

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

С.Я.Максимов, д-р мед. наук, К.Д.Гусейнов

Рак шейки матки – первая злокачественная опухоль, возникновение инвазивных форм которой может быть предупреждено. Для этого не требуется новых открытий, так как испытанные методы морфологической и эндоскопической диагностики, применяемые на этапах скрининга, решают основные диагностические проблемы.

Рак шейки матки (РШМ) занимает в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [51]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют около 370 000 новых случаев заболевания. Каждый год 190 000 женщин умирают от рака шейки матки [46]. По данным мировой статистики, 1/3 всех опухолей у женщин и 16% от общего количества опухолей обоих полов составляют рак молочной железы и рак шейки матки. В России, в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14–20%, из них рак шейки матки занимает 2-е место: удельный вес рака тела матки, рака шейки матки и рака яичников составляет соответственно 6,2; 5,8 и 5,2%. При этом стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки на 100 000 россиянок составляет 5,2 [20]. Рак шейки матки – ведущая опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости в странах Азии, Африки и Латинской Америки (78% всех новых случаев заболевания) и важная медицинская проблема во всех экономически развитых странах. Так, в США в 2001 г. выявлено всего 13 000 новых случаев заболевания, однако, в этом же году 4100 женщин умерли от инвазивного рака шейки матки [34].

На протяжении почти 20 лет в Российской Федерации, в соответствии с общей тенденцией развитых индустриальных стран, отмечено постепенное снижение заболеваемости раком шейки матки (стандартизованный показатель – 10,8). В силу этого, в структуре общей онкологической патологии у женщин в 90-х годах рак шейки матки занимает 4-е место, в то время как в 1975 г. он занимал 3-е место, а в 60-х годах – 1-е [27].

С начала 90-х годов в России скрининг РШМ, направленный на активное выявление фоновых и предраковых процессов и обеспечивающий заметное снижение уровня заболеваемости инвазивными формами рака шейки матки, практически бездействует по целому ряду экономических и социальных причин. В 1996 г. в России, по официальным данным, только 8,4% злокачественных новообразований шейки матки были выявлены в смотровых кабинетах (в 1985 – 11,8%; в 1990 – 9,7%) [20,26].

Изменившаяся социально-экономическая обстановка в России обусловила новые тенденции в структуре заболеваемости раком шейки матки. Оценивая современное состояние и перспективы онкогинекологической заболеваемости, многие онкологи страны отмечают существенный рост показателей запущенности. Удельный вес больных раком шейки матки III–IV стадий в 1990 г. составил 34,2%, в 1992 – 37,1%, в 1995 г. – 38,8% [16,20]. В некоторых регионах России отмечено превышение этих показателей.

Максимальные уровни заболеваемости раком шейки матки фиксируются в группе женщин 45–55 лет. В то же время анализ повозрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных младших возрастных групп [20,28].

Неуклонный рост запущенности рака шейки матки, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют

необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения.

По принятой Международной классификации ВОЗ, стадия злокачественного поражения шейки матки клинически определяется, в основном, по степени вовлечения в процесс вагинальной и параметральной клетчатки, предполагающей поражение регионарного лимфатического бассейна.

Регионарными для шейки матки являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (обтураторные, внутренние подвздошные), наружные и общие подвздошные, прекрестцовые и боковые крестцовые. Лимфатические цепочки имеют сходящееся к центру таза направление. Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено при I стадии рака шейки матки в 6–17% случаях, при II – в 18–34%, а при III стадии метастазы выявляются у 50–58% больных [2].

Частота регионарного метастазирования коррелирует с проращением кровеносных и/или лимфатических сосудов, объемом первичной опухоли и степенью её злокачественности [17].

P. Fioretti, A. Gadducci, S. Moda и соавт. [32] показали, что при размере опухоли до 4 см («малая опухоль») метастазы оказались у 6% больных, соответственно, при размере более 4 см («большая опухоль») в 35,1% случаев. Несмотря на отсутствие клинических симптомов, тело матки вовлекается в процесс примерно в 48% случаев. Примерно у 4,4% больных распространенным раком шейки матки определяются метастазы в кости, скрыто текущие солитарные метастазы в легких, селезенке, мозге [25].

Уже при I стадии рака шейки матки J. Trelford и соавт. [50] у 7 из 157 больных при цитологическом исследовании смывов с брюшины выявили метастатические клетки при отсутствии клинической симптоматики. При урологическом обследовании у 42% больных III стадией процесса была выявлена инфильтрация и буллезный отек стенки мочевого пузыря, развитие гидронефроза за счет обструкции и стеноза мочеточников [24].

Вопрос о лечении рака шейки матки в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий среди исследователей и клиницистов в различных клиниках. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение. В отчете Международной федерации гинекологов и акуше-

ров (FIGO)[46] приведены данные о 32052 больных инвазивным РШМ, проходивших лечение в 125 ведущих мировых гинекологических и онкологических клиниках. При этом на I клиническую стадию приходилось 37,9% больных, на II – 32,1%, III стадия составила 25,6% и IV стадия – 4,3% от общего числа больных РШМ.

