

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, О. В. СЛОБОДЯНИУК

MODERN ASPECTS OF MULTIMODALITY TREATMENT FOR UTERINE BODY CANCER

A. A. MIKHANOVSKY, O. V. SLOBODIANIUK

Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева, Харьков, Украина

Представлены современные данные комбинированного лечения рака тела матки, рассмотрена роль радиомодификации в комбинированной лучевой и химиотерапии с целью повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: рак тела матки, комбинированное лечение, эндометрит, радиомодификация.

Updated information about combined treatment for uterine body cancer is reported. The role of radiomodifiers in multi-modality treatment with radiation and chemotherapy with the purpose of improvement of the treatment results is discussed.

Key words: uterine body cancer, multimodality treatment, endometrium, radiomodification.

Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенной формой среди злокачественных новообразований женской половой сферы как в Украине, так и в большинстве стран мира, и составляет в структуре онкозаболеваемости около 7%. По данным Национального канцер-регистра, в Украине за период с 1992 по 2001 г. заболеваемость РТМ увеличилась почти на 54% и составила 25,6 на 100 тыс. населения. Вместе с тем темпы роста смертности от РТМ отстают от роста заболеваемости, что в значительной степени объясняется относительно ранней диагностикой данного заболевания. Так, в Европе у 85–90% больных РТМ выявляется в I–II стадиях, в Украине этот показатель составляет 80% [1]. Наибольшая смертность больных РТМ при всех стадиях отмечается на первом году заболевания.

За последние 10 лет однолетняя относительная выживаемость больных с местнораспространенными формами РТМ возросла с 85,1% до 94,3% и незначительно снизилась при запущенных формах заболевания — с 54,6% до 50,9% [2]. По сводным данным Международной Федерации акушеров и гинекологов, пятилетней выживаемости при РТМ удается добиться только у 67,7% больных. Лечение неэффективно у каждой пятой пациентки. Ежегодная летальность от рака данной локализации в США составляет 5500 женщин, в Великобритании — около 750 (Rogerson L., 1998) [3], в Украине этот показатель составляет 8,2 случая на 100 тыс. населения. Пятилетняя выживаемость больных РТМ находится в прямой зависимости от стадии заболевания. По сводным данным Peterson F. (1995), при I стадии она составляет 82%, при II — 65%, при III — 44% и при IV — 15% [3].

Основными причинами, влияющими на увеличение заболеваемости РТМ, по данным различных авторов, являются:

увеличение количества женщин с нейроэндокринными нарушениями (при избытке веса до 15 кг риск возникновения РТМ возрастает в 3 раза, до 25 кг — в 10, при сахарном диабете — в 3 раза);

неадекватное использование гормональных препаратов с высоким содержанием эстрогенов (при длительном приеме эстрогенов риск возникновения РТМ увеличивается в 10–15 раз, при приеме тамоксифена — в 8 раз);

бесплодие и нарушения менструального цикла, связанные с ановуляцией, приводящей к гиперэстрогении на фоне снижения секреции прогестерона;

отсутствие родов (риск развития РТМ у нерожавших в 2–3 раза выше, чем у рожавших);

поздняя менопауза (при наступлении менопаузы после 52 лет риск возникновения РТМ в 2,4 раза выше, чем при наступлении до 49 лет, что объясняется увеличением с возрастом числа ановуляторных менструальных циклов);

синдром Штейна–Левенталя, гормонопродуцирующие опухоли яичников;

наличие в анамнезе гиперпластических процессов эндометрия [4].

РТМ является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого ведущую роль играют эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем.

Изучение закономерностей возникновения опухолей эндометрия и характера органного/внеорганного их распространения, а также анализ причин развития рецидивов и метастазов существенно поколебали мнение об относительно

«доброкачественном» течении РТМ. В работах разных авторов было показано, что даже в пределах одной клинической стадии заболевания результаты лечения могут варьировать в широких пределах в зависимости от факторов риска. Среди наиболее прогностически значимых факторов, влияющих на выживаемость больных с данной патологией, отмечено морфологическое строение опухоли и степень ее клеточной дифференцировки [5].

В настоящее время пересмотрена точка зрения на РТМ как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом, так как, несмотря на широкое применение различных методов лечения больных РТМ, существенного улучшения результатов терапии достичь не удается [3, 4]. В связи с этим и сегодня актуальной задачей является выработка оптимальной тактики лечения больных РТМ и определения роли хирургического, лучевого и лекарственного методов при различных клинико-морфологических вариантах заболевания [3].

