

К.Ю. МОРХОВ  
В.В. КУЗНЕЦОВ  
А.И. ЛЕБЕДЕВ  
В.М. НЕЧУШКИНА  
Т.И. ЗАХАРОВА  
С.А. ТЮЛЯНДИН

Российский  
онкологический научный  
центр им. Н.Н. Блохина  
РАМН

# Современные подходы к лечению рака шейки матки

*Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских гениталий. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500000, а умирают от него – около 200000 женщин.*

**В** развивающихся странах заболеваемость РШМ занимает первое место среди новообразований гениталий, в экономически развитых странах – третье после рака тела матки и яичников. В Африке, Центральной и Южной Америке и Азии (за исключением Японии) на долю РШМ приходится 20–30% всей онкологической патологии у женщин, в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе – 4–6%.

В России РШМ занимает пятое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (5,2% всех злокачественных новообразований) и второе место (после рака тела матки) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями гениталий. Заболеваемость РШМ в 2002 году составила 11,6<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, смертность – 5,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Несмотря на визуальную локализацию, РШМ III–IV стадий выявлен у 39,8% больных. Высокой остается летальность в течение первого года с момента установления диагноза (20,3%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак, у 10–20% – аденокарциному и у 10% – низкодифференцированный рак. Частота других злокачественных опухолей шейки матки (ШМ) составляет не более 1%.

РШМ метастазирует лимфогенно

и гематогенно. Переход опухоли от местноинфильтративного роста к лимфогенному распространению прогностически неблагоприятно. К сожалению, значительная часть больных РШМ при первичном обращении уже имеют лимфогенные метастазы.

Ведущим фактором, определяющим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии опухоли до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает. При инвазии опухоли до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживают у 1% больных, при глубине инвазии 3–5 мм (IA2 стадия) – уже у 5–8%. Дальнейший рост опухоли приводит к проявлению раковых эмболов в лимфатических сосудах, что резко увеличивает частоту лимфогенных метастазов. По данным разных авторов, частота лимфогенных метастазов при РШМ IB стадии составляет 15–18%, II стадии – 25–30%, III стадии – 50–60%. Следует отметить, что РШМ в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение.

Местно-регионарное распространение опухоли ведет к гематогенному метастазированию. При РШМ чаще всего поражаются легкие, печень и кости. Гематогенные метастазы РШМ без лимфогенных встречаются крайне редко.

## ДИАГНОСТИКА

Профилактическое обследование женщины включает визуальный осмотр наружных половых органов, влагалища, влагалищной части ШМ, бимануальное ректовагинальное исследование и цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса. При выявлении фоновой патологии ШМ дополнительно проводят кольпоскопию, биопсию всех подозрительных участков ШМ (при

необходимости) и выскабливание цервикального канала. Эти мероприятия позволяют своевременно диагностировать дисплазию ШМ, преинвазивный и микроинвазивный РШМ. Если диагноз инвазивного РШМ верифицирован, последующие диагностические мероприятия направлены на уточнение степени распространенности опухоли и определение стадии заболевания. По данным разных авторов, частота ошибок при клиническом стадировании РШМ достигает 36%.

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Традиционными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и их комбинации. В настоящее время активно изучаются возможности лекарственной терапии и химиолучевого лечения (ХЛЛ).

## Хирургическое лечение

История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. Первые операции были выполнены в Европе и России во второй половине XIX в. Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при РШМ, безусловно, принадлежит австрийскому гинекологу Э. Вертгейму. Впервые он выполнил операцию, которая впоследствии будет названа его именем в 1902 году. В монографии 1911 года «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» Э. Вертгейм описал результаты 500 расширенных гистерэктомий. Многие выдающиеся отечественные и зарубежные гинекологи внесли большой вклад в усовершенствование техники расширенных операций и повышение

их радикальности. Усилиями А.Т. Губарева, И.Л. Брауде, Л.Л. Окинчица, Н.Н. Никольского, А.И. Сереброва, В.П. Тобилевича, Л.А. Новиковой, Я.В. Бохмана, В.П. Козаченко техника расширенной гистерэктомии при РШМ прочно укоренилась в отечественной онкогинекологии, а ее широкое внедрение позволило излечить десятки тысяч женщин. Весомый вклад в разработку отдельных этапов операции Вертгейма внесли зарубежные исследователи – Н. Okabayashi (1921), J. Meigs (1944, 1951) и др.