Использовались три основных метода лечения: хирургический, комбинированный и сочетанная лучевая терапия. При I стадии 39,4% больных лечились только хирургически; 37,7% – получали комбинированное лечение и 22,9% – сочетанное лучевое. При II стадии РШМ 69,5% приходилось на долю сочетанной лучевой терапии, 4,8% больных получали только хирургическое лечение и 25,7% – комбинированное. При III стадии 96,2% больных получили сочетанную лучевую терапию и лишь 0,6% подвергались хирургическому, 3,2% – комбинированному лечению. При IV стадии преобладающим также было сочетанное лучевое лечение.

Показания к хирургическому лечению РШМ претерпели значительную эволюцию. Если в начале столетия это был единственный шанс на излечение, то в 30–60-е годы этот метод, в значительной мере, уступил свое место лучевой терапии. В последние десятилетия показания к операции вновь стали ставиться намного чаще. Это объясняется улучшением раннего выявления РШМ, что создало реальные возможности применения органосохраняющих и щадящих операций. С другой стороны, у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны, в то время как применение различных вариантов комбинированного лечения значительно улучшает прогноз.

При распространенных инвазивных формах применяется расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма–Мейгса, критериями радикальности которой являются: одноблочное иссечение тазовой клетчатки с заключенными в ней регионарными лимфатическими узлами, пересечение крестцово-маточных и кардинальных связок непосредственно у стенок таза и удаление матки с придатками с не менее 1/3 влагалищной трубки [2].

В настоящее время в некоторых зарубежных клиниках накоплен опыт такого обширного оперативного вмешательства, как экзентерация таза (задняя, передняя, тотальная). Однако в настоящее время имеет место тенденция отказа от ультрарадикальных операций в связи с их малой эффективностью, неизменно большой послеоперационной летальностью и высокой частотой тяжелых осложнений [36,44]. Лучевая терапия является ведущим методом лечения рака шейки матки и практически единственно возможным при III стадии этого заболевания [7,37].

Определённые успехи достигнуты и в оптимизации лучевого лечения рака шейки матки. С учетом анатомо-топографических особенностей распространенных опухолей шейки матки традиционной считается методика дистанционной гамма-терапии с двух противолежащих полей, имеющих усеченные верхние и нижние углы, с использованием расщепляющих центральных блоков. Наряду с дистанционной гамма-терапией в статических режимах, используются и подвижные способы наружного облучения: двух- и четырехсекторное маятниковое качание, одноосевое двухсекторное облучение боковых поверхностей таза с осью качания, проходящей горизонтально через область внутреннего зева шейки матки и другие варианты.

Классический (конвенциональный) вариант фракционирования дозы предполагает подведение разовой очаговой дозы в 2 Гр.

Совершенствование внутриволостного облучения произошло за счет разработки специального методического приема (afterloading). Эта методика способствует безопасности способов подведения радиоактивных источников высокой активности, применению изоэффективных режимов фракционирования в условиях широкого диапазона мощности дозы излучения, сокращению времени внутриволостного облучения в 10–15 раз.

Анализируя историю развития физико-технического обеспечения лучевой терапии, М.Ш.Вайнберг (1994) замечает, что «роста эффективности лучевой терапии пропорционально совершенствованию ее физико-технической базы не наблюдается. В последнее время отмечено, что темпы его роста снижаются, все более отставая от прогноза, связанного с использованием в лучевой терапии новых многообещающих методик, технических и технологических средств (индивидуализация, оптимизация, автоматизация, компьютеризация)» [3].

Подтверждением этой мысли служит представленный В.И. Чиссовым, В.В. Старинским и др. (1995) анализ: «за период с 1989 по 1993 г. выявлено снижение показателей смертности от рака шейки матки на 2%, но это, скорее всего, связано со снижением общей заболеваемости этой патологией. Если рассматривать стандартизованные показатели с 1989 по 1993 г., очевидна их стабильность: 5,1; 5,0; 4,9; 5,0; 5,0 соответственно по годам, что говорит о том, что ничего революционного в плане лечения рака шейки матки не произошло». В 1999 г. стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки на 100 000 женщин России составил 5,2 [26].

Наряду с этим, имеются сведения о крайне низких цифрах отдаленной выживаемости больных раком шейки матки III стадии на уровне 18–27% [36], или, напротив, более высоких – 71,4% [12].

Несостоятельность сочетанного лучевого лечения рака шейки матки проявляется в виде локально-регионарного рецидива в параметральной клетчатке, тазовых лимфатических узлах и/или как местный рецидив, с наибольшей вероятностью клинической манифестации в первые 2 года после лечения.

На основании ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у 240 из 915 больных раком шейки матки Т.Ф. Девятченко и соавт. [9] показали, что рецидивы заболевания в 36,2% случаев локализовались в параметральной клетчатке; у 23% больных – в области первичной опухоли; переход на тело матки – 11%, отдаленное органное метастазирование наблюдалось в 21,4% случаях и в регионарные лимфатические узлы – в 8,7%.

