

РОЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец

ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований женских половых органов [13]. Во всем мире заболеваемость раком шейки матки в 1999 г. составила 371 200 случаев, смертей – 190 000 [23]. Рак шейки матки занимает 7-е место среди злокачественных заболеваний и 3-е место – среди злокачественных новообразований у женщин.

В настоящее время отмечаются негативные тенденции, касающиеся роста случаев первично регистрируемой запущенности процесса: у 40–46 % больных заболевание диагностируется в III–IV стадиях [3]. Удельный вес рака шейки матки III–IV стадий в 1990 г. составил 34,2 %, в 1992 г. – 37,1%, 1995 г. – 38,8% [2, 3]. Неуклонный рост запущенных случаев, а также увеличение заболеваемости раком шейки матки среди лиц молодого возраста диктуют необходимость разработки новых, более совершенных методов комбинированного и комплексного лечения этой патологии.

Основную роль в лечении больных раком шейки матки играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Оперативное лечение применяется на ранних стадиях заболевания, лучевая терапия (ЛТ) в настоящее время является наиболее эффективным и стандартным методом лечения местнораспространенных форм рака шейки матки [1, 20, 34].

Посредством ЛТ в настоящее время излечивается 65 % больных РШМ I–III стадий, тем не менее прогрессирование болезни в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных с параметральными инфильтратами и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Почти в 35 % случаев у больных с III–IV стадиями заболевания, прошедших хирургическое и лучевое лечение, в течение 2 лет возникают рецидивы [19]. После их проявления в течение 1-го года погибает до 85–90 % больных, а при паллиативном и симптоматическом лечении длительность жизни измеряется месяцами. Проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, но лучевое повреж-

дение тканей и органов малого таза лимитирует дальнейшее увеличение дозы. Кроме того, лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфатические узлы, которые наблюдаются у 30 % больных с местнораспространенным процессом, и, естественно, не влияет на рост отдаленных метастазов [4]. Поэтому в настоящее время надежды связывают с применением химиолучевого лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки.

Химиотерапия и лучевая терапия могут применяться в лечении больных как последовательно, так и одновременно. На этапность использования химио- и лучевого компонента в настоящее время нет единой точки зрения. Применение на первом этапе лучевой терапии представляется нецелесообразным в связи с выраженными фиброзными изменениями, склерозированием сосудов и, соответственно, затруднением поступления лекарственных препаратов в зону облучения. Использование неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией, по данным литературы, также не привело к улучшению непосредственных и отдаленных результатов [14, 29, 32]. Так, 5-летняя выживаемость среди больных, получивших химиолучевое лечение в указанной последовательности, варьировала от 23 до 72 %, тогда как у больных, получивших только лучевое лечение, этот показатель колебался от 39 до 83 %. Объективный эффект был выше также во второй группе больных: 5–84,9 % против 32,5–92 %. Такие результаты объясняются появлением клеточных клонов, резистентных как к химио-, так и к лучевой терапии. Ряд авторов [6] считает, что неоадьювантная химиотерапия дает хороший эффект при условии выполнения в последующем радикальной операции, поскольку уменьшает размеры первичной опухоли и способствует уменьшению отдаленных метастазов.

В то же время, по данным некоторых литературных источников [21, 26], одновременное использование химио- и лучевой терапии у больных местнораспространенным раком шейки матки приводит к

уменьшению частоты развития отдаленных метастазов, местных рецидивов, снижению риска смерти и повышению 5-летней выживаемости. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе лучевой и химиолучевой терапии составила 40 % и 67 % соответственно, 5-летняя общая выживаемость – 58 % и 73 %, а частота возникновения отдаленных метастазов составила 33 % и 13 % соответственно. Кроме того, у больных, получивших химиолучевую терапию, риск смерти снизился на 36 % [27].

Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии [25]. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитотоксическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. Опухоль может быть более химиочувствительной перед лучевой терапией или операцией, и уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии будет увеличивать эффективность лучевой терапии или способствовать повышению возможности удаления опухоли. Эффективность цитостатиков, по данным литературы, составляет от 10 до 24 % [1, 33]. Из изученных противоопухолевых препаратов той или иной эффективностью в отношении рака шейки матки обладают не более 20 (табл. 1).