При тяжелой дисплазии и внутриэпителиальном РШМ, или РШМ in situ, (CIN III) выполняется раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала и конизация ШМ. Техника этой операции хорошо известна и описана во многих хирургических руководствах. Конизация ШМ может быть выполнена при помощи скальпеля, электроножа или луча лазера. Ножевая конизация позволяет получить наиболее полную и точную морфологическую картину удаленного конуса ШМ и должна применяться при всех спорных морфологических заключениях при дисплазии и микроинвазивном РШМ. При гистологическом подтверждении диагноза CIN III, а также микроинвазивного РШМ данный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Если при опухоли с глубиной инвазии в строму ШМ до 3 мм обнаруживаются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, больной следует выполнять модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков). Модифицированная расширенная экстирпация матки также выполняется при глубине инвазии опухоли в строму ШМ 3–5 мм (IA2 стадия).

В настоящее время во всем мире для лечения инвазивного РШМ IB–IIA стадий применяется расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма.

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, делят на 5 типов:

I тип – экстрафасциальная экстирпация матки;

II тип – модифицированная радикальная экстирпация матки (включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок);

III тип – радикальная экстирпация матки (предусматривает удале-

ние большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза); в США при инвазивном РШМ чаще всего выполняется именно эта операция;

IV тип – расширенная радикальная экстирпация матки (удаляются периуретеральные ткани, резецируется верхняя пузырная артерия и три четверти влагалища);

V тип – передняя экзентерация малого таза (предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря; выполняется при прорастании опухоли в мочевой пузырь).

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения микроинвазивного РШМ составляет 97–98%. Выживаемость больных РШМ IB стадии без регионарных метастазов при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85–90%, а, по данным отдельных авторов, достигает 95%.

#### Комбинированное лечение

Комбинированное лечение, включающее операцию и лучевую терапию (ЛТ) в разной последовательности, проводят при РШМ IB–IIA стадий. Отдельные авторы допускают его применение при РШМ IIB стадии.

Предоперационное облучение имеет ряд преимуществ перед послеоперационным. Снижается диссеминация опухолевых клеток и частота рецидивов заболевания. Предоперационную ЛТ проводят при РШМ IB2–IIA стадий, а также при РШМ IB1 стадии при наличии эхографических признаков метастазов в лимфатических узлах таза и при РШМ IIB стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата.

Основная цель послеоперационного облучения – воздействие на опухолевые клетки в зоне первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Многие авторы считают, что проведение послеоперационного облучения при РШМ целесообразно. Послеоперационное облучение проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной ЛТ (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки), при наличии факторов риска прогрессирования (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I–III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях), а также в тех случаях, когда при исследо-

вании препарата, удаленного во время операции, выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось до операции.

Важнейший фактор прогноза у операбельных больных РШМ IB–IIA стадий – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость при поражении лимфатических узлов таза снижается на 50% и не превышает 25% при метастазах в поясничных лимфатических узлах. При двухсторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем при поражении 1–3 лимфатических узлов таза с одной стороны. Если первичная опухоль менее 2 см, то 5-летняя выживаемость составляет 90%, 2–4 см – только 40% (Kenneth D., Hatch Yao S. Fu, 1996).

По нашим данным, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных РШМ IB1 стадии после комбинированного лечения составляет 94,8 и 93,6% соответственно, IB2 стадии – 86,2 и 85,7% соответственно. Пятилетняя выживаемость больных РШМ IB клинической стадии достоверно снижается при выявлении во время операции метастатического поражения регионарных лимфатических узлов таза, опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки и глубокой инвазии стромы ШМ. Проведение предоперационной ЛТ достоверно улучшает отдаленные результаты лечения больных РШМ IB клинической стадии с метастазами в регионарных лимфатических узлах таза и больных РШМ IB2 стадии.

По данным мировой литературы, 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения РШМ IB стадии составляет 92–70,2%, II стадии – 80–52,9%. Следует отметить, что ряд авторов не отмечают достоверных различий 5-летней выживаемости больных РШМ IB–IIA стадий, подвергнутых только хирургическому или комбинированному лечению.

Несмотря на очевидные успехи хирургического, лучевого и комбинированного методов лечения, выживаемость больных местнораспространенным РШМ продолжает оставаться стабильной. Это связано, прежде всего, с ограниченными возможностями хирургического лечения больных РШМ IIB–IIIA стадий.