Значительная частота возникновения рецидивов именно в регионарных лимфатических узлах является следствием относительной радиорезистентности метастатических клеток рака, имеющих меньшую митотическую активность при меньшем количестве ДНК. При неудачной лучевой терапии возобновление роста первичной опухоли обеспечивается усилением митотической активности в оставшихся клоногенных популяциях клеток.

Последние годы все чаще появляются работы, в которых результаты лечения больных раком шейки матки связывают с объемом первичной опухоли [13,21].

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 менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ – свыше 80% [8]. При размере аденокарциномы шейки матки менее 3 см, пятилетняя выживаемость больных II–III стадии составила 69,6%, при равном или более 3 см – только 38,4%.

Рассматривая результаты лучевого лечения в зависимости от ряда других факторов, следует отметить неблагоприятное влияние аденокарциномы, по сравнению с плоскоклеточным раком, сниженной дифференцировки, эндофитного характера роста опухоли [6,33].

Стремление к улучшению отдаленных результатов радикальной гистерэктомии привело к идее после- и предоперационного облучения. И, наоборот, неудовлетворенность результатами сочетанного лучевого лечения обусловила попытки его дополнения хирургическим вмешательством.

Предоперационная лучевая терапия проводится путем сочетания внутриволостного и дистанционного облучения или одним из этих компонентов. Биологический эффект облучения определя-

ется величиной дозы за одну фракцию, интервалами между ними, числом фракций, суммарной дозой и временем лечения.

В клинической практике применяется 2 основных метода предоперационного облучения:

1) большими суммарными поглощенными дозами за период 1–1,5 мес, после чего через 2–4 нед проводится операция;

2) средними суммарными дозами в условиях крупного фракционирования, причем операция производится через несколько дней после окончания облучения.

Предоперационное облучение позволяет снизить диссеминацию опухолевых клеток (ввиду их большей радиочувствительности), а также уменьшить частоту местных рецидивов заболевания. При IIa стадии создается возможность переводить опухоли в разряд удалимых, уменьшать частоту имплантационных метастазов.

Основная цель послеоперационного облучения – девитализация опухолевых клеток в зоне оперативного удаления первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Выбор источников, построение полей облучения и фракционирование дозы во времени существенно не отличаются от особенностей дистанционного лучевого лечения при сочетанной лучевой терапии.

Послеоперационное облучение назначается при глубокой инвазии опухоли и подтверждении метастазов в регионарные лимфатические узлы [2].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости хирургического вмешательства у больных после проведения курса сочетанной лучевой терапии.

Единичные работы посвящены безуспешным попыткам помочь больным с распространенным раком шейки матки III стадии, используя хирургические пособия после сочетанного лучевого лечения, вплоть до экзентерации органов малого таза [36,44].

М. Ilijas, I. Dujmovic и соавт. [36] проводили операцию Вертгейма через 4–6 нед после окончания сочетанного лучевого лечения у 199 больных I–III стадии. Получив 5-летнюю выживаемость больных с распространенным раком шейки матки в 24% случаев, авторы пришли к выводу, что после адекватно проведенного лучевого лечения оперировать больных нецелесообразно. Аналогичные результаты получены F.Landoni и соавт. [39]. При сравнении двух вариантов лечения больных раком шейки матки IIb стадии – сочетанной лучевой терапии и комбинированного лечения (операция + послеоперационная лучевая терапия) не отмечено существенных различий в выживаемости, при достоверно большем числе осложнений во второй группе. Однако это исследование подверглось кри-

тике со стороны хирургов за неоправданно широкое применение лучевого лечения после радикальных операций, приведшее, по их мнению, к большому числу осложнений.

В 2001 г. опубликованы первые результаты GOG 71, сравнивающие сочетанное лучевое лечение рака шейки матки с последующей гистерэктомией и без неё. В отчёте продемонстрировано достоверное повышение безрецидивной выживаемости в группе больных, подвергшихся после лучевого лечения экстирпации матки с придатками. Однако окончательные результаты пока не получены.

Нет единого мнения и о целесообразности выполнения диагностических лапаротомий, целью которых является уточнение стадии заболевания. Одной из основных задач подобных операций является биопсия парааортальных лимфатических узлов. Обнаружение в них микрометастазов, не выявленных при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии, является поводом для расширения зоны облучения, а в последующем назначения адьювантной химиотерапии. Противники выполнения подобных операций утверждают, что лишь у незначительного числа больных хирургическое стадирование может внести существенные коррективы в план лечения, а сама по себе операция лишь откладывает начало специального лечения.