Хирургический метод традиционно является основным при лечении больных РТМ. Хирургические вмешательства выполняются 80–90% больных как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. В большинстве случаев заболевание выявляется в I–II стадиях. По мере совершенствования хирургической техники, методов анестезии, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения становится все меньше больных РТМ, которым операция противопоказана из-за сопутствующих заболеваний. Только 13% больных РТМ не подвергаются оперативному вмешательству из-за тяжелых сопутствующих заболеваний [6].

Обычно выполняется простая экстирпация матки с придатками. После лапаротомии проводят ревизию органов малого таза и брюшной полости, а также забрюшинных лимфатических узлов.

Важность хирургического этапа лечения объясняется не только более низкими результатами сочетанной лучевой терапии (ЛТ), по сравнению с хирургическим и комбинированным лечением, но и частыми ошибками при определении клинической стадии, приводящими к неправильному планированию лечения [6]. Таким образом, важная роль в повышении эффективности лечения РТМ принадлежит собственно хирургическому и комбинированному методам [7].

Дальнейшая тактика лечения больных РТМ основывается на клинико-морфологических признаках заболевания, полученных после оперативного вмешательства [3]. Мнения клиницистов единодушны в том, что приоритет принадлежит комбинированному методу лечения, обеспечивающему довольно высокие показатели пятилетней выживаемости больных. Хирургическое и лучевое лечение успешно дополняют друг друга и значительно улучшают (на 30–40%) результаты терапии РТМ.

Согласно заключению экспертов ВОЗ, эффективность ЛТ примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% — от аппаратного оснащения, выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [8]. Достоинством послеоперационного облучения является его целенаправленность, обусловленная четким представлением о распространенности опухолевого процесса. Послеоперационное облучение проводится с целью воздействия на опухолевые клетки (ОК), оставшиеся в зоне операции, а также на субклинические очаги поражения, в том числе на лимфоузлы, не удаленные во время хирургического вмешательства [7].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является неотъемлемым компонентом лечения инвазивных и метастатических форм заболевания. Развитие ее в основном идет в направлении разработки новых способов гамма- и тормозного облучения, в статическом и подвижном режимах с использованием полей сложной конфигурации [9]. Одним из важных факторов эффективного проведения ДЛТ является дозиметрическое обеспечение методов, включающее в себя определение почасовых параметров облучения, а также дозовых характеристик полей с помощью вычислительной техники и других точных методов клинической дозиметрии [10–12].

Развитие рецидивов и метастазов РТМ, как правило, обусловлено диссеминацией и имплантацией ОК в области операционного поля, а также их лимфо- и гематогенным распространением во время хирургического вмешательства. Удаление первичной опухоли может способствовать появлению регионарных и отдаленных метастазов [13]. При цитологическом исследовании мазков, взятых из области операционного поля во время оперативных вмешательств по поводу РТМ, довольно часто обнаруживаются ОК. По данным различных авторов, эти показатели колеблются в пределах от 8 до 63% случаев. Опухолевые клетки достоверно чаще обнаруживались у больных при T2N0M0 РТМ, а также на поверхности влажной рубца, чем в области операционного поля и Дугласовом пространстве [14]. Наличие ОК в ране объясняется поступлением их из пересеченных лимфатических и кровеносных сосудов или десквамацией с изъязвленной поверхности опухоли.

Весьма важным проводником ОК является лимфа. Уже во время оперативного вмешательства в результате травматизации опухоли в грудном лимфатическом протоке обнаруживаются ОК. В конечном итоге с током лимфы последние попадают в кровь и, циркулируя вместе с ней, оседают в различных органах. Даже одна-единственная ОК при благоприятных условиях может послужить источником возникновения рецидивов и метастазов [15–17].

В настоящее время установлена прямая зависимость между степенью инвазии опухоли, ее

гистологической структурой и частотой возникновения рецидивов и метастазов. Так, по некоторым данным, пятилетняя выживаемость больных РТМ при инвазии опухоли до 10 мм составляет 92%, свыше 10 мм — 74,4%, у больных с высокодифференцированными аденокарциномами — 88%, а с умеренно- и низкодифференцированными — 83,1% [15, 18].

Приведенные выше данные побуждают исследователей к разработке новых методов лечения, способствующих, с одной стороны, повышению абластики хирургических вмешательств, а с другой — усовершенствованию методов ЛТ.

Так, по мнению некоторых авторов, одним из наиболее эффективных способов повышения абластики у больных РТМ является предоперационная ЛТ, способствующая значительному снижению биологической потенции ОК к метастазированию и уменьшению их имплантационной способности. В связи с этим уменьшается опасность их местной и общей диссеминации во время последующего оперативного вмешательства, снижается риск развития лучевых осложнений со стороны смежных с маткой органов. Сторонники такого подхода считают, что при этом, с одной стороны, улучшается операбельность онкобольных, а с другой — достигается блокада лимфатической системы, что на 10–20% улучшает отдаленные результаты лечения [7].

