

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Г.Р. Кравченко, А.В. Жаров, А.В. Важенин, С.А. Нагуло, Л.Ф. Чернова,
Д.Н. Воргова**

*Областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск
454087, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: roc_chel@mail.ru*

Проведена оценка эффективности многокомпонентного лечения 85 больных местнораспространенными формами рака шейки матки с включением в схему лечения хирургического вмешательства. На первом этапе лечения больным проведена неoadъювантная полихимиотерапия и/или предоперационная лучевая терапия, на втором этапе – расширенная экстирпация матки по Вертгейму, на третьем – послеоперационная лучевая терапия. Представлены осложнения по каждому этапу лечения и отдаленные результаты многокомпонентной терапии: пятилетняя выживаемость больных РШМ со II стадией заболевания составила 86,5 %, с III стадией – 76,2 %. У больных с таким неблагоприятным прогностическим фактором, как метастазы в тазовые лимфатические узлы, пятилетняя выживаемость составила 68,4 %.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, многокомпонентное лечение.

RESULTS OF MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UTERINE CERVICAL CANCER

*G.P. Kravchenko, A.V. Zharov, A.V. Vazhenin, S.A. Nagulo, L.F. Chernova, D.N. Vorgova
Regional Clinic Cancer Center, Chelyabinsk
42, Blyukhera Street, 454087-Chelyabinsk, e-mail: roc_chel@mail.ru*

Efficacy of multicomponent treatment including surgery was assessed for 85 patients with locally advanced uterine cervical cancer. The first stage of the treatment included neoadjuvant chemotherapy and/or preoperative radiation therapy. The second stage of the treatment consisted of extended radical Wertheim's hysterectomy. The third stage of the treatment included postoperative radiation therapy. Complications occurred in each period of the treatment were described. The 5-year survival rate was 86,5 % for stage II cervical cancer patients and 76,2 % for stage III cervical cancer patients. For patients with such unfavorable prognostic factor as metastases in pelvic lymph nodes, the 5-year survival rate was 68,4 %.

Key words: locally advanced cervical cancer, multimodality treatment.

Рак шейки матки до настоящего времени остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин. Каждая третья пациентка в России выявляется в возрасте до 30 лет. Заболеваемость в 2005 г. по Челябинской области составила 18,02 на 100 тысяч населения, на III–IV стадии заболевания приходилось 46,4 % больных. Отмечается увеличение удельного веса больных в возрастной группе до 29 лет – с 2,7 % в 1996 г. до 5,8 % в 2006 г. Таким образом, в последние годы прослеживается тенденция к увеличению больных более молодого возраста, одновременно у этих пациенток отмечено увеличение числа плоскоклеточного рака менее дифференцированных вариантов и железистых форм опухоли. Высокой остается летальность в течение первого

года жизни после установления диагноза – по Российской Федерации 20,8 %, по Челябинской области она составила в 2005 г 15,55 %, что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении [5].

Целью исследования является повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком шейки матки (МРШМ) путём включения в схему многокомпонентного лечения хирургического этапа.

Материал и методы

В исследование включены 85 пациенток с МРШМ, у которых изначально опухоль была нерезектабельной и выходила за пределы шейки матки, инфильтрируя параметрии и/или влагалище. Распределение больных по стадиям

согласно классификации TNM (2002) было следующим: $T_2N_0M_0$ – 43 (50,6 %), $T_2N_1M_0$ – 9 (10,6 %), $T_3N_0M_0$ – 23 (27,0 %), $T_3N_1M_0$ – 9 (10,6 %), $T_3N_2M_0$ – 1 (1,2%) человек. Возраст больных колебался от 18 до 63 лет. Средний возраст составил 39,6 года. Всем пациенткам было проведено многокомпонентное лечение, состоящее из трех этапов: неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) и/или предоперационная лучевая терапия, хирургическое лечение в объеме операции Вертгейма и послеоперационная лучевая терапия.

В зависимости от I этапа лечения все пациентки были разделены на три группы:

- получившие предоперационную лучевую терапию – 9 больных;
- получившие НАПХТ – 49 пациенток;
- получившие предоперационную лучевую и НАПХТ – 27 женщин. Сочетанное лечение получали больные с остаточными инфильтратами в параметриях и/или сводах влагалища.

Схема неоадьювантной полихимиотерапии выбиралась с учетом гистологического варианта опухоли. В зависимости от динамики процесса назначалось от 1 до 3 циклов НАПХТ. При железистом варианте опухоли больные получали схему: циклофосфан 600 мг/м^2 – внутримышечно 1 день, доксорубин 40 мг/м^2 – 1 день внутривенно капельно, цисплатин 100 мг/м^2 – 1 день. Интервал между циклами 21 день ($n=18$). При плоскоклеточном и железисто-плоскоклеточном вариантах использовали схему: GeeNU (ломустин) 80 мг/м^2 – в 1-й день перорально, 5-фторурацил по 350 мг/м^2 – со 2-го по 6-й дни внутривенно капельно, цисплатин 100 мг/м^2 – на 7-й день ($n=58$).

