

К.Д. Гусейнов, С.Я. Максимов, А.Ф. Урманчеева, С.Б. Баранов, И.В. Берлев, Н.А. Микая

Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IB2-III стадии

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Приведены собственные наблюдения о применении цисплатина и капецитабина в схемах комбинированного лечения больных раком шейки матки. Показана их эффективность как радиосенсибилизирующих агентов. Обсуждены возможные показания к применению цисплатина и капецитабина у больных раком шейки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, цисплатин, капецитабин.

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-4-е место среди злокачественных новообразований у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин [3]. В России в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14-20%.

Вопрос о лечении рака шейки матки в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий среди исследователей и клиницистов в различных клиниках. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение. Неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями влечет за собой разработку различных подходов и способов, дополняющих лучевую терапию.

Материал и методы

Клинический материал касается 616 больных раком шейки матки IB2-III стадий в возрасте от 18 до 71 года, получавших комбинированное и сочетанное лучевое лечение в онкогинекологическом и радиологическом отделениях ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 1997 по 2007 гг. Из них 336 больным комбинированное и лучевое

лечение было дополнено введением радиосенсибилизаторов, в качестве которых использовали цисплатин (группа I — 313 пациенток) или капецитабин (группа II — 23 пациентки). Контрольную группу составили ретроспективные данные о 325 больных, подвергшихся стандартным методикам комбинированного лечения и сочетанной лучевой терапии без применения радиосенсибилизаторов. Все пациентки прослежены не менее 5 лет.

На первом этапе лечения во всех группах проводилось дистанционное радиационное воздействие на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1 ($E_x=15\text{ МэВ}$). Равномерное облучение малого таза выполнялось с 2х противолежащих полей размером 15х15см или 16х16см в режиме обычного фракционирования РОД=2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД=20-30Гр на точки А). В группах исследования цисплатин назначался один раз в нед. в дозе 40 мг/м² (№4) на фоне лучевой терапии, а капецитабин в дозе 2000 мг ежедневно в течение двух нед. курса предоперационного лучевого воздействия.

Оценка эффекта неoadьювантных режимов проводилась через 1-2 нед. После их окончания по клиническим, УЗИ и МРТ данным (табл.1).

Результаты и обсуждение

Полный регресс клинически визуализируемого опухолевого очага был отмечен у 21 (6,5%) и 1 (5,6%) больных в группах исследования и у 3 (0,9%) в группе сравнения. Уменьшение более, чем на 50% от исходных размеров зарегистрировано у 144 (46,0%) и 11 (47,1%) соответственно в группах с химиолучевым лечением и у 122 (37,4%) больных с лучевой терапией.

Регресс новообразования более чем на 25%, но не превышающий 50%, выявлен в 99 (31,6%), 8 (32,9%) и 68 (21,1%) наблюдений. Не ответили на проводимую терапию 49 (15,7%), 3 (14,4%) и 132 (40,6%) пациенток в группах сравнения соответственно. В целом можно сказать, что объективный ответ после первого этапа лечения достигнут у 84,3% больных групп исследования и у 59,4% в контрольной группе ($p<0,01$) (табл. 1).

Системное введение цитостатиков, а именно цисплатина, более заметно влияло на специфическую инфильтрацию параметриев по сравнению с действием только облучения (табл. 1). Полный регресс инфильтрации параметриев в группе больных, где в качестве радиосенсибилизатора использовали цисплатин составил 39,4%, тогда как в группе контроля лишь 28,5% ($p<0,05$).

Таблица 1.

Первичный ответ на неоадьювантную химиолучевую и лучевую терапию в комбинированном лечении рака шейки матки

Характер изменений	Г р у п п ы		
	Группа исследования (химиолучевая) n=336 чел.	Группа контроля (лучевая) n=325 чел.	
	абс. (%)	абс. (%)	
Первичная опухоль шейки матки			
Полный регресс	21 (6,7)	1(5,6)	3 (0,9)
Регресс более, чем на 50% от исходных размеров	144 (46,0)	11 (47,1)	122 (37,4)
Регресс менее, чем на 50% от исходных размеров	99 (31,6)	8 (32,9)	68 (21,1)
Без изменений	49 (15,7)	3 (14,4)	132 (40,6)
Параметральная инфильтрация			
Полный регресс	124 (39,4)	6(32,5)	93 (28,5)
Регресс на 50%	149 (47,7)	10(44,2)	132(40,7)
Без изменений	40 (12,9)	5(23,3)	100 (30,8)

Таблица 2.

