

Симбиоз химиотерапии с агрессивной онкохирургией в улучшении результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки

Г.А. Хакимов, Д.М. Исхаков, Ш.Г. Хакимова, Г.Г. Хакимова

Ташкентский городской онкологический диспансер; Республика Узбекистан, 100078, Ташкент, ул. Турсункулова, 1;
Ташкентский педиатрический медицинский институт; Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контакты: Гульноз Голибовна Хакимова hgg_doc@mail.ru

Вооружая онкологическую гинекологию современными схемами химиотерапии, элементами агрессивной онкохирургии, можно достичь увеличения числа излеченных больных с местно-распространенными формами рака шейки матки, обеспечив улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, полихимиотерапия, операция Вертгейма

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-94-97

Symbiosis of chemotherapy and aggressive cancer surgery in improving the results of treatment for locally advanced cancer of the cervix uteri

G.A. Khakimov, D.M. Iskhakov, Sh.G. Khakimova, G.G. Khakimova

Tashkent City Oncology Dispensary; 1 Tursunkulova St., Tashkent, 100078, Republic of Uzbekistan;
Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

By arming gynecologic oncology with current chemotherapy regimens and aggressive cancer surgery elements, we can have larger numbers of cured patients with locally advanced cancer of the cervix uteri, by improving the early and late results of treatment.

Key words: locally advanced cancer of the cervix uteri, combination chemotherapy, Wertheim operation

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — наиболее злокачественная опухоль женских половых органов, которая составляет 6 % всех злокачественных образований у женщин [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500 тыс. женщин, а умирают от него более 200 тыс. женщин.

Несмотря на визуальную локализацию шейки матки, практикующие клиницисты не всегда выявляют злокачественный процесс [2, 3]. По мнению многих авторов, даже при наличии высокоэффективных скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику РШМ, процент женщин с местно-распространенными (МР) формами заболевания до сегодняшнего дня не удается снизить [4].

Осложненное течение МР РШМ заслуживает пристального внимания. Необходима разработка более эффективных методов воздействия на патологический очаг в целях максимального продления жизни таких пациенток [5].

На протяжении долгих лет среди представителей клинической онкологии бытовало мнение о мало-

эффективности существующих групп химиопрепаратов в лечении РШМ [2, 6]. Наряду с этим радиотерапия, являясь апробированным и высокоэффективным методом лечения РШМ лишь на ранних стадиях, имеет резко ограниченные возможности при осложненном течении МР РШМ в виде распада и кровотечения [7].

Хирургическое лечение РШМ является общепризнанным «золотым стандартом» только на ранних стадиях заболевания [8]. С точки зрения специалистов в области онкологической гинекологии, данный способ в моноварианте абсолютно безуспешен при МР РШМ с осложненным течением [2].

Сложившаяся реальная ситуация в онкологической гинекологии оказалась печальной, т. е. более половины женщин, страдающих РШМ, обречены на симптоматическое лечение, а значит — на гибель в ближайшие месяцы.

Быстрое развитие противоопухолевой химиотерапии привело к тому, что за истекшие годы в практику вошел ряд принципиально новых противоопухолевых препаратов и новых терапевтических режимов, изменивших возможности лечения РШМ [9, 10]. Больные МР РШМ не являются бесперспективными [11].

Введение в клиническую практику препаратов Кампто, Гемзар, Паклитаксел существенно увеличило возможности лечения больных МР РШМ, тем самым способствуя значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Цель исследования — поиск путей улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения МР РШМ.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение основано на результатах лечения 281 больной РШМ за период 2004–2012 гг. в клинических подразделениях Ташкентского городского онкологического диспансера. Возраст пациенток колебался от 30 до 71 года и в среднем составил 45 лет.

Всем больным проводился комплекс диагностических мероприятий: ультразвуковые исследования молочной железы, органов брюшной полости, малого таза, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, электрокардиография, осмотр гинеколога с оценкой состояния параметрия и биопсией опухолевого очага.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, анализ крови на гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека, реакцию Вассермана.

