

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, С.А. Тюляндин

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН», г. Москва

Проведен клинический анализ результатов эффективности применения химиолучевой (ХЛТ) и сочетанной лучевой терапии (ЛТ) у больных местно-распространенным раком шейки матки. Отмечена тенденция к лучшим показателям общей выживаемости в группе ХЛТ – 3 года живы 78,0 % больных, тогда как в группе ЛТ – 65,2 % ($p>0,05$). Выявлено существенное уменьшение числа отдаленных метастазов среди больных в группе ХЛТ – 11,1 %, против 40,7 % в группе ЛТ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, химиолучевая терапия, лучевая терапия.

CHEMORADIATION THERAPY OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER (PRELIMINARY RESULTS)

O.A. Kravets, L.A. Marina, M.I. Nechushkin, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

The efficacy of chemoradiation therapy (CRT) and radiation therapy (RT) was analyzed for patients with locally advanced cervical cancer. The overall survival rate was tended to be higher for patients treated with CRT than for patients treated with RT. The 3-year survival rate was 78.0% for patients who received CRT and 65.2% for patients treated with RT ($p>0.05$). Distant metastases were detected less frequently in patients with CRT than in patients with RT (11.1% versus 40.7%).

Key words: locally advanced cervical cancer, chemoradiation therapy, radiation therapy.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике рака шейки матки (РШМ), в настоящее время значительное количество женщин обращаются за медицинской помощью уже с распространенной формой заболевания. По данным статистики, среднероссийский показатель запущенности больных раком шейки матки в 2004 г. составил 39,5 %, это почти каждый 2–4-й случай выявления III–IV стадии заболевания. Возраст – один из основных факторов, с которым связано это заболевание. У женщин молодого возраста (15–39 лет) отмечено увеличение частоты выявления различных форм рака шейки матки, которые занимают 1-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости (17,8 %, по данным на 2004 г.), что явилось основной причиной смерти в этой возрастной категории [1].

В плане научного поиска для достижения наилучших результатов лечения местно-распространенного РШМ рассматривается применение химиолучевой терапии. Данный метод лечения имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых

клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительных к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы. Таким образом, совместное применение лучевой и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных раком шейки матки [2].

По данным ежегодного отчета о результатах лечения гинекологического рака, наблюдается тенденция к увеличению использования методов химиолучевой терапии, а в ряде стран она является стандартом лечения местно-распространенных форм рака шейки матки. Отмечается улучшение 5-летней выживаемости больных РШМ III–IV стадий, получивших химиолучевую терапию, по сравнению с результатами лечения при использовании сочетанной лучевой терапии: при IIIb стадии – 52,8 % против 43,7 %, при IVa стадии – 35,5 % против 16,7 % [3–8].

Материал и методы

Клиническую основу работы составили результаты наблюдения за 54 больными раком шейки матки $T_{2b-3b}N_{0-1}M_{0-1}$. Первая группа представлена 27 больными, которым проводился курс химиолучевой терапии (ХЛТ) в период с 2004 по 2006 г. Вторая группа – 27 больных, у которых был радикальный курс сочетанной лучевой терапии (ЛТ) в период 1983–2005 гг. Общие сроки прослеженности составили 33,7 мес. Лечение проводилось в клинике радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Группы были сопоставимы по основным характеристикам опухоли. Однако по степени распространенности процесса и морфологической структуре опухоли больные в группе ХЛТ в прогностическом плане имели более неблагоприятные параметры (табл. 1).

При лечении больных в указанных группах сочетанная лучевая терапия осуществлялась с использованием для внутриволостной лучевой терапии радиоактивных источников ^{60}Co (у 5 больных), ^{137}Cs (у 31) или ^{192}Ir (у 18). Дистанционная фотонная терапия малого таза и зон регионарного метастазирования проводилась статическим или ротационным способом с 2 противлежащих полей на линейном ускорителе 18 МэВ или РОКУС-46 до СОД 30–40 Гр. Следует отметить, что в группе с применением химиолучевой терапии в 80 % применялся расщепленный курс лечения, т.е. 2-й этап лечения подключался через 2–3 нед. Тогда как в группе, где применялась только лучевая терапия, в подавляющем большинстве проводился непрерывный курс.

