

**Министерство высшего и среднеспециального образования
Республики Узбекистана
Министерство здравоохранения Республики Узбекистана**

На правах рукописи

УДК. 616-036.08.006.6:618.146

Ботиров Фуркат Тошмухаммедович

Клинико-морфологические особенности рака шейки матки у пожилых

На соискания академической степени магистра

(5A720110-Онкология)

Научный руководитель

д.м.н проф Хасанов Ш.Р.

Самарканд-2014г

СОДЕРЖАНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ _____ стр

ГЛАВА I. _____

1 Литературный обзор.....

ГЛАВА II. _____

2 Материалы и методы исследования.....

ГЛАВА III. _____

3 Результаты исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....

ВЫВОДЫ.....

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....

Список сокращений

МР РШМ – местно-распространенный рак шейки матки

ЛУ – лимфатические узлы

РОД – разовая очаговая доза

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ПХТ- полихимиотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

Рец - рецидивы

ВПЧ – вирус папиллом человека

Mts - метастаз

Актуальность проблемы. Рак шейки матки занимает ведущее место в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности. В общей структуре заболеваемости женского населения России рак шейки матки находится на 6-м месте, что составляет 5,2%. Показатель запущенности больных раком шейки матки в РФ в 2003 году составил 39,7% (Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2005). Основным компонентом лечения рака шейки матки, используемым более чем у 90% больных, является лучевая терапия. У 75% больных раком шейки матки лучевая терапия применяется в качестве самостоятельного и единственного метода лечения. Общие принципы ЛТ рака шейки матки в настоящее время являются достаточно определенными. Основные задачи ДЛТ - воздействие на зоны регионарного метастазирования и на краевые отделы первичной опухоли, внутриволостной лучевой терапии - инактивация первичного опухолевого очага (ВОЗ, 2000).

Несмотря на то, что в настоящее время проводится совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов, отдаленные результаты лечения РШМ практически мало изменились (Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л., Антонова И. Б., 2007). От 30% до 45% больных погибают в течение первых лет от прогрессирования и метастазирования основного заболевания (Мкртчян Л. С., 2001; Бохман Я. В., 2002). По последним опубликованным данным в отечественной и зарубежной литературе 5-летняя выживаемость у больных РШМ составляет 65% и варьирует от 15 до 80%, в зависимости от распространения опухолевого процесса (Вишневская Е. Е., 2002; Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002; Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., 2004; Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2008). При этом пятилетняя выживаемость при II В стадии составляет 48–63%, при III А – 35-44%, при III В – 12-31,5% (Киселева М. В., Крикунова Л. И., 2000; Урманчеева А. Ф., Мерабишвили В. М., 2001; Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., 2003). В связи с этим повышение эффективности лучевой терапии представляет важную задачу, и прежде всего связано с изучением

факторов прогноза. В настоящее время выделено большое количество факторов, которые обладают заметным влиянием на прогноз течения рака шейки матки: характер и степень распространения опухолевого процесса, морфологическое строение опухоли, отягощенный наследственный анамнез, методы лечения и др. (Умарова С. Г., 1992; Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., 2000). Однако биологическое поведение опухоли остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. Поэтому в настоящее время для оценки агрессивности опухоли, ее чувствительности к ЛТ, изучаются такие прогностические факторы как: фактор клеточных потерь (Жаринов Г. М., Некласова Н. Ю., 2006), клеточная пролиферация по наличию экспрессии антигена Ki-67 (Кузнецова М. Е., Пожариский К. М., 2007), определение онкобелка p-53 (Гаспарян Н. А., Пожариский К. М., 2007). Кроме того, существенное влияние на прогноз заболевания имеют возрастные аспекты. Снижение функциональной активности жизненно важных органов и систем, прогрессирующие метаболические нарушения и иммуносупрессия, атрофические процессы в половых органах, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний у женщин пожилого и старческого возраста не только усугубляют течение основного заболевания, но и часто лимитируют проведение лечения по радикальной программе. Лечение пациенток старшей возрастной группы осложняется или не всегда оказывается успешным еще и потому, что заболевание часто диагностируется на поздних стадиях развития (Воронцова А. Э., 2000; Мавроди Т. В., 2005; Рахматуллина И. Р., Ручкин В. Н., 2005). В научных исследованиях последних лет большее внимание уделялось пациенткам молодой и средней возрастных групп, в то время как у больных пожилого и старческого возраста по-прежнему остаются недостаточно изученными вопросы лечения и прогнозирования исходов заболевания. В доступной нам литературе удалось найти единичные работы, посвященные больным РШМ старшей возрастной группы. Так, в исследованиях Нуммаева Б. Г., Кузнецовой В. В. (2007) было показано, что для пожилых пациенток РШМ

характерными клинико-морфологическими особенностями являются: преимущественно плоскоклеточный вариант рака, эндофитная форма роста - в 40,5%, высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы - 27%, а наиболее частыми осложнениями СЛТ были эпителииты - 33,1%, энтероколиты - 16%. По данным Мамедовой Л. Т. (2001) факторами неблагоприятного прогноза для больных старшей возрастной группы является глубина инвазии опухоли в строму шейки матки больше 1 см, при этом отмечено что общая 5-летняя выживаемость при III ст. у возрастных больных достоверно ниже - 61,7%, чем у больных до 45 лет - 81%.

Таким образом, разработка комплексного подхода к оценке совокупности факторов, определяющих прогноз эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки у пожилых больных, представляется актуальной, тем более что удельный вес рака шейки матки среди этой возрастной категории больных остается стабильно высоким. К тому же, по прогнозам специалистов, к 2020 году продолжительность жизни женщин увеличится в среднем до 90 лет, т.е. отмечается устойчивый рост удельного веса лиц пожилого и старческого возраста (Nikolaou K., 1996; Renetto L., 2002).

Цель исследования: изучить клинико-морфологические особенности местно-распространенного рака шейки матки у больных старших возрастных групп .

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-морфологические особенности местно-распространенного рака шейки матки (МР РШМ) у больных старших возрастных групп.
2. Оценить частоту, характер и выраженность ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений у больных МР РШМ пожилого и старческого возраста.

3. Оценить двух-, пятилетнюю общую и безрецидивную выживаемость у пожилых раком шейки матки в зависимости от объема полученной лучевой терапии.

4. Выявить сроки возникновения и локализацию рецидивов и метастазов у больных местно-распространенным раком шейки матки старших возрастных групп после лучевой терапии.

Научная новизна.

Впервые показано, что у пожилых практически не встречаются эндофитная форма роста, маточно-параметральный и маточно-вагинальный варианты распространения опухоли. Основным клиническим проявлением МР РШМ у больных пожилого и старческого возраста был болевой синдром, а у пациенток старческого возраста и бессимптомное течение заболевания. Впервые проведенный анализ программ лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и старческого возраста показал, что сочетанную лучевую терапию по радикальной программе получили половина больных пожилого и треть больных старческого возраста, в том числе и расщепленным курсом. Анализ эффективности проведенной сочетанной лучевой терапии МР РШМ показал, что двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость у больных старших возрастных групп достоверно не отличалась от группы сравнения, а общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость - достоверно ниже, чем в группе сравнения. У больных старческого возраста наибольшая общая двухлетняя выживаемость отмечена при СОД в точке «А» 51-70 Гр и 41-50 Гр в точке «В». Анализ отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии впервые показал, что наибольшая частота рецидивов у больных старшей возрастной группы выявляется в первые два года наблюдения и в срок от трех до пяти лет, при этом, преобладает местное прогрессирование, тогда как у 30,8% больных старческого возраста наблюдается диссеминация процесса с развитием канцероматоза брюшины.

Практическая значимость Проведенный анализ позволил выделить как особенности клинического проявления МР РШМ у больных старших возрастных групп, а также определить сроки и частоту рецидивирования, выявить оптимальные суммарные очаговые дозы в точках «А» и «В», позволяющие добиться наибольшей двухлетней выживаемости при наименьшем количестве лучевых осложнений.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 74 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов клинических исследований, обсуждения, выводов, библиографического списка, включающего _____ источника, из которых _____ на русском и _____ на иностранном языках. Диссертация содержит _____ таблицу, _____ рисунков.

Глава 1. Литературный обзор

Известно, что рак шейки матки (РШМ) - одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, занимающая ведущее положение среди злокачественных новообразований у женщин. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется более 500 000 первично заболевших РШМ [30, 41]. При этом 75 % из них приходится на развивающиеся страны Африки, Латинской Америки и Азии, и 25 % - на экономически развитые страны Европы и Северной Америки.

В последние годы в экономически развитых странах наметилась стойкая тенденция к снижению заболеваемости РШМ. Так, в США за последние годы заболеваемость РШМ снизилась на 25 % и занимает теперь 7 место в структуре онкологической заболеваемости женщин [30, 41, 46]. В России заболеваемость РШМ также снизилась до 5,4 %, занимая 2 место среди онкогинекологических заболеваний [2, 4, 7, 30].

Максимальный уровень заболеваемости РШМ зафиксирован в группе женщин 45-55 лет. Вместе с тем анализ возрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных в младших возрастных группах [30, 32]. Особенно заметное повышение заболеваемости РШМ определяется у женщин в возрасте до 29 лет - ежегодный прирост в России составляет 2,1 % [7]. Аналогичная тенденция к увеличению заболеваемости у женщин репродуктивного периода отмечается и в других странах. Так, в США на 2002 г., по данным Американского онкологического общества, 47 % больных РШМ - женщины в возрасте до 35 лет [37]. Повышение заболеваемости РШМ среди женщин до 30 лет связывают с акселерацией, более ранним половым созреванием и началом половой жизни [32, 44, 53]. В настоящее время Международное агентство по исследованию рака официально объявило вирус папилломы человека (HPV), передающийся

половым путем, 16 и 18 генотипов - канцерогенными факторами, а 31, 33 и 35 - возможными канцерогенами [2, 3, 16, 17, 18].

В диагностике предраковых заболеваний и рака шейки матки (РШМ) применяются различные методы, но наиболее доступными для практики считают клинико-визуальный метод, применение кольпоскопии, молекулярно-биологические методы выявления ПВИ (полимеразная цепная реакция – ПЦР или тест DIGENE), цитологическое исследование мазков и гистологическое исследование прицельно взятого биоптата шейки матки.

Клинико-визуальный метод является одним из наиболее распространенных в диагностике заболеваний ШМ и других отделов гениталий. С помощью рутинного осмотра ШМ и влагалища с применением теста с 3–5% раствором уксусной кислотой и раствором Люголя выявляется большинство выраженных патологических состояний ШМ.

Визуальный метод в сочетании с другими тестами в некоторых исследованиях показал чувствительность, эквивалентную цитологическому методу. Так, чувствительность его для цервикальных интраэпителиальных повреждений высокой степени (HSIL) составила 80–83% при специфичности 64–87% (EURIGIN, 2004). Поэтому при отсутствии возможности выполнить кольпоскопию при первичном осмотре следует оценить состояние слизистых оболочек и кожи гениталий визуально, с применением указанных проб. Атипически измененный эпителий можно увидеть невооруженным глазом как ацетобелое пятно после аппликации раствором уксусной кислоты или как йоднегативный участок после нанесения раствора Люголя, что, безусловно, является основанием для направления пациентки на кольпоскопическое исследование.

Кольпоскопия показана всем женщинам с визуально изменённой шейкой матки, а также при наличии отклонений от нормы по данным цитологического исследования, независимо от подтверждения наличия ВПЧ-инфекции.

Выделяют пять классов кольпоскопических картин: нормальные, анормальные, неясные (неудовлетворительная кольпоскопия), подозрительные на рак и смешанные (разные). Кольпоскопическими признаками ПВИ шейки матки могут быть ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика после обработки уксусом, атипические сосуды, йоднегативные участки после обработки раствором Люголя, гиперкератоз. В связи с большим разнообразием проявлений субклинической инфекции специфического комплекса кольпоскопических картин нет, но несмотря на неспецифичность кольпоскопии несомненным её достоинством является возможность выявления различных типов эпителия, оценки размеров и качества патологических образований, состояния сосудистого рисунка и возможность прицельно произвести биопсию ткани с наиболее атипически изменённых участков

Цитологическое исследование – мазок по Папаниколау.

Мазок по Папаниколау (Pap-тест) – один из эффективных методов выявления рака шейки матки и предшествующих ему состояний. Внедрение цитологического метода скрининга (Pap-теста) в США, Европе, Австралии позволило снизить заболеваемость раком шейки матки за последние 40–50 лет на 80–90%. Поскольку прогрессия ПВИ в РШМ занимает долгое время (7–15 лет), то цель такого скрининга – диагностировать болезнь на ранней стадии и вылечить ее еще на стадии предрака. Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ [1]. В настоящее время все большее распространение получает новая технология приготовления цитопрепаратов, известная как жидкостная цитология. Она основывается на размещении материала не на стекле, а в транспортной жидкости и имеет более высокую чувствительность, чем традиционный мазок. Исследование мазков по Папаниколау, полученных традиционным методом сбора материала, показывает, что не все, а только от 6,5 до 18% взятых клеток наносятся на мазок. Кроме того, вследствие плохого

нанесения многие из этих клеток трудно или невозможно анализировать [2]. Не вызывает сомнения, что традиционный метод анализа цитологического мазка имеет высокую диагностическую значимость. Тем не менее, существует мнение, что его применение дает от 6 до 55% ложноотрицательных результатов. По данным обзора М.Т. Fahey, чувствительность традиционного метода составляет 55–65%, а специфичность – 65–70% [3]. В работах многих авторов отмечаются преимущества жидкостного метода в определении патологии ШМ легкой и тяжелой степени, чувствительность которого составляет 71,4–95%, специфичность – 58–76,2%.