При анализе литературы обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на достаточно высокую частоту применения комбинированных методов лечения распространённых форм рака шейки матки, она значительно варьирует в различных странах и клиниках. Так, в скандинавских странах, в радиологических центрах России и Северной Америки лучевая терапия в качестве самостоятельного метода назначается практически всем поступающим на лечение больным. Напротив, в европейских странах многие онкогинекологические больные оперируются в общих гинекологических отделениях, где просто отсутствуют возможности для проведения лучевого лечения. При этом, если в Европе больные при показаниях к комбинированному лечению затем направляются в специализированные онкологические центры, то в России, в том числе и в Санкт-Петербурге, этого, как правило, не происходит. Как следствие, результаты лечения онкогинекологических больных в стационарах общей гинекологии оказываются на 20–30% ниже, чем в специализированных клиниках. В то же время, при индивидуализированном подходе хирургическое и лучевое лечение не конкурируют, а дополняют друг друга.

Ещё одним аргументом в пользу проведения комбинированного лечения является и высокий

риск развития радиоиндуцированных опухолей матки, влагалища и прямой кишки, развивающихся в разные сроки после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. На 6-м году наблюдения риск развития радиоиндуцированных полинеоплазий равен 49, а к 30-му году достигает 450! Необходимо отметить, что радиоиндуцированные опухоли отличаются снижением дифференцировки, большей автономностью и потенциями к распространению за пределы органа и метастазированию. Прогноз при радиоиндуцированных полинеоплазиях оказывается в среднем на 20–25% хуже, чем соответствующих солитарных опухолей.

Неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями повлекла за собой разработки различных вариантов и способов, дополняющих лучевую терапию.

Разработаны способы радиомодификации в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о кислородной гетерогенности опухолевой ткани. Наряду с этим, на сегодняшний день предложен целый ряд физических и химических радиомодификаторов, обладающих радиопротекторными и радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве полирадиомодификации радиочувствительности опухоли и нормальных тканей применяются: гипербарическая оксигенация, турникетная и общая газовая гипоксия вдыханием газовой смеси с пониженным до 8–10% содержанием кислорода во время сеанса дистанционной гамма-терапии, использование лазерных установок и другие варианты. Благодаря этим нетрадиционным подходам удалось повысить результаты лучевого лечения в основном при раке легких, прямой кишки, пищевода, опухолей орофарингеальной зоны. Для преодоления радиорезистентности ряда опухолей и усиления эффекта ионизирующего воздействия облучение проводится в сочетании с электромагнитной, индуктивной УВЧ локальной гипертермией и общей управляемой гипертермией.

Изучались возможности усиления радиационного поражения опухоли путем создания кратковременной гипергликемии с понижением рН опухоли с 6,7 до 5,4 [23].

Наиболее распространенным классом химических радиомодификаторов являются электронакцепторные соединения, среди которых высокую активность в качестве радиосенсибилизаторов гипоксических клеток в опытах *in vitro* и на биологических моделях проявили соединения метромезонидазола.

Клинические испытания показали определенную тенденцию к улучшению результатов лечения при раке легкого, пищевода, опухолей головы

и шеи, мочевого пузыря и шейки матки при общепринятых способах введения метронидазола в организм [18,29]. Авторы указывают на высокую частоту токсических реакций при использовании метронидазола, начиная с концентрации препарата в крови, равной 120 мкг/мл, в то время как наибольший радиосенсибилизирующий эффект препарата достигается при концентрации его в крови в количестве 170–220 мкг/мл. Для снижения токсичности препарата, еще более усиливающейся в комбинации с облучением, разработан метод интрамурального и интрапараметрального введения метронидазола при традиционном сочетанном лучевом лечении рака шейки матки. Эффективностью лучевой терапии с внутритопуховым введением метронидазола выражалась в ускоренной (при суммарной дозе 36–56 Гр) и полной регрессии опухоли у 54,3% больных, в контроле – лучевое лечение без метронидазола соответственно в 42%. При этом 3-летняя выживаемость больных раком шейки матки III стадии составила 79,7±4,1%. Подобные результаты 2–3-летней выживаемости были получены И.В. Столяровой, В.Л. Винокуровым и др. [22].

Рак шейки матки относится к числу тех опухолей, у которых возможности дополнительного использования химиотерапевтических препаратов весьма ограничены, в силу известной незначительной их эффективности при этой патологии [19].

Определенные достижения лекарственной терапии по созданию новых цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым последовательным введением противоопухолевых препаратов привели к новой волне использования лекарственных средств, в том числе и при лечении рака шейки матки.

Однако общетоксические эффекты максимальных доз современных цитостатиков, вводимых парентерально (внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально), достаточно выражены. Это является лимитирующим моментом как при их самостоятельном использовании, так и серьезным препятствием на пути совместного применения с ионизирующим излучением, повышающим опасность осложнений при химиотерапии.

При химиолучевом лечении больных раком шейки матки с включением в схему лечения 5-фторурацила и митомицина С наблюдались тяжелые гематологические осложнения III степени у 5% больных, диспепсии – в 4% случаев [30].

Предложены также комплексные программы химиолучевого лечения распространенного рака шейки матки с вариантами полирадиомодификации. До проведения и/или в процессе сочетанной лучевой терапии, осуществляемой в режиме нетрадиционного фракционирования дозы, исполь-

зуется введение 5-фторурацила, дополненное введением цисплатины или метотрексата в сочетании с УВЧ-гипертермией [15,30,40].

