



УДК 618.146-006(477)

В. В. Степула, О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін

РАК ШИЙКИ МАТКИ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ І РОЗВ'ЯЗАННЯ

Одеський державний медичний університет,
Одеський обласний онкологічний диспансер

Тяжку хворобу на початку легше вилікувати, але важко розпізнати. Коли ж вона посилюється, її легше розпізнати, але вже важче вилікувати.

Нікколо Макиавеллі

Немає безнадійних хворих. Є тільки безнадійні лікарі.

Авіценна

Незважаючи на існування нині чіткої концепції щодо фонових і передракових процесів і раку шийки матки (РШМ), а також досить надійного тестового контролю (цитологічний, кольпоскопічний) стану епітелію шийки матки, РШМ досі залишається однією з актуальних проблем онкогінекології [1–3; 5]. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку у світі реєструється 500 тис. нових випадків РШМ і помирають від нього 190 000 жінок. Більшість випадків РШМ (78 %) трапляється у країнах, що розвиваються, де він є другою найбільш частою причиною смерті від раку. Максимальні показники захворюваності — у Латинській Америці, Африці, Південній та Південно-Східній Азії; мінімальні — у Китаї та Західній Азії. У розвинутих країнах Європи й Америки стандартизовані показники порівняно низькі — менше 14 ви-

падків на 100 тис. населення. У країнах Європейського Союзу вони коливаються у діапазоні від 7 до 15. У 2003 р. в Україні стандартний показник захворюваності РШМ становив 13,7 на 100 тис. жіночого населення. При цьому лідерами за даним показником є південні регіони (Одеська, Миколаївська, Херсонська області), тимчасом як у північній частині країни (Чернівецька, Рівненська, Сумська області) захворюваність на РШМ відносно низька. Така варіабельність показників може бути пов'язана з багатьма факторами: соціально-економічними умовами, національними традиціями, освітнім рівнем населення, ступенем розвитку системи охорони здоров'я, реалізацією програм скринінгу тощо. Оскільки РШМ — це візуальна форма захворювання, можливості раннього його виявлення практично необмежені. Для цього досить правильно

використовувати доступні та інформативні методи морфологічної та ендоскопічної діагностики. Крім того, своєчасне виявлення та лікування фонових і передракових процесів шийки матки допомагає запобігти розвитку РШМ [4; 6].

Нове соціально-економічне становище в Україні зумовило нові тенденції у структурі захворюваності на РШМ. Сьогодні чітко простежується зростання захворюваності у молодих жінок до 40 років. Особливо помітне підвищення захворюваності на РШМ у жінок до 29 років — щороку приріст становить 2,1 %. Подібна тенденція до збільшення захворюваності у жінок репродуктивного періоду характерна також і для інших країн. За даними Американського онкологічного товариства, у США в 2002 р. 47 % хворих на РШМ — це жінки до 35 років. Проведені спеціальні епідеміологічні дослідження дозволили при-



пустити такі фактори ризику розвитку плоскоклітинного РШМ: ранній початок статевого життя, сексуальна активність, часта зміна статевих партнерів не тільки самою жінкою, але і її партнерами-чоловіками, недотримання статевої гігієни, венеричні захворювання, вірусні інфекції, тютюнопаління, імунодефіцит, нестача у їжі вітамінів А і С, можливе використання оральних контрацептивів та ін.

Найбільше значення в індукції пухлинного росту відводять вірусам. У 70-х роках минулого сторіччя у ролі канцерогенного агента підозрювали вірус простого герпесу 2-го серотипу, але 20-річний досвід дослідження ролі цього вірусу не дозволив зробити позитивний висновок. Цей вірус, можливо в асоціації з цитомегаловірусом, бактеріями та найпростішими, може виступати як кофактор канцерогенезу, ініціюючи розвиток дисплазії та підтримуючи її у стані стабілізації. У 1980–1990 рр. було чітко показано зв'язок вірусу папіломи людини (ВПЛ) із дисплазією та плоскоклітинним РШМ. За допомогою методів гібридизації було встановлено, що 80–100 % РШМ містять ДНК ВПЛ. Було виявлено грубу кореляцію між частотою РШМ і виявленням ВПЛ у популяції. Причому при плоскоклітинному РШМ найчастіше (більше ніж у 50 % спостережень) виявлявся ВПЛ 16-го типу, тимчасом як ВПЛ 18-го типу частіше асоціювався з аденокарциномою та низькодиференційованим РШМ. У 95 % спостережень ВПЛ локалізується в зоні перехідного епітелію, де виникає близько 90 % дисплазій, що належать до передраку шийки матки.