Кроме того, в литературе представлены данные о сокращении на 54% мазков, непригодных для исследования [4]. Не исключено, что оно связано с улучшением сохранности клеток и их репрезентативностью, которые и обеспечивают более точную интерпретацию цитологической картины. Это объясняет и данные, полученные D. Schledermann (2004), согласно которым частота обнаружения клеток с пограничными изменениями ядра при использовании жидкостного метода может быть на 41% ниже таковой при применении традиционного метода с соответствующим улучшением диагностики неопластических поражений при последующем врачебном наблюдении [5]. Одна из потенциальных трудностей – дифференциальная диагностика между группами клеток аденокарциномы и клетками, похожими на них из-за измененной структуры. G.R. Johnson и H.L. Rahemtulla в небольшом исследовании (1999) сравнивали цитологические особенности аденокарциномы *in situ* в мазках по методу ThinPrep на основе жидкостной цитологии и аденокарциномы при взятии материала традиционным методом. В мазках ThinPrep авторы обнаружили все характерные особенности клеток, присущие им при взятии материала традиционным методом, а также отметили улучшение визуализации деталей ядра, неровности очертания ядерных мембран и наличие ядрышек, которые позволяют с большой вероятностью отличить аденокарциному от иной,

сходной с ней, патологии [5]. В последние годы получены новые данные о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в генезе РШМ, поэтому предлагаются новые технологии цервикального скрининга: ВПЧ-тест, биомаркеры.

Применение теста на вирус папилломы человека в скрининге на рак шейки матки (ВПЧ-тест).

Установление этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции (ПВИ) наряду с цитологическими исследованиями стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики РШМ. На основании данных, полученных во многих крупных международных исследованиях, были сформулированы рекомендации по применению теста на ВПЧ в указанных ниже случаях [6,7]:

- в первичном скрининге в сочетании с цитологическими исследованиями или в качестве самостоятельного теста;
- при ведении пациенток, у которых при цитологическом исследовании выявлены атипичные клетки плоского эпителия неопределенной значимости (atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US);
- для мониторинга терапии поражений высокой степени (ЦИН II/III) и рака.

Обзор последних скрининговых исследований, проведенных с целью оценки диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ, показал, что чувствительность теста на ДНК ВПЧ онкогенных типов для диагностики ЦИН II/III исключительно высока. Несмотря на различия в дизайне исследований, обследуемых популяциях, показателях распространенности ПВИ, а также в используемых методах детекции ВПЧ и ЦИН, анализ полученных данных позволил сделать следующие общие выводы [8]:

- чувствительность тестирования на ВПЧ (88–98%) превышает чувствительность цитологического исследования (51–86%);

- специфичность тестирования на ВПЧ (83–94%) уступает специфичности цитологического метода (92–99%);
- чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100%.

Важным аргументом сторонников использования теста на ВПЧ в первичном скрининге является также то, что высокая чувствительность и прогностическая значимость отрицательных результатов позволяют существенно увеличить интервал скрининга для женщин с отрицательным ВПЧ тестом. Относительно невысокие показатели специфичности и прогностической значимости положительных результатов ВПЧ-теста обусловлены тем, что у большинства женщин, особенно молодых, ПВИ носит транзиторный характер. Однако среди женщин старше 30–35 лет показатели спонтанной элиминации вируса значительно ниже и, следовательно, выше диагностическая ценность теста на ВПЧ.

На этом основании тестирование на ВПЧ в сочетании с цитологическим тестом официально одобрено в США для первичного скрининга среди женщин старше 30 лет. В случае отрицательных результатов обоих тестов рекомендуемый интервал скрининга составляет 3 года. Женщинам с отрицательным результатом цитологического исследования, но положительным тестом на ВПЧ онкогенных типов, рекомендуется повторить оба теста через 6–12 месяцев. Если при повторном обследовании результат какого-либо теста окажется положительным, показано проведение кольпоскопии [9]. Динамическое наблюдение за ПВИ показало, что более чем в 80% случаев она носит транзиторный характер. Развитие тяжелой дисплазии возможно только у женщин с персистирующей ПВИ. Наиболее эффективным методом выявления персистенции вируса является генотипирование, так как тестирование на ВПЧ без определения типа не позволяет дифференцировать персистенцию от реинфекции. Скрининговые тест-системы для выявления ДНК ВПЧ определяют принадлежность

папилломавирусов к той или иной группе онкогенного риска, без уточнения типа вируса внутри группы. Однако степень риска развития рака напрямую зависит от принадлежности ВПЧ к тому или иному типу из группы высокого онкогенного риска, от инфицирования несколькими типами ВПЧ одновременно. Наиболее онкогенными являются HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33 и HPV-45, среди которых HPV-16 обнаруживается в 70% случаев рака, HPV-18 – в 10%, выявление HPV-31 и HPV-45 при раке достигает 4%, HPV-33 – в 2% случаев [10]. Типирование ВПЧ позволяет также выявить персистенцию онкогенных папилломавирусов, на которую указывает неоднократное повторное обнаружение одного и того же генотипа вируса. Длительная персистенция HPV-16 и HPV-18 является маркером повышенного риска развития рака шейки матки [11].

В качестве одного из критериев клинически значимой инфекции, способной развиться в заболевание, рассматривается количество вируса – вирусная нагрузка. Было установлено, что показатель спонтанной элиминации вируса ниже, а риск прогрессии выше в случаях ПВИ с большой вирусной нагрузкой. Точную количественную оценку ДНК можно провести с применением метода ПЦР в реальном времени [12]. Однократное определение титра малоинформативно. Использование тестов по определению вирусной нагрузки высокоонкогенных ВПЧ в качестве маркеров высокого риска развития рака оправдано только в режиме мониторинга. Определение ВПЧ может играть существенную роль в скрининге на рак шейки матки. Основные стратегии выявления ВПЧ при данном скрининге могут быть основаны на следующих положениях [13]:

1. идентификация ВПЧ у женщин с нормальной цитологии ческой картиной при исследовании шеечных мазков позволяет выделить группу риска развития раковых изменений (скрининговая функция);
2. существенное количество вируса папилломы человека приводит к ВПЧ-зависимым цервикальным интраэпителиальным неоплазиям;

3. у женщин в возрасте до 30 лет более 90% цервикальных интраэпителиальных неоплазий спонтанно регрессируют, тогда как у женщин среднего возраста, в связи с персистенцией ВПЧ, поражения регрессируют значительно реже;

4. только у женщин с персистирующей папилломавирусной инфекцией (ВПЧ высокого риска) возможно развитие рака шейки матки.

Таким образом, у женщин старше 30 лет необходимы скрининг, улучшающий определение ВПЧ, и цитологическое исследование цервикальных мазков по Папаниколау. Только при одновременном отрицательном результате PAP- и ВПЧ-тестов можно делать вывод об отсутствии патологии (Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н., 2009 г.).

Основной проблемой при РШМ остается большое число больных с поздними стадиями заболевания, что связано, как правило, с несвоевременным обращением к онкогинекологу и недостаточной организованностью профилактических осмотров [2, 50]. По данным разных авторов, пятилетняя выживаемость при РШМ в начальных стадиях составляет 95 %. Этот показатель снижается до 17-22 % при наличии III-IV стадии заболевания. Основной причиной летальности являются рецидивы рака, развивающиеся у 37-50 % всех пролеченных больных. Поэтому проблема повышения контроля эффективности терапии у больных с поздними стадиями РШМ остается по-прежнему актуальной [2, 3, 4, 8, 9, 10, 19, 20, 21, 50].

В настоящее время основными лечебными методами при РШМ являются хирургический и лучевой, применяемые как отдельно, так и в различных комбинациях [2, 3, 15]. Как правило, несостоятельность сочетанного лучевого лечения РШМ 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. Объем хирургического вмешательства в

запущенных случаях напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия наряду с хирургическим вмешательством всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных местнораспространенным РШМ. Современные технологии радикального лечения начальных инвазивных форм цервикального рака заметно улучшили показатели выживаемости при данной патологии. В настоящее время использование предоперационной брахитерапии позволило улучшить 5-летнюю выживаемость больных РШМ почти на 20 %. Посредством лучевой терапии излечивается 65 % больных I-III стадии [14, 23, 24, 27, 52, 53]. Однако, несмотря на совершенствование лучевой техники, внедрение различных вариантов динамического фракционирования и других методических приемов, среднестатистические цифры выживаемости больных раком шейки матки III стадии не превышают 55 % [6].

В связи с этим основные направления научного поиска в лучевой терапии заключаются в повышении противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных. С этой целью в радиологии в последние годы находят применение программы радикальной лучевой терапии с использованием различных химических и физических радиомодифицирующих агентов. Для повышения эффективности лечения применяются новые схемы полирадиомодификации с динамической интеграцией химиотерапевтических препаратов в различные этапы курса сочетанной лучевой терапии распространенных форм РШМ [19].

Так как хирургический и лучевой методы являются эффективными в лечении местнораспространенного РШМ, химиотерапия традиционно использовалась для паллиативного лечения при распространенных формах, отдаленных метастазах, рецидивах, когда уже были исчерпаны все возможности

хирургического и лучевого методов [13, 22]. Однако в настоящее время в ряде клиник мира ведутся исследования, касающиеся использования химиотерапии как в качестве неоадьювантного (первичного), так и адьювантного метода лечения РШМ. Теоретическими предпосылками к этому являются лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, неповрежденными вследствие лучевой терапии и операции; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; эрадикация микрометастазов [4, 20]. Многие авторы сходятся во мнении, что для больных с поздними стадиями заболевания перспективным направлением в дальнейшем представляется использование режимов неоадьювантного лекарственного лечения [4, 48, 49, 51, 53].

Уже опубликованные результаты 5 крупных рандомизированных исследований отчетливо продемонстрировали увеличение 3-летней выживаемости на 10 % в группах больных РШМ, получавших химиолучевое лечение по сравнению с режимами монорадикотерапии. Парентеральное использование современных цитостатиков при несомненном ингибирующем действии на рост опухолевых клеток несколько улучшает результаты лечения [32].

Вместе с тем неуклонный рост запущенности РШМ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных РШМ [1]. 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. Не вызывает сомнений, что качество жизни пациентов в большинстве цивилизованных стран мира относится к числу приоритетных, наиболее важных и перспективных

направлений современной онкологии. Увеличение сроков выживания сегодня поднимает вопрос не только о том, сколько лет прожила пациентка, но и как она их прожила.

Таким образом, достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости больных распространённым РШМ всё же нельзя признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих цель увеличить продолжительность жизни возможно большего числа больных с распространёнными стадиями РШМ. Исходя из сегодняшней ситуации, и возникла необходимость поиска адекватных подходов в лечении больных РШМ, обеспечивающих наряду с радикализмом гормональный, сексуальный и психоэмоциональный статус пациенток как важнейших составляющих компонентов качества жизни [20].

В настоящее время интервенционная радиология как дисциплина входит в число важнейших показателей, отражающих уровень развития медицины, как в отдельном крупном лечебном учреждении, так и в стране в целом [5, 11]. В онкологической практике рентгенохирургические вмешательства используются не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Такого рода вмешательства чаще всего применяются с целью паллиативного или симптоматического лечения.

В последнее десятилетие рентгеноэндоваскулярная окклюзия или эмболизация артериального русла получила широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений, коррекции нарушений функции органов. Эмболизация артериального сосуда, питающего поражённый злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [6, 14, 23, 24, 35, 36, 40, 42, 43, 45].

Несмотря на значительное увеличение эффективности лечения некоторых онкологических заболеваний за счет применения РЭВВ, возможности последних зачастую ограничиваются множественным характером кровоснабжения опухоли, ее гиповаскулярностью, химиорезистентностью и т.д. Для нивелирования этих отрицательных моментов и усиления эффективности чрезартериального воздействия на опухоль разрабатываются методы взаимного усиления эффективности РЭВВ и модифицирующих физико-химических воздействий (лучевая терапия, гипертермия, гипергликемия и др.) [11, 12, 31]. Однако накопленный материал об эффективности рентгеноэндоваскулярной эмболизации в онкогинекологической практике еще невелик, поэтому клиническая ценность метода продолжает изучаться.

Известно, что кровотечение является частым осложнением гинекологических опухолей. Как правило, хроническое кровотечение приводит к анемии и ограничивает применение лучевой и химиотерапии в этой группе больных. Лечение угрожающего жизни кровотечения при опухоли, исходящей из половых путей, представляет сложную задачу. Обычные консервативные мероприятия, включающие тампонаду влагалища, гемостатическую терапию, гемотрансфузию, часто оказываются неэффективными. Хирургическое лигирование ВПА является технически сложной и травматичной процедурой, что определяется глубоким расположением этих сосудов и наличием в малом тазу распространенной опухоли. Кроме того, проксимальная перевязка ВПА вызывает быстрое развитие коллатералей и нередко сопровождается рецидивом кровотечения [47].

Публикаций, посвященных чрезкатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов [23, 24]. В отличие от травматических и

жизнеугрожающих опухолевых кровотечениях, при хронических геморрагиях скорость кровопотери менее 0,5 мл/мин и поэтому на ангиограммах нет признаков экстравазации контрастного вещества. Из-за невозможности идентифицировать кровоточащий сосуд и большого числа коллатералей, необходимо окклюдировать все артерии, кровоснабжающие опухоль. По этой же причине целесообразно выполнять двустороннюю окклюзию висцеральных ветвей ВПА. Односторонняя окклюзия ВПА не приводит к остановке кровотечения из-за обильной сосудистой сети и последующего развития коллатералей [47].

