

Комбинированное органосохраняющее лечение начальных форм рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста

В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин

Одесский национальный медицинский университет
Одесский областной онкологический диспансер

На рубеже XX–XXI веков, благодаря достижениям иммунологии, молекулярной биологии и биохимии, в онкологии достигнуты важные научные и практические результаты: создана вирусно-генетическая теория происхождения рака, открыты онкогены и их локализация в хромосомах человека, разработаны и испытаны препараты цитотоксического, антиангиогенного действия, обеспечена доставка цитостатиков к пораженному органу-мишени, выявлены иммунологами факторы некроза опухоли – специфические, токсичные для опухоли белки, секретируемые в кровь лейкоцитами, разработаны подходы к иммунотерапии, вакцинотерапии рака и т.д. Сегодня рак шейки матки (РШМ) занимает 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин [1, 2, 4–6, 11, 12].

Несмотря на существование в настоящее время четкой концепции о фоновых, предраковых процессах и РШМ, а также достаточно надежного тестового контроля (цитологический, кольпоскопический) состояния эпителия шейки матки, рак этой локализации до настоящего времени остается одной из актуальных проблем онкогинекологии. В последние годы установлена важная роль в возникновении предраковых состояний и РШМ инфекционных агентов, особенно вируса папилломы человека (ВПЧ). ДНК данного вируса выявляется практически у всех (90–95%) больных с предраковыми состояниями и РШМ, в связи с чем Международное агентство по исследованию рака официально объявило ВПЧ 16-го и 18-го типов канцерогенными факторами, а 31, 33 и 35-го типов – возможными канцерогенами. Сегодня большинство отечественных и зарубежных исследователей отмечают так называемый феномен омоложения рака, приводящий к увеличению удельного веса пациенток репродуктивного возраста с РШМ, еще не реализовавших свою репродуктивную функцию. У таких пациенток на ранних стадиях РШМ сегодня во всем мире методом выбора является проведение органосохраняющих оперативных вмешательств. Так, при стадиях РШМ 0 или IA предпочтение в молодом возрасте отдается широкой конизации шейки матки с последующим цитологическим и кольпоскопическим мониторингом ее состояния у такой пациентки [7, 8, 10–12].

В этой связи весьма актуальной задачей современной онкогинекологии является разработка эффективных патогенетически обоснованных подходов к лечению пациенток с начальными формами РШМ, которые позволяют уменьшить объем хирургических вмешательств, количество рецидивов, а также сохранить репродуктивную, менструальную и сексуальную функции женщин.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности использования иммуномодулирующей терапии в сочетании с традиционным лечением начальных форм РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 50 пациенток репродуктивного возраста с морфологически верифицированным начальным

РШМ St 0 либо IA, проходивших лечение на базе отделения онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера, которые были рандомизированно разделены на две группы. В I (основную) группу были включены 25 пациенток, которым на фоне традиционного лечения (широкая диатермоконизация шейки матки – ДТК) была проведена иммуномодулирующая терапия. Вторую (контрольную) группу составили 25 больных, которым было выполнено традиционное лечение (ДТК) без сопутствующей иммуномодулирующей терапии. Средний возраст пациенток составил $31,4 \pm 3,5$ года. Всем пациенткам было проведено кольпоскопическое, цитологическое, гистологическое с морфометрией исследование. Кроме того, все больные были обследованы с помощью метода ПЦР с целью выявления ВПЧ, а также инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. Иммуномодулирующая терапия проводилась препаратом Альфарекин® («ПРО-ФАРМА»), являющимся как противовирусным препаратом, так и иммуностимулятором (форма выпуска – ампулы по 1 млн ЕД и 3 млн ЕД). Альфарекин® – рекомбинантный интерферон альфа-2b, оказывающий мощное противовирусное действие (ингибирование процессов репликации и транскрипции вирусов) и проявляющий иммуномодулирующее действие (нормализация иммунного ответа, усиление активности Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, стимуляция активности НК-клеток и макрофагов). Кроме того, Альфарекин® обладает иммуностимулирующим действием (нормализация иммунного ответа).

Препарат назначался пациенткам основной группы по следующей схеме: по 2 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3 нед до выполнения ДТК шейки матки. Через 1 мес после проведенного оперативного вмешательства препарат назначался пациенткам внутримышечно по аналогичной схеме в течение 21 дня. Через 1 мес проводился повторный курс иммунотерапии. В обеих группах изучалась частота рецидивов заболевания в течение 24 мес непрерывного мониторинга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов ПЦР мазков из влагалища в обеих группах показал следующее.

ДНК ВПЧ 16 и 18-го типов была выявлена у 23 (92%) пациенток I группы до начала лечения и у 24 (96%) женщин II группы. Это обстоятельство подтверждает данные отечественной и зарубежной литературы про ассоциацию высокоонкогенных штаммов ВПЧ с развитием предраковой и раковой патологии шейки матки.

