

Л.С. Мкртчян, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Г.К. Кулиева, Л.И. Крикунова

Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от факторов прогноза

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Цель: оценить эффективность сочетанного лучевой (СЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛЛ) у больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ) с учетом факторов прогноза.

Материал и методы: в исследование включены 335 больных РШМ II–III стадии (FIGO): 1-я группа — 150 больных с СЛТ; 2-я — 185 больных с ХЛЛ с использованием препаратов цисплатин и 5-фторурацил. В 1-й группе значительно чаще встречались больные старшей возрастной группы с коморбидной патологией, во 2-й — с III стадией заболевания, параметральным и метастатическим вариантом распространения опухоли.

Результаты и обсуждение: при анализе непосредственных результатов лечения выявлено отсутствие различий в группах: полная регрессия диагностирована у 98 (52,9%) и 64 (42,7%) больных соответственно 1-й и 2-й группы ($p > 0,05$). Лучевые эпителииты 2-й и 3-й степени чаще встречались у больных с ХЛЛ, где наблюдалась также гематологическая и гастроинтестинальная токсичность умеренной и тяжелой степени ($p = 0,01$). При изучении отдаленных результатов лечения выявлена тенденция к повышению 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БВ) выживаемости при добавлении ПХТ: ОВ — $69,7 \pm 4,6\%$ и $77,1 \pm 3,9\%$ соответственно в 1-й и 2-й группах; БВ — соответственно $69,5 \pm 4,5\%$ и $75,1 \pm 4,1\%$; БВ при II стадии — соответственно $81,1 \pm 5,3\%$ и $90,9 \pm 3,9\%$, при III стадии — соответственно $56,4 \pm 7,3\%$ и $66,1 \pm 5,6\%$ ($p > 0,05$). Многофакторный анализ показал повышенный риск прогрессирования заболевания в зависимости от стадии, варианта распространения и морфологической формы опухоли независимо от метода лечения ($p \leq 0,05$).

Выводы: СЛТ является адекватным методом лечения у больных местнораспространенным РШМ более старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, не снижая при этом результаты лечения и качество жизни.

Ключевые слова: рак шейки матки; лучевая терапия; химиолучевое лечение; факторы прогноза; многофакторный анализ

Введение

Рак шейки матки продолжает занимать одно из ведущих мест в мире среди злокачественных новообразований женских половых органов [1]. За последнее десятилетие в России наблюдается стойкая тенденция к увеличению впервые выявленных случаев заболевания с высоким удельным весом запущенных форм [2]. Неуклонный рост показателей смертности от РШМ (6,7%) в стране на фоне снижения общего стандартизованного показателя смертности у женщин диктует необходимость поиска новых возможностей персонализации лечения с учетом факторов, коррелирующих с прогнозом заболевания.

В настоящее время ХЛЛ является общепризнанным стандартом лечения метнораспространенного РШМ [3]. Совместное применение химиотерапии на основе цисплатина и радикальной лучевой терапии привело к улучшению выживаемости больных со II–III стадиями заболевания [4, 5]. В то же время добавление противоопухолевых препаратов к лучевому воздействию повысило риск развития и степень тяжести острых побочных эффектов, лимитируя тем самым проведение лечения в полном объеме [6, 7]. С этих позиций относительные преимущества химиолучевой терапии у больных с хронической соматической патологией являются весьма сомнительными [8, 9]. Выяснение прогностических факторов неблагоприятного исхода позволит сформировать дифференцированный подход к оптимальному планированию радикального лечения местнораспространенного РШМ с возможностью расширения показаний для проведения стандартных курсов лучевой терапии в самостоятельном режиме.

Материал и методы

В исследование включены 335 больных морфологически верифицированным раком шейки матки (II–III стадии по FIGO), проходивших лечение в период с 2000 по 2017 гг. в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

В зависимости от проведенного лечения методом «случай-контроль» были сформированы две клинические

группы. Первая группа состояла из 150 больных местнораспространенным РШМ, которым проводилась СЛТ в традиционном режиме, включающая дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования и брахитерапию источниками высокой активности ^{60}Co . Вторую группу составили 185 больных, у которых реализовано ХЛЛ: СЛТ на фоне платиносодержащей полихимиотерапии (ПХТ) (цисплатин 20 мг/м² 1–5 дни, 5-фторурацил 200 мг/м² 1–5 дни, 2–3 цикла с интервалом в 28 дней).

