

ВОЗМОЖНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический
институт Росздрава», г. Ростов-на-Дону*

В структуре онкогинекологической патологии в Российской Федерации рак тела матки (РТМ) занимает сегодня первое место. Увеличение заболеваемости отмечено во всех возрастных группах и превышает аналогичный показатель 30-летней давности в 2 раза, что свидетельствует об истинном росте РТМ. В последние годы отмечается «омоложение» процесса, и число женщин моложе 40 лет составляет 5–6 %. Следует также обратить внимание на нарастание агрессивности процесса, что проявляется в резком увеличении метастазирования (в яичники, влагалище, лимфоузлы). С другой стороны, на фоне агрессивного роста манифестация опухолевого процесса не возрастает, а, наоборот, снижается или практически отсутствует. Это обстоятельство в сочетании с агрессивным ростом приводит к позднему выявлению больных раком этой локализации – частота обнаружения рака тела матки в III–IV стадии заболевания составляет более 25 %.

Традиционные методы лечения РТМ, включающие оперативное вмешательство и дистанционную гамма-терапию, не всегда эффективны и не обеспечивают стойкого выздоровления. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (Peterson F., 1995), средняя 5-летняя выживаемость больных РТМ достигается в 45–80 % (при III стадии заболевания до 5 лет доживают не более 25–30 % пациенток), причем 22,4 % больных после применения различных методов лечения погибают от рецидивов и метастазов опухоли. Таким образом, возникает необходимость эффективного воздействия в предоперационном периоде не только на первичную опухоль, но и на возможные пути ее метастазирования. Отсутствие эффекта от системной химиотерапии привело многих авторов к мысли о том, что как первичная опухоль, так и ее метастазы при РТМ резистентны к цитостатикам, поэтому ее следует проводить только

при истощенности возможностей других методов лечения. В этой связи заслуживают внимания комплексные методы лечения РТМ с включением химиотерапии, позволяющей подвести большие концентрации цитостатиков непосредственно к опухоли и лимфатическим узлам, не допуская их попадания в кровь с целью нивелирования выраженной токсичности химиопрепаратов.

В последние десятилетия в Ростовском научно-исследовательском институте была всесторонне (на экспериментальном и клиническом материале) изучена эффективность применения химиотерапевтических методик с использованием естественных сред организма в качестве растворителей цитостатиков. Концептуальные основы подобной химиотерапии, заложенные академиком РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко, существенно расширили представления о реальных возможностях эффективной цитостатической терапии при раке различных локализаций, в том числе и при раке тела матки.

Поскольку преобладающим типом метастазирования при РТМ является лимфогенный, патогенетически обоснованным видом химиотерапии для больных с III стадией заболевания представляется эндолимфатическая полихимиотерапия (ЭПХТ), которая относится к методам регионарной терапии, способной преодолеть выраженную токсичность цитостатиков, и сочетает в себе эффекты импульсного воздействия и пролонгированной высокодозной химиотерапии. Ортодоксальность путей лимфогенного метастазирования, аналогичная последовательность и этапность продвижения введенных в лимфатические пути химиопрепаратов обеспечивают непосредственный контакт мигрирующих или осевших опухолевых клеток с цитостатиками. Этот способ противоопухолевого лечения с 1976 г. зарекомендовал себя как достаточно эффективный не только в отношении лим-

фогенных метастазов, но и как обладающий интенсивным воздействием на первичный очаг.

Материалом для наших исследований послужили данные о 118 больных раком тела матки III стадии, которым в плане комплексного лечения проводилась предоперационная ЭПХТ. Наибольшее количество больных находилось в возрастном интервале 50–69 лет (70,4 %). У всех больных была верифицирована аденокарцинома.

Прогноз заболевания в большей степени определяется наличием или отсутствием параметральных инфильтратов. Из общего числа параметральных инфильтратов чаще встречались двухсторонние – у 68,7 % больных, тогда как левосторонние и правосторонние встречались реже – в 14,0 % и 17,2 % случаев соответственно. К этому следует добавить, что в группе больных с двухсторонними инфильтратами в 63 % случаев они доходили до стенок таза, тогда как при односторонних процессах подобное распространение наблюдалось реже – в одном и двух случаях соответственно.