После проведения НАПХТ оценивалась её эффективность. Для оценки объективного эффекта НАПХТ использовали критерии, предложенные комитетом экспертов ВОЗ. Выраженность побочных реакций у больных оценена в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC (шкала токсичности NCI-EORTC). Объективный эффект определялся также по данным УЗИ. Ультразвуковые исследования проводили на аппаратах: HITACHI 6500 с конвексным многочастотным датчиком 2,5–5,0 МГц; IMAGE POINT NX с конвексным многочастотным датчиком 2,5–5,0 МГц, с

внутриполостным многочастотным датчиком 5,0–7,5 МГц.

При сохранении инфильтрации сводов влагалища после НАПХТ проводилась внутриполостная гамма-терапия с разовой дозой 10 Гр в точке А до суммарной дозы 20 Гр с интервалом 4–5 дней с последующей операцией через 24–48 ч. При наличии остаточных инфильтратов в параметриях проводилась дистанционная гамма-терапия в традиционном режиме до 30 Гр в точке В с последующим проведением хирургического лечения через 3 нед.

После того как местнораспространённый процесс локализовался, всем больным выполнялось хирургическое лечение в объеме операции Вертгейма. Завершающим этапом многокомпонентного лечения являлась послеоперационная лучевая терапия. При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов дистанционная гамма-терапия доводилась до суммарной дозы 50 Гр в точке В, при отсутствии метастазов – до 40 Гр в точке В с разовой дозой 2 Гр. Оценивалась переносимость лечения в плане возникновения различных осложнений, их частота и тяжесть. Для оценки лучевых повреждений использовалась шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC.

Для оценки достоверности различий составлялись таблицы сопряженности с дальнейшим расчетом значения χ^2 по методу Пирсона.

Результаты и обсуждение

После проведения НАПХТ у всех больных оценен клинический эффект, полная регрессия опухоли наблюдалась у 7 (9,2 %) пациенток, частичная – у 65 (85,5 %), стабилизация – у 4 (5,3 %) больных.

Многокомпонентное лечение больных МРШМ с применением НАПХТ и/или предоперационной лучевой терапии сопровождается различного рода реакциями и осложнениями. Основными видами токсичности являлись гематологическая и гастроинтестинальная. Гастроинтестинальная токсичность проявлялась в основном тошнотой, рвотой, диареей I–II степени. Также во время проведения НАПХТ наблюдались гематологические реакции, в том числе лейкопения I степени отмечена у 2 (2,6 %) больных, II степени – у 10 (13,2 %), III степени

– у 5 (6,6 %) больных. Нейтропения III степени выявлена у 2 (2,6 %), анемия I–II степени – у 7 (9,2 %) пациенток. Статистически значимых различий по общему количеству осложнений на первом этапе многокомпонентного лечения в группах больных отмечено не было ($\chi^2=4,3$; $p=0,116$). Наибольшее количество осложнений было в группе пациенток, которые получили сочетанную НАПХТ и предоперационную лучевую терапию – 25,9 %.

Безусловно, резорбция местнораспространённого опухолевого процесса вследствие воздействия НАПХТ и/или лучевой терапии нередко сопровождается существенным изменением гистологической структуры тканей, которые проявляются очагами воспаления и фиброзированию. Вследствие этого операция Вертгейма может сопровождаться увеличением числа осложнений как во время операции, так и после её выполнения. В исследовании были отмечены следующие интраоперационные осложнения: кровотечение – у 5 (10,2 %), травма мочевого пузыря – у 2 (2,4 %), пересечение запирающего нерва – у 2 (2,4 %) пациенток, ранение мочеточника – в 1 (1,2 %) наблюдении. Статистически значимых различий по количеству интраоперационных осложнений в группах больных отмечено не было ($\chi^2=1,653$; $p=0,648$). Наибольшее число осложнений оказалось в группе больных, получивших наиболее агрессивную терапию на первом этапе лечения – комбинацию НАПХТ и лучевой терапии, – 14,8 %.

Ранние послеоперационные осложнения мы разделили на гематологические, урологические, осложнения, связанные с лимфаденэктомией и прочие. Анемия I степени после хирургического лечения отмечена у 9 (10,6 %), II степени – у 11 (12,9 %), III степени – у 1 (1,2 %) пациентки. Анемия II и III степени встретилась в основном в группе пациенток, получивших НАПХТ и предоперационную терапию. Лимфатические кисты возникли у 11 (12,9 %) больных, причем у 6 (22,2 %) из группы получивших НАПХТ и предоперационное облучение. Сравнение общего количества ранних послеоперационных осложнений в группах больных показало статистически значимые различия ($\chi^2=20,003$; $p<0,001$). В целом ранних послеоперацион-

ных осложнений оказалось больше в группах пациенток, получивших на I этапе лечения предоперационную лучевую терапию и НАПХТ в сочетании с предоперационной лучевой терапией – 66,7 % и 48,1 % соответственно.