Средний возраст больных 1-й группы был значимо выше по сравнению со 2-й — соответственно 51,2±1,3 лет и 45,8±0,8 лет ($p < 0,001$). Наличие соматической патологии в группах было практически идентичным, однако у больных 1-й группы значимо чаще было диагностировано более 2-х сопутствующих заболеваний (33 (22,7%) и 18 (9,7%) — соответственно в 1-й и 2-й группах, $p < 0,01$), снижающих качество жизни.

В 1-й группе удельный вес больных со II и III стадиями заболевания был практически идентичным — соответственно 76 (50,7%) и 74 (49,3%) случаев; во 2-й группе наиболее часто встречалась III стадия — 120 (64,9%) ($p < 0,01$). По морфологической структуре лидировал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки (G1-3) — у 139 (92,7%) больных 1-й группы и у 171 (92,4%) — 2-й группы ($p > 0,05$). Распределение различных форм роста опухоли в группах также достоверно не различалось: преобладали больные со смешанной формой, составляя 78 (52,0%) и 116 (62,7%) случаев — соответственно в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$). По варианту распространения в группе больных с СЛТ преобладал параметрально-вагинальный — у 79 (42,9%) больных, с ХЛЛ — параметральный у 16 (41,0%). Параметральная инфильтрация в виде одностороннего или двустороннего опухолевого поражения встречалась статистически значимо чаще во 2-й группе по сравнению с 1-й — соответственно у 174 (94,1%) и у 120 (80%) пациенток ($p < 0,01$). Метастатическое поражение тазовых лимфоузлов достоверно преобладало во 2-й группе — у 92 (49,8%) больных, по сравнению с 1-й — у 49 (32,7%) ($p < 0,01$), однако его сочетание с параметральной инфильтрацией, достигающей стенок таза (Т3b), было сопоставимо в группах ($p > 0,05$).

Таким образом, группа больных с ХЛЛ оказалась прогностически более неблагоприятной по распространенности опухолевого процесса, группа больных с СЛТ — более отягощенной по наличию соматической патологии.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивались с учетом частоты и тяжести осложнений по шкале CTCAE v.4.03 [10], непосредственного ответа опухоли на противоопухолевую терапию в соответствии со шкалой RECIST [11] и показателей выживаемости больных на отдаленных сроках наблюдения. Статистический анализ результатов проводился в соответствии с критериями Фишера; при оценке показателей выживаемости использовался метод Каплан-Мейера, при сравнительном анализе уровень значимости оценивался с помощью логарифмического рангового теста (Log Rank); при изучении влияния факторов на клинический исход заболевания использовался многомерный анализ методом множественной логистической регрессии.

При проведении лучевого/химиолучевого лечения у больных РШМ наблюдались луче-

вые реакции со стороны слизистой оболочки шейки матки, а также смежных органов, в основном слабой степени. Эпителиты 2-й и 3-й степени достоверно чаще встречались у больных с ХЛЛ — в 26 (14,1%) случаях — по сравнению с СЛТ — в 9 (6,0%) ($p=0,01$). Тяжелых реакций со стороны мочевого пузыря и кишечника отмечено не было, а количество циститов и энтероколитов 1-й и 2-й степени в группах было практически идентичным (табл. 2).