#### Химиотерапия

В последнее десятилетие многие ведущие клиники применяют при местнораспространенном РШМ химиотерапию (ХТ). ХТ местнорас-

пространенного РШМ является сложной клинической задачей, что обусловлено, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного гинекологического рака к большинству имеющихся цитостатиков. Широкое практическое внедрение получили лишь некоторые из них. Эффективность цисплатина при РШМ составляет 23%, карбоплатина – 15%, ифосфамида – 22%, циклофосфамида – 15%, блеомицина – 10%, фторурацила – 20%, доксорубицина – 17%, митомицина – 14%, метотрексата – 18%, винкристина – 18% (Манзюк Л.В., 2000).

Наиболее активным цитостатиком при РШМ является ЦИСЛАТИН. Он эффективен в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели. Доза 100 мг/м<sup>2</sup> дает небольшое, но статистически достоверное увеличение эффекта. Введение ЦИСЛАТИНА в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии не улучшает результатов лечения, но менее токсично.

Второй по активности препарат – ИФОСФАМИД (применяется с уроротектором местной). Изучены разные режимы введения ИФОСФАМИДА:

- 1) 1,5 г/м<sup>2</sup>/сут, 8-часовая инфузия, 3 сут.;
- 2) 1,5 г/м<sup>2</sup>/сут, 1-часовая инфузия, 5 сут.;
- 3) 5 г/м<sup>2</sup>/сут, 1-часовая инфузия, 1 сут.

Эффективность ИФОСФАМИДА у нелеченных пациенток составляет 21-50%, после ЛТ или ХТ – 0-11%. Активность доксорубицина при РШМ, по данным GOG, составляет 20%. Из новых цитостатиков заслуживают внимания таксаны (ПАЛИТАСКЕЛ, ДОЦЕТАКСЕЛ), иринотекан, винорельбин, гемцитабин.

В настоящее время монокимиотерапия при распространенном РШМ

практически не применяется. Лечение обычно проводят разными лекарственными комбинациями, включающими цисплатин. Чаще используют двухкомпонентные комбинации: цисплатин и ифосфамид, цисплатин и фторурацил. Применяют и другие, более сложные лекарственные комбинации, например: цисплатин, эпотозид и митомицин (МЕР), цисплатин, ифосфамид и фторурацил (PIF) и т.д.

В последние годы производные платины комбинируют с новыми цитостатиками (таблица 1).

В исследовании Zanetta et al., (2000) цисплатин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> вводился больным, ранее получавшим ЛТ, а в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> – больным, которым облучение не проводилось. Эффективность лечения у больных после ЛТ составила 52,1% по сравнению с 75% во второй группе. Десять пациенток с полной клинической регрессией в дальнейшем были прооперированы, причем у 6 из них полная ремиссия подтверждена морфологически.

Перспективным является внедрение в практику лечения больных РШМ ХТ в сочетании с ЛТ и/или хирургическим лечением. Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. Опухоль может быть более химиочувствительна перед ЛТ или операцией и уменьшение объема опухоли после ХТ может повышать эффективность ЛТ или способствовать выполнению радикальной операции. Использование неоадьювантной ХТ снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

**Химиотерапия и последующее хирургическое лечение**

С конца 80-х годов прошлого столетия несколько групп исследователей из Аргентины, Австралии, Кореи и Италии опубликовали предварительные результаты при-

менения платиносодержащих комбинаций в качестве предоперационной ХТ у пациентов РШМ IB2-IIIВ стадий. Терапевтический эффект был отмечен у 66,6-89% больных. При гистологическом исследовании наиболее выраженная регрессия наблюдалась в опухоли, локализующейся на стенке влагалища, менее выраженная – в опухоли, локализующейся на шейке матки, еще менее выраженная – в параметральном опухолевом инфильтрате. Хотя уровень гистологически доказанных полных регрессий был достаточно низок (0-13%), метастазы в лимфатических узлах во время операции у больных, получавших предоперационную ХТ, обнаруживались реже (8-33%), чем у больных, не получавших ее (40-80%). Таким образом, ХТ, по-видимому, влияет не только на первичную опухоль, но и на метастазы в лимфатических узлах. Если это действительно так, то хирургическим путем можно удалять потенциально резистентные очаги и улучшать тем самым безрецидивную выживаемость. Многофакторный анализ, проведенный Benedetti-Panici et al. (1994) показал, что ответ на неоадьювантную ХТ может служить независимым фактором прогноза выживаемости, наряду с клинической стадией, размером опухоли и наличием инфильтратов в параметриях.

