом для проведения заместительной почечной терапии ADM фирмы «Фрезениус» с использованием гемофильтра с мембраной полиметилметакрилат (площадь — 1,6 м², коэффициент ультрафильтрации — 31 мл/ч мм рт. ст.). Скорость перфузии 200–250 мл/ч. Полученный концентрат разделяли на 3 порции объемом по 300 мл каждая и подвергали криовоздействию в присутствии гепарина. В день проведения ХТ одну из ранее заготовленных порций белкового концентрата размораживали при комнатной температуре и инкубировали с курсовой дозой химиопрепаратов (цисплатин, циклофосфан) в термостате при температуре 37°C в течение 40 мин, затем вводили внутрибрюшинно. Оставшиеся 2 порции БКАЖ использовали для проведения двух последующих курсов поли-ХТ.

Всем больным назначалась ХТ по схеме САР (цисплатин, циклофосфан, доксорубин). Цисплатин в дозе 75 мг/м² вводился внутрибрюшинно на фоне гипергидратации, форсированного диуреза, с применением антиэметиков, циклофосфан — 400 мг/м² — внутрибрюшинно, доксорубин — 40–50 мг/м² — внутривенно капельно.

Критериями для прекращения индукционного лечения и перехода к хирургическому эта-

пу служили резорбция выпота в брюшной и плевральной полостях, уменьшение размеров, появление подвижности опухоли, регрессия метастатических узлов в заднем своде, снижение или стабилизация уровня опухолевого маркера СА-125.

Результаты исследования

При сравнительной оценке общего состояния больных по шкале ECOG-ВОЗ до и после проведения ХТ (табл. 1) было установлено, что число больных, находящихся в удовлетворительном состоянии, после проведения ВБХАТ значительно увеличилось — с 12,5% до лечения до 81,3% после ХТ, тогда как в контрольной группе этот показатель с 23,3% повысился лишь до 50%. Вместе с тем число больных, находившихся в момент поступления в состоянии сред-

ней тяжести в основной группе уменьшилось практически в 4 раза, тогда как в контрольной группе зафиксировано снижение этого показателя в 2 раза.

При сравнительном анализе изменения локального статуса на фоне проведения неоадьювантной ХТ (табл. 2) обращает на себя внимание значительно большее количество оставшихся неподвижными опухолей после стандартной ХТ (20% в контрольной группе против 6,2% основной группы), наличие сохраняющихся метастатических узлов от 1 до 3 см в диаметре в заднем своде (60% после ВБХТ против 21,9% после ВБХАТ) и асцита — в 26,7% после ВБХТ по сравнению с 6,3% случаев в основной группе.

При оценке непосредственных результатов предоперационной ХТ мы пользовались

Таблица 1. Сравнительная характеристика изменения общего состояния больных основной и контрольной групп по шкалам ECOG-ВОЗ и Карновского

Период	Число больных	0 (100)		1 (90—80)		Баллы 2 (60—70)		3 (40—50)		4 (20—30)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До ВБХАТ	32	—	—	4	12,5±5,7	23	71,9±7,3	5	15,6±6,4	—	—
После ВБХАТ	32	—	—	26	81,3±6,9*	6	18,7±6,9*	0	0*	—	—
До ВБХТ	30	—	—	7	23,3±7,6	20	66,7±8,5	3	10±5,4	—	—
После ВБХТ	30	—	—	15	50±9,1*	14	46,7±9,0*	1	3,3±3,1	—	—

*Статистически достоверные различия по сравнению с данными до лечения ($p<0,05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика изменения локального статуса больных асцитной формой РЯ III—IV стадии до и после проведения индукционной ХТ

Период	Неподвижные опухоли		Метастазы в задний свод		Метастазы в большой сальник (пальпируемая опухоль в мезогастрии)		Асцит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До ВБХАТ	19	59,4±8,6	28	87,5±5,7	22	68,8±8,3	32	100,0
После ВБХАТ	2	6,2±4,1*	7	21,9±7,3*	0	0	2	6,3±4,1*
До ВБХТ	16	53,3±9,1	30	100,0	11	36,7±8,5	30	100,0
После ВБХТ	6	20,0±7,3*	18	60,0±8,9*	6	20,0±7,3	8	26,7±8,1*

*Статистически достоверные различия по сравнению с данными до лечения ($p<0,05$).