При неудавшейся попытке установить катетер дистальнее ягодичной артерии следует произвести эмболизацию ее металлическими спиралями, так как попадание мелких частиц эмболизата в париетальные ветви ВПА может привести к некрозу кожи и мышц ягодиц, а также к неврологическим симптомам из-за ишемии седалищного нерва [26, 27]. При невозможности суперселективной катетеризации используют проксимальную эмболизацию задней порции ВПА спиралью, после чего выполняют окклюдирование вентральной порции мелкими эмболизатами. С другой стороны, очевидно, что при технической возможности следует окклюдировать лишь передние части ВПА [23, 24]. В целом после чрескатетерного гемостаза кровотечение останавливается у 75-100 % больных [26, 27]. Рецидив геморрагии наблюдается в 10-30 % случаев и зависит от скорости прогрессирования опухоли.

При гинекологических опухолях в качестве эмболизата многие авторы успешно применяли нарезанную в виде кубиков 1×1 мм или «торпед» 1×5 мм гемостатическую губку, которая давала временную окклюзию [23, 24]. Другие исследователи предпочитают создавать постоянную окклюзию айвалонем [34]. Авторы, использовавшие и тот, и другой материал, отдают предпочтение айвалону [23, 34, 36, 39]. Применение жидких препаратов и очень мелких (меньше 0,1мм) частиц и порошков увеличивает риск

осложнений. Описаны случаи пельвиоперитонита при введении 70 % этанола [5, 6, 11], случаи некроза кожи ягодиц и пареза нижних конечностей при введении взвеси сернокислого бария и цианоакрилатного клея [2]. После введения 48 % этанола П.Г. Таразов и соавт. [28] наблюдали у пациентки некроз слизистой влагалища и в дальнейшем этот эмболизат не использовали.

Одни авторы считают рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВВ) эффективным методом остановки кровотечений у больных местнораспространенным раком матки. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки [3]. Уменьшение размеров опухоли в ближайшие 1-3 месяца авторы объясняют ишемическим некрозом новообразования [29, 38], а также усилением иммунного ответа организма [33].

Другие исследователи говорят, что эмболизация ВПА не дает заметного противоракового эффекта и является лишь средством остановки кровотечения [39]. Морфологическое исследование препаратов, удаленных у оперированных больных в исследованиях П.Г. Таразова и соавт. [28], показало, что полного некроза опухоли не происходит. Наблюдение неоперированных пациенток свидетельствует о высокой частоте дальнейшего прогрессирования заболевания. Уменьшение объема новообразования сохраняется лишь несколько недель и может, по мнению авторов, объясняться снижением притока крови и уменьшением венозного застоя в опухоли. Изучение этого вопроса требует использования современных методов мониторинга (компьютерной и магнитно-резонансной томографии), а также детального гистологического исследования.

В исследованиях И.В. Столяровой и В.Л. Винокурова [3, 25] проводилась оценка эффективности регионарной артериальной химиоэмболизации в

комплексной терапии у 95 больных местно-распространенными формами рака шейки и тела матки. После РЭВВ кровотечение было остановлено у всех больных, что позволило реализовать в полном объеме стандартные программы лучевой терапии. У пациенток с выраженной анемией отмечено улучшение гематологических показателей периферической крови. Контрольное ангиографическое исследование показало уменьшение размеров опухоли на 25-50 % по сравнению с исходными данными. Анализ отдаленных (трехлетних) результатов лечения позволил констатировать повышение выживаемости больных, лучевое лечение которых сочеталось с применением рентгеноэндоваскулярных вмешательств (47 и 36 % в контроле) [25].

В исследованиях Ю.В. Суворовой и соавт. [27] эмболизация внутренних подвздошных артерий (ВПА) была выполнена у 8 женщин, из них: 3 с рецидивом рака шейки матки III стадии (лучевое лечение осуществлялось за 1-2 мес. до момента настоящего поступления) и 5 первичных больных раком шейки матки III стадии и раком эндометрия I стадии. В первые 1-2 сут после артериальной эмболизации кровотечение остановилось у 6 пациенток, у двух остальных наблюдались небольшие кровянистые выделения в течение 4 и 7 дней. Постэмболизационный синдром проявлялся кратковременными умеренно выраженными болями в низу живота и повышением температуры тела. В дальнейшем всем женщинам проводили лучевое лечение и системную химиотерапию. В отдаленные сроки (11-48 мес.) у 7 из 8 пациенток рецидива кровотечения не было [26, 27].

В исследованиях П.Г. Таразова и соавт. [28] выполнялись срочные (10 больных) и экстренные (4 больных) ангиография и эмболизация ВПА у женщин в возрасте от 31 до 74 лет с диагнозом рак шейки (9 больных) и тела (5 больных) матки. Во всех случаях наблюдалось угрожающее жизни кровотечение, резистентное к гемостатической терапии. Ангиографию таза осуществляли по стандартной методике путем катетеризации бедренной

артерии по Сельдингеру. Эмболизаты использовали в различных сочетаниях, добиваясь полной окклюзии сосудов, кровоснабжающих опухоль. Кровотечение остановилось у всех 14 пациенток в первые 1-3 ч после процедуры. Постэмболизационный синдром в виде болей или тяжести внизу живота и повышения температуры тела до 38 °С не требовал специального лечения и купировался самостоятельно через 2-8 суток. У 1 больной после эмболизации отмечались парестезии в ягодичной области, а еще у 1 пациентки процедура осложнилась некрозом слизистой верхней трети влагалища, который успешно ликвидирован консервативно. У 3 из 4 больных с операбельной опухолью через 2-8 недель произведена экстирпация матки с придатками. Через 2-4 недели после эмболизации отмечались уменьшение размеров опухоли на 50 % и более у 2, на 25-50 % у 4, стабилизация у 3 и прогрессирование у 2 из 11 неоперированных больных. Рецидив геморрагии наблюдался в 2 из 4 случаев эмболизации ствола ВПА спиральями и аутогемосгустками. Массивное кровотечение через 1 месяц возникло у 1 женщины [28].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о несомненной пользе малотравматичного метода рентгеноэндоваскулярной эмболизации внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки. Дальнейшее развитие метода эндоваскулярной эмболизации в онкологии, по общему мнению, должно идти по пути усовершенствования техники избирательной катетеризации опухолевых сосудов, создания оптимальной дисперсности масляной эмульсии химиопрепаратов для ее лучшего проникновения в опухоль, а также разработки способов оптимального сочетания чрезартериального, интерстициального, лучевого и гипертермического воздействия на опухоль [31]. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства с селективной эмболизацией и

химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей внутренних подвздошных артерий являются одним из современных методов, который может повысить эффективность лечения местнораспространенных форм рака шейки матки, осложненных кровотечением.

Рак шейки матки (РШМ) — это вторая по частоте из причин смерти от злокачественных новообразований среди женщин в мире, уступающая только раку молочной железы. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2002 году в мире зарегистрировано 493000 новых случаев РШМ и 274000 смертей от него [Parkin D.M.etal.,2005]. В России в 2004 году взяты на учет с диагнозом рак шейки матки 12377 больных. Несмотря на визуальную локализацию, РШМ III-IV стадий выявлен у 39,5% больных. Высокой остается летальность в течение первого года с момента установления диагноза (20,8%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении [Чиссов В. И. с соавт., 2005]. Необходимо отметить, что РШМ является единственным из злокачественных заболеваний органов репродукции у женщин, которое в настоящее время ставится только клинически. Стадирование базируется на клинических критериях Международной Федерации Гинекологов и Акушеров (FIGO), которые включают данные физикального обследования, кольпоскопии, биопсии образования, лучевых методов (рентгенография, внутривенная урография) и эндоскопических исследований (цистоскопия, ректороманоскопия). В настоящее время возможности комплексной диагностики расширились благодаря внедрению новых медицинских технологий (эхография, магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ)). Новым методом, применяемым в диагностике РШМ, является трехмерная сонография. При использовании цветового или энергетического доплеровского картирования может быть оценен кровоток в опухоли, при этом, в отличие от двухмерной доплеровской сонографии, оценивается васкуляризация всей опухоли.

Трехмерная сонография с доплерографией может служить для оценки эффективности химиолучевого лечения РШМ, исключая необходимость использования МРТ [Yaman C, Fridrik V, 2005]. Основными трудностями в клинической оценке пациенток с РШМ (в том числе при применении РКТ и МРТ) являются определение размеров опухоли, оценка инвазии в параметрий и стенки таза и выявление регионарных и отдаленных метастазов опухоли. При сравнении данных клинического стадирования, МРТ и РКТ, проведенных перед хирургическим вмешательством у больных местнораспространенным РШМ (стадия IB и выше), с данными патогистологического исследования, было установлено что чувствительность была низкой как у клинического стадирования по FIGO (29%), так и у РКТ (42%) и МРТ (53%) [Hricak H. et al., 2005]. Совпадение клинического и хирургического диагнозов при РШМ (в том числе с использованием современных методов диагностики — МРТ и РКТ) наблюдается в 62-67,7% случаев [Boskovic V. Et al., 1998; Obrzut B. et al., 2006]. Особенно выражена тенденция к гипердиагностике при РШМ 11B-111B стадий.

Согласно клинической классификации рака шейки матки FIGO, критерием IB стадии является вовлечение параметриев, недоходящее до стенок таза. В литературе имеются данные о хирургическом лечении РШМ IB стадии в основном японских, а также некоторых европейских авторов. По данным этих авторов, вовлечение параметриев при этой стадии выявляется в 21-55% случаев [Burghardt E. et al., 1987; Girardi F. et al., 1989; Kawagoe T. et al., 1999; Suprasert P. Et al., 2005], что говорит о том, что примерно у 1/2-4/5 пациенток происходит завышение клинической стадии. Несовпадение между клинической и хирургической стадиями связано с невозможностью отличить инвазию в параметрий от воспалительных изменений, эндометриоза, спаечного процесса и неправильной формы больших опухолей шейки матки. Авторы заключают, что у 50-80% больных РШМ IB стадии может быть выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Так, если 5-летняя выживаемость оперированных больных РШМ IB-IIВ стадий без метастазов в лимфоузлы составляет 83-93%, то с метастазами в лимфоузлы она снижается до 57-59%, при поражении 4 и более лимфоузлов выживаемость падает до 24-38,5% [Inoue T., Morita K., 1990; Kawagoe T. et al., 1999; Nogushi H. et al., 1987]. При наличии метастазов в лимфоузлах основным неблагоприятным прогностическим фактором является двустороннее поражение лимфоузлов [Kodama J. et al., 2006]. Частота лимфогенных метастазов при РШМ IB стадии составляет 15-18%, II стадии - 25-30%, III стадии - 50-60% [Морхов К Ю. с соавт., 2005]. Частота метастазов в тазовые лимфоузлы при РШМ IIВ стадии по данным хирургического вмешательства, составляет от 35 до 45,8% [Kamura T. et al., 1993; Kawagoe T. et al., 1999; Takeda N. et al., 2002], в парааортальные лимфоузлы — от 4,5 до 7,2% [Sa-kuragi N. et al., 1999; Sugiyama T. et al., 1998]. Другим важным прогностическим фактором является размер опухоли [Benedetti-Panici P. et al., 2000; Kawagoe T. et al., 1999; Tra-ttner M. et al., 2001; Winter R. et al., 2002]. Большой размер опухоли (>4 см) коррелирует с более частыми метастазами в лимфоузлах и значительным снижением выживаемости. 5-летняя выживаемость при размере опухоли не более 3 см³ составляет 96%, при размере опухоли более 3 см³ — 63% [Kawagoe T. et al., 1999].

Отмечено, что вовлечение параметриев при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость [Kodama J. et al., 2006; Winter R. et al., 2002]. Удаление параметриев является наиболее сложным аспектом хирургического лечения рака шейки матки, а также основной причиной послеоперационных осложнений. В течение последних 20 лет появилось несколько публикаций по детальному исследованию удаляемых при радикальной гистерэктомии параметриев с помощью техники «giant section», позволяющей выявить

раковые эмболы в сосудах параметриев и метастазы в параметраль-ные лимфоузлы, которые при рутинном патогистологическом исследовании обнаружить очень трудно [Benedetti-Panici P. et al., 1996,2000; Burghardt E. et al., 1988; Girardi F. et al., 1989]. Авторами этих исследований было выявлено, что вовлечение параметриев при РШМ I стадии (которое выявлялось у 13-39% пациенток) обусловлено микрометастазами в параметральные лимфоузлы. На основании этих данных авторы предполагают, что и более массивное поражение параметриев является результатом прогрессирования опухоли в параметральных метастазах, а не следствием ее прямой инвазии. По данным R. Winter et al. (2002), при отсутствии метастазов в тазовые лимфоузлы микроскопическая инвазия в параметрий выявлена только у 17% больных со стадией ИВ. Основным типом вовлечения параметриев были вовлечение лимфатических сосудов и микрометастазы в лимфоузлы параметрия. Авторы подчеркивают, что их данные подтверждают представление о том, что при клиническом обследовании невозможно оценить вовлечение параметриев. В лечении больных РШМ основную роль играют хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Выбор метода лечения больных РШМ IIВ-III стадий составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами и-гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами [Морхов К. Ю. с соавт., 2005].

Лечебные возможности лучевой терапии при местнора-спространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что эффективность лечения зависит от размеров опухоли: при объеме поражения более 15 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ — свыше 80% [Габелов А. А., Жаринов Г. М., 1981]. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует возможности дальнейшего увеличения дозы [Тюляндин С. А., Марьина Л. А., 2003]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, составляет

при IB стадии от 42 до 64,2% [Benedet J. L. et al., 2003; Benedetti-Panici P. et al., 2002; Sardi J. E. et al., 1998], при III стадии - от 36,7 до 44,4% [Benedet J. L. et al., 2003; Benedetti-Panici P. et al., 2002; Sugiyama t. et al., 1998]. Спорным является вопрос об эффективности лучевой терапии при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах. D. Dargent et al. (2005) сравнивали две группы больных РШМ стадий IB-IVA, получивших лучевую терапию: в первой группе была произведена тазовая лимфаденэктомия до начала лечения, во второй — после его окончания. Метастазы в лимфатические узлы были обнаружены в 39,6% случаев в первой группе и в 17,6% случаев — во второй, что говорит о частичной эффективности лучевой терапии при метастазах в тазовые лимфоузлы.