Курс предоперационного лечения включал две эндолимфатические инфузии химиопрепаратов в сосуды нижних конечностей: трехкомпонентное введение (циклофосфан, 5-фторурацил, метотрексат) и двухкомпонентное (Тио-ТЭФ и метотрексат). Средние курсовые дозы цитостатиков составляли: циклофосфан – 2000 ± 200 мг; 5-фторурацил – 1000 ± 250 мг; метотрексат – 90 ± 10 мг; Тио-ТЭФ – 130 ± 20 мг. Каждой инфузии предшествовало синхронизирующее введение за 48 ч винбластина или винкристина. Следующим этапом лечения было выполнено оперативное вмешательство в объеме пангистерэктомии. Операбельность составила 100 %. Далее всем больным проводилась наружная лучевая терапия как дополнение к комплексному методу.

После полного курса ЭПХТ у преимущественного числа пациенток отмечалось выраженное уменьшение частоты симптомов заболевания. Исчезновение кровотечения после химиотерапии имело место в 97,2 % случаев, прекращение болей и белей – у 98,5 % и 89,4 % больных соответственно, исчезновение запоров наблюдалось в 61,4 % случаев, расстройство мочеиспускания прекратилось у 60,9 % больных.

Традиционно объективный эффект после того или иного лечения применительно к телу матки уста-

навливается при бимануальном осмотре женщин. Эффективность ЭПХТ в предоперационном периоде оценивалась нами по уменьшению размеров матки, увеличению объема ее полости, уменьшению или полному исчезновению параметральных инфильтратов. После ЭПХТ заметно уменьшались размеры матки. Кроме того, у 15 % больных размеры матки нормализовались. Эндолимфатическая химиотерапия оказывает существенное влияние на параметральные инфильтраты: в 57,8 % случаев отмечалось их полное исчезновение, в том числе при двухсторонних поражениях – в 42,2 %, при левосторонних – у 9,4 % и правосторонних – у 6,2 % больных. При уменьшении инфильтратов в пределах от 2/3 до 1/2 первоначального статуса подвижность тазового дна в 25,0 % случаев составила 3–4 см. И, наконец, при отсутствии эффекта у 17,2 % больных подвижность тазового дна оставалась в пределах 1–2 см.

Оценка непосредственного эффекта ЭПХТ производилась согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ. Под влиянием ЭПХТ уменьшение опухоли более чем наполовину отмечено у 55 % больных, у 45 % больных произошло уменьшение опухоли менее чем наполовину, случаев прогрессирования опухоли отмечено не было. В результате проведенной предоперационной ЭПХТ в удаленных во время операции препаратах наступили выраженные дистрофические изменения в опухолевых клетках вплоть до некроза и лизиса. Резюмируя полученные данные, следует отметить, что применение предоперационной ЭПХТ значительно улучшает непосредственные результаты лечения больных РТМ.

Получив хорошие непосредственные результаты лечения, мы провели анализ зависимости 5-летней выживаемости больных от предоперационной ЭПХТ. При анализе выживаемости в III стадии заболевания явно видно улучшение отдаленных результатов лечения при применении ЭПХТ в комплексном лечении. Так, разница в уровне выживаемости наиболее велика – 73 %, по сравнению с 55 % у больных с комбинированным лечением. Интересные данные дает анализ частоты возникновения рецидивов заболевания у больных раком эндометрия в зависимости от метода лечения. Так, в группе больных с ЭПХТ рецидивы и метастазы в отдаленные сроки наблюдения (от 2 до 5 лет) возникли у 2,3 % больных, что в 4 раза ниже, чем в группе больных без ЭПХТ.

В то же время следует отметить, что метод ЭПХТ не свободен от ограничений и недостатков, связанных с физико-химическими и фармакологическими свойствами и объемом инфузионных цитостатиков. Кроме того, кратность лимфоинфузий ограничена числом доступных для пункции лимфатических сосудов и их калибром. Противопоказаниями к ЭПХТ являются травмы, венозная и лимфатическая недостаточность нижних конечностей, старческий возраст больных и связанная с ним патология сосудов.

Распространение рака за пределы матки, метастазирование в яичники и стенку влагалища свидетельствуют как о серьезных дефектах в системе противоопухолевой защиты организма, так и о высоких потенциях опухоли к гематогенной и имплантационной диссеминации, требует интенсивного системного лекарственного воздействия на агрессивные свойства опухоли, ассоциированного с иммуномодулирующим эффектом. Подобным условиям отвечает предложенный в 1986 г. академиком РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко способ аутолимфохимиотерапии (АЛХТ), который сочетает биологически трансформированный вариант системной химиотерапии, совмещенный с аутоотрансплантацией лимфоцитов центральной лимфы.