Таблица 3. Оценка непосредственных результатов неоадьювантной ВБХТ в основной и контрольной группах

Исследуемые группы	Число больных	Полная (100%)		Регрессия опухоли Частичная (75%)		Всего		Стабилизация ($\leq 50\%$)		Прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВБХАТ	32	9	28,1±7,9	16	50±8,8	25	78,1±7,3	7	21,9±7,3	0	0
ВБХТ	30	2	6,7±4,3	10	33,3±8,5	12	40±8,9	16	53,3±9,1	2	6,7±4,3
Значимость различия ВБХАТ — ВБХТ		$p=0,019$ $t=2,34$		$p=0,09$ $t=1,34$		$p=0,002$ $t=3,15$		$p=0,009$ $t=2,61$		$p<0,1$ $t=1,67$	

*Статистически достоверные различия с основной группой ($p<0,05$; $t>1,96$).

RESIST-критериями и уровнем снижения CA-125.

Из табл. 3 видно, что более высокий процент достижения ремиссии наблюдался в основной группе — 78,1% против 40% в контрольной ($p=0,002$). Так, в основной группе ВБХАТ позволила достичь полной регрессии опухоли у 9 (28,1%) женщин, в то время как в контрольной группе полная регрессия констатирована лишь у 2 (6,7%, $p=0,019$). Частичная регрессия в основной группе зафиксирована в 50% случаев, в группе контроля — в 33,3%. Стабилизация процесса отмечена у 21,9% пациенток основной группы и у 53,3% — контрольной ($p=0,009$), что можно рассматривать как положительный результат лечения; при стабилизации злокачественный процесс способен в течение длительного времени клинически себя не проявлять, тем самым не нарушая основные жизненные функции и не ухудшая качество жизни больных.

После проведения предоперационной ХТ всем больным было выполнено хирургическое лечение. Полным объемом оперативного пособия считали надвлагалищную ампутацию, или экстирпацию матки с придатками и большого сальника. Неполный объем оперативного пособия включал в себя удаление опухолей яичников с резекцией или экстирпацией большого сальника, или сочетание надвлагалищной ампутации матки с придатками с резекцией большого сальника. Полному объему хирургического лечения были подвергнуты 49 пациенток, из них 28 (87,5%) — из основной группы, 21 (70%) — из контрольной. Целесообразность применения ВБХАТ для повышения радикализма хирургических вмешательств подтверждается данными о снижении частоты операций неполного объема и пробных лапаротомий. Так, с внутрибрюшинным введением цитостатиков на БКАЖ число операций неполного объема в 2 раза меньше по сравнению со стандартной методикой ВБХТ. Однако необходимо отметить, что, по данным G.D. Aletti, M. Wu, S. Tingulstad [13–15], при III–IV стадии РЯ оптимальная циторедуктивная операция без неоадьювантной терапии выполняется с частотой 16–49%, что значительно ниже данных, полученных нами в обеих группах.

Целью операции при распространенных стадиях злокачественных новообразований является удаление матки с придатками и уменьшение размера резидуальной опухоли до оптимального объема, так как иногда даже при выполнении операции полного объема, считающейся при РЯ условно радикальной, размеры

опухолевых диссеминатов могут быть значительными. Согласно Международному консенсусу по РЯ (1998), оптимальным размером резидуальной опухоли считается 1 см и менее [16]. При анализе этого показателя в исследуемых группах установлено, что при использовании БКАЖ минимальная резидуальная опухоль (<1 см) оставалась у 26 (81,3%) больных, тогда как при стандартной ВБХТ она наблюдалась у 19 (63,3%) прооперированных женщин.

При сравнительной оценке двух способов лечения по их воздействию на организм выявлено, что проведение как ВБХАТ, так и ВБХТ приводит к развитию лейкопении, однако при стандартной методике осложнение данного характера возникало гораздо чаще. Так, в основной группе лейкопении I степени наблюдалась только у 4 (12,5%) больных и не требовала назначения гемостимулирующей терапии. У пациенток контрольной группы лейкопении I степени имела место в 15 (50%) случаях, II степени — в 4 (13,4%), III степени — в 1 (3,3%). Колониестимулирующие факторы после ВБХТ применялись у 3 (10%) больных. При сравнении частоты развития и тяжести анемий в исследуемых группах обнаружено, что данное осложнение чаще развивалось в контрольной группе, чем в основной. Так, у больных в основной группе анемия I–II степени наблюдалась у 9 (28,1%) больных, тогда как в контрольной группе — у 16 (53,3%). В обеих исследуемых группах показатели красной крови корректировались назначением гемостимулирующей терапии, ни в одном случае не требовалось переливания компонентов крови или прекращения проведения ХТ.