В предоперационном периоде возможно проведение как ДЛТ, так и сеансов контактной ЛТ. В Белорусском онкоцентре Е. Е. Вишневская и соавт. с 1990 года применяют метод комбинированного лечения больных РТМ с предоперационной внутриполостной контактной ЛТ радионуклидом ^{137}Cs . М. П. Клаветенко и соавт. (1996) считают, что наиболее оптимальным вариантом адекватного лечения РТМ в I и II стадиях является радикальная гистерэктомия с придатками с предоперационной внутриволостной гамма-терапией в дозе 10 Гр за сутки перед операцией на фоне иммунологической и гормональной коррекции. Пятилетняя выживаемость больных РТМ I–III стадий, лечение которых проводилось комбинированным методом с использованием предоперационной контактной ЛТ радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , составила 93,5, 92,5 и 93,0% соответственно [19].

Диапазоны используемых при предоперационном облучении доз варьируют от 30 до 60 Гр при пролонгированных и 20–30 Гр при интенсивно концентрированных курсах. К недостаткам предоперационного облучения ряд исследователей относят: снижение возможности индивидуализации лечебной тактики, «смазывание» морфологической картины опухоли, вследствие чего возникают трудности определения степени гистологической дифференцировки и глубины инвазии. Проведение операции в худших условиях (в облученных тканях) иногда приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Тем не менее, по

мнению других авторов, выполнение оперативных вмешательств у больных, подвергшихся предоперационному облучению, не сопровождается какими-либо техническими трудностями, связанными с перенесенной ЛТ [20].

В Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины с целью улучшения абластики хирургических вмешательств у больных РТМ разработана методика предоперационной криодеструкции опухоли. Результаты цитологического исследования показали, что предоперационная криодеструкция РТМ (независимо от сроков ее проведения) достоверно улучшает абластику хирургических вмешательств. Ее применение повышает пятилетнюю выживаемость больных РТМ, подвергшихся хирургическому вмешательству, на 23,8%. Эффективность комбинированного лечения зависит от сроков проведения криодействия. Криодеструкция аденокарциномы эндометрия за 24 часа до операции увеличивает пятилетнюю выживаемость больных РТМ на 16,6%, в то время как криодеструкция опухоли за 48 часов до операции позитивного влияния на результаты комбинированного лечения РТМ не оказывает [14].

С радиобиологической точки зрения РТМ является примером цитокинетически стабильного органа регенерации. Опухоли, образующиеся из подобных тканей, как правило, характеризуются устойчивостью к воздействию ионизирующего излучения. По гистологическому строению опухоли тела матки в подавляющем большинстве случаев являются аденокарциномами. Аденогенная опухоль отличается бессосудистым солидно-инfiltrативным ростом, что свидетельствует о высоком содержании гипо- и апокических клеток, для гибели которых требуется доза ЛТ в 2–3 раза выше, чем для нормально оксигенированных клеток. Такие клетки способны пережить общепринятые дозы излучения, обуславливая в последующем рецидивы опухоли [7, 20].

Исследования показали, что полнота местного эффекта является условием стойкого излечения и длительного выживания больных после облучения, а частота локальных или регионарных рецидивов коррелирует с величиной суммарной дозы, а также зависит от объема облучения. В то же время высокая частота реакций и осложнений со стороны нормальных органов и тканей препятствует увеличению лечебной дозы и объема лучевого воздействия. Таким образом, для повышения частоты и стойкости местного излечения, при максимальном сохранении критических органов и тканей, а также для увеличения выживаемости необходимо дальнейшее совершенствование методов ЛТ.

В последние годы новые возможности лучевого воздействия связывают с разработкой методов комплексной оптимизации ЛТ с помощью физико-химических агентов, избирательно модифицирующих в различных направлениях радиочувствительность

нормальных тканей и опухолей, либо снижающих жизнеспособность облученных ОК [7].

Прямое действие радиации на ОК может быть усилено путем применения радиомодифицирующих агентов. Наиболее распространенные методы управления тканевой радиочувствительностью основаны на использовании кислородного эффекта. Оксигенотерапия как метод повышения кислородного насыщения ткани опухоли используется при ЛТ больных раком шейки матки. Наибольшее распространение в качестве средства усиления повреждения клеток новообразования получили электронакцепторные соединения. Основным препятствием для их широкого внедрения в радиологическую клинику является так называемый «пороговый эффект», при котором модифицирующее действие препаратов проявляется только по достижении в опухоли определенной концентрации электронакцепторных соединений, а при системном применении она достигается на уровне достаточно высокой токсичности. Перспективным выходом из этого положения могут стать методы локального применения как электронакцепторных соединений, так и других радиомодификаторов. Такая работа проводится в клинике ЦНИРРИ уже около 20 лет. В результате создан метод усиления лучевого повреждения опухолей шейки и тела матки, основанный на локальном применении метронидазола, растворенного в диметилсульфоксиде [21].