Надежды возлагаются на сочетанное применение препаратов, при котором основным комбинантом

Т а б л и ц а 1

Эффективность цитостатиков в лечении рака шейки матки

Препарат	Авторы	Эффективность, %
Циклофосфан	Muskato M.S. et al. [22]	15
Ифосфамид	Sutton G.P. et al. [30]	22
Доксорубин	Bouzid K., Mahfouf H. [7, 16]	17
5-фторурацил	Wasserman T., Cartes S. [36]	20
Метотрексат	Cavin S.J., Giesler H. [8]; Wasserman T., Cartes S. [36]	18
Гемцитабин	Goedhals L. [11]	11
Таксол	McGuire W. [18]	17
Карбоплатин	McGuire W. et al. [17]	15
Цисплатин	Baker L. et al. [5]; Thigpen T. et al. [34]	23
Кампто	Lhomme C. et al. [15]	24

является цисплатин [5, 30, 31, 33]. В исследованиях Gynecological Oncology Group (GOG) установлено, что цисплатин эффективен в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю [33]. Согласно наблюдениям разных авторов, первичный ответ на химиотерапию колебался от 38 до 78 % [10]. Отличия в результатах могут быть обусловлены такими факторами, как предшествующее лечение, размеры опухоли, ее гистотип. В ряде исследований патоморфоза опухоли была показана зависимость степени ответа на химиотерапию от стадии опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов [9]. Имеются сообщения о достаточной эффективности комбинации – винкристин + метотрексат + цисплатин + блеомицин: после проведения 5 курсов химиотерапии 5-летняя выживаемость составила 42,8 %, другие авторы сообщают о безрецидивной 5-летней выживаемости в 58,4 % случаев [35]. Также

Т а б л и ц а 2

Эффективность химиотерапии при местнораспространенных формах рака шейки матки

Комбинация	Режим лечения	Эффект, %	Авторы
Таксол + фосфамид + цисплатин	175 мг/м ² в 1-й день, 5 мг/м ² во 2-й день, 50 мг/м ² во 2-й день	ПР – 35, ЧР – 37, стабилизация – 12%	Zanetta G. et al. [37]
Гемзар + цисплатин	1250 мг/м ² 30-минутная инфузия в 1-й, 8-й дни, 70 мг/м ² в 1-й день после гемзара, 1 раз в 3 нед	ПР – 75	Mahfouf H. [16]
Таксол + цисплатин	135 мг/м ² 24-часовая инфузия, 75 мг/м ² после таксола, 1 раз в 3 нед	ПР – 46,3	Rose P.G. et al. [26]
Кампто + цисплатин	80 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1, 8, 15-й день, 80 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день после кампто	ПР – 59	Sugiyama T. et al. [28]

разрабатываются различные режимы введения лекарственной терапии в сочетании с лучевой терапией. Изучаемые схемы полихимиотерапии представлены в табл. 2.

G. Zanetta et al. [37] использовали для терапии диссеминированного или рецидивного рака шейки матки комбинацию TTP (таксол 175 мг/м² в 1-й день, ифосфамид 5 г/м² во 2-й день и цисплатин 50 мг/м² во 2-й день). Из 40 больных у 14 (35 %) отмечен полный эффект, у 15 (37 %) – частичный и в 5 (12 %) случаях – стабилизация. Операция была выполнена 7 больным с полной ремиссией, в 5 случаях подтверждена полная гистологическая ремиссия. Эффект наблюдали в 79 % случаев у больных, не получавших ранее облучение, и в 62 % случаев подвергнутых в анамнезе лучевой терапии. Средняя выживаемость для больных с полным эффектом составила 13 мес, с частичным эффектом – 11 мес, со стабилизацией – 6 мес [35]. Цисплатин (100 мг/м² в 1-й день) в комбинации с винорельбином (30 мг/м² в 1-й и 8-й дни) вызвал объективное улучшение более чем у половины больных. Полный эффект отмечен в 8,3 % случаев. Непосредственная активность данного режима, повторяемого каждые 4 нед (в среднем 4 цикла), была очень убедительной [12].

В последние годы на основании проведенных рандомизированных исследований в онкогинекологическую практику внедрены различные схемы полихимиотерапии с использованием гемцитабина (гемзара), позволяющие примерно на 10 % увеличить трехлетнюю выживаемость больных раком шейки матки. Так, применение комбинации цисплатин + гемцитабин соответственно в дозе 70 мг/м² 1 раз в неделю и 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни цикла повышает эффективность до 75 %, причем у 4 нелеченых больных эффективность составила 100 %, у 16 ранее получавших лечение по поводу рака шейки матки – 69 % [16]. При снижении дозы цисплатина до 50 мг/м² отмечается снижение эффективности до 41 %, причем у нелеченых ранее больных она составила 57 %, у леченых – 30 % [28]. В исследованиях P. Pattaranutaporn et al. [24] больные раком шейки матки III стадии получали гемцитабин в дозе 300 мг/м² еженедельно параллельно с лучевой терапией в дозе 50 Гр в течение 5 нед. У 89,5 % больных наблюдалась полная регрессия, частичная – у одной пациентки. Общий показатель эффективности составил 94,7 %. Показатель однолетней выживаемости составил 100 %, а годовичная выживаемость без прогрессирования заболевания – 84,2 %. Проведенные исследования указывают на хорошие результаты при использовании в лечении местнораспространенного рака шейки матки схемы гемцитабин +

цисплатин. Общая эффективность у ранее не леченых варьирует от 41 до 95 %, а с применением на последующих этапах сочетанной лучевой терапии по радикальной программе позволяет увеличить общий эффект до 100 %.