Гематологическая токсичность неоадьювантной химиолучевой и лучевой терапии в комбинированном лечении рака шейки матки

Осложнения	Г р у п п ы		
	Группа исследования (цисплатин), абс (%)	Группа исследования (капецитабин), абс (%)	Группа контроля, абс (%)
Лейкопения	37 (11,8)	3 (13)	10 (3,2)
Тромбоцитопения	9 (2,8)	1 (4,3)	6 (1,8)
Анемия	12 (3,7)	1 (4,3)	13 (4,0)

Таблица 3.

Негематологическая токсичность неоадьювантной химиолучевой и лучевой терапии в комбинированном лечении рака шейки матки

Осложнение	Группа исследования (цисплатин), абс. (%)	Группа исследования (капецитабин), абс. (%)	Группа Контроля, аАбс. (%)
Постлучевые ректиты	16 (4,6)	2 (8,7)	16 (5,1)
Постлучевые циститы	19 (5,6)	-	11 (3,4)
Тошнота, рвота	28 (8,4)	1 (4,3)	13 (4,1)

(p>0,05)

Таблица 4.

Распределение радикально прооперированных больных по стадиям (FIGO) после неоадьювантного лечения

Стадия	Группа исследования (цисплатин), абс. (%)	Группа исследования (капецитабин), абс. (%)	Группа контроля, абс (%)
IB2	35 (12,7)	4 (20,0)	21(9,3)
IIA	26 (9,6)	3 (15,0)	43 (19,1)
IIB	116 (42,6)	9 (45,0)	95 (42,2)
IIIA	-	-	-
IIIB *	95 (35,1)	4 (20,0)	66 (29,4)
Всего	272 (100)	20 (100)	225 (100)

*- Метастатический вариант (T1b-T2bN1)

Одним из важных лимитирующих моментов использования цитостатических препаратов в схемах лечения больных, страдающих злокачественными новообразованиями, является наличие побочных токсических проявлений, связанных с введением этих препаратов. В связи с чем был произведен анализ подобных проявлений в сравниваемых группах (табл. 2)

Из гематологических осложнений частота лейкопений в группах исследования была выше (11,8% и 13% против 3,2% в группе контроля, p<0,05), что можно объяснить более токсическим действием радиосенсибилизаторов. Однако, значимой разницы частоты анемий и тромбоцитопений в группах сравнения нами зафиксировано не было. Необходимо отметить, что степень наиболее часто встречающихся осложнений не превышала умеренную.

Характер и степень ранних осложнений достоверно в группах сравнения не различались. (табл. 3). Поскольку качество жизни больного во многом определяется наличием или отсутствием того или иного позднего лучевого осложнения, уместно сказать, что частота возникновения поздних лучевых ректитов в группе исследования составила 9,3% (у 31 больной), поздние лучевые циститы имели место у 18 (5,5%) пациенток.

В результате первого этапа лечения радикально прооперировано 272 (87%) больных в группе исследования (цисплатин), 20 (87%) в группе исследования (капецитабин) и 225 (69%) в группе контроля.

В табл. 4 представлены данные о распределении по стадиям больных раком шейки матки по стадиям, которым удалось выполнить радикальное хирургическое вмешательство.

У всех больных в группах исследования оценивались глубина инвазии опухоли, степень некроза и дистрофических изменений, характер метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. При анализе морфологических изменений в результате неоадьювантного лечения обратило на себя внимание большее количество наблюдений с глубиной инвазии до 1 см в группах исследования 199 (73,1%) и 15 (72,8%) соответственно против 142 (63,0%) в группе контроля (p<0,05).