В настоящее время в США и многих Европейских центрах методом выбора при лечении РШМ IB-III стадии является химиолучевое лечение (ХЛЛ) с применением препаратов платины. По данным J. E. Sardi et al. (1998), пятилетняя выживаемость при РШМ IB стадии в группе больных, получивших ХЛЛ (3 курса химиотерапии комбинацией винкристина, блеомицина и цисплатина с последующей сочетанной лучевой терапией), составила 54%, в группе больных, которым проводилась только сочетанная ЛТ — 48%. Частота рецидивов была значительно ниже в группе, получившей ХТ, по сравнению с контрольной группой (25 и 41 % соответственно). M. Morris et al. (1999) провели сравнение эффективности ЛТ и ХЛЛ у 403 больных местнораспространенным РШМ (стадии IB-IVA, а также стадии IB и ПА с размерами опухоли 5 см и более или морфологически доказанными метастазами в регионарные лимфоузлы). Больные 1 группы получали сочетанную ЛТ. Больные 2 группы получали СЛТ и одновременно 3 курса химиотерапии цисплатином и 5-фторурацилом. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии соответственно, 5-летняя общая выживаемость — 58% и 73% соответственно. Проведение ХТ значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе ЛТ).

По данным разных авторов, наиболее эффективными при химиолучевом лечении РШМ являются схемы на основе препаратов платины [Rose P. G. et al., 1999; Whitney C. W. et al., 1999], при этом использование цисплатина в монорежиме не уступает по эффективности его комбинации с 5-фторурацилом и гидроксимочевинной при меньшей токсичности монокимиотерапии [Rose P. G. et al., 1999].

В исследовании R. Pearcy et al. (2002) не было получено убедительных свидетельств о преимуществе химиолучевой терапии с применением цисплатина перед стандартной ЛТ при РШМ IB-IVA стадий; показатели 3-й 5-летней общей выживаемости в двух группах существенно не отличались (69% и 62% для ХЛЛ и 66% и 58% для ЛТ).

Мета-анализ 19 рандомизированных исследований, посвященных ХЛЛ РШМ за период 1981 -2000 гг., показал, что абсолютное повышение безрецидивной выживаемости при применении химиолучевого лечения по сравнению с лучевой терапией составляет 16%, общей выживаемости — 12%. Лучшие результаты были получены в исследованиях, включавших большой процент больных с I-II стадиями [Green J. A. et al., 2001].

G. Houvenaeghel et al. (2006) у 113 пациенток местнораспространенным РШМ после окончания химиолучевого лечения выполнили тазовую лимфаденэктомию; метастазы в тазовые лимфоузлы были выявлены у 15,9% больных.

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местнораспространенного РШМ. В настоящее время радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методике Вертгейма-Мейгса в основном применяется только в ранних стадиях РШМ. В 1921 г. японский онколог Н. Okabayashi предложил модификацию операции Вертгейма. В Японии метод Okabayashi является стандартной процедурой при инвазивном РШМ, в том числе и при стадии IB, и считается более радикальным по сравнению с классической операцией, однако за пределами Японии эта техника не так известна, как операция Вертгейма-Мейгса, и выполняется

лишь в нескольких европейских центрах. Было показано, что при ранних стадиях РШМ операция Okabayashi приводит к лучшим результатам по сравнению с операцией Вертгейма-Мейгса, поскольку обладает большей радикальностью, особенно в отношении радикального удаления нижних параметриев и паракольпиев [van der Velden J. et al., 1999]. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения по данной методике РШМ IIВ стадии (в комбинации с адъювантной лучевой терапией при наличии факторов высокого риска) составляет от 55,2% до 76,9% [Aoki Y. et al., 2000; Burghardt E. et al., 1987; Trattner M. et al., 2001].

Однако техника Okabayashi также обладает некоторыми ограничениями. По данным Т. Kamura et al. (1993), радикальная гистерэктомия была выполнена у 77% больных раком шейки матки IIВ стадии, подвергшихся лапаротомии. У 13 из 107 больных радикальная гистерэктомия не была выполнена из-за невозможности отделить шейку матки и влагалище от мочевого пузыря (другими причинами отказа от радикальной гистерэктомии были наличие метастазов в парааортальные лимфоузлы — 5 больных и фиксация тазовых лимфоузлов на подвздошных сосудах — 7 больных).

Не существует единого мнения в отношении адъювантной терапии после радикальной гистерэктомии при РШМ IIВ стадии. Как правило, адъювантная лучевая терапия либо химиолучевое лечение назначается при наличии факторов высокого риска: метастазы в лимфоузлы, инвазия в параметрий, опухолевый рост в резекционной линии [Suprasert P. et al., 2005]. По данным J. Kodama et al. (2006), характер адъювантной терапии у оперированных больных РШМ IIВ-IIIВ стадий с метастазами в лимфоузлы не влиял на результаты выживаемости: авторы не выявили преимуществ адъювантной химиолучевой терапии перед адъювантной лучевой терапией или химиотерапией.

Австрийская Гинекологическая онкологическая группа провела проспективное, рандомизированное, мультицентровое исследование по сравнению адъювантной лучевой терапии, адъювантной химиотерапии и

отсутствию какого-либо адъювантного лечения для больных РШМ IB, IIA, и IIB стадий, имевших факторы высокого риска, выявленных при радикальной гистерэктомии. Было установлено, что адъювантная химиотерапия или лучевая терапия не приводят к улучшению показателей выживаемости или снижению частоты рецидивов после операции [Lahousen M. et al., 1999]. Новым подходом в терапии РШМ является применение неoadъювантной химиотерапии. P. Benedetti-Panici et al. (2002) в мультицентровом рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности комбинированного метода лечения местнораспространенного плоскоклеточного РШМ и общепринятой лучевой терапии при плоскоклеточном РШМ IB-III стадий. 5-летняя общая выживаемость составила 58,9% в группе неoadъювантной ХТ с включением цисплатина с последующей радикальной операцией и 44,5% в группе лучевой терапии. В подгруппе больных со стадией IIB пятилетняя выживаемость составила 58,6% в первой группе и 42% — во второй группе. При III стадии пятилетняя выживаемость составила соответственно 41,6% и 36,7%. T. Sugiyama et al. (1999) оценивали эффект неoadъювантной интраартериальной химиотерапии с последующей радикальной операцией и/или лучевой терапией у больных РШМ IIB-IVA стадий. Лечение заключалось в билатеральной инфузии во внутренние подвздошные артерии цисплатина и пепломицина двумя курсами. Радикальной гистерэктомии с тазовой ЛАЭ подверглись все пациентки со стадиями IB и пациентки с III стадией, ответившие на ХТ (16 из 25 пациенток). 4-летняя безрецидивная выживаемость у пациенток со стадией IIB составила 86,0%, со стадией III — 62,3%.

A. Duenas-Gonzales et al. (2003) приводят результаты комплексного лечения местнораспространенного РШМ. В исследование включены 43 больные РШМ стадий IB-IIIВ, которым проводилась 3 курса неoadъювантной ХТ карбоплатином и паклитаксе-лом. Затем следовала радикальная гистерэктомия и адъювантная ЛТ одновременно с цисплатином. Клинический ответ на ХТ был отмечен у 41 больной (95%): полный ответ у 4

(9%) и частичный ответ у 37 (86%); эти больные были прооперированы. Прогнозируемая общая выживаемость составила 79%. Авторы отмечают, что ответ на ХТ не является единственным фактором, определяющим операбельность опухоли; важную роль играет также «агрессивность» хирурга. Высокий процент операбельности (95%) в данном исследовании авторы объясняют тем, что операбельность устанавливалась интраоперационно: некоторые случаи с частичным ответом на ХТ, которые до хирургического вмешательства при ректовагинальном исследовании производили впечатление неоперабельных, на деле оказались резектабельными.

У. Kornovski, G. Gorchev (2006) сравнивали результаты лечения в двух группах больных РШМ IIВ-IVА стадий: больные первой группы получили только лучевую терапию; больные второй группы — 3 курса неoadьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и послеоперационной лучевой терапией. 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,3% в первой группе и 76,7% — во второй.

К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. И. Лебедев с соавт. (2005) представили опыт комплексного лечения 42 первичных больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На 1-м этапе всем больным было проведено 2 курса химиотерапии (схема включала цисплатин, блеомицин и циклофосфан). На 2-м этапе проводили дистанционную ЛТ. На 3 этапе выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками. После операции при наличии факторов риска проводили ЛТ. Для сравнения были изучены результаты комбинированного лечения 50 больных РШМ T2bN0M0 и T2bN1M0. На 1-м этапе все больные этой группы получили предоперационную дистанционную ЛТ, на 2-м этапе выполнялась расширенная экстирпация матки с придатками, на 3-м этапе проводилась дистанционная или сочетанная ЛТ. В анализ включены только больные, которым после предоперационной ЛТ удалось выполнить хирургическое вмешательство. Пятилетняя общая выживаемость больных после

комплексного лечения составила 88,3%, после комбинированного лечения — 66,1% . В первые пять лет после лечения признаки местного прогрессирования РШМ были выявлены у 24% больных после комбинированного лечения и у 9,5% пациенток после комплексного лечения, отдаленные метастазы — у 14 и 2,4% пациенток соответственно. Таким образом, в настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения местнораспространенного рака шейки матки. Результаты лечения, несмотря на определенные успехи, в целом остаются неудовлетворительными. Применение хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приводит к улучшению показателей выживаемости. Однако существующие методы клинической диагностики при местнораспространенном раке шейки матки не всегда отражают истинное распространение опухоли, что во многих случаях ведет к неоправданному отказу от хирургического лечения. Местнораспространенный рак шейки матки остается проблемой, требующей разработки новых подходов в

Несмотря на возможности ранней диагностики и профилактики предопухолевых состояний эпителия шейки матки ежегодно в России диагностируется около 12000 новых случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Более того, у 40% больных заболевание диагностируется в поздних (III-IV) стадиях.(1)

Лучевая терапия всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных с распространенным процессом (IB-IVA).(2) С ее помощью 5-летняя выживаемость больных достигала 65% и варьировала от 15 до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. Прогрессирование процесса в области малого таза является наиболее частой причиной смерти больных с распространенным раком шейки матки. Хотя проведение лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения ведет к уменьшению частоты местного прогрессирования, лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитируют возможности дальнейшего увеличения дозы.

Другим перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком шейки матки является совместное использование лучевой терапии и химиотерапии. Такой подход имеет ряд теоретических обоснований.(3) Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки находящиеся в гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой терапии и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных раком шейки матки.

Многочисленные исследования в рамках I-II фазы клинических испытаний показали возможность совместного применения двух лечебных подходов, в первую очередь дав представления о переносимости подобного лечения.(3) Однако, подобные исследования не могли ответить на вопрос, что дает совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков с точки зрения противоопухолевого эффекта. Этот ответ мог быть получен только в результате проведения рандомизированных исследований. В апрельском номере сообщены результаты первых подобных исследований.

В исследовании Keys и соавт. больные раком шейки матки IV стадии (при наличии подозрения на увеличенные региональные лимфоузлы по данным компьютерной томографии требовалась пункционная биопсия) на первом этапе получали либо лучевую терапию, либо лучевую терапию совместно с цисплатином.(4) Суммарная доза облучения на параметрий составляла 75 Гр и на стенки таза 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводили еженедельно в течение 6 недель, в течение которых проводилась лучевая

терапия. В последующем всем больным выполняли гистерэктомию. В исследование было включено 183 больных, которые получали химиолучевое лечение и 186 пациенток, которым проводили только облучение. Совместное назначение лучевой терапии и цитостатиков обладало хорошей переносимостью и не привело к увеличению продолжительности лечения, которое составило 50 дней в обеих группах. Однако, химиолучевое лечение значительно уменьшило частоту местного прогрессирования (16% по сравнению с 39% в группе лучевой терапии), что привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Показатели 3-летней выживаемости составили 84% и 74% в группе химиолучевого лечения и лучевой терапии соответственно ($p=0.008$). Совместное применение облучения и цитостатиков уменьшили риск смерти от рака шейки матки на 46%.

Второе исследование посвящено лечению рака шейки матки в более поздних стадиях (IIВ, III, IVА) у 526 больных, которым проводилась лучевая терапия с одновременным назначением гидроксимочевины (Гидреа) 3 г/м^2 2 раза в неделю внутрь 6 недель (1 группа), либо цисплатина в дозе 40 мг/м^2 еженедельно 6 недель (2 группа), либо комбинации цисплатина 50 мг/м^2 1 и 29 дни, 5-фторурацила 4 г/м^2 в/в инфузия в течение 96 часов 1 и 29 дни и гидроксимочевины 2 г/м^2 внутрь 2 раза в неделю 6 недель (3 группа). (5) Дистанционная лучевая терапия проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр (24 фракции) или 51 Гр (30 фракций) с последующим проведением через 3 недели брахитерапии в дозе 40 Гр при стадии IIВ или 30 Гр при стадии III-IVА. Таким образом суммарная очаговая доза на шейку матки и параметров составила 80,8 Гр (стадия IIВ) или 81 Гр (стадия III-IVА) и на стенки таза 55 Гр и 60 Гр соответственно при общей продолжительности лечения 63 дня. Двухлетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группах больных, получавших цисплатин (67% и 64%), по сравнению с группой, получавшей гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших цисплатин только или в комбинации составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе гидроксимочевина был принят за 1),

т.е. был уменьшен на 39% и 42% (Таблица 1). Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатина, 5-фторурацила и гидроксимочевины, следует считать предпочтительным назначение цисплатина совместно с облучением.