Ряд исследователей при изучении влияния гемцитабина на общее состояние больных местнораспространенным и метастатическим раком шейки матки выявили улучшение у 92 % пациентов с вагинальными кровотечениями, с болевым синдромом – у 79 %, с вагинальными выделениями – у 69 %, с дизурическими нарушениями – у 90 % [11]. Достаточно высокая эффективность гемцитабина является основным показанием для его использования в химиолучевом лечении больных с запущенными стадиями рака шейки матки.

Таким образом, представленный обзор литературы свидетельствует о достаточно высокой эффективности цитостатиков в химиолучевом лечении рака шейки матки. Общая эффективность у первичных больных раком шейки матки с использованием комбинированных схем химиотерапии достигает 30–100 %, у ранее леченых пациенток – 30–69 %. Результаты показывают увеличение медианы выживаемости, улучшение качества жизни у данной категории больных. Полученные данные обнадеживают в плане возможности использования цитостатических препаратов в комплексе с лучевой терапией у больных с местнораспространенными формами рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 3. С. 211–219.
2. Комарова Л.Е. и др. Демонстрационный проект РФ/ВОЗ по снижению смертности от ряда форм рака // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996. Т. 1. С. 15.
3. Ременник Л.В. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов // Российский онкологический журнал. 1997. № 6. С. 4–8.
4. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 111–115.
5. Baker L., Boutselis J., Alberts D. et al. // Proc. ASCO. 1985. Vol. 4. P. 120.
6. Beneditti-Panici P. et al. // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 179–186.
7. Bouzide K., Mahouf H. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. A. 1900.
8. Cavin S.J., Geisler H. // Gynecol. Oncol. 1978. Vol. 6. P. 256–260.

9. Doo S.K. *et al.* // Gynec. Oncol. 1988. Vol. 29. P. 321.
10. Friedlander M.L. *et al.* // Gynec. Oncol. 1992. Vol. 19. P. 1.
11. Goedhals L., Bezwoda W.R. // Proc. ASCO. 1996. A. 819.
12. Goedhals L. *et al.* // Proc. ECCO 10. 1999. A. 919.
13. Jenkins D. // Curr. Opin. Infect. Dis. 2001. Vol. 14. P. 53–62.
14. Leborgne F. *et al.* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 37. P. 343–350.
15. Lhomme C., Vermorker J., Miskiewicz E. *et al.* // Europ. J. Cancer. 2000. Vol. 36, № 2. P. 194–199.
16. Mahfouf H., Bouzid K. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001. Vol. 20. A. 824.
17. McGuire W., Arseneau J., Blessing J.A. // J. Clin. Oncol. 1989. Vol. 7. P. 1462–1468.
18. McGuire W., Blessing J.A., Moor D. *et al.* // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. P. 792–795.
19. Meier W. *et al.* // Anticancer Res. 1995. Vol. 15, № 6A. P. 2384–2385.
20. Minagawa Y. *et al.* // Int. J. Gyn. Obst. 1997. Vol. 58. P. 305–309.
21. Morris M. *et al.* // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 1175–1178.
22. Muskato M.S., Perry M.C., Yarbo J.N. // Semin. Oncol. 1982. Vol. 9. P. 373–387.
23. Parkin D.L. *et al.* // Cancer J. Clin. 1999. Vol. 49, № 1. P. 33–64.
24. Pattaranutaporn P. *et al.* // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81, № 3. P. 404–407.
25. Rose P.G. // Semin. Oncol. 1994. Vol. 21. P. 47–52.
26. Rose P.G. *et al.* // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 1144–1153.
27. Rose P.G. // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. Suppl. P. 211–217.
28. Sugiyama T. *et al.* // Brit. J. Cancer. 1999. Vol. 81. P. 95–98.
29. Sundfor K. *et al.* // Cancer. 1996. Vol. 77. P. 2371–2378.
30. Sutton G.P., Blessing J.A., Adcock L. *et al.* // Invest. New drugs. 1989. Vol. 7. P. 341–343.
31. Sutton G.P., Blessing J.A., Photopoulos G. *et al.* // Semin. Oncol. 1989. Vol. 16. Suppl. 3. P. 68–72.
32. Tattersall M.H.N. *et al.* // J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. P. 444–451.
33. Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J. *et al.* // Gynecol. Oncol. 1989. Vol. 32. P. 198–202.
34. Thigpen T. *et al.* // Semin. Oncol. 1994. Vol. 21, Suppl. 2. P. 43–54.
35. Vincent P. *et al.* // Bull. Cancer Radiother. 1996. Vol. 83, № 4. P. 385–386.
36. Wasserman T., Cartes S. // Cancer Treat. Rev. 1977. Vol. 4. P. 25–46.
37. Zanetta G. *et al.* // Proc. ECCO 10. 1999. A. 905.

Поступила 19.10.05