Следует отметить, что различные сочетания инфекций, передаваемых половым путем, были выявлены у 25 (100%) женщин I группы и у 23 (92%) – II группы (рис. 1).

Анализ серотипов ВПЧ в исследуемых группах показал, что 16-й и 18-й серотипы, а также их сочетание встречались

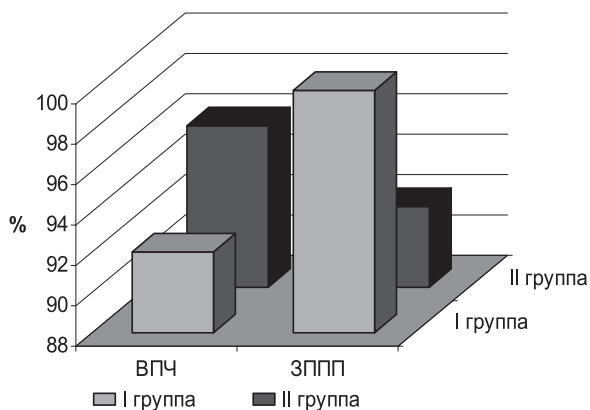


Рис. 1. Сравнительный анализ результатов ПЦР мазков из влагалища пациенток исследуемых групп до начала лечения

в 82,6% (19 пациенток) случаев в основной группе и в 79,2% (19 пациенток) – во II группе.

На фоне проводимого лечения положительная динамика кольпоскопической картины отмечалась у 13 (52%) пациенток основной группы, получавших предоперационную иммуномодулирующую терапию. Позитивный эффект данного обстоятельства проявился в уменьшении объема удаляемых тканей, а также в повышении вероятности выполнения радикальной операции.

Сравнительный анализ результатов проведенного лечения показал, что в течение двух лет динамического мониторинга в группе пациенток, которым была выполнена диатермоконизация шейки матки в сочетании с иммуномодулирующей терапией, рецидивов заболевания зарегистрировано не было.

В то же время в контрольной группе (где при ранних формах РШМ была выполнена органосохраняющая операция без иммуномодулирующей терапии) рецидив заболевания в течение года был выявлен у 6 (24%) больных (рис. 2), что может рассматриваться как неэффективно проведенное лечение.

В основной группе исследования нами не было выявлено побочных эффектов применения иммуномодулирующей терапии. Все пациентки отмечали хорошую переносимость иммуномодулятора Альфарекин®.

Выводы

1. По нашим данным, высокоонкогенные (16-й и 18-й) серотипы ВПЧ встречаются у 94% больных с начальными формами РШМ. Инфекционные заболевания, передаваемые половым путем, регистрируются у 96% пациенток с начальными формами РШМ.

2. Разработанное комбинированное органосохраняющее лечение пациенток репродуктивного возраста с начальными

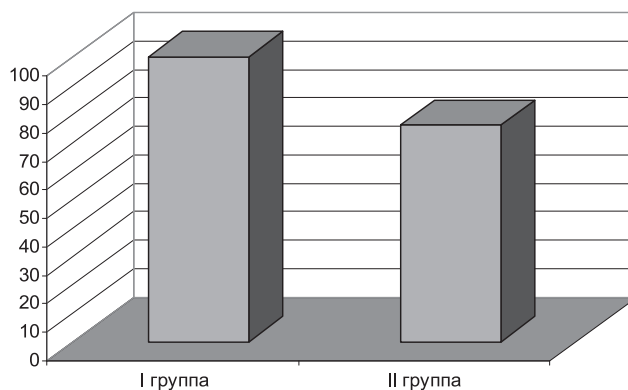


Рис. 2. Эффективность проведенного лечения пациенток исследуемых групп

формами РШМ показало высокую клиническую эффективность (на 24%) по сравнению с традиционными методами лечения данной патологии.

3. Иммуностимулятор с противовирусным действием Альфарекин®, по нашим данным, хорошо переносится пациентками и не вызывает побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Альтштейн А.Д. Общая характеристика онкогенных вирусов // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – Гл. IV. – С. 153–171.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
- Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы) // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 2. – С. 14.
- Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с.
- Запорожан В.М., Цегельский М.Р. Гнекологічна патологія: Атлас. Навч. посібник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
- Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376 с.
- Современная онкология / Под ред. Щепотина И.Б. – К.: ТОВ «Книга Плюс», 2008. – 568 с.
- Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком шейки матки // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 42–44.
- Ярилин А.А. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии // Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – Гл. 5.5. – С. 543–560.
- Greenberg P.D. Mechanism of tumor immunity in basic and clinical immunology Ed. Appleton and Large, 1994, P. 569–587.
- Restifo N., Sznol M. Cancer vaccines // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed./ Eds. V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg: Chapter 61. – P. 3023–3043. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Rosenberg S. Principles of cancer management: biologic therapy // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5-th Ed./ Eds V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg. – 1997. – P. 349–373.
- Waggoner S.E. Cervical cancer // The lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2217–2225.