А.А. Забунов и соавт. [14] у 40 больных раком шейки матки II–IV стадии использовали схему: винкристин 1,4 мг/м² в 1-й день, платидиам 120 мг/м² во 2-й день, блеомицин 15 мг/м² через день 7 раз и 5-фторурацил 500 мг/м² в 7-й и 15-й дни. Количество курсов от 1 до 5. Результаты оценены у 35 больных. Полная регрессия опухоли установлена у 1 (2,9%) больной; частичная – у 16 (45,7%); стабилизация процесса – у 16 (45,7%); прогрессия – у 6 (17,1%). Длительность безрецидивного периода в среднем составила 3,3 мес при средней продолжительности жизни от начала химиотерапии для всей группы – 7,3±1,1 мес. Отмечены осложнения в виде тошноты, рвоты у всех больных, алопеции – у 96,7%, угнетения кроветворения – в 60% случаев, нефротоксичность – в 40%.

J. Nevín и соавт. [43] провели 3 курса комбинированной химиотерапии (циклофосфан, блеомицин, цисплатин) у 26 больных раком шейки матки III стадии с последующей лучевой терапией. Частичная регрессия опухоли отмечена в 44,5% случаев. 7 пациенток не закончили курс химиотерапии из-за выраженной токсичности с одним смертельным исходом. Вывод авторов: курсовая химиотерапия при раке шейки матки не эффективна, токсична и не имеет преимуществ в выживаемости.

Используя комбинацию цитостатиков (цисплатин, блеомицин, винкристин) перед проведением сочетанной лучевой терапии, 5-летней выживаемости больных с распространенными процессами рака шейки матки удалось достичь у 68% больных [52].

W. Peters и соавт., применив сочетанное облучение и параллельное внутрисистемное введение цисплатины и 5-фторурацила, достигли 3-летней выживаемости у 87% женщин с распространенным раком шейки матки [45].

В свою очередь, M. Morris и соавт. [41], P.G. Rose и соавт. [48], H.M. Keys и соавт. [38] отмечают значимое увеличение безрецидивной выживаемости пациентов, получавших радиохимиотерапию с цисплатином, гидроксимочевинной и 5-фторурацилом при приемлемых токсических явлениях.

Изучение неоадьювантной радиохимиотерапии продемонстрировало ее эффективность в плане улучшения операбельности [31].

В НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова предоперационная химиолучевая терапия применяется с 1997 г. Из 104 больных раком шейки матки IIb–III стадии, получивших комбинированное лечение по схеме: химиолучевая терапия – операция – лучевая терапия, в состоянии ремиссии в течение 2 лет и более находится 87% пациенток.

В настоящее время в США проводится 4 клинических исследования эффективности химиолучевого лечения (табл.1).

J.Sardi и соавт. [49] получили достоверно более высокие результаты неоадьювантной химиотерапии с последующей операцией по сравнению с традиционным лучевым лечением 151 больной раком шейки матки IIb–IIIb стадий. Примечательно проведенное ими исследование, касающееся лечения 309 больных раком шейки матки. При анализе четырех применявшихся методик получены следующие 4-летние результаты лечения: лучевая терапия – 48%, хирургическое лечение – 41%, неоадьювантная химиотерапия + лучевое лечение – 54%, неоадьювантная химиотерапия + операция – 65%.

Возможности и пределы системной неоадьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением продолжают исследоваться Гинекологической Онкологической Группой (GOG – 141).

Сообщения последних лет по применению внутриаартериальной химиотерапии при распространенных процессах рака шейки матки в комбинации с сочетанной лучевой терапией малочисленны. Клинический материал исследований не-

Таблица 1

Клинические исследования эффективности химиолучевого лечения (США)

Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ	Νοσῶν	Ἐν τῷ ὁδοῦ	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ
H. Keys ἐν τῷ ὁδοῦ.	IB	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ + ἀπὸ τοῦ ἁ
P. Roze ἐν τῷ ὁδοῦ.	IIB–IVA	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ + ἀπὸ τοῦ ἁ	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ + ὁδοῦ ἁ
M. Morris ἐν τῷ ὁδοῦ.	IB–IVA	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ + ὁδοῦ ἁ
W. Peters ἐν τῷ ὁδοῦ.	IB–IIA	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ	Ἐμπνεῶν ἀπὸ τοῦ ἁ + ὁδοῦ ἁ

большой по объему (группы больных раком шейки матки III стадии по 10–14 больных), разнороден состав использованных цитостатиков. Тем не менее, исследователи положительно оценивают возможности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии при раке шейки матки, принимая во внимание непосредственную эффективность метода и число общетоксических реакций, не превышающее таковых при системном использовании цитостатиков [5,42].

Еще в начале прошлого века И.И. Мечников писал о значении иммунных реакций в развитии различных патологических состояний и их лечении.