К сожалению, в специальной литературе в основном описаны нерандомизированные и пилотные исследования, результаты которых очень трудно интерпретировать из-за небольшого числа наблюдений, короткой прослеженности или отсутствия четких критериев отбора пациентов.

В исследование Namkoong et al. (1995) включено 230 пациенток РШМ IB2, IIA и IIB стадий. Длительность наблюдения составила 4 года. Девяносто двум больным проведено лечение по схеме: предоперационная ХТ (винбластин + блеомицин + цисплатин каждые 3 нед., 2-5 курсов в зависимости от эффекта) + радикальная операция. Группу сравнения составили 138 пациенток, которые были радикально оперированы. Частота метастазов в лимфатических узлах была меньше в группе больных, получивших предоперационную ХТ (17% по сравнению с 34%, p=0,005). То же можно сказать и о частоте рецидивов заболевания (18,5% по сравнению с 35,5%, p=0,004). Отмечено также удлинение безрецидивного периода (p=0,0067).

Наиболее важные результаты

**Таблица 1. Комбинации цитостатиков, применяемых при РШМ**

Комбинация	Режим лечения
Паклитаксел + цисплатин	135 мг/м <sup>2</sup> 24-часовая инфузия 1-й день 75 мг/м <sup>2</sup> 1-й день после паклитаксела 1 раз в 3 нед
Таксотер + карбоплатин	75 мг/м <sup>2</sup> 1-часовая инфузия 1-й день AUC=5 1-й день 1 раз в 3 нед
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	175 мг/м <sup>2</sup> 3-часовая инфузия 1-й день 5 г/м <sup>2</sup> 2-й день (+ месна) 50 мг/м <sup>2</sup> 2-й день
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	175 мг/м <sup>2</sup> 3-часовая инфузия 1-й день 1,5 мг/м <sup>2</sup> 1—3-й дни (+ месна) 50—70 мг/м <sup>2</sup> 1-й день
Иринотекан + цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия 1, 8, 15-й дни 60 мг/м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия 1-й день после иринотекана
Гемцитабин + цисплатин	1250 мг/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия 1, 8-й дни 50—70 мг/м <sup>2</sup> 1-й день после гемцитабина 1 раз в 3 нед
Доксорубин (доксил) + карбоплатин	40 мг/м <sup>2</sup> 1-й день AUC=5 1-й день

рандомизированных исследований представлены в таблице 2.

В исследовании Sardi JE et al. (1997) приведены окончательные данные о лечении пациенток РШМ IB1-B2 стадий. В этом исследовании группа больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ с последующими операцией и облучением, сравнивалась с группой больных, прооперированных на первом этапе и получавших затем ЛТ. ХТ проводилась по схеме винкристин, 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин, 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, блеомицин, 25 мг/м<sup>2</sup> 6-часовая инфузия в 1-3-й дни. Проводилось 3 курса лечения с интервалом 10 дней. Общая выживаемость при РШМ IB стадии оказалась значительно выше среди больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ (81% по сравнению с 66% в контрольной группе после 8 лет наблюдения,  $p < 0,05$ ). Кроме того, в контрольной группе было значительно выше число рецидивов в малом тазу (17% по сравнению с 7%,  $p < 0,001$ ), хотя частота отдаленных метастазов достоверно не отличалась (8% по сравнению с 5%). При РШМ IB2 стадии резектабельность была выше у больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ (100% по сравнению с 85%,  $p < 0,01$ ). Морфологические факторы риска, такие, как наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, инфильтрация параметриев и метастатическое поражение лимфатических узлов, у большинства больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ, отсутствовали ( $p < 0,001$ ).

Клинические исследования по использованию индукционной ХТ с последующим хирургическим лечением показали, что уменьшение объема опухоли под воздействием лекарственного лечения позволяет выполнить радикальную операцию у большинства изначально неоперабельных больных. Предоперационная ХТ не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений. Доказано, что неоадьювантная ХТ снижает частоту метастазов в лимфатических узлах при РШМ.

