

*Ажимаматова Ж.Т., Жумабаев А.Р.*

**ЖЕРГИЛИКТҮҮ ӨНҮККӨН ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЗАЛАЛДУУ ШИШИГИНИН НЕОАДЬЮВАНТТУУ ХИМИОТЕРАПИЯСЫ**

*Ажимаматова Ж.Т., Жумабаев А.Р.*

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**

*Zh.T. Azhimamatova, A.R. Zhumabaev*

**NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

УДК: 618.146: 616-08-039.73

*Макалада жергиликтүү өнүккөн жатын моюнчасынын залалдуу шишик оорусу менен жабыркаган 251 бейтаптын ар түрдүү метод менен дарылануусу текшерилип анализ жүргүзүлгөн. Анализ Улуттук онкология борборунда жана Оштогу областтар аралык онкология борборунда жүргүзүлдү. Бардык учурда морфологиялык тастыктоо болду. Комбинациялык дарылоодо неоадыюванттуу химиотерапия 5 фторурацил + цисплатин, келечектүү жана эффективдүү болуп саналат, дарылоонун жыйынтыгын, жашоо сапатын жаакшыратат.*

**Негизги сөздөр:** *жатын моюнчанын залалдуу шишиги, химиотерапия, нур терапиясы.*

*В статье приведен анализ лечения 251 больных с местно-распространенным раком шейки матки, которые лечились с использованием различных методов противоопухолевой терапии в онкогинекологическом отделении Национального центра онкологии при МЗ КР и Ошского межобластного центра онкологии при МЗ КР, все случаи были подтверждены морфологическим заключением. Неоадыювантная химиотерапия с использованием схемы 5 фторурацил+цисплатин является перспективным в комбинированном лечении МРРШМ в плане как улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также повышения качества жизни больных этой категории.*

**Ключевые слова:** *рак шейки матки, химиотерапия, лучевая терапия, выживаемость.*

*The article analyzes the treatment of 251 patients with locally advanced cervical cancer who were treated with various methods of antitumor therapy in the oncogynecology department of the National Oncology Center at the Ministry of Health of the KR and the Osh Interregional Oncology Center under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. All cases were confirmed by morphological conclusion. Neoadjuvant chemotherapy using the 5-fluorouracil + cisplatin scheme is promising in the combined treatment of MPRSHM in terms of both improving immediate and long-term treatment outcomes, and improving the quality of life of patients in this category.*

**Key words:** *cervical cancer, chemotherapy, radiation therapy, survival.*

**Актуальность проблемы.** Рак шейки матки является ведущим в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах Азии и Африки. По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляют примерно 500 тыс. заболевших раком шейки матки, из которых каждый второй случай заканчивается смертью пациентки после

установления диагноза. Довольно болезненно ощущается отсутствие очевидного прогресса в лечении больных репродуктивного возраста различными формами РШМ. Традиционным в лечении больных долгое время считался лучевой метод, но последнее время в клинической практике все более широкое распространение получает хирургический метод и химиотерапия. Острота проблемы заключается и в том, что в настоящее время в науке не до конца освещены вопросы результативности различных лечебных подходов к РШМ, с учетом клинических проявлений заболевания и выявленных гистологических форм, что и явилось основанием для выполнения данного исследования.

**Цель исследования:** оценить эффективность неоадыювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки.

**Материалы исследования:** Материалом исследования служили данные ретро и проспективного исследования за 6 лет (2010-2015гг.). По южному региону КР всего было зарегистрировано за данный период времени 251 больных с РШМ II – IIIб стадиях, которые лечились с использованием различных методов противоопухолевой терапии в онкогинекологическом отделении Национального центра онкологии при МЗ КР и Ошского межобластного центра онкологии при МЗ КР, все случаи были подтверждены морфологическим заключением.

**Результаты и обсуждение:** Несмотря на то, что РШМ — визуальная форма заболевания, сохраняются стабильно высокие показатели его запущенности.