Таблица 1

Характеристика групп больных

Параметры сравнения	Группа ХЛТ (I группа) n=27	Группа ЛТ (II группа) n=27
Средний возраст, в годах	46,6 (28–61)	51,3 (22–73)
Распределение по стадиям:		
IIb – $T_{2b}N_{0-1}M_{0-1}$	2	2
IIIb – $T_{3b}N_{0-1}M_{0-1}$	10	9
$T_{3b}N_{1-2}M_{0-1}$	5	6
$T_{2b}N_{1-2}M_{0-1}$	3	3
$T_{1b}N_{1-2}M_{0-1}$	1	1
IVb – $T_{3b}N_{1-2}M_{1-2}$	2	3
$T_{2b}N_{1-2}M_{1-2}$	2	2
$T_{1b}N_{1-2}M_{1-2}$	1	1
Ib ст., состояние после нерадикальн. курса ЛТ, рецидив в первичном очаге с метастазами в подвздошные. и парааортальные лимфатические узлы	1	–
Гистологическая структура опухоли:		
плоскоклеточный рак	3	4
плоскокл. ороговевающий рак	7	17
плоскокл. неороговевающий рак	6	3
плоскокл. умереннодифференцированный рак	2	–
плоскокл. низкодифференцированный рак	8	3
аденокарцинома	2	–
Форма роста опухоли:		
эндофитная	16	8
экзофитная	5	3
смешанная	7	16
Вариант распространения опухоли:		
параметральный	4	2
влагалищно-параметральный	17	23
параметрально-маточный	4	–
метастатический	2	2

В основной группе на 2-м этапе осуществлялась внутрисполостная лучевая терапия следующими методиками в зависимости от используемого радиоактивного источника:

^{137}Cs (аппарат Селектрон LDR/MDR) РОД в точке А – 10 Гр, режим облучения 1 раз в нед, 4 фракции, СОД в точке А – 40 Гр;

^{192}Ir (аппарат Микроселектрон HDR) РОД в точке А – 7,5 Гр, режим облучения 1 раз в 5 дней, 4 фракции, СОД в точке А – 30 Гр;

^{60}Co (аппарат АГАТ-В HDR) РОД в точке А – 10 Гр, режим облучения 1 раз в нед, 4 фракции, СОД в точке А – 40 Гр.

Далее продолжали дистанционную лучевую терапию на зоны регионарного метастазирования в дни, свободные от внутрисполостной лучевой терапии, до СОД в точке В 60 Гр (от полного курса лучевой терапии). При поражении парааортальной или шейно-надключичной зоны проводилась соответствующая дистанционная лучевая терапия до СОД 40–50 Гр.

В группе ХЛТ лучевая терапия проводилась с еженедельным введением платидиама в дозе 50 мг/м² в/в капельно с водной нагрузкой, планировалось 6 введений на курс лечения. После окончания химиолучевого лечения через 2 нед после облучения и/или последней дозы платидиама проводилось 2 курса химиотерапии с интервалом 3 нед (от 1-го дня предыдущего курса) комбинацией: платидиам 50 мг/м² в/в капельно, 1-й день и 5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно, 1–5-й дни.

Результаты и обсуждение

Эффективность применения двух вариантов лечения больных местно-распространенным раком шейки матки анализировали с учетом переносимости курса лечения, данных отдаленных результатов лечения, наличия рецидивов и метастазов, сроков их возникновения, количества и характера осложнений.

В группе больных, получавших ХЛТ, в среднем проводилось 4–5 введений платидиама на первом этапе вместо запланированных 6 (по объективным причинам – общего ослабленного состояния, лейкопении, анемии, проявления лучевых реакций). Так, в 80 % случаев лечение сопровождалось анемией в пределах 7,5–9,0 г/дл, у всех больных отмечена лейкопения средней степени, тромбоцитопения – у 6 (22,2 %) больных, у 7 (25,9 %) – повышение уровня креатинина в крови, у 15 (55,5 %) – энтероколиты от умеренных до выраженных, у 4 (14,8 %) – умеренно выраженные циститы. В 3 случаях адъювантные курсы химиотерапии были отменены из-за обострения хронических заболеваний или неявики на лечение. Весь курс химиолучевой терапии по запланированной схеме проведен у 14 (51,8 %) больных. В группе больных, где проводился курс лучевой терапии, отмечено существенно меньшее количество лучевых реакций, гематологические изменения наблюдались у 3 (11,1 %) больных, энтероколиты и ректиты – у 11 (40,7 %), циститы – у 4 (14,8 %).