### Химиолучевое лечение

Sardi JE et al. (1998) исследовал возможности неоадьювантной ХТ в сочетании с ЛТ при местнораспространенном РШМ. Семидесяти двум больным РШМ IB2 стадии на I этапе лечения проведено 3 курса ХТ по схеме PVB: винкристин, 1 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, блеомицин, 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-3-й дни, цисплатин, 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Интервал между курсами составлял 10 дней. На 2 этапе проводилась

сочетанная ЛТ (дистанционное облучение малого таза до суммарной дозы 50 Гр (разовая доза 1,8-2,0 Гр и затем брахитерапия до суммарной дозы на точку А 35-40 Гр за 1-2 сеанса). Контрольную группу составили 73 пациентки РШМ IB2 стадии, которым проводилась сочетанная ЛТ до указанных выше доз. Пятилетняя выживаемость в основной группе составила 54%, в контрольной – 48%. Частота рецидивов была значительно ниже в группе, получавшей ХТ, по сравнению с контрольной группой (25 и 41% соответственно,  $p < 0,04$ ).

В исследовании Keys H.M. et al. (1999) больные РШМ IB2 стадии на первом этапе получали либо ЛТ (186 больных), либо ЛТ совместно с введением цисплатина (183 больных). Суммарная доза на первичную опухоль составляла 75 Гр, на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> вводили еженедельно течение 6 недель на протяжении всего курса ЛТ. Совместное назначение ЛТ и цитостатиков хорошо переносилось и не приводило к увеличению продолжительности лечения. Трехлетняя выживаемость в группе больных, подвергнутых ХЛЛ и ЛТ, составила 85 и 74% соответственно ( $p = 0,008$ ). Сочетанное применение ЛТ и цисплатина снижало риск смерти от РШМ на 46%.

Исследование Rose P.G. et al. (1999) посвящено лечению 526 больных РШМ более поздних стадий (IIB-IVA). Им проводилась ЛТ с одновременным введением гидроксимочевины, 3 г/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю в течение 6 недель (1-я группа), либо цисплатина, 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель (2-я группа), либо комбинации цисплатина, 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 29-й дни, фторурацила, 4 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 96 часов в 1-й и 29-й дни, и гидроксимочевины, 2 г/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в неделю в течение 6 недель (3-я группа). Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 или 51 Гр с последующим проведением брахитерапии через 3 недели в дозе 40 Гр при IIB стадии и 30 Гр при III-IVA стадиях. Трехлетняя выживаемость была достоверно выше в группах больных, получавших цисплатин (65,5%), по сравнению с группой, получавшей гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или цисплатин в комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, принят за

**Таблица 2.**  
**Результаты неоадьювантной ХТ при РШМ**

Авторы	Стадия (FIGO)	Количество больных			Выживаемость, %
		НАХТ+0	НАХТ+ЛТ	Контроль	
Sardi (1997)	Ib <sub>1</sub> —Ib <sub>2</sub>	102		103 <sup>a</sup>	81 и 66%
		41		47	82 и 77%
		61		56	80 и 61%
Sardi (1996)	IIIb	53	54	54 <sup>b</sup>	63 и 53 и 37%
Benedetti Panici (1997)	Ib <sub>2</sub> —III	211		202 <sup>b</sup>	68,5 и 52%
<sup>a</sup> Операция ± ЛТ					
<sup>b</sup> ЛТ					

1). Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатин + фторурацил + гидроксимочевина, авторы отдают предпочтение первой схеме ХЛЛ.

В 1999 году опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного GOG, в котором показано улучшение выживаемости больных местнораспространенным РШМ (IIB-IVA стадии), получавших ХЛЛ по сравнению с сочетанной ЛТ (Whitney S.W. et al., 1999). Цисплатин вводили в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 29-й дни, фторурацил, 1000 мг/м<sup>2</sup> в 2-5-й и 30-33-й дни во время дистанционной ЛТ. Дозы ЛТ были одинаковы в обеих группах. Пятилетняя выживаемость в группе больных, которым проведена ХТ, составила 55% по сравнению с 43% в группе больных после сочетанной ЛТ.