В последние десятилетия характерным является расширение использования методик радиохимиотерапии, основанных на радиосенсибилизирующем эффекте цитостатических препаратов, с помощью которых достигаются высокие непосредственные результаты. Еще в 1960–1970 гг., когда собственно и начиналась эра химиолучевого лечения, ученые исходили из весьма простого и, конечно, справедливого положения: облучение необходимо использовать с целью воздействия на опухоль и зоны регионарного лимфогенного метастазирования для обеспечения местной эрадикации опухоли. Химиотерапия же должна способствовать уничтожению субклинических метастазов.

Одним из способов усиления радиочувствительности злокачественных опухолей без существенного повышения дозы облучения является использование химиопрепаратов в роли радиомодификаторов ЛТ. Наиболее часто применяемыми из них являются: цисплатин — для лечения рака легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, шейки матки; блеоцин — при раке пищевода, опухолях головы и шеи, раке шейки матки; 5-фторурацил (5-ФУ) — в терапии рака желудка, опухолях головы и шеи, раке прямой кишки, раке простаты, шейки матки [21]. Обращает на себя внимание широкое применение 5-ФУ как радиомодификатора при лечении опухолей различной локализации. Фторурацил относится к группе антиметаболитов и является аналогом пиримидиновых компонентов

нуклеиновых кислот [22]. В современной химиотерапии антиметаболиты занимают важное и особое место. Эти препараты являются плодами рациональных разработок, идей теоретиков. В отличие от алкилирующих агентов, антибиотиков и алкалоидов растительного происхождения, большинство из них попало в противоопухолевый арсенал благодаря эмпирическому скринингу на тканевых культурах, ксенографтах и экспериментальных опухолях у животных. Как известно, пиримидиновые основания — цитозин, урацил и тимин входят в состав нуклеиновых кислот, а 5-ФУ — это фторпроизводные пиримидина, или фторированный пиримидин. Его молекула стерически подобна молекуле урацила вследствие близости вандерваальсовых радиусов атомов водорода и фтора. Попадая в организм, 5-ФУ может вступать в конкурентные отношения с урацилом, то есть быть его антиметаболитом, и оказываться биохимическим субстратом для ферментов, ответственных за метаболизм урацила [22].

В основе противоопухолевой активности 5-ФУ лежит феномен «летального синтеза». Связывают этот эффект в основном с нарушением биосинтеза нуклеиновых кислот на стадии метилирования уридиловой кислоты. Под действием внутриклеточных ферментов 5-ФУ превращается в нуклеотид фтор-2-дезоксифторидин-5-монофосфат, который вызывает угнетение активности тимидилат-синтетазы, что в свою очередь блокирует образование тимидилата — необходимого компонента для синтеза ДНК. Считают, что 5-ФУ способен конкурировать с урацилом и тимидином за активные центры ферментов, участвующих в синтезе уридин- и тимидиннуклеотидов. Уже через 30 минут после введения препарата включение тимидина и уридина в состав ДНК блокируется, хотя интенсивность включения тимидина довольно быстро восстанавливается. Столь же кратковременно ингибирование включения уридина во все фракции тотальной РНК. 5-ФУ приводит к угнетению процессов дыхания и гликолиза ОК. Отмечаются изменения активности деполимераз нуклеиновых кислот [22].

5-ФУ блокирует синтез ДНК при переходе клеток из G1- в S-фазу, причем продолжительность S-фазы митотического цикла увеличивается [22]. Таким образом, под воздействием 5-ФУ клетки, находящиеся в различных фазах клеточного цикла, тормозятся в фазе S и потому, предположительно, вместе доходят до фазы митоза, наиболее чувствительной к облучению. Помимо этого известно, что ОК в фазе синтеза ДНК резистентны к облучению, а при применении 5-ФУ происходит блокирование синтеза ДНК и подавление синтеза РНК, что усиливает повреждающий эффект при сочетанном применении противоопухолевого препарата и ионизирующего излучения [21].