В качестве морфологических критериев эффективности противоопухолевого воздействия учитывали показатели митотической активности (МА), а также перестройку общей структуры опухолевой ткани, касающейся соотношений стромы и паренхимы. По истечении любого варианта лечения, сопровождаемого регрессией опухоли, отмечено подавление МА, однако, в исследуемых группах на этом этапе зафиксировано наиболее заметное ее снижение — почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой. По-

видимому, к окончанию лечения регистрируется МА резервных клеток, вступивших в процессы активной пролиферации, взамен клонов, погибших ранее, а цитостатический агент активно препятствует вступлению в пролиферативные процессы ранее “дремавш Фих” клеток.

Регрессионные процессы находили свое отражение в характере повреждения паренхимы, динамика которой является одним из основных критериев оценки чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию. В группах исследования площадь паренхимы под воздействием лечения уменьшалась в среднем на 44,1%, а в группе контроля на 22,8% ($p<0,01$).

Анализируя характер метастатического поражения регионарных лимфоузлов в группах с предоперационной химиолучевой терапией и дистанционным облучением малого таза можно сказать о преобладании случаев выявления двустороннего метастатического поражения лимфатических узлов в группе с лучевой терапией (37,9%) в сравнении с исследуемыми — 26,5% (неоадьювантная химиолучевая терапия+цисплатин) и 27,3% (неоадьювантная лучевая терапия+ капецитабин), соответственно ($p<0,05$).

В послеоперационном периоде при инвазии более 5 мм и до 1 см и отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы проводилось дистанционное облучение малого таза с открытых полей РОД=2 Гр до СОД=10-14 Гр, суммарно на т. В 42-44 Гр с учетом предоперационного курса. При инвазии более 1 см и наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов дистанционное облучение выполнялось в том же режиме фракционирования, суммарно на т. В 50-55 Гр. Кроме того, через 4-5 недель проводилась адьювантная химиотерапия цисплатином 20 мг/м² в монорежиме с 1-5 день (2 цикла с интервалом 21 день), либо два цикла химиотерапии препаратом капецитабин в монорежиме из расчета 250 мг/м².

В табл. 5 представлены данные о пятилетней безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки, подвергшихся комбинированному лечению.

Таблица 5.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки после комбинированного лечения в зависимости от варианта неоадьювантной терапии

Группы неоадьювантной терапии	Показатели выживаемости по стадиям, абс. (%)		
	I	II	IIIВ*
Химиолучевая с цисплатином	23/35 (67,5)	75/142(53,1)	31/95(32,2)
Химиолучевая с капецитабином	3/4(64,3)	7/12(55,2)	1/4(34,8)
Лучевая терапия	11/21 (53,8)	62/138 (45,1)	20/66(29,9)

* — Метастатический вариант (T1b-T2b,N1)

При анализе обращает на себя внимание увеличение безрецидивной выживаемости у боль-

ных I стадии в группе с использованием радиосенсибилизирующих препаратов ($p<0,05$).

В табл. 6 представлены данные о пятилетней общей выживаемости больных раком шейки матки, подвергшихся комбинированному лечению.

Таблица 6.

Общая пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки после комбинированного лечения в зависимости от варианта неоадьювантной терапии

Группы неоадьювантной терапии	Показатели выживаемости по стадиям, абс. (%)		
	I	II	IIIВ*
Химиолучевая с Цисплатином	32/35 (92,2)	98/142 (68,8)	39/95(41,3)
Химиолучевая с Капецитабином	3/4 (90,1)	8/12 (65,5)	2/4(45,3)
Лучевая терапия	17/21 (80,1)	83/138 (60,2)	7/20 (34,7)

* — Метастатический вариант (T1b-T2b,N1)

Приведенные данные демонстрируют увеличение общей выживаемости при I стадии у больных, в схемы комбинированного лечения которых были добавлены радиосенсибилизаторы ($p<0,05$).

В связи с преобладанием пациенток со IIА и IIВ стадией клинический интерес представлял анализ показателей выживаемости данных больных; эти сведения отражены в табл. 7.

Таким образом, можно отметить, что «внутри» II-ой клинической стадии наблюдается повышение ($p=0,05$) общей и безрецидивной выживаемости при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии с цисплатином.