Неоадьювантная аутолимфохимиотерапия была проведена 64 больным III стадии рака тела матки. Средние разовые дозы химиопрепаратов составили: циклофосфан – 800–1000 мг; 5-фторурацил – 800–1000 мг; метотрексат – 30–40 мг. Введение цитостатиков осуществлялось 2 раза в нед с интервалом в 3 дня в течение 2 нед, т.е. курс лечения составил 4 процедуры аутолимфохимиотерапии. Средние суммарные курсовые дозы цитостатиков равнялись: циклофосфан – 3200–4000 мг; 5-фторурацил – 3200–4000 мг; метотрексат – 120–160 мг.

Реализация эффекта АЛХТ наступала быстро: на 2–3-и сут после введения химиопрепаратов больные отмечали уменьшение болей в низу живота и пояснице, на 3–5-е сут уменьшались или прекращались кровянистые выделения из матки. Объективными критериями эффективности АЛХТ служили также уменьшение или полная регрессия параметральных инфильтратов, уменьшение величины матки, а также уменьшение метастатических узлов во влагалище. В 90 % случаев отмечалось полное исчезновение указанных инфильтратов, в том числе при двусторонних

поражениях – в 40 % случаев, при левосторонних – в 40 % и правосторонних в 10 % наблюдений. Уменьшение двусторонних инфильтратов наблюдалось в 10 % случаев. Метастатические узлы во влагалище уменьшились на 50 % и более у всех больных.

С целью определения глубины инвазии опухоли в миометрий и ее динамики под влиянием АЛХТ мы применяли метод трансвагинальной эхографии, результаты которого впоследствии сопоставлялись с данными гистологического исследования операционного материала. Уменьшение размеров опухоли более чем на 50 % отмечено у 68,8 % больных, в 31,2 % случаев произошло уменьшение опухоли менее чем наполовину. Случаев прогрессирования опухоли выявлено не было.

Операбельность больных после АЛХТ составила 100 %, им было выполнено оперативное вмешательство в объеме пангистерэктомии. При наличии метастатического поражения придатков матки объем оперативного вмешательства дополняли экстирпацией большого сальника. В случае обнаружения увеличенных тазовых лимфатических узлов выполняли тазовую лимфаденэктомию. Группе больных с метастазами во влагалище (локализующимися под уретрой и в нижней трети задней стенки влагалища) чрезвлагалищным доступом производили хирургическое удаление узлов в пределах здоровых тканей. Следующим этапом лечения была послеоперационная дистанционная гамма-терапия на область малого таза по общепринятой методике суммарной очаговой дозой 40 Гр.

Из данных о выживаемости больных раком тела матки III стадии можно сделать вывод, что первые 2 года имеют шанс прожить 100 % больных, 3-летняя выживаемость снижается до 78,95 %, что значительно превышает результаты при традиционной химиотерапии – 25 %. Таким образом, на основании полученных результатов показано, что неоадьювантная АЛХТ в комплексном лечении больных раком тела матки III стадии обладает рядом преимуществ, включая выраженную непосредственную эффективность, значительное уменьшение частоты побочных реакций и осложнений и улучшение отдаленных результатов лечения. Применение неоадьювантной АЛХТ особенно целесообразно у пациенток с первично неоперабельными формами рака тела матки для дос-

тижения регрессии опухолевого процесса в максимально короткие сроки и перевода больных в опербельное состояние.

Сравнивая оба способа химиотерапии, связанные с использованием физиологических и анатомических возможностей лимфатической системы, следует отметить, что при одинаковых по составу цитостатиков схемах лечения (СМФ) и сходных проявлениях токсичности ЭПХТ психологически легче переносится больными, чем АЛХТ, поскольку связана с микрохирургической операцией, которая вполне может быть осуществлена в амбулаторных условиях. Определенные сложности дренирования и длительной катетеризации

грудного лимфатического протока требуют достаточного хирургического навыка и нередко предопределены анатомическими особенностями строения протока. Варианты хирургической химиотерапии (ЭПХТ и АЛХТ) обеспечивают особенности введения цитостатиков в организм и нацелены на доставку лекарственного препарата к первичной опухоли и метастазам через сосудистое русло, минуя большой и малый круги кровообращения, после ЭПХТ или совмещая противоопухолевое воздействие с иммуномодулирующим (АЛХТ), что позволяет существенным образом снизить токсичность химиотерапии и добиться улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.