Саме передракові захворювання, при яких визначаються ВПЛ 16-го і 18-го типів, мають найбільший ризик переходу в інвазійний РШМ. ВПЛ 16-го і 18-го серотипів мають дві транскрипційні одиниці; Е6 і Е7, що

кодують білки, необхідні для реплікації вірусу. Онкобілок Е6 реалізує свій ефект за допомогою зв'язування й інактивації гена онкосупресора TP53 за допомогою деградації убіквітину, що призводить до порушення контролю власного клітинного циклу організмом. Онкобілок Е7 зв'язує й інактивує продукти гена ретинобластоми, pRb, що призводить до неконтрольованого клітинного росту в клітинах, інфікованих ВПЛ 16-го і 18-го типів. Сьогодні ідентифіковано кілька генетичних варіантів ВПЛ 16-го типу, що відрізняються за своєю здатністю зв'язуватися і викликати деградацію TP53 *in vitro*. Ці варіанти розрізняються за своєю географічною поширеністю і, можливо, за онкогенним потенціалом. Наприклад, азіясько-американський варіант асоціюється з більш агресивним інвазивним раком і тенденцією до виникнення у більш молодому віці [2; 3; 5–7; 8; 11; 12].

Неухильне зростання за давнини РШМ, а також підвищення захворюваності серед жінок молодого віку диктують необхідність розробки нових й удосконалення вже існуючих методів комбінованого та комплексного лікування хворих на РШМ. Щодо методів лікування РШМ залежно від стадії захворювання нині не існує значних розбіжностей серед дослідників і клініцистів. Разом із тим у зв'язку з більш молодим віком хворих на РШМ, порівняно з іншими локалізаціями гінекологічного раку, гостро постає питання стосовно органозберігального лікування. До органозберігальних операцій при РШМ належать: конусоподібна електроексцизія, ножова конізація й ампутація шийки матки, лазерна та ультразвукова конусоподібна ексцизія, радіохірургічний метод («сургітрон»). Таке лікування має бути радикальним і здійснюватися лише за певних умов: мінімальна інвазія пухлини у

струму (до 2–3 мм); відсутність інвазії в судини і пухлини по краю резекції; плоскоклітинний рак (високо- або помірно диференційований); вік до 40 років; наявність у клініці досвідченого морфолога; можливість динамічного догляду. Виконання таких операцій можливе тільки у спеціалізованих стаціонарах.

З огляду на зростання показників за давнини, більш автономний та агресивний перебіг РШМ, особливо у молодих жінок, порівняно з гормонозалежними пухлинами геніталій, сьогодні вивчаються можливості впровадження у клінічну практику лікарської терапії та її поєднання з променевим і хірургічним лікуванням хворих на РШМ. Згідно з результатами дослідження, цитостатики посилюють променеве ушкодження пухлинних клітин внаслідок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, які найбільш чутливі до променевого впливу. На підставі результатів 5 великих рандомізованих досліджень, що чітко продемонстрували збільшення трирічної виживаності на 10 % у групах хворих, що одержували хіміопроменеве лікування (ХПЛ), порівняно з режимами монорадіотерапії, розпочато впровадження у практику цитостатиків з метою радіосенсибілізації пухлини [3; 7; 9; 10; 13].

Викликає інтерес і привертає до себе увагу, даючи надію, використання іринотекану (КАМПТО) і цисплатину перед поєднаною променевою терапією у хворих на місцево-розповсюджений РШМ. Проте дані стосовно патоморфозу пухлини, тривалості безрецидивного періоду та загальної виживаності поки що не опубліковані. Неoad'ювантна хіміотерапія місцево-розповсюдженого РШМ T1B2, T2A-BN0-1M0 дозволяє підвищити операбельність цієї категорії хворих



до 85 % і при цьому видалити потенційно резистентні метастатичні осередки; знизити частоту рецидивів на 18 % і частоту виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах на 17 %. Усе це значно збільшує безрецидивну виживаність. Ад'ювантна хіміотерапія після закінчення комбінованого лікування рекомендується за несприятливих прогностичних ознак: метастази в лімфатичних вузлах таза, розповсюдження пухлини за межі органа. Проведення хіміотерапії після поєднаного променевого лікування не завжди виправдане, тому що після променевої терапії виникає фіброз тканини; опромінення знижує резерви кісткового мозку і неможливо використовувати достатні дози цитостатиків; може виникнути перехресна резистентність; після опромінення можливе порушення функції нирок.

На підставі останніх даних вітчизняної та іноземної літератури, нашого досвіду у лікуванні цієї категорії хворих, а також аналізу віддалених результатів лікування пацієнток із РШМ (3- та 5-річне виживання), планувати лікування хворих на РШМ залежно від стадії доцільно так:

Tis, T1a1N0M0 — жінкам репродуктивного віку, у разі відсутності ураження судин та інших несприятливих факторів, рекомендується виконання такої операції. Якщо є протипоказання до органозберігальної операції, а також жінкам у пре- і постменопаузі доцільно застосовувати екстирпацію матки. Питання про збереження яєчників вирішується залежно від віку хворої (після 45 років виконується екстирпація матки з придатками). Якщо існують протипоказання до операції — внутрішньопорожнинна ЛТ у сумарній осередковій дозі 40 Гр.

T1a2N0M0 — розширена екстирпація матки за Вертгеймом. Питання про збереження яєчників вирішується залежно

від віку хворої. При протипоказаннях до операції — поєднана ЛТ за загальноприйнятою методикою.