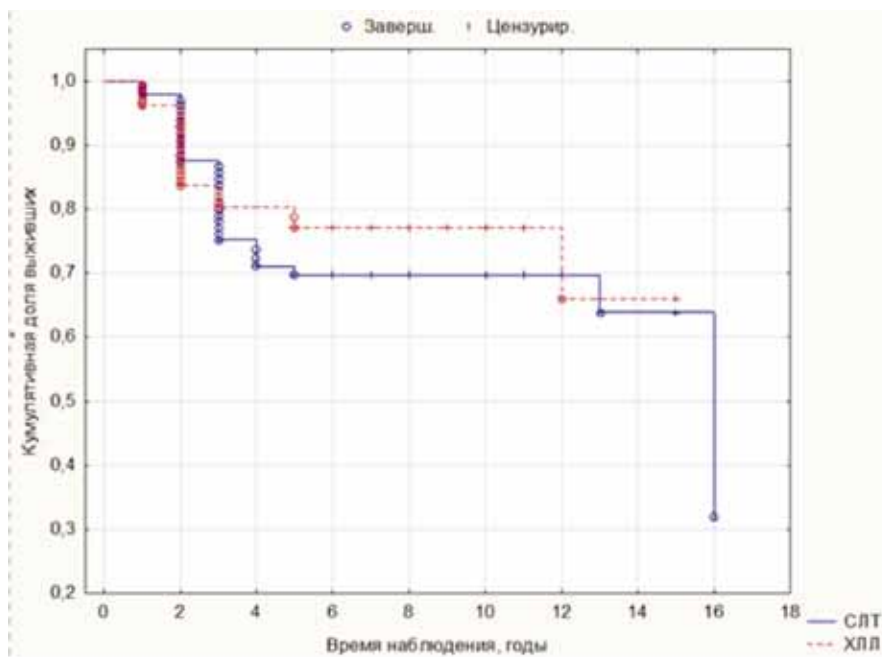
Противоопухолевая лекарственная терапия на основе цисплатина у больных 2-й группы инициировала гематологическую токсичность в виде лейкопении 1-й степени у 60 (32,4%) больных, 2-й степени — у 42 (22,7%), 3-й степени — у 5 (2,7%). Нейтропения умеренной и тяжелой степени отмечена соответственно у 10 (5,4%) и 7 (3,8%) пациенток. Выявлено достоверное снижение среднего количества лейкоцитов и нейтрофилов (среднее±SE, $\times 10^9/\text{л}$) после полихимиотерапии: 7,12±2,5 — исходный уровень, 3,79±1,3 — после лечения; 4,47±1,9 и 2,65±1,2 — соответственно ($p < 0,01$).

Гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота) умеренной степени зафиксирована у 28 (15,1%) больных, из них у одной (0,5%) пациентки послужила причиной отмены очередного цикла ПХТ. У остальных больных проведение симптоматической терапии позволило купировать побочные реакции, не препятствуя проведению химиолучевого лечения в запланированном объеме.

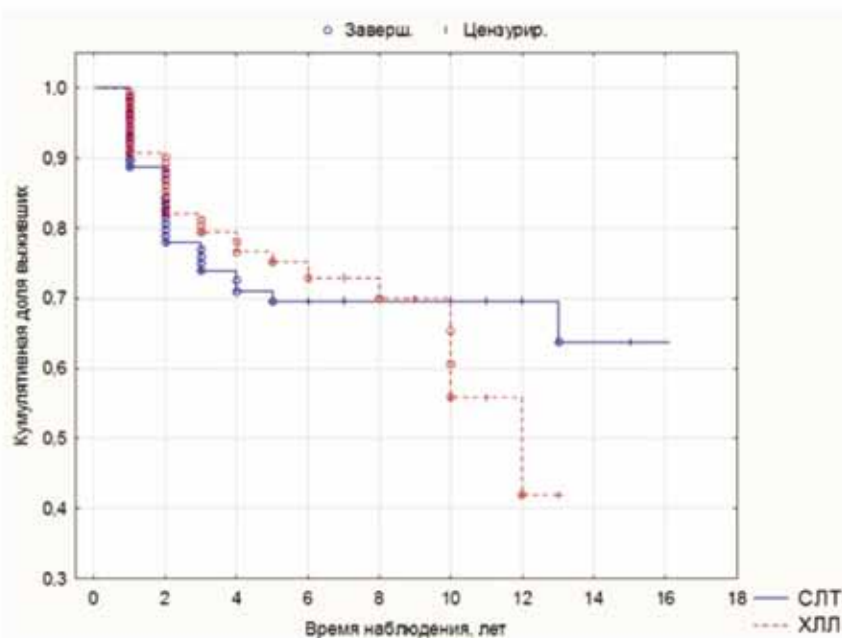
Об увеличении частоты (степень II и более) гематологической (47–78%) и негематологической (лучевые реакции со стороны мочеполовых органов — 11–14%, гастроинтестинальные побочные эффекты — 36–55%) токсичности сообщается в подавляющем числе публикаций, изучающих эффективность совместного применения платиносодержащей химиотерапии и облучения [12].