В третьем исследовании было включено 388 больных раком шейки матки в стадии IB-IV, которым проводилась дистанционная лучевая терапия на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр (разовая 1,8 Гр) и через 2 недели после ее окончания брахитерапия радиоактивным цезием или радием так, что общая доза облучения на шейку матки составила 85 Гр. (6) Лучевая терапия была проведена 193 больным, а 195 пациенток одновременно получали химиотерапию цисплатином в дозе 75 мг/м^2 1 день и 5-фторурацилом в дозе 4000 г/м^2 постоянная в/в инфузия с 1- по 5 дни, подобный курс повторяли на 22 день и затем еще один одновременно с проведением брахитерапии. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% и 67% в группе лучевой и комбинированной терапии соответственно, 5-ти летняя общая выживаемость 58% и 73% соответственно ($p=0.004$). Проведение химиотерапии значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13% по сравнению с 33% в группе лучевой терапии) и риск смерти больных раком шейки матки на 48% по сравнению с лучевой терапией только (Таблица 1). Токсичность сочетания двух лечебных методов была умеренной.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности лучевой терапии и химиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки. Трудно сказать, какой режим химиотерапии должен быть рекомендован. Независимо от использованных цитостатиков добавление химиотерапии к лучевой терапии уменьшало риск смерти на 40% и более по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что гидроксимочевина значительно уступает цисплатину и комбинациям на его основе в потенцировании эффекта облучения. В отсутствии рандомизированных исследований о преимуществе какой-либо комбинации у этой группы

больных может быть рекомендовано еженедельное введение цисплатина в дозе 40-50 мг/м² как наименее токсичный режим. Следует продолжить поиск хорошо сочетающихся с лучевой терапией эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в том числе с включением таких препаратов как ифосфамид, блеомицин, таксаны и т.д. Вероятно при разных стадиях заболевания добавление химиотерапии должно преследовать различные цели. Если на ранних стадиях химиотерапия в первую очередь должна потенцировать местный эффект лучевой терапии, то в более поздних стадиях заболевания назначение химиотерапии должно преследовать и подавление отдаленного метастазирования. Отсюда разница как в выборе цитостатиков, так и в интенсивности проведения химиотерапии.

Следует отметить, что улучшение результатов лечения больных раком шейки матки в трех приведенных исследованиях было достигнуто при одновременном сочетании облучения и химиотерапии. У больных раком шейки матки до недавнего времени пользовалось популярностью проведение неoadьювантной химиотерапии с последующим облучением или хирургическим лечением. В восьми из девяти опубликованных рандомизированных исследований применение неoadьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки не улучшило результаты лучевого или хирургического лечения.(7) Поэтому сегодня назначение только химиотерапии больным местнораспространенным раком шейки матки на первом этапе лечения противоречит результатам проведенных научных исследований. Похоже, что длительный период «застоя» в лечении больных раком шейки матки закончился. Определена перспективная стратегия лечения этого заболевания, предполагающая одновременное проведение химиотерапии и лучевой терапии. Предстоит еще много сделать, чтобы оптимизировать комбинацию этих двух лечебных подходов как с точки зрения эффективности при различных стадиях заболевания, так и переносимости лечения.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать одно из первых мест среди злокачественных заболеваний женских половых органов, оставаясь важной проблемой клинической онкогинекологии (6,30,54, 155).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно регистрируется 500000 новых случаев этого заболевания, что ставит его на пятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире (196).

В США РШМ является третьей по распространенности локализацией среди опухолей женских гениталий после рака тела матки и яичников (160).

В России рак шейки матки занимает третье место в структуре онкогинекологической заболеваемости, составляя 15,1 на 100000 населения (2).

Средний возраст больных РШМ равен 55,1 лет. Для сравнения в Азербайджане этот показатель соответственно составляет 6,3 больных на 100000 населения при среднем возрасте 56,9 лет.

Несмотря на относительное снижение уровня заболеваемости раком шейки матки за последние 10 лет, особенно среди женщин в возрасте 30-59 лет, в настоящее время отмечается тенденция роста заболеваемости раком шейки матки среди женщин пожилого и старческого возраста, что связано с ростом численности населения старших возрастных групп (60).

По данным Ю.М. Комарова (1995г.), в настоящее время 20% городского и 23% сельского населения России находятся в возрасте 60 лет и старше (31).

При этом средняя продолжительность жизни населения России характеризуется следующими тенденциями: средняя продолжительность жизни женщин на 10-12 лет выше чем у мужчин, что ведет к росту среди женского населения лиц пожилого и старческого возраста. Увеличение женского населения старших возрастных групп, в свою очередь, приводит к относительному росту онкологических заболеваний среди женщин пожилого и старческого возраста. По данным того же автора, злокачественные новообразования среди различных причин смерти находятся на третьем месте после инфекционных заболеваний, травм и

отравлений и в среднем на 10 лет укорачивают жизнь людей по сравнению с болезнями органов кровообращения.

Анализ данных специальной литературы и клиническая практика свидетельствуют о том, что, несмотря на многолетние исследования, посвященные различным аспектам рака шейки матки, многие вопросы данной проблемы остаются мало изученными и даже спорными.

Научные исследования последних десятилетий в основном были посвящены изучению диагностики начальных форм рака шейки матки, а также совершенствованию лучевой терапии при распространенных формах этой патологии (11,18,24,43,52,53,66).

Вместе с тем, многие вопросы о роли и месте хирургического и лучевого методов лечения и их различные сочетания в терапии рака шейки матки, особенности клинического течения и факторов прогноза у лиц пожилого и старческого возраста, остаются дискуссионными (77).

В соответствии с классификацией ВОЗ (1995) в настоящее время выделяются следующие возрастные группы:

- 1) молодой возраст - до 45 лет;
- 2) средний возраст - 45-59 лет;
- 3) пожилой возраст - 60-74 года;
- 4) старческий возраст - 75-90 лет
- 5) и долгожители - 91 год и более.

Ряд авторов считают лучевую терапию методом выбора при лечении рака шейки матки у больных пожилого и старческого возраста (129, 144).

Основными аргументами в пользу такого выбора служат высокая частота хронических соматических заболеваний, прогрессирующие метаболические нарушения и возрастная физиологическая иммуносупрессия, что ведет к увеличению риска интра- и послеоперационных осложнений.

Йместе с тем, Teshima (1988), Е.Е. Вишневская, (1981, 1991), отмечают, что проведение лучевой терапии у больных раком шейки матки старших возрастных групп сопряжено с ростом постлучевых осложнений, что значительно снижает эффективность лучевой терапии у этой категории больных (13, 14,189,190). Я.В. Бохман и ряд других авторов полагают, что возраст как самостоятельный фактор при условии полноценного Предоперационного обследования, проведении адекватного анестезиологического пособия и медикаментозной коррекции основных показателей гомеостаза в послеоперационном периоде, не является противопоказанием для хирургического лечения больных раком шейки матки пожилого и даже старческого возраста (9,79,135,177).

Bergman L. (1991) и соавторы в свою очередь отмечают, что возраст более точно, чем сопутствующие заболевания, предопределяет возможность отказа от стандартной терапии различных злокачественных новообразований (61,86).

Известно, что онкологические больные пожилого возраста соматически более отягощены по сравнению с больными молодого возраста, что создает множественные клинические проблемы в процессе их лечения.

До настоящего времени продолжается также дискуссия и по вопросу влияния возраста на прогноз у больных РШМ (75). Ряд исследователей отмечают худший прогноз у молодых, другие, наоборот, у пожилых больных РШМ (6, 33, 34,177).

Таким образом, изучение особенностей клинического течения, выявление факторов прогноза и повышение адекватности лечения больных раком шейки матки пожилого и старческого возраста составляет актуальную проблему клинической онкогинекологии с научно-практической точки зрения и требует детализации и возможно пересмотра широко известных традиционных подходов в лечебной тактике ведения данного контингента больных.

Рак шейки матки возникает из плоского многослойного эпителия влагалищной части шейки матки или железистого эпителия ее канала. Плоскоклеточный рак обнаруживается у 94—95%, железистый рак шейки матки — у 4—6% больных.

Развитие рака шейки матки у молодых и пожилых женщин происходит неодинаково. У молодых женщин он возникает на фоне длительной патологической пролиферации, связанной с процессом метаплазии. Этот процесс сопровождается появлением атипической зоны превращения и атипией сосудов, что четко определяется при кольпоскопическом исследовании. У женщин старшего возраста пролиферативные процессы и метаплазия менее выражена и рак чаще проявляется в виде истинной эрозии, различной формы изъязвлений.

Выявление начальных форм рака (внутриэпителиальная карцинома, микрокарцинома) имеет большое значение в борьбе с запущенными формами рака. Клиническая картина начальной формы рака шейки матки неспецифична. При осмотре с помощью зеркал отмечаются неравномерная окраска, легкая ранимость и кровоточивость слизистой оболочки, иногда небольшие участки разрастания ткани.

Э. А. Тарнаускас различает пять видов кольпоскопической картины ранних стадий рака шейки матки.

Кольпоскопическая картина при внутриэпителиальной карциноме и начальной форме рака сходна и характеризуется наличием атипического эпителия, чаще активно пролиферирующего (папиллярная основа лейкоплакии, выпуклые поля, атипическая зона превращения), а также атипией сосудов.

При кольпоскопическом исследовании на фоне патологически измененной слизистой оболочки выявляются хаотически расположенные сосуды, расширенные в виде шпилек, грубые, толстые, короткие, как бы обрубленные сосуды, варикозно-расширенные сосудистые фрагменты, располагающиеся на поверхности патологически измененного эпителия. Под действием 3%

раствора уксусной кислоты эти сосуды не сокращаются, легко травмируются, кровоточат, что отличает их от сосудов при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. Чем атипичнее сосудистая сеть, выявляемая при кольпоскопическом исследовании, тем более подозрителен эпителий в смысле злокачественного превращения.

Выявление сосудистой атипии имеет важнейшее значение при диагностике ранних форм рака шейки матки. При доброкачественной пролиферации эпителия количество подэпителиальных сосудов увеличивается, возникает так называемая адаптивная сосудистая гипертрофия. При бурном неравномерном росте эпителия, характерном для рака, развитие кровоснабжения не соответствует ему. Отмечаются увеличение количества сосудов, изменение их формы и функциональных особенностей. Однако кольпоскопический метод не позволяет отличить преинвазивный рак от микрокарциномы. Только на основании гистологического исследования можно поставить диагноз и определить степень распространения рака шейки матки.

Основой цитологической диагностики внутриэпителиального рака служит сочетание характерного фона дисплазии и лимфоидной инфильтрации с двумя видами атипичных плоскоэпителиальных клеток, встречающихся в различных сочетаниях. Выявляются округлые клетки среднего и крупного размера базального и парабазального типа с нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и дифференцированной структурой хроматина. В других случаях преобладают резко вытянутые, напоминающие волокна клетки с палочковидными гиперхромными ядрами без нуклеол. Клетки располагаются разнообразно, проявляют тенденцию к образованию жемчужин, в которых, однако, не обнаруживаются признаков атипизма. При оценке гистологических препаратов следует различать внутриэпителиальную карциному, микрокарциному и инвазивный рак. Гистологически при внутриэпителиальном раке процесс ограничен базальной мембраной. Вся толщина эпителиального пласта замещена анаплазированными

клетками разной степени дифференцировки.

Микроинвазивный рак представляет собой опухоль, не имеющую специфического макроскопического вида. Кольпоскопически она проявляется в картинах образования полей, основы лейкоплакии, атипической зоны превращения. Гистологическая картина характеризуется инвазивным ростом не более 3 мм.

Запущенные формы рака определяются в виде экзофитных разрастаний либо кратерообразных изъязвлений, возникших на фоне гипертрофии и деформации влагалищной части шейки матки. Подобная клиническая картина обычно не затрудняет диагностики. Цитологически при исследовании мазков, взятых с поверхности раковой опухоли, выявляется большое количество атипических клеток.