T1a2N1M0 — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза рекомендується зовнішнє опромінення малого таза.

T1b1N0M0 — при величині пухлини на шийці матки менше 1 см і глибині інвазії менше 1 см достатньо виконати розширену екстирпацію матки з придатками або без придатків — залежно від віку хворої. При збереженні яєчників доцільна їх експозиція у верхні відділи черевної порожнини, щоб, у разі необхідності проведення післяопераційної променевої терапії, вони не потрапили в зону опромінення. При розмірах пухлини більше 1 см і глибині інвазії понад 1 см, а також при низькодиференційованому раку після операції рекомендується зовнішнє опромінення малого таза. Якщо є протипоказання до операції, виконують поєднану ЛТ за загальноприйнятою методикою.

T1b1N1M0 — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза доцільно провести зовнішнє опромінення із щотижневим уведенням цисплатину протягом усього курсу променевої терапії.

T1b2N0M0 — зовнішнє або внутрішньопорожнинне опромінення сумарною осередковою дозою (СОД) 30 Гр із подальшою розширеною екстирпацією матки з придатками. При низькодиференційованому раку і глибокій інвазії рекомендується післяопераційне опромінення малого таза СОД 30 Гр. При протипоказаннях до комбінованого лікування — сумісна ЛТ за загальноприйнятою методикою.

T1b2N1M0 — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза — післяопераційне зовнішнє опромінення малого таза із щотижневим уведенням цисплатину або ад'ювантна хіміотерапія.

T2aN0M0, T2bN0M0 — при ураженні тільки склепіння піхви і невеликих перешийкових інфільтратах — зовнішнє або внутрішньопорожнинне опромінення до СОД 30 Гр із подальшою операцією — пангістеректомією за Вертгеймом. При більшому ураженні піхви та виражених інфільтратах у параметріях (що не сягають стінок таза) можливе проведення неоад'ювантної хіміотерапії та зовнішнього опромінення або ХПЛ з оцінкою ефекту та можливості проведення операції — розширеної екстирпації матки з придатками. При глибокій інвазії, низькодиференційованому раку — післяопераційне опромінення. Якщо є протипоказання до комбінованого лікування, то виконують сумісну ЛТ зі щотижневим уведенням цисплатину.

T2a1M0, T2b1M0 — при виявленні метастазів у лімфатичних вузлах малого таза — післяопераційне опромінення із щотижневим уведенням цисплатину. Якщо виявлені метастази і є протипоказання до комбінованого лікування — ХПЛ з подальшим вирішенням питання щодо можливості виконання екстрафасціальної лімфаденектомії.

T3aN0M0, T3bN0M0 — ХПЛ.
T3ab1N1M0 — ХПЛ із подальшим вирішенням питання стосовно можливості виконання екстрафасціальної лімфаденектомії.

T4aN0-1M0, T4bN0-1M1 — ХПЛ за індивідуальним планом.

Таким чином, досягнуті досить високі показники виживаності хворих на розповсюджений РШМ усе-таки не можна визнати задовільними. Це диктує необхідність проведення різнопланових досліджень, що мають на меті збільшити тривалість життя цієї категорії хворих. Заслужують на пильну увагу методи радіомодифікуючого впливу лікарських препаратів. Разом із тим РШМ — це злоякісна пухлина, виникнен-



ню інвазійних форм якої можна запобігти. Для цього не потрібно нових відкриттів, тому що випробувані методи морфологічної та ендоскопічної діагностики, застосовувані на етапах скринінгу, розв'язують основні діагностичні проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Скрининговые исследования рака шейки матки. Экспериментальная программа* / С. В. Антипова, Е. И. Аболмасов, Л. П. Чибисов, В. В. Осадчий // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — Ч. I. — С. 213.

2. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. — СПб.: ООО Изд-во Фолиант, 2002. — 542 с.

3. *Вишневецкая Е. Е.* Справочник по онкогинекологии. — Мн.: Беларусь, 1994. — 432 с.

4. *Запорожан В. Н.* Акушерство и гинекология: В 2-х книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с.

5. *Запорожан В. М., Цегельський М. Р.* Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.

6. *Заридзе Д. Г.* Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — С. 31-36.

7. *Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей* / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376 с.

8. *Напалков Н. П.* Демографический процесс и злокачественные новообразования // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск. — 2004. — Ч. I. — С. 15-31.

9. *Чарквиани Л. И., Чарквиани Т. Л.* Об оптимизации комбинированного

лечения рака шейки матки на опыте 2000 операций Вертгейма // Там же. — С. 91-94.

10. *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis* / J. A. Green, J. M. Kirwan, J. F. Tierney et al. // *The lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 781-786.

11. *Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends* / F. Levi, F. Lucchini, E. Negri et al. // *European J. Cancer*. — 2000. — Vol. 36, N 17. — P. 2266-2271.

12. *Mohar A., Frias-Mendivil M.* Epidemiology of cervical cancer // *Cancer Invest*. — 2000. — Vol. 18, N 16. — P. 584-590.

13. *Waggoner S. E.* Cervical cancer // *The lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2217-2225.