Изучение непосредственных результатов лечения показало, что в группе больных с ХЛЛ было диагностировано больше полных регрессий опухоли по сравнению с группой с СЛТ — соответственно у 98 (52,9%) и у 64 (42,7%), однако различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Для объективизации оценки терапевтического эффекта противоопухолевой терапии с помощью УЗИ и/или МРТ измеряли также объем первичной опухоли шейки матки до и после лечения. Средний объем опухолевоизмененной шейки матки у больных 1-й группы до начала лечения составил 59,8±3,8 см³, после лечения — 14,8±1,2 см³ ($p < 0,001$), у больных 2-й группы — соответственно 58,2±3,8 см³ и



а)



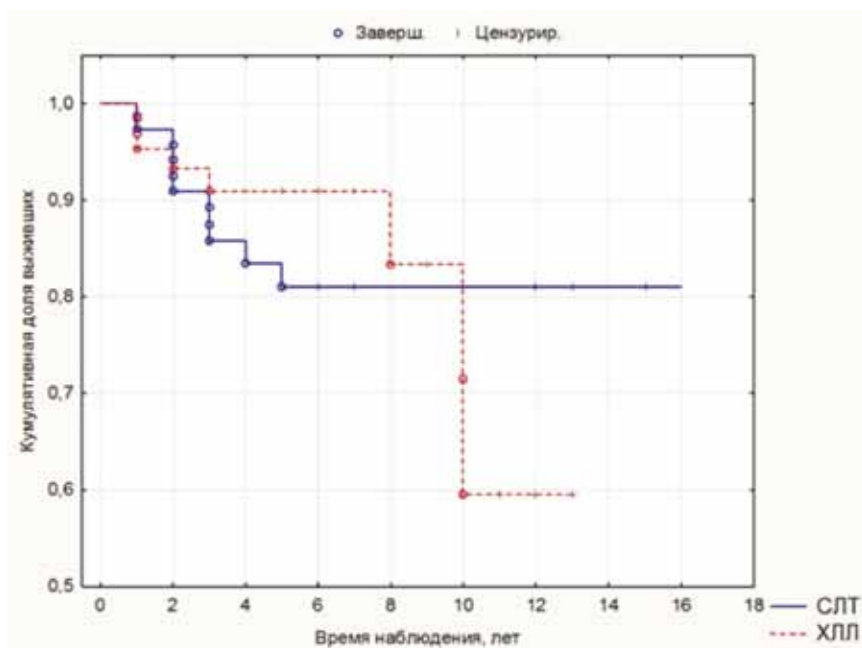
б)

Рис. 1. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных РШМ в зависимости от метода лечения

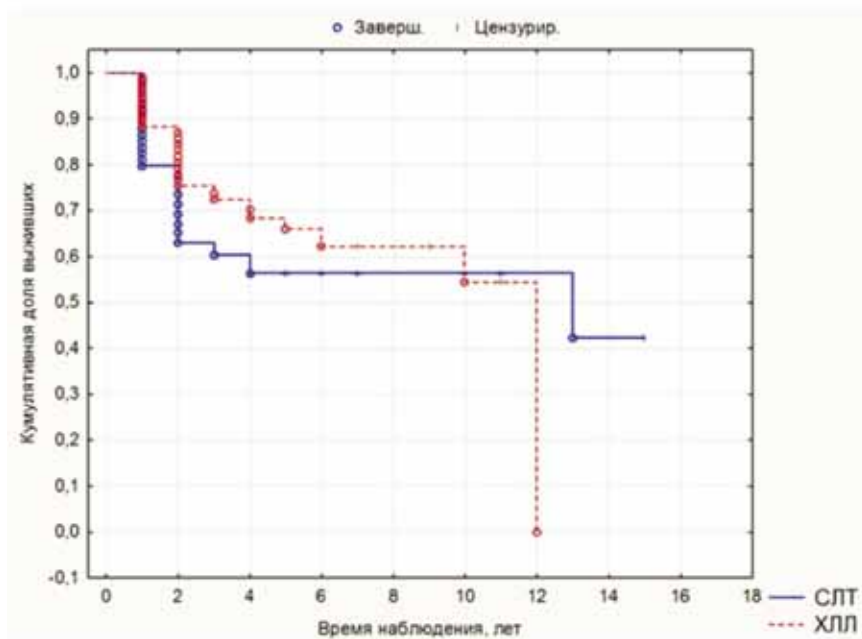
17,1±2,1 см³ ($p < 0,001$). Достоверных различий в динамике объема шейки матки в зависимости от метода лечения также выявлено не было ($p > 0,05$).