Учитывая, что «стадия есть зашифрованный прогноз» [2], представляется закономерным снижение выживаемости по мере увеличения стадии (табл.6,8-9). Что, однако, отчасти модифицируется в лучшую сторону при проведении неоадьювантной химиотерапии. В табл. 8-9 рассмотрена общая и безрецидивная выживаемость после комбинированного лечения больных раком шейки матки T1b-T2b стадии с использованием цисплатина. Сравнительный анализ выживаемости в группе химиолучевого лечения в с капецитабином не производился в виду ее малочисленности.

Сравнение пятилетней общей и безрецидивной выживаемости показало увеличение этих показателей у больных раком шейки матки IIIВ (T1b-T2b) стадии, в схемы комбинированного лечения которых входил цисплатин, ($p=0,05$).

Заключение

Оценивая методы лечения местно-распространенного процессов рака шейки матки, можно прийти к выводу, что основным способом воздействия является лучевая терапия как само-

Таблица 7.

Пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки IIA и IIB стадии после комбинированного лечения в зависимости от варианта неoadъювантной терапии

Стадия	Общая выживаемость, абс. (%)			Безрецидивная выживаемость, абс. (%)		
	Химиолучевая с цисплатином	Химиолучевая с капецитамином	Лучевая	Химиолучевая с цисплатином	Химиолучевая с капецитамином	Лучевая
IIA	18(68,5)	2(67,9)	26(60,7)	14(53,6)	2(51,9)	21(48,5)
IIB	75(64,7)	5(60,0)	54(56,5)	63(54,0)	5(55,1)	44(46,8)

Таблица 9.

Пятилетняя общая выживаемость больных раком шейки матки IIIB стадии (метастатический вариант) после комбинированного лечения в зависимости от варианта неoadъювантной терапии

Группы неoadъювантной терапии (n)	Показатели выживаемости по стадиям T1b-2bN1 Абс. (%)		
	T1b	T2a	T2b
Химиолучевая с Цисплатином n-95	19/30 (62,1)	15/26 (57,6)	17/39 (45,1)
Лучевая n-66	10/17 (57,7)	11/22 (50,2)	11/27 (40,6)

Таблица 8.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки IIIB стадии (метастатический вариант) после комбинированного лечения в зависимости от варианта неoadъювантной терапии

Группы неoadъювантной терапии (n)	Показатели выживаемости по стадиям T1b-2bN1 абс. (%)		
	T1b	T2a	T2b
Химиолучевая с цисплатином n-95	15/30 (50,0)	12/26 (45,0)	16/39 (41,0)
Лучевая n-66	7/17 (43,4)	9/22 (40,1)	11/27 (39,6)

Таблица 9.

Пятилетняя общая выживаемость больных раком шейки матки IIIB стадии (метастатический вариант) после комбинированного лечения в зависимости от варианта неoadъювантной терапии

Группы неoadъювантной терапии (n)	Показатели выживаемости по стадиям T1b-2bN1 Абс. (%)		
	T1b	T2a	T2b
Химиолучевая с Цисплатином n-95	19/30 (62,1)	15/26 (57,6)	17/39 (45,1)
Лучевая n-66	10/17 (57,7)	11/22 (50,2)	11/27 (40,6)

стоятельный метод, так и как компонент комбинированного лечения.

Проведение неoadъювантной химиолучевой терапии с препаратами платины и производными фторпиримидинового ряда в качестве радиомодифицирующих агентов позволяет значительно улучшить не только непосредственные результаты лечения, но и увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и др. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы // Вопр. онкол. — 1997. -Т. 43. — N1.— С. 39-46.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989. — С. 464.
3. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics // Ca Cancer J. Clin. — 1999. — Vol. 49, No. 1. — P. 33-64.

Поступила в редакцию 22.04.2014 г.

*K.D.Guseinov, S.Ya.Maximov, A.F.Urmancheeva,
S.B.Baranov, I.V.Berlev, N.A.Mikaya*

Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment for stage IB2-III cervical cancer patients

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

There are provided own observations on the use of cisplatin and capecitabine in schemes of combined treatment of patients with cervical cancer. Their efficiency as radiosensitizing agents is showed. There are discussed possible indications for the use of cisplatin and capecitabine in cervical cancer patients with metastatic lymph nodes.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, cisplatin, capecitabine.