На сегодняшний день считаются доказанными позиции, что исходная иммунологическая компетентность организма больных, от которой во многом зависит исход лечения, значительно угнетена у больных с запущенными стадиями рака. Функциональная способность и количественный состав клеток, ответственных за иммунный ответ организма, существенно модифицируются наличием злокачественной опухоли. Опухолеассоциированный иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности процесса и поражением регионарных лимфатических узлов при различных локализациях рака, в том числе и при раке шейки матки.

Л.И. Декстер, Я.В. Бохман и соавт. [10] исследовали большое число параметров иммунного статуса у 100 больных раком шейки матки I–III стадии. Анализ зависимости иммунной компетентности от стадии опухолевого процесса показал ее угнетение, начиная с Ib стадии, нарастающее по мере распространения опухоли. Так, по данным авторов, нормальная иммунограмма наблюдалась у 90% больных преинвазивным раком шейки матки; в стадии Ib – только у 40%; во II стадии – у 10%, а в III стадии – ни у одной больной.

Единодушно мнение о том, что использование ионизирующего излучения, цитостатических препаратов, т.е. основных методов специального лечения распространенных опухолевых процессов шейки матки, в свою очередь, угнетающим образом действует на иммунологическую реактивность организма, ослабляя и без того слабую иммунную систему больных. В свете этого, одним из направлений современных иммунологических исследований является разработка способов корректирующего воздействия на иммунную систему организма онкологических больных.

Повышение иммунной резистентности организма против злокачественных опухолей было установлено в экспериментальных и клинических работах по использованию неспецифической активной иммунотерапии различными иммуномодуляторами.

Кроме того, определенное место в терапии опухолей различной природы заняли интерферон, интерлейкины, бактериальные липополисахариды и пептидогликаны, ретиноиды. Было отмечено их стимулирующее влияние на пролиферацию тимоцитов, дифференцировку Т-лимфоцитов, усиление функциональной активности В-лимфоцитов, а также Т-клеток на митогены ФГА и Кон А.

Из всего широкого спектра предложенных препаратов пока реальный терапевтический эффект удалось зарегистрировать лишь при применении таких неспецифических иммунотерапевтических средств, как БЦЖ и интерферона-альфа 2-а.

Клинически была показана способность интерферона при внутримышечном введении оказывать определенное противоопухолевое действие как самостоятельного агента у больных микроинвазивным раком шейки матки [4].

Суммируя изложенные выше и, зачастую, противоречивые данные о планировании и результатах комбинированного лечения рака шейки матки, а также основываясь на опыте НИИ онкологии, касающемся лечения более 5000 больных, можно прийти к следующим обобщениям:

- комбинированное лечение показано больным раком шейки матки, начиная с IV стадии;
- предоперационная лучевая терапия показана при больших размерах (>4 см) опухоли, инфильтрации параметриев (IV–IVB стадии). При III стадии лучевая терапия в дозе 20–30 гр в ряде случаев создаёт условия для выполнения радикальной операции;
- вопрос о назначении послеоперационного лучевого лечения должен решаться в зависимости от результатов гистологического исследования препарата. Оно не показано при неглубокой инвазии и отсутствии метастазов в удалённых лимфатических узлах;
- комбинированное лечение показано во всех случаях выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- вопрос о хирургическом лечении (экстрапелонеальная лимфаденэктомия) после полного курса сочетанной лучевой терапии должен решаться индивидуально. Комбинация полного курса сочетанной лучевой терапии с радикальной операцией нецелесообразна: частота осложнений значительно выше, результаты лечения несколько не лучше, чем при умелом применении одного из этих методов;
- доказано неоспоримое преимущество комбинации лучевого лечения с химиотерапией. Стандартом на сегодняшний день можно считать еженедельное введение препаратов платины в процессе лучевого лечения;

- при наличии неблагоприятных прогностических признаков, таких как метастазы в лимфатических узлах таза, распространение опухоли за пределы органа, после окончания комбинированного лечения показано проведение адъювантной химиотерапии.

В табл. 2 приведены общие принципы планирования лечения в зависимости от стадии заболевания. Эти рекомендации следует рассматривать как ориентировочные, так как клинические ситуации не всегда укладываются в рамки определённой схемы. Мы всё ещё далеки от унификации методов лечения рака шейки матки. Они нередко определяются профилем учреждения, в котором лечится больная, а также уровнем профессиональной подготовки врачей. Так, например, при I стадии важнее не то, какой из методов лечения выбран, а как он осуществляется с точки зрения врачебного искусства.

Заключение

Оценивая методы лечения распространенных процессов рака шейки матки, можно прийти к выводу, что основным способом воздействия является лучевая терапия, как самостоятельный метод, так и как компонент комбинированного лечения. Однако, несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов динамического фракционирования и других методических приемов, среднестатистические цифры выживаемости больных раком шейки матки III стадии не превышают 55%.