Сводные данные рандомизированных исследований эффективности ЛТ и ХЛЛ местнораспространенного РШМ представлены в таблице 3.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности совместного проведения ХТ и ЛТ у больных местнораспространенным РШМ. Поскольку данные рандомизированных исследований о преимуществах какой-либо из лекарственных комбинаций отсутствуют, можно применять наименее токсичный режим – еженедельное введение цисплатина в дозе 40-50 мг/м<sup>2</sup>. Следует продолжать поиск хорошо сочетающихся с

**Таблица 3. Результаты рандомизированных исследований ЛТ и ХЛЛ при РШМ**

Автор, год	Стадия FIGO	Медиана наблюдения, мес.	Количество больных	Выживаемость, %			
				Безрецидивная*		Общая*	
				ЛТ	ХТ + ЛТ	ЛТ	ХТ + ЛТ
Keys, 1999	IB <sub>2</sub>	36	369	63	79	74	85
Whitney, 1999	IIB—IVA	>100	368	47	57	43	55
Rose, 1999	IIB—IVA	35	526	47	65,5	50	66,5
Morris, 1999	IB—IVA	43	386	40	67	58	73
Peters, 1999	IA—IIA	42	243	63	80	71	81

\*Различия между группами в пределах каждого исследования статистически достоверны.

ЛТ, эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в том числе с включением таких препаратов, как ифосфамид, блеомицин, таксаны и т. д. Цели ХТ зависят от стадии заболевания. На ранних стадиях она в первую очередь потенцирует местный эффект ЛТ, на более поздних, кроме того, подавляет отдаленное метастазирование.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы располагаем опытом комплексного лечения 42 первичных больных РШМ Т2bN0M0 и Т2bN1M0. На I этапе всем больным было проведено ХЛЛ, которое начинали с 2 курсов лекарственной терапии с трехнедельным перерывом (цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день с предварительной гипергидратацией на фоне противорвотных средств, блеомицин, 15 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни, фторурацил, 450 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 и 8-й дни, циклофосфан, 400 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни). На II этапе (через 3 недели после окончания ХТ) проводили дистанционную ЛТ (суммарная очаговая доза на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования 30-40 Гр). На III этапе (через 2-3 недели после завершения ЛТ) выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками. После операции при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I-III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах) проводили ЛТ до индивидуально запланированных терапевтических доз.

Для сравнения эффективности

комплексного лечения нами были изучены результаты комбинированного лечения 50 больных местнораспространенным РШМ Т2bN0M0 и Т2bN1M0. На I этапе все больные этой группы получили предоперационную дистанционную ЛТ в суммарной очаговой дозе на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования 30-40 Гр. На II этапе выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками, на III этапе проводили дистанционную или сочетанную ЛТ до индивидуально запланированных терапевтических доз. В анализ включены только больные, которым после предоперационной ЛТ удалось выполнить хирургическое вмешательство.

При гистологическом исследовании операционных препаратов у всех больных оценена степень лечебного патоморфоза опухоли. Полная регрессия первичной опухоли (патоморфоз IV степени) установлен у 33,3% больных, подвергнутых ХЛЛ, и 10% больных после ЛТ ( $p < 0,05$ ), регрессия опухоли более 50% (патоморфоз III степени) – у 35,7 и 28% больных соответственно, регрессия опухоли менее 50% (патоморфоз I-II степени) – у 28,6 и 38% больных соответственно. И, наконец, первичная опухоль не имела признаков лечебного патоморфоза у 2,4% больных после ХЛЛ и у 24% больных после предоперационной ЛТ ( $p < 0,05$ ). Таким образом, ХЛЛ оказывает более выраженное опухолическое действие на первичную опухоль по сравнению с ЛТ.

Применение неоадъювантной ХТ в комплексном лечении РШМ не

увеличивает частоту и выраженность лучевых и послеоперационных осложнений по сравнению с комбинированным лечением.

Пятилетняя общая, определяемая опухолью (disease-specific) выживаемость больных после комплексного лечения составила 88,3%, после комбинированного лечения – 66,1% ( $p < 0,05$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, которым проведено комплексное лечение, выше этого показателя у пациенток, подвергнутых комбинированному лечению, – 79,1 и 63,2% соответственно.

В первые 5 лет после лечения признаки местного прогрессирования РШМ выявлены у 24% больных после комбинированного лечения и у 9,5% пациенток после комплексного лечения ( $p < 0,05$ ), отдаленные метастазы – у 14 и 2,4% пациенток соответственно ( $p < 0,05$ ). Если после предоперационной ЛТ или ХЛЛ отмечался лечебный патоморфоз первичной опухоли IV степени, отдаленные метастазы, местное и регионарное прогрессирование не возникали. Нами установлено, что применение ХЛЛ улучшает прогноз больных с метастазами РШМ в регионарные лимфатических узлах таза.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности проведения неоадъювантной ХТ при РШМ, что требует дальнейшего многоцентрового исследования этого аспекта с использованием иммуногистохимических и современных биологических критериев и пересмотру общепринятых лечебных подходов и методических рекомендаций. 

