

**РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У
МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОК**

Абдиримов К. Х.,
Алмурадова Д. М.,
Хакимова Г. Г.,
Худоёров М. С.,
Юсупов А. А.,
Юсупова Ч. О.

Место работы: Ташкентская медицинская академия.
e-mail: komiljonabdirimov833@gmail.com

Во всем мире рак шейки матки является четвертым по распространенности видом рака у женщин; в 2020 г. произошло 604 000 новых случаев заболевания. Порядка 90% из 342 000 случаев смерти от рака шейки матки имели место в странах с низким или средним уровнем дохода. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки отмечаются в странах Африки к югу от Сахары, Центральной Америки и Юго-Восточной Азии. Региональные различия в бремени рака шейки матки связаны с неравенством в доступе к услугам вакцинации, скрининга и лечения, факторами риска, включая распространенность ВИЧ, а также социальными и экономическими факторами, такими как пол, гендерные предубеждения и бедность. Вероятность заболевания раком шейки матки у женщин с ВИЧ-инфекцией в шесть раз выше по сравнению с общей популяцией, и, согласно оценкам, с ВИЧ связано 5% всех случаев заболевания раком шейки матки. Роль ВИЧ в развитии рака шейки матки непропорционально велика среди женщин более молодого возраста, и в итоге в 20% случаев потери детьми матери из-за рака причиной этого становится рак шейки матки. Лишь у 30% заболевших женщин процесс является резектабельным. Лучевая терапия по-прежнему остается ведущим методом лечения данной патологии. Однако, неудовлетворительные результаты лечения диктуют необходимость поиска новых методов лечения, улучшающих прогноз течения рака шейки матки, а так же, учитывая молодой возраст больных, поиск методов, позволяющий выполнить органосохранные операции, что может значительно улучшить качество жизни больных. Теоретическими предпосылками к использованию НАХТ служат лучшая доставка лекарств к опухоли

сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операций; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикации микрометастазов. Несмотря на то, что целесообразность проведения лекарственной терапии РШМ интенсивно изучается, ее роль до сих пор окончательно не определена, не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, а так же показания для последующего хирургического этапа. Применение НАХТ увеличило возможность хирургического удаления опухоли, со снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток и удаление потенциально резистентных очагов, что в конечном итоге, должно привести к увеличению безрецидивной выживаемости.

Цель работы. Определить показания к НАХТ; сформировать клинические критерии эффективности; оценить токсические реакции и осложнения при НАХТ; оценить морфологические критерии эффективности; проанализировать рецидивы и попытаться найти возможные пути их уменьшения; попытаться определить прогностические факторы эффективности НАХТ и риска рецидива; проанализировать послеоперационные осложнения и течение послеоперационного периода, изучить эффективность проведения неоадьювантной химиотерапии у больных раком шейки матки и возможности выполнения после нее органосохранных операций.

Материалы и методы. Изучены медицинские документы 50 больных раком шейки матки, получавших неоадьювантную химиотерапию в условиях ТГФ РСНПМЦОиР с 2019 по 2023 год. Средний возраст больных составил $36,85 \pm 1,32$ года. Плоскоклеточный рак шейки матки был верифицирован у 25 пациенток, железистый рак – в 2 случаях. При морфологическом исследовании преобладала низкая дифференцировка опухоли – 67%, умеренная дифференцировка – в 33% случаев. Распределение больных по стадиям было представлено следующим образом: больные с IIb стадией составили группу из 26 человек, IIIa-24, Всем больным было проведено 3 курса НАХТ платиновыми дуплетами, включающими топотекан, иринотекан, таксаны, фторурацил. Перед лечением, а так же после 2го курса химиотерапии было проведено гинекологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Ответ на лечение по данным гинекологического исследования был отмечен у 81,3% больных, из них полный регресс у 12,5%, частичный регресс – у 68,7%, у 18,7% стабилизация. Прогрессирование заболевания на фоне терапии не выявлено. После лекарственного лечения хирургическое лечение удалось выполнить 40 пациентам, 8 из них выполнено органосохранное вмешательство – трахелэктомия, 32 – расширенная экстирпация матки. При гистологическом исследовании послеоперационного материала патоморфоз IV ст. выявлен у 3 больных, Шу 2, II – у 20, у 15 больных выявлен патоморфоз I ст. Отдельно были проанализированы случаи рецидива заболевания. У 6 женщин, которым была проведена операция Вертгейма, продолженный рост выявлен в течении первых 6 мес.(через 3–6 мес.). У 7 из них после операции стадия была изменена на 2в-3а стадии, с метастазами в лимфатические узлы, ангиоинвазией, прорастанием связочного аппарата. У всех женщин с выявленным рецидивом в послеоперационном гистологическом исследовании была выявлена низкая степень лекарственного патоморфоза (лекарственный патоморфоз I ст. – у 7 женщин, II ст. – у 3 –х). У всех женщин выявлена большая глубина инвазии опухоли (на всю толщу органа до серозной оболочки). При описании макропрепарата отмечен большой процесс, занимающий большую часть шейки матки. У всех больных было уменьшение опухоли после НАХТ менее чем на 30–50%. Внутриполостная ЛТ (как метод профилактики местных рецидивов) проводилась в лучшем случае через 2.5–3 месяца после операции).