Диагноз раковой опухоли устанавливается при гинекологическом осмотре и подтверждается морфологическим исследованием, которое необходимо для определения степени дифференцировки (высокодифференцированный, малодифференцированный рак), что позволяет решить вопрос о характере лечебных процедур и установить прогноз.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты обследования 176 больных раком шейки матки II В - III В стадий в возрасте старше 60 лет.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1995) эта группа была подразделена на подгруппу больных раком шейки матки пожилого (60-74 года) – 150 больных и старческого возраста (старше 75 лет) – 26 больных. Средний возраст в основной группе составил $68 \pm 0,7$ лет. Группа сравнения была представлена 65 больными раком шейки матки II В – III В стадиями в возрасте 40 – 50 лет. Средний возраст больных этой группы составил $44 \pm 0,6$ лет. Удельный вес II В стадии в старшей возрастной группе составил – 2,5% , III В – 97,5%, в группе сравнения – 1,5% и 98,5% соответственно. Все больные получили курс сочетанной лучевой терапии по поводу местно-распространенного рака шейки матки в Самаркандском областном онкологическом диспансере за период с 2000 г. по 2007 г. включительно. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Перед применением лучевой терапии и в ходе ее проводилось тщательное обследование пациентов, включающее:

- 1) изучение анамнеза с подробным указанием дальности заболевания и предшествующего лечения;
- 2) регистрацию общеклинических симптомов и общих признаков опухолевого процесса;
- 3) клиническое исследование крови перед началом лечения и наблюдение за динамикой показателей гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов по общепринятым при химиотерапии схемам;
- 4) клиническое исследование мочи перед и после внутривенного введения химиопрепаратов;
- 5) биохимическое исследование крови перед и после введения препаратов: билирубин, креатин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЛДГ;
- 6) исследование крови на австралийский антиген;
- 7) исследование крови на ВИЧ инфекцию;

- 8) рентгенологическое исследование легких до и после лечения;
- 9) рентгенологическое исследование пораженной конечности перед началом лечения;
- 10) ультразвуковое исследование пораженной части тела перед и после инфузии химиопрепаратов;
- 11) рентгеновская компьютерная томография пораженной части тела до начала лечения, при необходимости перед операцией, а так же в случае перевода больного на другой режим терапии;
- 12) радиоизотопное исследование функции почек перед введением препаратов платины;
- 13) электрокардиографическое исследование перед и после курса виутриартериальной химиотерапии;
- 14) операционная, пункционная или трепанбиопсия опухоли

Анализ факторов прогноза проводился по комплексной анкете, включающей данные анамнеза, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующей патологии, морфологических данных, проведенной сочетанной лучевой терапии с учетом суммарной очаговой дозы в точках «А» и «В», ранних и поздних лучевых осложнений, сроков возникновения рецидивов и метастазов, общей и безрецидивной выживаемости.

Сочетанная лучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования дозы. Предлучевая подготовка включала рентгено-топометрию органов малого таза. Совместно с врачом-рентгенологом проводилось выполнение снимков в прямой и боковой проекциях. При участии врача-топометриста и медицинского физика составлялась индивидуальная топометрическая карта, проводилось дозиметрическое планирование по системе «Тонкий луч». Всем больным проводилась консервативная терапия сопутствующих заболеваний после консультации узких специалистов (терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога), и продолжалась на протяжении всего курса лучевой терапии.

Первым этапом проводилась дистанционная лучевая терапия первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования с двух открытых полей в РОД 2 Гр пять раз в неделю до СОД 16-18 Гр в точках «А» и «В». При достижении СОД 16 - 18 Гр на втором этапе присоединяли внутрисполостную лучевую терапию на аппарате «Агат-ВУ» - (метракоल्पостат) в РОД 5 Гр на точку «А» - два раза в неделю, до СОД 50 Гр. В дни, свободные от проведения внутрисполостной лучевой терапии, продолжали дистанционную лучевую терапию с четырех разведенных противоположных полей в РОД 2 Гр на точку «В». Общая суммарная очаговая доза от двух этапов лечения составляла в точке «А» 80-85 Гр, в точке «В» - 55-60 Гр. Сочетанную лучевую терапию по радикальной программе получили 54% пожилых, 38,5% старческого возраста и 98,5% больных группы сравнения.

У 67 пациенток основной группы из-за выраженной сопутствующей патологии, ее обострений или осложнений, лучевая терапия проводилась по расщепленному курсу, где на первом этапе выполняли дистанционную лучевую терапию на область патологического очага и зон метастазирования в РОД 2 Гр 5 раз в неделю, до СОД 42-44 Гр, после достижения указанной дозы делалась медицинская пауза (в течение двух недель) с продолжающимся курсом коррегирующей терапии сопутствующей патологии. После перерыва оценивался эффект от дистанционной лучевой терапии, проводилось повторное клинико-биохимическое обследование и консультация узких специалистов. Если состояние пациентки позволяло, то выполняли внутрисполостную лучевую терапию в РОД 5 Гр два раза в неделю, СОД 35-40 Гр. Общая суммарная очаговая доза от двух этапов лечения составляла в точке «А» 80-85 Гр, в точке «В» - 55-60 Гр. Сочетанную лучевую терапию расщепленным курсом получили 39,3% больных пожилого, 30,8% старческого возраста и 4,5% пациенток группы сравнения.

У 66 пациенток основной группы из-за выраженной сопутствующей патологии с целью инактивации первичного очага, уменьшения объема

первичной опухоли, а также уменьшения болевого синдрома и с гемостатической целью, проводилась паллиативная лучевая терапия. Облучение велось с двух открытых противоположных полей в РОД 2 Гр пять раз в неделю, до СОД 16-18 Гр на точки «А» и «В», затем методом 2-осевой ротации в РОД 2 Гр, с расстоянием между центрами осей качания – 6 см, до СОД 38-40 Гр на точки «А» и «В» от двух методов.

Рентгенологическое исследование грудной клетки и обзорную рентгенографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили по общепринятой методике. Рентгенологические исследования пищевода и желудка проводились на сериоскопе фирмы «Siemens» (ФРГ, 1998 г.).

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) производилась с помощью фиброгастроскопа торцевой оптикой и фиброгастродуоденоскопа фирмы «Olimpus» (Япония) боковой оптикой.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате «Sono-Score-30» (Германия), «АЛОКА» (Япония), «Logic» (Япония).

Компьютерная томография (КТ) проводилась на аппарате Somatom AR TX («Siemens» ФРГ) при шаге томографирования 5 мм. Для более точного определения распространенности процесса компьютерная томография проводилась по общепринятой методике: предварительно больным натощак за 15 минут до исследования давали выпить 200 мл раствора контрастного препарата (урографин или ультравист 5,0 мл, разведенного в 200 мл воды) для контрастирования желудка. Исследование включало в себя, помимо желудка, поджелудочной железы, печень, селезенку, двенадцатиперстную кишку, поперечно-ободочную кишку, внутри и внепеченочные желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы, а также состояние крупных сосудов (аорты, чревного ствола, нижней полой вены и верхнебрыжеечных сосудов).

Во время проведения КТ соблюдались все технические условия. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине. Перед исследованием выполнялась топограмма – обзорное изображение заданной зоны тела человека, выполненное узкоколлимированным пучком рентгеновского излучения при постоянном продольном перемещении стола, на котором лежит пациент. По данным топограммы определялся уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

Допплерография с целью определения инвазии опухоли в крупные сосуды проводилась на аппарате «Sone-100» (Hulet Haker, США) с помощью датчика 3,5 МГц в режиме импульсно-волновой доплерографии. Больные обследовались натошак. Первоначально сканировали брюшной отдел аорты в продольной плоскости. После переходили к визуализации чревного ствола и верхнебрыжеечной артерии. Оценивались такие параметры как диаметр сосуда, характер кровотока в нем (ламинарный, антеградный или турбулентный, ретроградный) и показатели максимальной и минимальной скоростей. Затем сравнивали результаты компьютерной томографии и доплерографии относительно вовлеченности в опухолевой процесс аорты и её висцеральных ветвей.

Гистологическое исследование. Всем больным до начала лечения проводили гистологическое исследование. Для морфологических методов исследования брали биопсию из опухоли до лечения.

Проводили гистологическое изучение на серийных парафиновых срезах (от 15 до 20 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра 10×, 20×, 40×.

2.4. Критерии оценки состояния больных раком желудка

С целью оценки эффективности лечения проводили комплексное исследование:

1. До лечения;
2. Спустя месяц после лечения.

Критерии оценки состояния больных:

Шкала Карновского

Состояние нормальное	100%	Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
Нормальная активность	80	
Обслуживает себя самостоятельно, но способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворить большую часть своих потребностей.	60	
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинском	40	

1. Оценка общего состояния больных по шкале Карновского
2. Иммунологический статус
3. Клинико-биохимические показатели

Оценка качества жизни в онкологии один из важнейших критериев эффективности лечения наряду с определением общей и безрецидивной выживаемости и ответом на противоопухолевую терапию. Нами общее состояние больных оценено по шкале Карновского (табл. 2.8).

• **Критерии исключения:**

- Одновременное участие в другом клиническом исследовании
- Несоответствие критериям включения
- Выраженная хроническая декомпенсированная сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная, почечная недостаточность.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Злокачественные заболевания и болезни крови.
- Психические нарушения.
- Системные аутоиммунные заболевания
- Тяжелая степень анемии.
- Септическое состояние или признаки генерализованной инфекции

1. Прекращение лечения.

- Завершение исследования согласно протоколу.
- Отказ пациента или его ближайших родственников от проведения лечения

2. Методология, включая:

Контрольная оценка исходного локального статуса, изменения общесоматического состояния больных, переносимость процедуры. Поздние исходы (локальный рецидив, метастазирование) через 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Ранние лучевые реакции и поздние лучевые повреждения в обеих изучаемых группах оценивались по шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995). Эффективность сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки оценивалась по двух-, пятилетней общей и безрецидивной выживаемости по методу Каплана – Мейера, совместно с актуариальным методом (life – table). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программы Microsoft Excel 2000, проверка статистической достоверности полученных результатов проводилась с помощью доверительного критерия Стьюдента t и критерия согласия сравниваемых групп χ^2 Пирсона. Разработка математической модели прогноза эффективности лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки старшей возрастной группы проводилась с помощью пошаговой логистической регрессии. Критерием благоприятного прогноза была двухлетняя безрецидивная выживаемость.

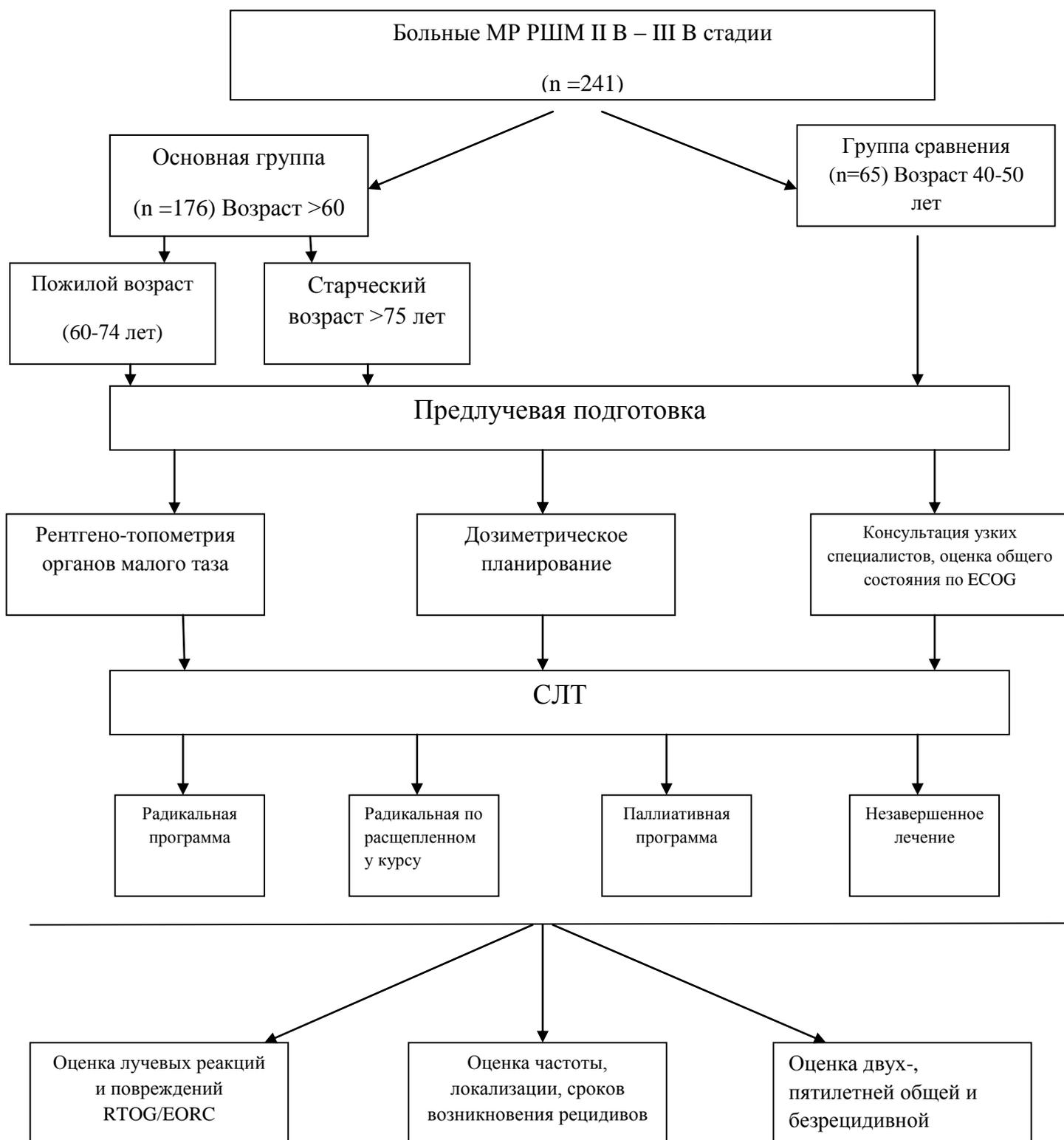


Рис. 1. Дизайн исследования

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анамнестических данных выявил, что у пациенток старшей возрастной группы достоверно чаще выявлялись метакронные злокачественные опухоли (7,4%), а также злокачественные заболевания разных локализаций у ближайших родственников (7,8%). В развитии рака шейки матки у больных исследуемой группы имело место влияние предыдущего противоопухолевого лечения, а также наследственные факторы. Анализ овариально-менструальной функции выявил, что у пожилых больных чаще отмечалось позднее начало менструации (57%), у больных старческого возраста – в 38,5%, в группе сравнения - у 12,3% пациенток. Нарушения овариально-менструального цикла у больных пожилого возраста встречались в 31% случаев, у больных старческого возраста и группе сравнения – 7,7% и 6,1% соответственно. Многорожавших женщин среди пожилых пациенток было 14%, в подгруппе старческого возраста – 38,5%, медицинские аборт (больше 10) у пожилых и пациенток старческого возраста отмечены в 31% и 42,3% соответственно. У 33% больных пожилого и 15,4% старческого возраста была выявлена не леченая эрозия шейки матки. У пожилых больных достоверно чаще отмечались воспалительные заболевания тела и придатков матки (52,7%). Проведенный анализ сопутствующей патологии показал, что у больных старшей возрастной группы достоверно чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (у 69,3% пожилых и 80,8% - старческого возраста), сахарный диабет (19,3% и 15,4% соответственно), а также три и более сопутствующих экстрагенитальных заболеваний: в 93,3% и 92,3% случаев соответственно. Наиболее частой жалобой при поступлении в стационар у пожилых больных был болевой синдром (52,7%), а у пациенток старческого возраста - одинаково часто болевой синдром и бессимптомное течение (30,7%).