Первичный опухолевый процесс оценивали по Международной классификации TNM (7-е издание, 2011) [4]. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице.

Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак установлен у 151 (53,73 %) пациентки, недифференцированный плоскоклеточный рак — у 59 (20,99 %), высокодифференцированный плоскоклеточный рак — у 55 (19,57 %), светлоклеточная аденокарцинома — у 15 (5,33 %) и в 1 (0,35 %) случае установлена эпителиоидноклеточная лейомиосаркома.

У 217 (77,22 %) больных наблюдались осложнения ракового процесса: кровотечения из половых путей — у 172 (79,26 %), распад опухоли — у 45 (20,73 %). Эти пациентки были распределены на 4 группы в зависи-

мости от вида проведенной противоопухолевой терапии:

- 1-я группа — 35 (16,12 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: иринотекан (Кампто) 180 мг/м² — внутривенная (в/в) 90-минутная инфузия в 1-й день + карбоплатин 450 мг в/в в 1-й день или гемцитабин (Гемзар) 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин 450 мг в/в в 1-й день; повторение цикла каждые 21 день;

- 2-я группа — 46 (21,19 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной ПХТ по схеме: паклитаксел (Таксол) 175 мг/м² — в/в 3-часовая инфузия в 1-й день с премедикацией; цисплатин 80 мг/м² в/в капельно с гидратацией в 1-й день; повторение цикла каждые 21 день;

- 3-я группа — 86 (39,63 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной ПХТ по схеме: цисплатин 75 мг/м² с гидратацией за 4 ч; 5-фторурацил 1000 мг/м² — 24-часовая инфузия в течение 4 дней; повторение цикла каждые 21 день;

- 4-я группа (контрольная) — 50 (23 %) больных, которым проведена радиотерапия в стандартном режиме по радикальной программе. В этой группе у 6 пациенток было отмечено осложнение радиотерапии в виде ректовагинального свища. Всем больным была выполнена симптоматическая операция.

После проведения комплексных диагностических мероприятий у анализируемых пациенток регистрировались следующие сопутствующие заболевания: анемия I степени — у 36 из 217 больных, II степени — у 119, III степени — у 17; гипертоническая болезнь — у 47, варикозное расширение вен нижней конечности — у 33, ожирение — у 13, сахарный диабет — у 11.

Индивидуальный план лечения каждой пациентки составлялся совместно онкогинекологом, радиологом и онкологом-химиотерапевтом с учетом распространенности опухолевого процесса.

Контрольные осмотры и обследования проводили после каждых 2 курсов ПХТ и по окончании лечения. У больных во всех группах оценивали непосредственный клинический эффект химиотерапии, лечебный патоморфоз (при проведении неoadъювантной химиотерапии), побочные эффекты, время до прогрессирования, 3-летнюю безрецидивную выживаемость и 5-летнюю общую выживаемость. При анализе клинической эффективности схем лечения использовали следующие показатели: время до прогрессирования, безрецидивную и общую выживаемость.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе 17 из 35 пациенток была проведена ПХТ в неoadъювантном режиме по схеме Кампто +

Распределение пациенток в зависимости от стадии опухолевого процесса

| Стадия | Число пациенток, n (%) |
|-------------|------------------------|
| T1N0M0 (IA) | 38 (13,52) |
| T2aN0M0 | 66 (23,78) |
| T2bN1M0 | 81 (28,82) |
| T3N0M0 | 96 (34,16) |

карбоплатин. При этом регресс опухолевого очага наступил в 11 случаях после 2-го курса ПХТ, а у 6 больных — после 4-го курса. Оставшимся 18 больным этой группы была проведена ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме Гемзар + карбоплатин. Регресс опухоли был достигнут в 4 случаях после 2-го курса ПХТ и в 14 случаях — после 4-го курса.

Во 2-й группе 46 больным была проведена ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме паклитаксел + цисплатин. В этой группе резорбция опухолевого очага регистрировалась у 13 больных после 2-го курса, а у 33 — после 4-го курса ПХТ. Этот режим химиотерапии пациентки переносили более комфортно, чем предыдущие схемы.