Парентеральное использование современных цитостатиков при несомненном ингибирующем действии на рост опухолевых клеток, несколько улучшают результаты лечения. Мнение о том, что рак шейки матки относится к группе нечувстви-

Таблица 2
Планирование лечения больных раком шейки матки

Номер TNM	Таблица 1	Таблица 2	Таблица 3	Таблица 4
IA T1aNO-MO	-	Удаление опухоли и шейки матки	-	Удаление опухоли и шейки матки
IB T1bNO-MO IIA T2aNO-MO	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями
IIb T2bNO-MO IIIA T3aNO-MO IIIB T1-3aN1M0	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями и химиотерапия	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями и химиотерапия	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями и химиотерапия	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями и химиотерапия
IIIB T3bNO-MO	-	-	-	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями
IVA T4NO-1M0 IVB O1-4NO-1M1	-	-	-	Удаление опухоли и шейки матки с параметриями и химиотерапия

тельных к химиотерапии опухолей, по-видимому, нуждается в пересмотре, так как в целой серии работ последних лет показана неоспоримая эффективность данного вида терапии как в неoadъювантном, так и в комбинированном с лучевым лечением режимах.

Таким образом, достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости больных распространенным раком шейки матки всё же нельзя признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих цель увеличить продолжительность жизни возможно большего числа больных с распространенными стадиями рака шейки матки. Заслуживающим пристального внимания являются методы радиомодифицирующего воздействия лекарственных препаратов. Перспек-

тивными, но недостаточно изученными представляются методы иммунокорректирующей терапии, дополняющие основные способы лечения.

В то же время, рак шейки матки – первая злокачественная опухоль, возникновение инвазивных форм которой может быть предупреждено. Для этого не требуется новых открытий, так как испытанные методы морфологической и эндоскопической диагностики, применяемые на этапах скрининга, решают основные диагностические проблемы.

В 1964 г. Ч.Камерон писал, что «... если женщина умирает от рака шейки матки, то кто-то ещё, кроме рака, повинен в её смерти». Автор подчёркивал, что применение современных методов диагностики должно свести на нет смертность от рака шейки матки.

Литература

1. Бохман Я.В., Вишневецкий А.С., Максимов С.Я. и др. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы // *Вопр. онкол.* – 1997. – Т. 43, N 1. – С. 39-46.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – С. 464.
3. Вайнберг М.Ш. Лучевая терапия. Ретроспективный анализ // *Мед. радиол.* – 1994. – Т. 39, N 3. – С. 68-71.
4. Васильев Б.В., Бохман Я.В., Чепик О.Ф. и др. Опыт клинического применения человеческого лейкоцитарного интерферона при раке шейки матки // *Вопр. онкол.* – 1986. – Т. 32, N 12. – С. 23-28.
5. Винокуров В.Л., Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М. и др. Эффективность рентгено-эндovasкулярных вмешательств в лечении больных далеко зашедшим раком шейки матки // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 489-490.
6. Вишневецкая Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – Минск: Беларусь, 1994.
7. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // *Вопр. онкол.* – 1999. – Т. 45, N 4. – С. 420-423.
8. Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли // *Мед. радиол.* – 1981. – N 3. – С. 33-35.
9. Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. и др. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки // *Частные вопросы практической онкологии.* – Волгоград, 1995. – Т. 51. – Вып. 3. – С. 50-53.
10. Декстер Л.И., Марьяненко А.И., Бохман Я.В. и др. Изменения клинико-иммунологических параметров у больных раком шейки матки под воздействием полипептидного препарата тимуса (тималин) // *Иммунология опухолей.* – Рига: Зинатне, 1982. – С. 150-152.
11. Демидова Л.В., Телеус Т.А. Пути улучшения результатов сочетанного лучевого лечения распространенного рака шейки матки // *Мед. радиол.* – 1994. – N 2. – С. 48-50.
12. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. и др. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978–1998) // *Тез. докл. пленума правления Всерос. научн. мед. общества онкологов «Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей».* – Ростов н/Д, 1999. – С. 48-50.
13. Забунов А.В., Дударева Л.А., Монастырли Л.В. Химиотерапия распространенного рака шейки матки винкристином, платинином, блеомицином и 5-фторурацилом // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 319-320.
14. Забунов А.В., Черный А.П., Монастырли Л.В. Эффективность полихимиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки метастатического типа // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 320-321.
15. Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И. Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // *Материалы I съезда онкологов стран СНГ.* – М., 1996. – Т. 2. – С. 456.
16. Комарова Л.Е., Сагайдак В.Н., Корольчук В.П. 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.
17. Косников А.Г., Баранов С.Б., Зельдович Д.Р. и др. Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки T1N0M0 // *Актуальные вопросы онкологии. Материалы Междунар. симп.* – СПб, 1996. – С. 193-195.
18. Муфазалов Ф.Ф., Набиуллина М.К., Лоскутов Л.А. Использование метронидазола в лучевой терапии рака мочевого пузыря // *Мед. радиол.* – 1992, N 3-4. – С. 21-23.

19. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. – М.: Медицина, 1986.
20. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Рос. онкол. журн. – 1997. – N 6. – С. 4-8.
21. Симонов Н.Н., Рыбин Е.П., Максимов С.Я. и др. Расширенные и комбинированные операции на органах брюшной полости при распространенных опухолях гениталий // Вопр. онкол. – 1997. – Т. 43, N 6. – С. 650-653.
22. Столярова И.В., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М. и др. Результаты полирадиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки и тела матки // Мед радиол. – 1992. – N 3-4. – С. 27-31.
23. Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А. Радиомодифицирующий эффект гипергликемии, зависимость от дозы глюкозы и объема опухоли // Мед радиол. – 1991. – N1. – С. 21-23.
24. Чакалова Г.Б., Михайлов М.А. Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки // Онкология. – 1993. – Т. 30. (Suppl N 1). – С. 90.
25. Чакалова Г.Б., Карагозов А.И. Метастазы в костях у больных раком шейки матки // Вопр. онкол. – 1992. – Т. 38, N 11. – С. 1372-1375.
26. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.И. Состояние онкологической помощи населению РФ // Рос. онкол. журн. – 1996. – N 1. – С. 5-12.
27. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема // Рос. онкол. журн. – 1998. – N 3. – С. 8-20.
28. Шелестюк П.И., Фролов А.Ф., Бегоулов И.В. и др. Экологическая обстановка и заболеваемость злокачественными опухолями населения МССР // Вестн. Мордовского ун-та. – 1993. – N 2. – С. 46-48.
29. Bleeher N.M. Lung cancer – still a long road ahead // Brit. J. Cancer. – 1990. – Vol. 61. – P. 493-494.
30. Cole D.J., Jones A.C. The treatment of locally advanced carcinoma of the cervix with radiation, 5-fluorouracil and mitomycin C // Brit. J. Radiol. – 1993. – Vol. 66 (Suppl). – P. 52.
31. Chang H.C. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1992. – Vol. 30 (4). – P.321.
32. Fioretti P., Gadducci A., Fabrini M.G. et al. The influence of anatomo-surgical stage, tumor size histological type and lymph node status on the clinical outcome of patients with clinical FIGO state Ib-II cervical cancer // Cancer J. – 1990. – Vol. 3, N 2. – P. 69-73.
33. Gerbaulli A., Lartigau E., Haie-Meder C. et al. Le cancer du col uterin de femine jeune // Contracept.-fertil.-sex. – 1994. – Vol. 22, N 6. – P. 405-409.
34. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2001 // CA Cancer J. Clin. – 2001. – Vol. 36. – P.5115.
35. Hornback N.B., Shupel R.E., Shidnia H. et al. Advanced stage III b cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation // Gynecol. Oncol. – 1986. – Vol. 23, N2. – P. 160-167.
36. Ilijas M., Dujmovic I., Sarcevic B. Treba li operirati rak vrata maternice nakon zracenja // Gynacol. et peritol. – 1992. – Vol. 1, N 4. – P. 229-231.
37. Jones W.B., Shingleton H.M., Russell A. et al. Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and 1990 // Cancer (Philad.). – 1995. – Vol. 76 (10 Suppl.1). – P. 1934-1947.
38. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340. – P.1154-1161.
39. Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al. Randomized study of radical surgery vs. Radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P.535-540.
40. Micksche M. Interferon-ein neues therapeutisches prinzip // Wien. Med. Wochens.Chr. – 1993. – Vol. 143, N 16-17. – P. 408-412.
41. Morris M., Eifel P., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer // N. Eng. J. Med. – 1999. – Vol.340. –P.1137-1143.
42. Narimatsu A., Ito T. Neoadjuvant chemotherapy with continuous intraarterial infusion (CDDP, 5Fu) in the treatment of advance cervical and endometrial adeno carcinoma // J. Jap. Soc. Cancer Ther. – 1995. – Vol. 30, N 2. – P. 408.
43. Nevin J., Bloch B., Van Wijk L et al. Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advance cervical cancer. A pilot study // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 1995. – Vol.16 (1). – P.170-175.
44. Okawa T. Cotraversy of treatment for recurent cancer after definitive radiotherapy. // Nihon gan chiryo gakkaiishi // J. Jap. Soc. Cancer Ther. – 1995. – Vol. 30, N 2. – P. 37.
45. Peters W., Liu P., Barret R. et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radition therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // Gyn. Oncol. – 1999. – Vol.72. – P.443.
46. Parkin D.M. Death from cervical cancer // Lancet. – 1999. – N8484. – p.797.
47. Petterson F. (ed). Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. – Stockgolm, 1995.
48. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340. – P.1144-1153.

49. Sardi J., Sananas C, Giaroli A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: A randomized controlled trial // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1998. – Vol.8. – P.441-450.
50. Trelford J. D., Kinney W., Vogt P. Positive peritoneal cytology in stage I carcinoma of the cervix // *Acta Cytol.* – 1995. – Vol. 39, N 2. – P. 177-179.
51. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist. // *International conference. Hormonal carcinogenesis.* – SPb. – 2000. – P. 22-23.
52. Zarcone R., Tartaglia E., Cardone G., Voto R.I. Adenocarcinoma dell'endocervice // *Minerva Ginecol.* – 1994. – Vol. 46, N 1-2. – P. 45-48.