Проведенный анализ морфологических особенностей местно-распространенного рака шейки матки выявил, что аденокарцинома

достоверно чаще встречалась у больных старческого возраста (7,7%), у пожилых пациенток и в группе сравнения - 5,3% и 3% соответственно. Преобладала смешанная форма роста опухоли: у 81,4% больных пожилого, 88,5% пациенток старческого возраста и в группе сравнения – 70,8%. Эндофитная форма рака шейки матки у пожилых больных была в 15,3%, у пациенток старческого возраста – практически не встречалась. Экзофитная форма рака шейки матки наблюдалась у 3,3% пожилых и в 11,5% у пациенток старческого возраста. Во всех исследуемых группах преобладал параметрально-вагинальный вариант распространения опухоли: у 70,7% больных пожилого, 92,3% старческого возраста, в группе сравнения – 67,7%.

Программы лучевой терапии больных МР РШМ изучаемых групп

Программа лучевой терапии	Группы					
	Основная				Группа сравнения (n=65)	
	Пожилый возраст (n=150)		Старческий возраст (n=26)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Радикальная	81	54*	10	38,5*	64	98,5
Радикальная по расщепленному курсу	59	39,3*	8	30,8*	3	4,6
Паллиативная	56	37,3*	10	38,5*	-	-
Незавершенный (прерванный) курс лучевой терапии	13	8,7*	6	23*	1	1,5
Всего	150	100	26	100	65	100

Примечание: *- достоверность различий с группой сравнения (p < 0,05).

Анализ проведенной лучевой терапии показал, что, по радикальной программе пролечены 54% пожилых и 38,5% пациенток старческого возраста, в том числе, расщепленным курсом – 39,3% и 30,8% соответственно. Паллиативный курс лучевой терапии получили 37,3% пожилых и 38,5% - больных старческого возраста, незавершенный курс – 8,7% и 23% соответственно (табл. 1).

Анализ общей двух- и пятилетней выживаемости у больных изучаемых групп представлен на рисунке 2. Проведенное исследование показало, что у больных старших возрастных периодов общая двухлетняя выживаемость составила 41,6%, в группе сравнения - 50,9% ($p=0,43$), а общая пятилетняя выживаемость была достоверно ниже, чем в группе сравнения - 20,3% и 38,1% ($p=0,01$) соответственно.

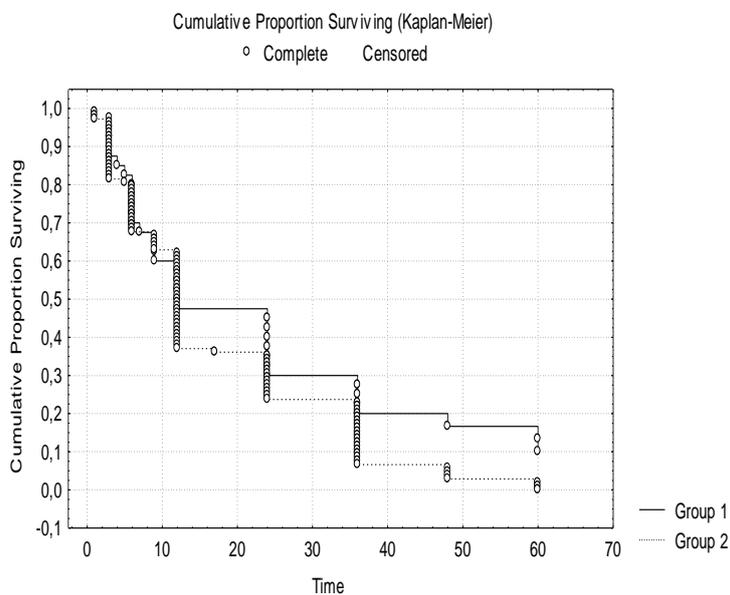
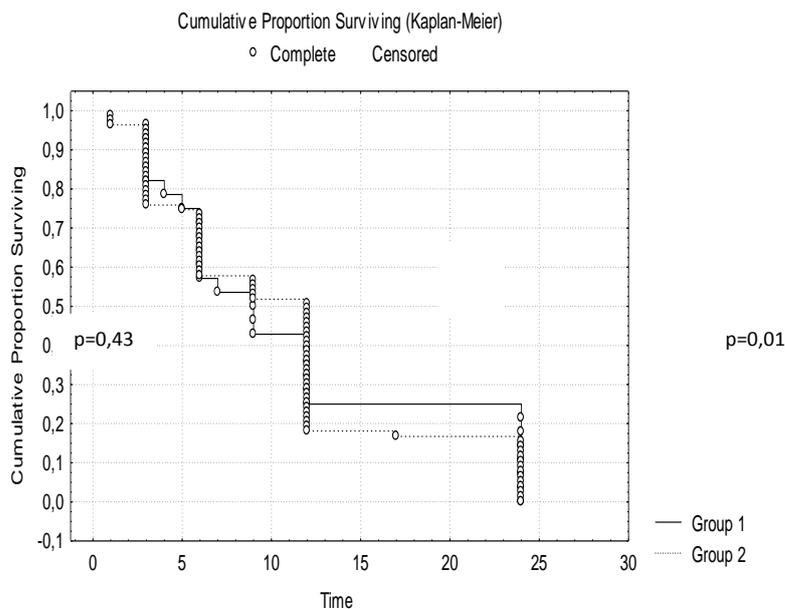


Рис. 2 График общей двух- и пятилетней выживаемости в исследуемых группах больных.

Примечание: А – общая двухгодичная выживаемость, В – общая пятилетняя выживаемость. 1 – группа сравнения; 2 – основная группа.

Данные безрецидивной двух- и пятилетней выживаемости у больных МР РШМ в сравниваемых группах представлены на рисунке 3.

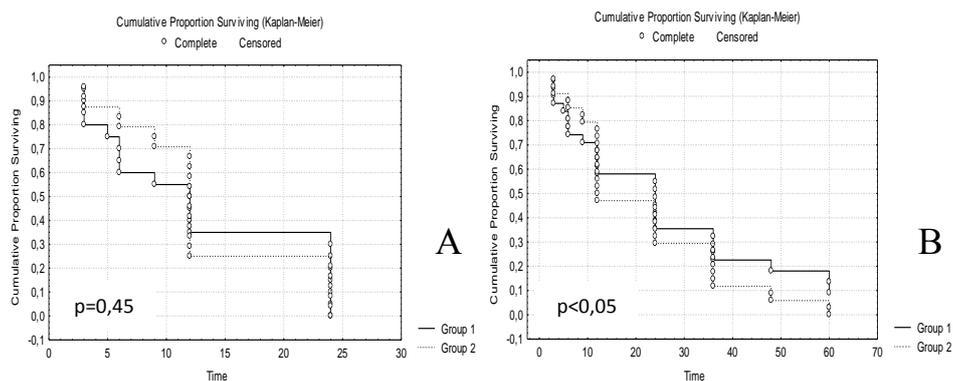


Рис.3 Безрецидивная двух- и пятилетняя выживаемость в изучаемых группах.

Примечание: А – безрецидивная двухлетняя выживаемость, В – безрецидивная пятилетняя выживаемость. 1 – группа сравнения; 2 – основная группа.

Выявлено, что двухлетняя безрецидивная выживаемость в изучаемых группах достоверно не различалась (25% и 35%, $p=0,45$), а пятилетняя безрецидивная выживаемость в старшей возрастной группе была статистически значимо меньше (8%), чем в группе сравнения (20%), ($p < 0,05$).

Учитывая, что группа больных старшего возрастного периода была неоднородна по объему полученной лучевой терапии, нами проведен анализ эффективности сочетанной лучевой терапии в зависимости от СОД в точке «А» (табл. 2). Таблица 2

Общая двухгодичная выживаемость у больных старших возрастных групп в зависимости от СОД в точке «А»

СОД в т. «А», Гр	Группы					
	Пожилой возраст		Старческий возраст		Группа сравнения	
	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы
71-90	81	48 (59,3%)	10	5 (50%)	64	40 (62,5%)
51-70	11	6	7	5	1	0

		(54,5%)		(71,4%)		
31-50	45	17 (37,8%)	3	1 (33,3%)	-	-
менее 30	13	3 (23%)	6	2 (33,3%)	-	-

Анализ полученных данных показал, что общая двухгодичная выживаемость у больных пожилого возраста увеличивается с возрастанием доз в точке «А». Так, при радикальных дозах, общая двухгодичная выживаемость составляет 59,3%, а при дозе менее 30 Гр – всего 23%. У пациенток старческого возраста наибольшая общая двухгодичная выживаемость отмечена при СОД в точке «А» 51-70 Гр. Анализ общей двухгодичной выживаемости у больных местно-распространенным раком шейки матки разных возрастных групп в зависимости от СОД в точке «В» от сочетанной лучевой терапии представлен в таблице 3.

Двухлетняя общая выживаемость больных МР РШМ изучаемых групп после сочетанной лучевой терапии в зависимости от СОД в точке «В»

СОД в т. «В», Гр	Группы					
	Пожилой возраст		Старческий возраст		Группа сравнения	
	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы	Пролечено	Живы
51-60	63	37 (58,7%)	6	6 (60%)	64	40 (62,5%)
41-50	60	37 (61,7%)	7	5 (71,4%)	1	0
31-40	14	6 (42,9%)	3	1 (33,3%)	-	-
менее 30	13	3 (23%)	6	2 (33,3%)	-	-

Как видно из представленных данных, в обеих изучаемых подгруппах наибольшая общая двухлетняя выживаемость отмечена при СОД в точке «В» 41-50 Гр. В диапазоне доз до 30 Гр и 31-40 Гр у пациенток старческого возраста общая двухлетняя выживаемость существенно не изменяется. В группе сравнения наибольшая общая выживаемость отмечена в диапазоне СОД в точке «В» 51-60 Гр.

Проведенный анализ лучевых реакций и осложнений у больных изучаемых групп показал, что во время проведения сочетанной лучевой терапии и в первые 3 месяца после ее окончания у больных пожилого и старческого возраста наиболее частыми реакциями были: циститы (38,6% и 42% соответственно) и ректиты (37,3% и 23% соответственно). Достоверно чаще у больных старшей возрастной группы наблюдались лучевые реакции гнойно-воспалительного характера. Так, у 6,7% больных пожилого и 7,7% пациенток старческого периода развилась пиометра, а у больных старческого возраста еще и пельвиоперитонит (7,7%).

При анализе лучевых осложнений выявлено, что с увеличением суммарной очаговой дозы в точках «А» и «В» увеличивается не только количество осложнений, но и их тяжесть. Так, с увеличением СОД до 71-90 Гр в точке «А», в старшей возрастной группе увеличивается частота эпителиитов (23,1%), циститов (15,6%), ректитов (13,8%). Язвенный цистит наблюдался в 1,1% случаев. У больных пожилого и старческого возраста частота циститов при СОД в точке «В» выше 50 Гр увеличилась до 13,4%, ректитов – до 10,5%, пиометры – до 4,5%. Пузырно-влагалищный свищ отмечен в 1,5% случаев.

Проведенный анализ частоты прогрессирования местно-распространенного рака шейки матки выявил, что у больных старшей возрастной группы рецидивы и метастазы возникали чаще. Так, общая частота рецидивов у больных пожилого возраста составила 52%, у больных старческого возраста - 80,7%, в группе сравнения - 29,2%, что обусловлено достоверно частым проведением лучевой терапии по паллиативной

программе, а также прерванными курсами лучевой терапии у возрастных больных. Анализ частоты рецидивирования в зависимости от гистологического типа опухоли выявил, что при плоскоклеточном неороговевающем типе опухоли рецидивы и метастазы возникли у 38,7% пожилых и 69,2% больных старческого возраста; при плоскоклеточном ороговевающим – 9,3% и 7,7% соответственно, при аденокарциноме – 2,7% и 3,8% соответственно.

Локализация рецидивов и метастазов у больных изучаемых групп после сочетанной лучевой терапии представлена в таблице 4. Анализ характера прогрессирования заболевания выявил, что у 39,3% больных пожилого и 46,1% старческого возраста был локо-регионарный процесс, генерализация процесса с развитием канцероматоза брюшины выявлена у 6,7% и 30,7% соответственно. Сроки возникновения рецидивов и метастазов у больных старшей возрастной группы представлены в таблице 5. Анализ представленных данных показал, что высокая частота рецидивов и метастазов у больных пожилого и старческого возраста отмечается как в первые два года после окончания лечения – 18% и 30,8% соответственно, так и в срок от трех до пяти лет – 22% и 30,8% соответственно. В группе сравнения 26,2% и 3% соответственно. Анализ клинического проявления рецидивов и метастазов у больных МР РШМ выявил, что у 30,8% - больных пожилого и 42,9% старческого возраста наиболее частой жалобой был болевой синдром. В тоже время, более чем у 20% больных старшей возрастной группы не было жалоб, в группе сравнения – в 5,3% случаев ($p < 0,05$).