Таблица 1

**Распределение больных по стадиям заболевания и годам.**

Стадии	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
II ст.	7	6	4	8	7	12	44
IIa ст.	4	4	5	9	8	2	32
IIб ст.	5	8	12	7	4	12	48
III ст.	6	6	10	11	17	14	64
IIIa ст.	3	6	5	4	4	3	25
IIIб ст.	5	6	5	10	8	4	38
Всего:	30	36	41	49	48	47	251

Число больных РШМ за исследуемый период времени колебалось от 30 в 2010 г. до 49 в 2013 г. Из 251 больных наиболее часто была выявлена III стадия опухолевого процесса – 64 случая (25,5%), IIb стадия – 48 женщин (19,1%).

Наибольшее количество случаев РШМ приходилось на следующие возрастные группы: 40-44, 45-49 и 50-54 лет - 38, 42 и 54 женщин, соответственно. В относительно молодом возрасте (до 40 лет) было зарегистрировано 46 пациенток РШМ, что составило 17,8%, т.е. почти пятая часть данного контингента женщин приходилось на молодой возраст.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания и вида лечения.

Стадии	химиотерапия	Хим\луч.	Опер\длт	Хим\опер\длт	Опер\хим	Операция	СЛТ	Симптом\отказ от спел.	В НЦО	Всего
Ист.	2	5	15	4	7	3	-	2	6	44
IIa ст.	-	4	9	4	4	2	3	2	4	32
IIb ст.	8	14	3	5	5	2	5	3	3	48
III ст.	20	24	-	5	-	-	2	6	7	64
IIIa ст.	3	11	1	3	-	-	1	5	1	25
IIIb ст.	5	17	-	1	1	-	4	10	-	38
Всего:	38	75	28	22	17	7	15	28	21	251

Из 38 больных получивших химиотерапию в условиях ОМОЦО, 17 (44,7%) больных отказались от дальнейшего лечения в НЦО, 21 больных направлены в НЦО для проведения сочетанной лучевой терапии по радикальной программе. Оценена эффективность неoadъювантной полихимиотерапии 5 фторурацил + цисплатин в комбинированном лечении 21 больных местнораспространенным раком шейки матки IIb-IIIb стадии, которым после 3 курсов полихимиотерапии проводилась сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. Группу сравнения составили 20 пациенток местнораспространенным раком шейки матки, получившие сочетанную лучевую терапию с радиомодификацией цисплатином. Установлено, что у больных распространенным раком шейки матки в результате использования химиолучевого лечения с включением схемы 5фторурацил + цисплатин в неoadъювантном режиме с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе достигается более эффективный регресс первичного очага. В группе больных с местнораспространенным раком шейки матки, получивших химиолучевое лечение, достоверно увеличивается двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость. Для больных МРРШМ сочетанная лучевая терапия (СЛТ) является не только основным, но часто единственно возможным методом лечения [4]. В то же время результаты лечения больных МРРШМ не могут считаться удовлетворительными, поскольку в первые пять лет от прогрессирования