## Список литературы:

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – М.: Медицина, 1989.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 279.
3. Заридзе Д.Г. Заболеваемость злокачественными опухолями в РСФСР и их профилактика // Арх. патол. – 1992. – №3. – С. 5–10.
4. Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей – М.: Медицина, 1996. – С. 254–282.
5. Козаченко В.П. Органосохраняющие операции в онкогинекологии // Вест. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. – №2. – С. 67–69.
6. Креветенко М.П., Гулищев Л.И., Пак Л.В. Рак женской половой сферы: динамика заболеваемости в г. Киеве 70–е–90-е годы // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, г. Киев, 2000. – С. 6.
7. Манзюк Л.В. Химиотерапия распространенных форм рака шейки матки // Мат. IV ежегодной Российской онкологической конференции, г. Москва, 2000. – С. 159–162.
8. Трапезников Н.Н., Абдрахманов Ж.Н., Алиев Д.А. и др. Состояние онкологической помощи населения государств СНГ // Онкология. – 2000. – Т. 2, №1–2. – С. 6–11.
9. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
10. Benedetti-Panici P, Landoni F, Greggi S, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCC). An Italian multicenter study // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1997. – Vol. 7. – P. 18.
11. Behbarht K., Abu-Rustum N.R., Lee S et al. Cervical cancer national urban public and university medical centers // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 81, N 1. – P. 40–46.
12. Chen J., Sankaranarayanan R., Shen Z. Population-based cancer survival: an analysis of 16,922 cases // Zhonghua Zhonglin Za Zhi. – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 202–206.
13. Fischer U., Raptis G., Gessner W. Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer // Zentralbl. Gynakol. – 2001. – Vol. 123, N 4. – P. 198–205.
14. Kenneth D., Hatch Yao S. Fu. Cancer cervical and vaginal // Berck J. (ed.). Gynecology. – 12th ed. – New York: Williams & Wilkins, 1996. – P. 1111–1144.
15. 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.
16. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36, N 17. – P. 2266–2271.
17. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1175–1178.
18. Namkoong S.E., Park J.S., Kim J.W. et al. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 59. – P. 136.
19. Peters W.A., III, Liu P.Y., Barret R.J. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 72. – P. 443.
20. 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.
21. Sardi J.E., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: a randomized controlled trial // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1998. – Vol. 8. – P. 441–450.
22. Sardi J.E., DiPaola G.R., Cachau A. et al. A possible new trend in the management of the carcinomas of the cervix uteri // Gynecol. Oncol. – 1996. – Vol. 25. – P. 139.
23. Sardi J.E., Giaroli A., Sananes C. et al. Long-term follow-up of the first randomization trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix. The final results // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 67. – P. 61.
24. Verschraegen C. Current therapeutic issues in Gynecologic cancer // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 13, N 1. – P. 290–303.
25. Whitney C.W., Sause W., Bandy B.N. et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus radiation therapy in stage IIb-IVa carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 1339–1348.
26. Zanetta G., Fei F., Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza // Semin. Oncol. – 2000. – Vol. 27 (suppl. 1). – P. 23–27.



## Больше возможностей в адъювантной терапии.

Элоксатин® – первый и единственный препарат, разрешенный к применению при адъювантной комбинированной химиотерапии III стадии рака ободочной кишки.

*New Engl J Med* опубликовал результаты исследования MOSAIC с оценкой эффективности Элоксатина® при адъювантном лечении\*.

Выводы:

- Добавление Элоксатина® к стандартной терапии 5FU-LV у пациентов III стадии на 25% снижает риск развития рецидива ( $p=0,0002$ )\*\*.

- 3-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов III стадии при использовании Элоксатина® + 5FU-LV составляет 72,8% против 65,8% при использовании исключительно 5FU-LV\*\*.

- Элоксатин® хорошо переносится и не увеличивает показатель смертности по сравнению со стандартной терапией 5FU-LV\*.

- Периферическая нейропатия практически полностью обратима (в 0,5% случаев через 18 месяцев после окончания терапии регистрируется нейропатия III степени)\*.

# Элоксатин®

Оксалиплатина 5 мг/мл

\*André T. et al. *New Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.

\*\*Eloxatin summary of product characteristics, Sanofi-Synthelabo, September 2004.



sanofi aventis

Главное – здоровье