В 3-й группе проводилась ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме цисплатин + 5-фторурацил. У 29 пациенток после 2-го курса и у 43 после 4-го курса ПХТ отмечался положительный лечебный эффект до 35 %. С учетом достигнутого частичного регресса опухолевого очага всем больным была проведена дистанционная радиотерапия в суммарной очаговой дозе до 30 Гр. После комбинации этих 2 самостоятельных методов лечения РШМ удалось выполнить хирургическое вмешательство в радикальном объеме спустя 28 дней после окончания облучения. Хотим отметить, что у этих пациенток выполнение диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами требовало высокого мастерства, так как вследствие лучевого воздействия была нарушена анатомическая футлярность тканей оперируемых зон. В данной группе больных лимфорея в послеоперационном периоде была значительно меньше по сравнению с группой женщин, оперированных без радиотерапии. Однако заживление культи влагалища в большинстве случаев происходило вторичным натяжением.

Из 217 больных в 211 случаях с МР РШМ после проведения ПХТ в неоадьювантном режиме различными группами химиопрепаратов в 1-й и 2-й группах, а в 3-й группе — после ПХТ в неоадьювантном режиме с предоперационной радиотерапией была выполнена операция — расширенная экстирпация матки с придатками по Вертгейму.

Вследствие прорастания опухоли в соседние органы и ткани в 6 случаях операции носили комбинированный характер: у 2 больных — с резекцией задней стенки мочевого пузыря с пересадкой мочеточников, у 4 — тотальная экзентерация органов малого таза.

Побочные эффекты и осложнения химиотерапии. В 1-й, 2-й и 3-й анализируемых группах (167 пациенток) на фоне противоопухолевой ПХТ в различных терапевтических режимах отмечались следующие побочные эффекты: общая слабость (92, 76 и 38 % соответственно), тошнота, рвота (70, 23 и 45 % соответственно), диарея (87, 58 и 30 % соответственно). Регистрировавшиеся побочные эффекты ПХТ были

в пределах I—II степени и легко купировались на фоне проводимой многокомпонентной сопроводительной терапии. Таким образом, они не являлись показанием для отказа от продолжения лечения. При сопоставлении побочных эффектов ПХТ в разных группах была выявлена относительно удовлетворительная переносимость схемы паклитаксел + цисплатин.

В 2 случаях зарегистрирована острая почечная недостаточность на 3-й день после введения препарата Кампто, которая, несмотря на проведенный комплекс реанимационных мероприятий, на 5-й день закончилась летальным исходом.

В послеоперационном периоде в зависимости от результата патогистологического исследования операционного материала — макропрепарата — проводилась противоопухолевая ПХТ в адьювантном режиме теми же группами химиопрепаратов, что и в неоадьювантном.

Всем 167 пациенткам проводили 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии по общепринятому стандарту. В случаях проведения в неоадьювантном режиме 2 или 4 курсов ПХТ в адьювантном выполняли 4 и 2 курса соответственно.

На сегодняшний день живы 256 пациенток из 281. У 1 больной на 14-м месяце после комбинированного лечения зарегистрировано метастатическое поражение печени, умерла спустя 8 мес.

Через 26—32 мес после окончания комплексного лечения у 9 пациенток, которым была проведена ПХТ + радиотерапия + операция, отмечен местный рецидив болезни, сопровождавшийся уретерогидронефрозом, который был двухсторонним лишь в 3 случаях. У 6 пациенток уретерогидронефроз был односторонним, и в 4 случаях уродинамика была восстановлена путем стентирования мочеточников. Из-за массивности опухолевой инфильтрации в дистальных отделах мочеточников в 5 случаях явление уретерогидронефроза разрешено выполнением двухсторонней перкутанной нефростомии. Данным 9 пациенткам проводилась исключительно симптоматическая терапия, они умерли в течение 8—11 мес от распространения опухолевого процесса.