заболевания умирают практически 50% больных [5]. Это обусловлено тем, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфатические узлы, которые наблюдаются у 30% больных с местнораспространенным процессом, не влияет на рост отдаленных метастазов [6]. Повышение эффективности СЛТ за счет увеличения дозы облучения приводит к возрастанию лучевых повреждений нормальных тканей и органов малого таза. В связи с этим улучшение результатов лечения больных с МРРШМ связано с возможностью использования химиолучевой терапии. Введение цитостатиков способствует уменьшению частоты развития отдаленных метастазов и местных рецидивов у больных МРРШМ. В исследовании включены 41 больных МРРШМ IIb - IIIb стадий в возрасте от 24 до 74 лет, проходивших лечение в гинекологическом отделении Национального центра онкологии при МЗ КР и в Ошском межобластном центре онкологии при МЗ КР. Средний возраст больных составил 49,3±1,5 лет. У всех морфологически был подтвержден плоскоклеточный РШМ. Были сформированы 2 группы больных. В 1-ю (n = 21) вошли больные РШМ IIb – IIIb стадий (со IIb стадией 33,3%, с IIIb – 66,6%). Они получили химиолучевое лечение, включающее 2 курса предлучевой химиотерапии с перерывом 21 дней по схеме 5фторурацил 750мг. №4, цисплатин 100мг. в\в кап. с гидратацией с последующей ЛТ по радикальной программе. В данной группе выделена подгруппа (Ia) больных МРРШМ с резектабельными опухолями после НАХТ по схеме 5фторурацил + цисплатин. Группу контроля (2-ю) составили 20 больных МРРШМ IIb – IIIb стадии, получившие СЛТ по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе 50мг/м3 в течение всего курса ЛТ. После первого курса НАХТ у больных 1-й группы частичная регрессия наблюдалась в 57% случаев, стабилизация процесса – в 43%. Полной регрессии опухолевого очага, как и прогрессирования процесса, не наблюдалось. После второго курса химиотерапии полная регрессия опухоли наблюдалась у 13%, частичная – у 58% женщин. Стабилизация опухолевого процесса отмечена в 29% случаев. После завершения предлучевой химиотерапии через 2 недели проводили курс СЛТ в стандартном режиме. У больных основной группы после химиолучевого лечения, по данным исследования, полная регрессия опухоли достигнута в 38% случаев, частичная регрессия – в 35%, стабилизация заболевания – в 27%. У 8 (29,6%) больных репродуктивного возраста после химиотерапии процесс признан резектабельным, что позволило выполнить хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки. Таким образом, у больных после химиолучевого лечения отмечены достоверное увеличение удельного веса полной регрессии опухолевого процесса, тенденция к увеличению частичной регрессии и отсутствию прогрессирования. При сравнительном анализе общей выживаемости по

методу Каплана-Майера выявлено достоверное увеличение показателя в 1-й группе. Общая двухлетняя выживаемость в 1-й группе составила 86%, во 2-й - 52%. Безрецидивная двухлетняя выживаемость в 1-й группе составила 72%, во 2-й - 44%. В 1-й группе в 28% наблюдениях в течение первых двух лет наблюдалось прогрессирование процесса. В одном (4%) случае отмечен продолженный рост после завершения лечения через 4 месяца. Локорегионарный рецидив (поражение парааортальных и подвздошных лимфатических узлов, объемное образование малого таза) возник у 6 (24%) больных в срок от 7 до 18 месяцев. Во 2-й группе после СЛТ прогрессирование заболевания отмечено в 40% случаев согласно представленным данным, химиолучевое лечение больных МРРШМ с включением НАХТ по схеме 5фторурацил + цисплатин достоверно снижает частоту рецидивов и метастазов в первые два года после лечения, достоверно увеличивает двухлетнюю общую и безрецидивную выживаемость, более эффективно контролирует отдаленные метастазы. Достоверное увеличение двухлетней безрецидивной выживаемости до 72% в основной группе по сравнению с контрольной (44%), отсутствие отдаленных метастазов в течение двух лет, по-видимому, связано с большей химиочувствительностью первичной опухоли перед лучевой терапией. Уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии повысило эффективность ЛТ. Таким образом, применение НАХТ с использованием схемы 5фторурацил + цисплатин представляется перспективным в комбинированном лечении МРРШМ в плане как улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения, так повышения качества жизни больных этой категории.

редственных и отдаленных результатов лечения, так повышения качества жизни больных этой категории.

#### Литература:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. - 2007. - Т. 18, № 2. - С. 52 -89.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. - Москва, 2007. - С. 178.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина. - РАМН. 2006. - Том 17, № 3 (Прил. 1). - С. 11-132.
4. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практ. онкол.- 2002.- Т.3, №3. - С. 211-221.
5. Мкртчян Л. С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки: Дис... канд. мед. наук. - Обнинск, 2001.
6. Тюлядин С.А., Марьяна Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Матер. 7-го Рос. онкол. конгр. - М., 2003. - С.111-115.
7. Титова В.А. Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки / В.А.Титова, Н.В.Харченко, Н.Ю. Добровольская, Ю.М. Крейнина// Вопросы онкологии, - 2009. -Т.55, №4- С.471-473.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд. - М.: Практическая медицина, 2005.
9. Keys H.M. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of Gynecologic Oncology Group/ H.M Keys, B.N. Bundy, F.B.Stehman et al.// N Engl J Med.-1999.- Vol,340.-P.1154-1161.

Рецензент: к.м.н., доцент Джемуратов М.А.