Таблица 4

Локализация рецидивов и метастазов у больных местно-распространенным раком шейки матки в изучаемых группах после сочетанной лучевой терапии

Локализация рецидивов и метастазов после проведения СЛТ	Группы		
	Основная		Сравнения (n=65)
	Подгруппа 1 (n=150)	Подгруппа 2 (n=26)	
Местное прогрессирование:	59 (39,3%)	12 (46,2%)	17 (26,1%)
шейка матки	32 (21,3%)	5 (19,3%)	5 (7,7%)
тело матки	2 (1,3%)	-	5 (7,7%)
влагалище, вульва	11 (7,4%)	4 (15,4%)	-
параметральная клетчатка	14 (9,3%)	3 (11,5%)	7 (10,7%)
Метастазы:	9 (6%)	1 (3,8%)*	2 (3%)
в ЛУ одной группы	5 (3,4%)	1 (3,8%)	-
солитарные отдаленные ЛУ	4 (2,6%)	-	2 (3%)
Генерализация процесса, в том числе канцероматоз брюшины	10 (6,7%)	8 (30,8%)*	-
Без рецидивов и метастазов	72 (48%)	5 (19,2%)	46 (70,8%)
Итого	150 (100%)	26 (100%)	65 (100%)

Примечание: * - достоверность различий с группой сравнения (p < 0,05).

Общий вид модели представлен в виде формулы:

$$P = \frac{\exp F}{1 + \exp F}$$

Где P – вероятность эффективности планируемого лечения, F- регрессионная функция.

При значении $P \geq 0,5$ проведение лучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки будет эффективным; при $P \leq 0,5$ - прогноз неблагоприятный. Проверка модели проводилась на группе больных пожилого и старческого возраста местно-распространенным раком шейки матки, данные которых не включались в построение модели ($n=37$). Средний возраст пациенток, вошедших в проверочную группу, составил $66 \pm 0,5$ лет.

Таблица 5

Сроки возникновения рецидивов и метастазов у больных местно-распространенным раком шейки матки старших возрастных групп после сочетанной лучевой терапии

Срок возникновения метастазов и рецидивов, мес.	Группы		
	Основная		Сравнения $n=65$
	Подгруппа 1 $n=150$	Подгруппа 2 $n=26$	
до 12	10 (6,7%)	4 (15,4%)	13 (20%)
13 – 24	17 (11,3%)	4 (15,4%)	4 (6,2%)
25 – 36	12 (8%)	5 (19,2%)	-
37 - 60	33 (22%)*	8 (30,8%)*	2 (3%)
60 и более	6 (4%)*	-	-
Без рецидивов и метастазов	72 (48%)	5 (19,2%)	46 (70,8%)

Примечание: * - достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

Зная значения выделенных факторов, можно прогнозировать эффективность лечения для вновь поступившей больной по формуле:

$$P(1/ X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) = \frac{1}{1 + e^{-(7,03 - 1,89X_1 - 2,53X_2 + 0,04X_3 - 0,09X_4 + 1,61X_5)}}$$

При проверке модели было получено 13 истинно-положительных результатов, 4 – ложноположительных, 17 – истинно-отрицательных и 3 – ложноотрицательных результатов. Специфичность разработанной математической модели прогноза эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки составила 80,9%, чувствительность - 81,3%.

Таким образом, проведенное исследование позволило не только выявить клинико-морфологические особенности МР РШМ, объемы и отдаленные результаты ЛТ у больных старших возрастных групп, но и разработать математическую модель прогноза эффективности лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. У 69,3% больных местно-распространенным раком шейки матки пожилого и 80,8% старческого возраста имелись заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в 68% и 73,1% соответственно. У 93% больных старшей возрастной группы выявлено сочетание трех и более сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. У 52,7% больных МР РШМ пожилого возраста были хронические воспалительные заболевания органов малого таза, в 33% - длительно существующая не леченая эрозия шейки матки.
2. У 70,7% больных пожилого и 76,9% старческого возраста наблюдался плоскоклеточный неороговевающий тип РШМ. У 81,4% пожилых и 88,5% пациенток старческого возраста основной формой роста рака шейки матки была смешанная, а основным вариантом распространения опухоли - параметрально-вагинальный. Клиническим проявлением рака у 52,7% пожилых и 30,7% старческого возраста был болевой синдром, и только у 30,7% больных старческого возраста отмечалось бессимптомное течение.
3. Курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе получили 54% больных пожилого и 38,5% старческого возраста, в группе сравнения – 98,5%, в том числе по расщепленному курсу – 39,3%; 30,8%; 0% соответственно. Паллиативная сочетанная лучевая терапия проведена у 37,3% больных пожилого и 38,5% старческого возраста. Прерванные курсы лучевой терапии - у 8,7% пожилых и у 23% больных старческого возраста. В группе сравнения – 98,5%; 4,6%; 0%; 1,5% соответственно. Достоверно чаще у больных старшей возрастной группы наблюдались лучевые реакции в виде гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза.
4. У 22% пожилого и 30,8% пациенток старческого возраста прогрессирование заболевания отмечено в первые два года и в срок от трех до пяти лет. У 39,3% пожилых и 46,2% пациенток старческого возраста оно носило локально-регионарный характер, а у 30,8% пациенток

старческого возраста отмечена генерализация процесса с развитием канцероматоза брюшины.

5. Общая двухлетняя (41,6%) выживаемость у возрастных больных достоверно не отличалась от группы сравнения (50,9% $p=0,43$), а пятилетняя общая (20,3%) и безрецидивная (8%) статистически значимо меньше чем в группе сравнения. (38,1% $p<0,01$ и 20% $p<0,05$ соответственно), У больных старческого возраста наибольшая общая двухлетняя выживаемость отмечена при СОД в точке «А» 51-70 Гр, в точке «В» - 41-50 Гр.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокий удельный вес местно-распространенного рака шейки матки у больных старше 60 лет, необходимо активизировать диспансеризацию неорганизованного женского населения старших возрастных групп.
2. Оптимальной дозой сочетанной лучевой терапии с наибольшей двухлетней выживаемостью и наименьшим количеством лучевых осложнений для больных местно-распространенным раком шейки матки старческого возраста является СОД в точке «А» 51-70 Гр и 41-50 Гр в точке «В».
3. Учитывая особенности и сроки клинического проявления прогрессирования заболевания у больных МР РШМ старших возрастных периодов, необходимо активное комплексное динамическое обследование этой категории больных не только в ранние сроки, но и в период от 3 до 5 лет.
5. Учитывая выраженную сопутствующую патологию и более чем в половине случаев отсутствие условий для реализации радикальной программы СЛТ у больных МР РШМ старческого возраста рассмотреть возможность, в зависимости от клинических особенностей, проведение только дистанционной или внутриволостной лучевой терапии.

Список литературы.

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году. Москва, ОНЦ РАМН, 1997, 192 с.
2. Thipgen T, Vance RB, Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions. *Semin Oncol* 1994; v.21(2) (suppl 2): 43-54.
3. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994, v.21(1): 47-53.
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IV cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1154-1161.

5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340:1144-1153.
6. 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; 340:1175-1178.
7. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer -concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340:1175-1178

1. Борисов А.Е., Гершанович М.Л., Земляной В.П. Использование диоксидэтан для химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени // Вопр. онкол. – 1998. – Т. 44. – С. 714–717.

2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Медицина, 1989. – 463 с.

3. Винокуров В.Л., Столярова И.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки // Вопр. онкол. – 2000. – Т.43, №2. – С. 173–179.

4. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // Вопр. онкол. – 1999. – Т. 45, №4. – С. 420–423.

5. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени // Вестн. рентгенол. – 1998. – №2. – С. 25–31.

6. Гранов А.М., Рыжков В.К., Таразов П.Г. Отдаленные результаты эмболизации печеночной и селезеночной артерий при циррозе печени // Хирургия. – 1991. – №11. – С. 84–88.

7. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т. 49, №5. – С. 579–584.
8. Давыдов И.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2002.
9. Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С, Коротина Л.А. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки // *Частные вопросы практической онкологии.* – Волгоград, 1995. – Т.51. – Вып. 3. – С. 50–53.
10. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978-1998) // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: тез. докл. Пленума правления Всерос. научн. мед. общества онкологов.* – Ростов н/Д., 1999. – С. 48–50.
11. Дроздовский Б.Я., Гришин Г.Н., Дунчик В.Н. Эмболизация внутренних подвздошных артерий при кровоточащих опухолях мочевого пузыря // *Урология и нефрология.* – 1984. – №4. – С. 33–38.
12. Дударев В.С., Акинфеев В.В., Машевский А.А. Роль интервенционной радиологии в онкологической клинике // *Здравоохранение.* – 2004. – №5. – С. 46–50.
13. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. онкол.* – 2002. – №3. – С. 25–29.
14. Жаринов Г.М., Таразов П.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований // *Вестн. рентгенол.* – 1999. – №1. – С. 48–52.

15. 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.
16. Керст А., Дж Ф.Э. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рандю): новое о патогенезе, осложнениях и лечении // Русс. мед. ж. – 1996. – Т. 4, №7. – С. 242–247.
17. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, №2. – С. 141–148.
18. Козаченко В.П. Современное лечение больных лейомиомой матки // Русс. мед. ж. – 2003. – Т. 11, №26. – С. 56–63.
19. Костромина К.Н., Разумова Е.Л., Коротких Н.В. Методика сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации // Современная онкология. – 2004. – Т.6, №2. – С. 79–86.
20. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практ. онкология. – 2002. – Т.3, №3. – С. 200–210.
21. Москвичев В.Г. Анализ осложнений при эмболизации сосудов брюшной полости // Клин, хир. – 1989. – №7. – С. 59–60.
22. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая терапия. – М.: Медицина, 1986. – 241 с.
23. Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.А. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии // Акуш. и гинекол. – 1986. – №11. – С. 37–38.

24. Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.В. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии // Акуш. и гинекология. – 1986. – №11. – С. 37–38.
25. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Современные возможности химиолучевой терапии в лечении распространенного рака матки // VII Росс. онкол. конгресс 25-27 ноября 2003 г: материалы конгресса. – М., 2003. – С. 198.
26. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением // Палли-ат. мед. и реабилитация. – 1999. – №2. – С. 79–80.
27. Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки // Вопр. онкологии. – 1996. – Т.42, №4. – С. 59–61.
28. Таразов П.Г., Суворова Ю.В., Некласова Н.Ю. Артериальная эмболизация при злокачественных опухолях матки, осложненных кровотечением // Акуш. и гинекология. – 1996. – №3. – С. 39–42.
29. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2002. – Т.1, №2. – С. 86–89.
30. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году. – М., 1997. – С. 17–21.
31. Фишер М.Е., Мавричев А.С., Дударев В.С. Справочник по рентгеноэндоваскулярным вмешательствам в онкологии. – Минск, 1995. – 325 с.
32. Харитоновна Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. – 2004. – Т.6, №2. – С. 121–127.

33. Albus P.M., Currie J.X., Mitchell S. Selective vascular embolization in benign gynecologic conditions // *J. Reprod. Med.* – 1994. – Vol. 39. – P. 492–496.
34. Allgaier H.P., Diebert P., Olschewski M. Survival benefits of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection—a single-center analysis including 132 patients // *Int. J. Cancer. (Pred. Oncol.)*. – 1998. – Vol. 79. – P. 601–6.
35. Bode M.K., Tikkakoski T., Johansson J. Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization // *Acta. Radiol.* – 2002. – Vol. 43. – P. 431–432.
36. Bruix J., Llovet J.M., Castells A. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27, №6. – P. 578–9.
37. Chi D.S., Lanciano R.M., Kudelka A.P. «Cervical cancer» *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* // PRR, Melville. – N-Y., 2002. – P. 1453–1462.
38. Choi S.H., Chung J.W., Lee H.S. Hepatocellular carcinoma supplied by portal flow after repeated transcatheter arterial chemoembolization // *Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181. – P. 889–890.
39. Contore M., Pederzoli P., Camaiba G. Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 569–573.
40. Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients // *Radiology*. – 2005. – Vol. 234. – P. 625–630.

41. Greenlee R., Murray T., Bolden S. Cancer statistics 2001 // *CA Cancer J. Clin.* – 2001. – Vol. 36. – P. 5–15.
42. Hallisey M.J., Miller W., Sussman S.K. Angiographic embolization for the control of massive postpartum and gynecologic hemorrhage // *Radiology.* – 1994. – Vol. 193. – P. 299–308.
43. Homma H.T., Doi T., Mezawa S. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization // *Cancer (Philad.).* – 2000. – Vol. 89. – P. 303–313.
44. Ishii H., Okada S., Nose H. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1792.
45. Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage // *Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 46. – P. 385–391.
46. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of Lipiodol contrast medium // *Cancer.* – 1990. – Vol. 66. – P. 1897.
47. Lang E.K., Brown C.L. Colorectal metastases to the liver: Selective chemoembolization // *Radiology.* – 1993. – Vol. 189. – P. 417–422.
48. Madden M.V., Krige J.E.J., Bailey S. Randomized trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1598.
49. Muchmore J.H., Carter R.D., Preslan J.E. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer // *Hepatogastroenterol.* – 1996. – Vol. 43. – P. 346–355.
50. Parken D.M. Death from cervical cancer // *Lancet.* – 1999. – Vol. 84. – P. 797.

51. 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.
52. Smith T.P., McDermott V.G., Ayoub D.M. Percutaneous transhepatic liver biopsy with tract embolization // *Radiology.* – 1996. – Vol. 198. – P. 769.
53. Soulen M.C. Principles of regional cancer therapy // *Semin*