У 19 из 50 больных после стандартной радиотерапии спустя 17—26 мес был отмечен рецидив болезни и продолжение роста опухоли с клиническими проявлениями уретерогидронефроза и кровотечения из распадающейся опухоли шейки матки. Причиной данного явления можно назвать местную распространенность опухолевого процесса, а также неадекватность проведенной радиотерапии вследствие низкой активности источника. Этим пациенткам проведены курсы паллиативной ПХТ (цисплатин + 5-фторурацил) и симптоматического лечения. Спустя 5—7 мес от прогрессирования заболевания умерли 11 женщин.

Послеоперационные осложнения, летальность. Среди 217 оперированных пациенток с МР РШМ после выполнения расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму регистрировались следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны — у 2 больных; лимфорея длительностью 4,5 мес — у 3; лимфокисты, не требующие оперативного вмешательства, — у 33; стриктура дистальных отделов мочеточника — у 3; некроз культи влагалища — у 1. Этим пациенткам лечение проводилось в амбулаторных условиях.

В 2 случаях послеоперационные осложнения закончились летальным исходом. В первом случае у пациентки на 12-е сутки после операции отмечалось осложнение в виде профузного кровотечения из подвздошных сосудов. Больная взята на экстренную операцию. Во время релапаротомии установлено, что источником кровотечения является аррозированный участок стенки левой наружной подвздошной артерии диаметром до 1 см. Кровотечение остановлено путем

наложения сосудистых атравматических швов с дополнительной дубликатурой за счет стенки левой наружной подвздошной вены. К сожалению, на 16-е сутки после первой операции (на 5-е сутки после реоперации) кровотечение повторилось, и жизнь пациентки спасти не удалось.

У другой пациентки на 34-е сутки после тотальной экзентерации органов малого таза на фоне нагноения промежностной раны смерть наступила от профузного кровотечения из подвздошных сосудов.

Заключение

Больные с МР РШМ не являются бесперспективными. Введение в клиническую практику препаратов Кампто, Гемзар, Паклитаксел существенно увеличило возможности лечения этой группы пациенток, тем самым способствуя значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22 (3 прил. 1):54–92. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin RCRC of RAMS 2011; 22(3 suppl 1):54–92. (In Russ.)].
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с. [Bohman Ya.V. Guidelines in oncogynecology. Saint Petersburg: Foliant, 2002. 542 p. (In Russ.)].
3. Клиническая онкология: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Казаченко. М.: Медицина, 2005. 376 с. [Clinical oncology: Guidelines for physicians. Ed. by V.P. Kazachenko. Moscow: Meditsina, 2005. 376 p. (In Russ.)].
4. TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM: Classification of malignant tumors. Ed. by L.Kh. Sobin et al.; transl. from Engl. Moscow: Logosfera, 2011. 304 p. (In Russ.)].
5. Чакалова Г.Б., Михайлов М.А. Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки. Онкология 1993;30(прил. 1):90. [Chakalova G.B., Mikhaylov M.A. Ureter stenosis and hydronephrosis at the spread cervix cancer. Onkologiya = Oncology 1993;30(suppl 1):90. (In Russ.)].
6. Гарин А.М. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местно-распространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными. Современная онкология 2000;2(4):110–8. [Garin A.M. Modest successes of the pharmaceutical treatment of three disseminated or locally spread forms of tumors, considered as chemoresistant in the beginning of 90s. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2000;2(4):110–8. (In Russ.)].
7. Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2–IVA: a retrospective analysis of two comparative series. Int J Gynecol Cancer 2005;15(3): 468–74.
8. Meigs J.V. Carcinoma of the cervix the Wertheim operation. Surg Gynecol Obstet 1944;78:195–9.
9. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 3-е изд., испр. М.: Практическая медицина, 2013. 512 с. [Guidelines on the chemotherapy of human diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova. 3rd revised edn. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. 512 p. (In Russ.)].
10. Sardi J.E., Boixadera M.A., Sardi J.J. A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer. Curr Oncol Rep 2004;6(6):463–70.
11. Kornovski Y., Gorchev G. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB–IVA. J BUON 2006;11(3):291–7.