Гематологические токсические реакции и осложнения, возникшие на фоне проведения послеоперационной лучевой терапии, представлены анемией I степени у 8 (9,4 %) пациенток, II степени – у 7 (8,2 %); лейкопенией I степени у 4 (4,7 %) больных, II степени – у 22 (25,9 %), III степени – у 6 (7,1 %). Постлучевой цистит встретился в 8 (9,4 %) наблюдениях, ректит – в 2 (2,4 %), фиброз параметральной клетчатки – в 7 (8,2 %) случаях. Наибольшее количество (88,9 %) осложнений III этапа многокомпонентного лечения отмечено у больных, получивших предоперационную лучевую терапию, однако тяжесть осложнений значительно больше в группе пациенток, получивших сочетание НАПХТ и предоперационной лучевой терапии, когда у 9 из 27 человек наблюдалось одновременно от 3 до 6 осложнений, частота осложнений составила 59,3 %. Обращают на себя внимание 9 (33,3 %) случаев некротического эпителиита и 2 (7,4 %) случая формирования пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищей с последующим развитием некротических изменений органов малого таза и смертью больных в группе получивших НАПХТ и предоперационную лучевую терапию. Сравнение общего количества осложнений III этапа многокомпонентного лечения в группах больных показало статистически значимые различия ($\chi^2=20,799$; $p<0,001$).

Основным показателем эффективности лечения является отдаленная выживаемость. Пятилетняя выживаемость больных, получивших многокомпонентное лечение, при II стадии заболевания составила $86,0 \pm 5,3$ %, при III стадии – $76,2 \pm 6,6$ %. Причинами смерти в отдаленные сроки наблюдения явились: генерализация процесса у 4 (4,5 %) больных в период от 7 до 19 мес; неизлеченность – у 3 (3,4 %); местные и локо-регионарные рецидивы возникли у 2 (2,2 %) больных во временном интервале 9–12 мес, смерть от осложнений (некроза клетчатки малого таза) наступила через 13 и 14 мес после окончания лечения у 2 (2,2 %) пациенток.

Один из наиболее неблагоприятных факторов – это метастазы в регионарные лимфатические узлы. В исследуемой группе пациенток пятилетняя выживаемость больных с метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов составила $68,4 \pm 10,7$ % наблюдений. С метастазами в 3 лимфатических узлах и более все пациентки ($n=4$) погибли в сроки от 1 до 2 лет после завершения лечения.

По данным ряда авторов, НАПХТ способствует уменьшению размеров первичной опухоли, переводя местнораспространенный процесс в резектабельное состояние, способствует ликвидации микрометастазов и позволяет провести таким больным 2-й этап многокомпонентного лечения [1–3]. Применение НАПХТ на 1-м этапе лечения чревато развитием таких осложнений, как лейкопения, анемия, нейтропения, однако своевременная их коррекция медикаментозными препаратами позволяет продолжить лечение. Л.А. Ашрафян и др. [2] считают токсичность НАПХТ или химиолучевого лечения, не превышающую II степень, критерием отбора больных для хирургического лечения.

В группу для оперативного лечения были отобраны больные с полной и частичной регрессией опухоли, у которых местнораспространенный процесс значительно локализовался после проведения НАПХТ и/или предоперационной лучевой терапии и появилась возможность провести хирургическое лечение.

Наибольший уровень ранних послеоперационных осложнений оказался в группах больных, получивших предоперационную лучевую терапию и НАПХТ и предоперационную лучевую терапию, – 66,7 % и 48,1 % соответственно, что обусловлено, возможно, продолжающимися проявлениями гематологической токсичности химиопрепаратов и в особенности возникновением постлучевых изменений в органах и тканях, снижающих их репаративные способности. Дополнительная послеоперационная лучевая терапия у 2 больных, которые на первом

этапе лечения, помимо НАПХТ, получили дистанционную гамма-терапию, привела к гибели пациенток от развившихся осложнений при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения, а наличие даже небольших остаточных инфильтратов в параметриях после НАПХТ и предоперационной дистанционной гамма-терапии должно служить поводом для отказа от хирургического лечения и выбора лучевой терапии по радикальной программе.

В настоящее время многие авторы признают, что при планировании лечения больным МРШМ молодого и среднего возраста необходим многокомпонентный подход [1, 3, 4, 6–8]. Дальнейшее совершенствование методик специального лечения, применяемых при многокомпонентной терапии, позволит улучшить результаты пятилетней выживаемости и снизить число и тяжесть осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IVb–IVc стадий // Российский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 21–25.
2. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IVb–IVc стадий) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 4. С. 63–71.
3. Жаров А.В., Важенкин А.В., Квельдз В.В. Хирургический компонент в комплексном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки // Новые технологии в здравоохранении: Сб. науч. трудов. Челябинск, 2006. Вып. V. С. 213–214.
4. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и др. Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. № 3. С. 178.
5. Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году / Под ред. В.И. Чиссова и др. М., 2007. 252 с.
6. Харитонова Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. 2004. Т. 6, № 2. С. 51–54.
7. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш. и др. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения // Казанский медицинский журнал. 2007. № 6. С. 627–630.
8. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш. и др. Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки // Онкология. Диагностика. 2007. № 5. С. 28–31.

Поступила 6.12.08