Между тем в научной литературе имеются лишь единичные сообщения о применении 5-ФУ в качестве радиосенсибилизатора при лучевом

лечении РТМ. Однако они не носят систематизированного характера, а полученные результаты порой диаметрально противоположны. Также остаются не выясненными окончательно эффективность доз препарата, способы его введения, оптимальное соотношение времени инфузии 5-ФУ и сеансов облучения, а также оптимальная доза облучения. Не изучен лучевой патоморфоз

в опухоли и прилежащих тканях, а также лучевые реакции и повреждения в соседних органах.

В заключение необходимо отметить, что к настоящему времени методы хирургического лечения РТМ практически не изменились, в то время как сочетание лучевого лечения и химиотерапии стало более эффективным и продолжает совершенствоваться.

Литература

1. Дифференцированное лечение больных раком эндометрия / Е. П. Манжурова, Л. М. Захарцева, М. П. Клеветенко, В. Е. Мицкевич // Тез. докл. IX Всерос. конф. онкологов.— СПб., 2002.— С. 234–235.
2. Повозрастные показатели наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком эндометрия / В. М. Мирабишвили, А. Ф. Урманчеева, М. С. Шуманья и др. // Там же.— С. 247–248.
3. Баринов В. В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия // Тез. докл. V Рос. онкологич. конф.— М., 2001.— С. 1–5.
4. Клиническая онкология / Под ред. В. П. Козаченко.— М.: Медицина, 2005.— С. 155–156.
5. Крикунова Л. И. Лучевая терапия рака матки // Практическая онкология.— СПб., 2004.— Т. 5, № 1.— С. 33–39.
6. Кузнецов В. В., Нечушкина В. М. Хирургическое лечение рака тела матки // Там же.— СПб., 2004.— Т. 5, № 1.— С. 25–32.
7. Гранов А. М., Винокуров В. Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.— СПб., 2002.— С. 18–58.
8. Дарьялова С. Л., Бойко А. В., Черниченко А. В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Рос. онкологич. журн.— 2000.— № 1.— С. 48–55.
9. Иванкова В. С. Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... док. мед. наук.— Київ, 2000.— 35 с.
10. Бойко А. В., Голдобенко Г. В., Канаев С. В. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Вопр. онкологии.— 1995.— Т. 41, № 2.— С. 83–90.
11. Результаты использования радионуклида ^{137}Cs в комбинированном лечении больных раком матки / Е. Е. Вишневская, Т. М. Литвинова, Н. И. Океанова и др. // Тез. докл. I съезда онкологов стран СНГ.— М., 1996.— Ч. 2.— С. 450.
12. Potish R. A. Abdominal radiotherapy for cancer of the uterine cervix and endometrium // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1989.— Vol. 16, № 6.— P. 1453–1458.
13. Фильченкова А. А. Молекулярные механизмы метастазирования опухолей // Онкология.— 1999.— № 2.— С. 122–135.
14. Міхановський О. А. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування кріодеструкції пухлини у хірургічному, комбінованому і променевому лікуванні хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... док. мед. наук.— Київ, 2003.— 36 с.
15. Бохман Я. В., Волкова А. Т., Шуравлев А. В. Имплантационное метастазирование и прогноз рака тела матки // Совр. пробл. онкологии.— М.: Медицина, 1989.— С. 13–21.
16. Гнатыйшак А. И. Распределение опухолевых клеток в организме и образование метастазов // Общая клиническая онкология.— Львов, 1988.— С. 107–114.
17. Онкологія / За ред. Б. Т. Білінського, Ю. М. Стернюка, Л. В. Шпарика.— Львів, 1998.— 270 с.
18. Новикова Е. Г., Франк Г. А., Чулкова О. В. Факторы прогноза при низкодифференцированном раке тела матки // Факторы прогноза в онкологии.— М., 1994.— С. 204–208.
19. Литвинова Т. М., Вишневская Е. Е., Океанова Н. И. Результаты комбинированного лечения больных раком тела матки с использованием предоперационной контактной лучевой терапии радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir // Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ.— Киев, 2000.— № 1031.
20. Предоперационная лучевая терапия с использованием 5-фторурацила как радиомодификатора в лечении местнораспространенного рака прямой кишки (3-летние результаты) / Г. И. Воробьев, Т. С. Одарюк, К. Н. Костромина и др. // Рос. онкологич. журн.— 2001.— № 1.— С. 4–8.
21. Дарьялова С. Л., Бойко А. В., Королева Л. А. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию // Тез. докл. II ежегод. Рос. онкологич. конф.— М., 1998.— С. 51.
22. Олійниченко П. И., Булкина З. П., Силиборова Т. М. Справочник по полихимиотерапии опухолей.— К.: Здоров'я, 2000.— С. 160–166.

Поступила 24.10.2006