Изучение отдаленных результатов лечения методом Каплан-Мейера выявило тенденцию к повышению показателей на сроке 5 лет у больных, которым проводилось ХЛЛ, по сравнению с СЛТ: ОВ составила 77,1±3,9% и 69,7±4,6%; БВ — 75,1±4,1% и 69,5±4,5%. Аналогичная

тенденция наблюдалась и при изучении клинического исхода заболевания в зависимости от стадии заболевания: БВ при II стадии — 81,1±5,3% в группе с СЛТ, 90,9±3,9% — в группе с ХЛЛ, при III стадии — соответственно 56,4±7,3% и 66,1±5,6%. Однако при сравнении ОВ и БВ (log-rank) статистически значимых различий клинического исхода заболевания на всех сроках наблюдения выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 1, 2).



а)



б)

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РШМ в зависимости от стадии заболевания (а — II стадия; б — III стадия)

В литературе также встречаются сообщения об отсутствии различий в показателях выживаемости при добавлении ПХТ в параллельном режиме [13]. Идентичные показатели выживаемости при лучевой терапии с/без ПХТ в нашем исследовании вероятнее всего обусловлены высоким удельным весом больных со II стадией заболевания и отсутствием параметральной опухолевой экспансии в 1-й группе, что и было продемонстрировано при проведении многофакторного анализа.

Многомерный анализ выявил следующие предикторы, сопряженные с вероятностью неблагоприятного исхода лечения: стадию заболевания, вариант распространения и морфологическую форму опухоли ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Форма роста опухоли, возраст больной, а также метод проводимого лечения (сочетанная лучевая или химиолучевая терапия) не оказались в ряду прогностических факторов, влияющих на риск прогрессирования заболевания ($p > 0,05$).

Таблица 1. Результаты многофакторного анализа вероятности неблагоприятного клинического исхода РШМ в зависимости от совокупности предикторов

Предиктор	b	SE	p	OR = exp(b) (95%ДИ)
Стадия заболевания (FIGO): II III	0,879	0,304	0,004	2,41 (1,33–4,4)
Вариант распространения: наличие парамертральной инвазии отсутствие парамертральной инвазии	1,444	0,754	0,05	4,24 (0,97–18,57)
Гистотип опухоли: плоскоклеточный железистый железисто-плоскоклеточный недифференцированный	0,857	0,351	0,015	2,36 (1,18–4,69)
Константа	-5,832	1,116	1,8E-4	0,003

Примечание: R2 Нэйджелкерка = 0,107.

Заключение

Химиолучевая терапия с использованием платиносодержащих противоопухолевых препаратов позволяет улучшить результаты лечения у больных с прогностически неблагоприятными формами местнораспространенного РШМ. Выявленное при многофакторном анализе отсутствие достоверных различий в риске неблагоприятного клинического исхода заболевания позволяет предположить, что СЛТ в самостоятельном режиме является адекватным методом лечения у части больных со II–III стадиями РШМ более старшего возраста с сопутствующими заболеваниями. В то же время, поиск новых маркеров клинического исхода заболевания, в том числе молекулярно-биологических показателей ВПЧ-инфицированности, позволит идентифицировать больных местнораспространенным РШМ, для которых добавление ХТ к радикальным курсам СЛТ окажется не только эффективным, но и единственно возможным методом достижения благоприятного клинического исхода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer. J. Clin.* 2018. Vol. 68. P. 394–424. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. 250 с.

3. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28. P. 72–83. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
4. Locally advanced cancer cervix: a systematic review and metaanalysis of 17 randomized trials to explore the therapeutic evidence for concurrent chemoradiotherapy over radiotherapy alone // *European Journal of Cancer*. 2017. Vol. 72. № 1. P. S89. URL: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(17\)30374-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(17)30374-X).
5. Dunst J., Haensgen G. Simultaneous radiochemotherapy in cervical cancer: recommendations for chemotherapy // *Strahlenther Onkol.* 2001. Vol. 177. № 12. P. 635–40.
6. Rose P.G., Ali S., Watkins E., Thigpen J.T., Deppe G., Clarke-Pearson D.L., Insalaco S. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Jul 1. № 25(19). P. 2804–2810.
7. Eifel P.J. Nat Concurrent chemotherapy and radiation therapy as the standard of care for cervical cancer // *Clin. Pract. Oncol.* 2006. Vol. 3. № 5. P. 248–255.
8. Meng X.Y., Liao Y., Liu X.P., Li S., Shi M.J., Zeng X.T. Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis // *Onco Targets Ther.* 2016. Mar 31. № 9. P. 1875–1888. DOI: 10.2147/OTT.S97436.
9. Borowsky M.E., Elliott K.S., Pezzullo J.C., Santoso P., Choi W., Choi K., Abulafia O. A retrospective review of 15 years of radical radiotherapy with or without concurrent cisplatin and/or 5-fluorouracil for the treatment of locally advanced cervical cancer // *Bull. Cancer.* 2005. Feb. № 92(2). P. E19–24.
10. URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *European Journal of Cancer*. 2009. Vol. 45. P. 228–247.
12. Datta N.R., Stutz E., Michael Liu M. et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2017. Vol. 145. P. 374–385.
13. Mitra D., Ghosh B., Kar A., et al. Role of chemoradiotherapy in advanced carcinoma cervix, *J. Indian Med. Assoc.* 2006. Vol. 104. P. 432–438.

Поступила в редакцию 27.05.2019 г.

*L.S. Mkrtchian, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov,
G.Z. Kulieva, L.I. Krikunova*

The effectiveness of treatment for locally advanced cervical cancer depending on the factors of prognosis

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC)

Purpose: to estimate the efficiency of the concurrent chemoradiotherapy (CRT) and radiotherapy (RT) alone for patients with the locally advanced cervical cancer (CC) taking into account prognostic factors.

Material and methods: The research included 335 patients with morphologically verified CC of the II–III stage on FIGO: 150 patients underwent RT (group 1); 185 patients — CRT with cisplatin and 5-fluorouracil (group 2). Patients in the group 1 were significantly older than patients of the group 2. The disease of the Stage III, parametric variant of the spread of the tumor, as well as metastatic lesions of the pelvic lymph nodes occurred more frequently in the group 2.

Results: In the group 1 complete response to treatment occurred in 98 cases (52.9%), while in the group 2 demonstrated — 64 (42.7%) patients ($p < 0.01$). Radioepithelitis of Grade 1 and 2 occurred more frequently in patients underwent CRT in this group haematologic and gastrointestinal toxicity was moderate and severe ($p = 0.01$). Study of late treatment outcomes with method Kaplan-Meier demonstrated tendency to increase in indicators on the term of 5 years: the overall survival was $69.7 \pm 4.6\%$ and 77.1 ± 3.9 — in the group 1 and 2 respectively; the disease-free survival (DFS) was $69.5 \pm 4.5\%$ and $75.1 \pm 4.1\%$ — respectively; DFS at the II stage was $81.1 \pm 5.3\%$ and $90.9 \pm 3.9\%$ — respectively; at the III stage it was 56.4 ± 7.3 and $66.1 \pm 5.6\%$ respectively ($p > 0.05$). The variables that were found to be of independent significance for progression-free survival by multivariate analysis were stage of a disease, type of distribution and a morphological form of a tumor ($p \leq 0.05$); the method of treatment was not predictive in the probability of an adverse clinical outcome of locally advanced CC.

Conclusion: RT is an adequate method of treatment for a part of patients with II–III stages of CC of older patients with associated diseases, without reducing quality of life and also results of treatment.

Key words: cervical cancer; radiotherapy; chemoradiotherapy; prognostic factors; multivariate analysis