Выводы

Применение неоадьювантной внутрибрюшинной поли-ХТ на БКАЖ является оправданным и эффективным компонентом в комплексном лечении больных асцитной формой РЯ III–IV стадии, так как позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и качество жизни больных, перевести больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего числа операций полного объема. Благодаря этому методу можно применять дозоинтенсивные режимы ХТ, подводя цитостатики непосредственно к зоне опухолевого роста, удлинять время пребывания лекарственного вещества, фиксированного на собственном альбумине, в брюшной полости, не вызывая при этом тяжелых общетоксических реакций. Метод высокоэффективен, малотоксичен и может быть рекомендован для лечения больных асцитной формой РЯ III–IV стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Сборник статей, приуроченный к ESMO. Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М., 2001. с. 4—9.
2. Горбунова В.А., Топчиева С.В., Блюменберг А.Г. Опыт применения Митотакса в комбинации с цисплатином в качестве химиотерапии I линии у больных распространенным раком яичников. Рус мед журн 2004;12(19):1094—6.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников. Рус мед журн 2002;10(24—168):1095—102.
4. Кидралиев Р.Р., Адамян Л.В., Жордания К.И. и др. Лизофосфатидиловая кислота как биомаркер рака яичника. Опух жен репродукт сист 2007;(1—2): 80—4.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005. с. 276.
6. Чекалова М.А., Поддубная И.В., Мазырко М.А., Сеницина М.Е. Место УЗТ при планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Совр онкол 2007;9(1):66—70.
7. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д: РостГМУ, 2002. с. 5—6.
8. Голотина Л.Ю. Современные подходы к диагностике и совершенствованию методов лечения рака яичников. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
9. Степура Л.А. Внутрибрюшинная неоадьювантная химиотерапия в комплексном лечении асцитных форм рака яичников III—IV стадии. В сб. докладов Юбилейной конференции «50 лет онкологической службе Республики Адыгея». Майкоп, 1997. с. 86.
10. Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M. et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1978;62:1—11.
11. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. Semin Oncol 1998;(25):356—60.
12. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неоадьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против». Акт вопр клин онкол 2003;5(1):11—7.
13. Aletti G.D., Dowdy S.C., Pordatz K.S., Cliby W.A. Analysis of factors impacting operability in stage IV ovarian cancer: rationale use of a triage system. Gynaecol Oncol 2007;105(1):84—9.
14. Tingulstad S., Skjeldstad F.E., Halvorsen T.B. et al. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Obstet Gynaecol 2003;101(5):885—91.
15. Wu M., Shen K., Lang J. et al. Treatment and prognosis factor for stage IV epithelial ovarian cancer. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000;35(4):2000—3.
16. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999;10(1):87—92.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМОЙ МАТКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

ASSESSMENT OF RISK FOR CANCER OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH ITS HYPERPLASTIC PROCESSES AND UTERINE MYOMA IN DIFFERENT AGE GROUPS

N.V. Bochkareva, L.A. Kolomiyets, I.V. Kondakova, A.B. Muntyan, S.L. Stukanov

Research Institute of Oncology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Based on clinical data, case histories, ultrasound studies, hormonal status, steroid hormone receptor levels, and estrogen metabolic enzyme activities, which are of the greatest informative value, the authors have determined a regression function for assessing a risk for endometrial cancer (EC) in patients with endometrial hyperplastic processes and calculating an individual risk. The application of this model could make an objective assessment of EC progress in these patients and use a treatment option on an individual basis. In patients with endometrial hyperplasia, the sensitivity of the EC risk prediction model was 87.5%; its specificity was 90%; these were 80 and 85.7 in the perimenopause and 92 and 83% in the postmenopause, respectively. For patients with endometrial hyperplasia concurrent with uterine myoma, these indices were 87 and 85%, respectively.

The mathematical model makes it possible to objectively assess the risk of EC in patient with endometrial hyperplasia in different age groups, to make up increased cancer risk groups, and to plan an individual treatment option, by taking into account both the traditional indicators and the specific features of estrogen reception and metabolism.

Key words: estrogen receptors, endometrial hyperplasia, hormonal status, endometrial cancer