Заключение. На фоне проведения НАХТ наблюдалось уменьшение объема первичной опухоли, что способствовало повышению резектабельности опухоли и позволило 40 женщинам выполнить хирургический этап лечения, в том числе 8м – органосохранное вмешательство. Проанализировав случаи рецидива заболевания, мы пришли к выводу, что данное событие было прогнозируемо (на основании небольшого уменьшения объема опухоли после лекарственной терапии, усугубления стадии после операции, низкой степени патоморфоза при гистологическом исследовании материала, задержка сроков проведения внутриполостной лучевой терапии). Таким образом, ответ на НАХТ является дополнительным фактора прогноза выживаемости: уменьшение объема опухоли не менее чем 40% после 1 курса, а после 2 курса на 50% говорит о чувствительности опухоли к ХТ.

Уменьшение опухоли менее чем на 30% – говорит о низкой чувствительности к ХТ. Таких пациенток при возможности хирургического лечения необходимо оперировать + ХЛЛ, либо проводить ЛТ (не затягивая сроки лечения и не допуская прогрессирования) При первичном большом объеме опухолевой ткани (более 80 см³ – при УЗИ, МРТ) результаты выживаемости хуже, чем при объеме опухоли менее 80 см³. Так же, изучив литературные данные по данной тематике, считаем целесообразным дополнять обследование женщин с данной патологией иммуноферментным исследованием уровня SCCAg с дальнейшим мониторингом его на фоне лечения. А так же выполнение иммуногистохимического исследования биопсийного материала для выявления дополнительных факторов прогноза ответа на лечение и течения заболевания. А именно:

1. определение СОХ2 – циклооксигеназа – 2 – чем ниже уровень экспрессии, тем выше лекарственный патоморфоза, соответственно выше выживаемость (2х летняя до 85% даже при распространенных формах) при высокой экспрессии СОХ2 – либо низкий лекарственный патоморфоз, либо прогрессирование, (выживаемость 38%) (исследование Ferrandia G et al. 2002);
2. гиперэкспрессия p53 сопряжен с низким уровнем лекарственного патоморфоза, если нет экспрессии то высокий уровень ЛП;
3. PTEN – при высоком уровне экспрессии – высокая эффективность ХТ.

Учитывая все вышеперечисленное, показаниями для проведения НАХТ должны являться: молодой возраст больных, для возможности сохранения функции яичников, либо проведения органосохраняющих операций. Больные 2б – 3а стадиями – для увеличения резектабельности опухоли при удовлетворительном общем статусе пациенток, и возможности проведения в дальнейшем хирургического лечения. На сегодняшний день мы видим следующие пути для улучшения результатов проведения НАХТ. Это в первую очередь четкий отбор на лечение.

До проведения НАХТ необходимо:

1. измерение объема опухоли (с помощью УЗИ малого таза, либо МРТ (с целью оценки л/у) и адекватного стадирования, полноценное описание локального статуса онкогинекологом;
2. определение уровня онкомаркера SCCag. (до начала лечения и в процессе лечения);
3. тщательный мониторинг противоопухолевой терапии для оценки эффективности и своевременного изменения тактики лечения;

4. внедрение в практику, до проведения НАХТ проведение не только гистологического исследования но и проведения ИГХ с целью определения прогностических маркеров ответа на лечение (COX-2, p53, PTEN);

5. с целью профилактики местного рецидива проведение внутрисполостной ЛТ у женщин с низким лекарственным патоморфозом, большой инвазией опухоли, МТС в л/у. Возможно в сочетании с ХП в качестве радиомодификатора.