Известный интерес представлял анализ отдаленных результатов лечения. Статистический

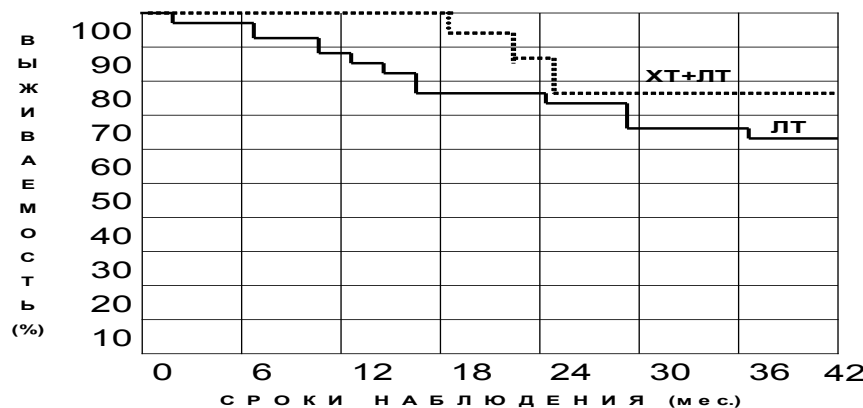


Рис. 1. Результаты общей выживаемости по группам

Таблица 2

Общая выживаемость больных РМШ в стадии по FIGO и метода лечения

Стадия РШМ	Общая выживаемость	Группа ХЛТ (I группа) n=27	Группа ЛТ (II группа) n=27
III ст.	1-летняя	100 %	84,7 ± 8,1 %
	2-летняя	76,2 ± 14,8 %	73,7 ± 10,1 %
	3-летняя	76,2 ± 14,8 %	64,5 ± 10,8 %
IV ст.	1-летняя	100 %	66,7 ± 19,2 %
	2-летняя	50 %	66,7 ± 19,2 %
	3-летняя	—	66,7 ± 19,2 %

анализ проводился методом по Kaplan-Meier. Оказалось, что тенденция к лучшим показателям общей выживаемости больных отмечена в группе, где проводился курс химиолучевой терапии. В течение 1 года живы 100 % и 3 года – 78,0 ± 11,4% больных, тогда как в группе ЛТ – 85,0 ± 6,9 % и 65,2 ± 9,4 % соответственно ($p > 0,05$) (рис. 1).

При оценке выживаемости больных с учетом степени распространенности заболевания также выявлено улучшение этих показателей при III стадии рака шейки матки в группе ХЛТ, а через 1 год после лечения живы 100 %, через 3 года – 76,2 % больных, против 84,7 % и

64,5 % соответственно в группе ЛТ. У тяжелой категории больных IV стадии рака шейки матки в группе ХЛТ односторонняя выживаемость составила 100 %, 2-летняя – 50 % против 66,7 % и 66,7 % соответственно в контрольной группе (табл. 2).

Изучение частоты местно-регионарных рецидивов не выявило существенной разницы, в сравниваемых группах они встречались в 11,1 %, хотя отмечены более поздние сроки их возникновения в группе ЛТ – 23 мес, против 14,7 мес в группе ХЛТ. Обращает на себя внимание факт существенного уменьшения числа отдаленных метастазов среди больных в

Таблица 3

Характеристика прогрессирования опухолевого процесса

Параметры сравнения	Группа ХЛТ (I группа) n=27	Группа ЛТ (II группа) n=27
Продолженный рост в малом тазу, включая регионарные лимфоузлы	3 (11,1 %)	1 (3,7 %)
Рецидивы	3 (11,1 %)	3 (11,1 %)
Средние сроки выявления рецидивов (мес)	14,7	23,02
Локализация рецидивов:		
параметрий	2 (7,4 %)	1 (3,7 %)
шейка матки	1 (3,7 %)	1 (3,7 %)
шейка матки + параметрий	—	1 (3,7 %)
Метастазы	3 (11,1 %)	11 (40,7 %)
Средние сроки выявления метастазов (мес)	8,3 (5,7–12,1)	10,01 (1,17–27,2)
Локализация метастазов:		
парааортальные лимфоузлы	—	3
подвздошные + парааортальные л/узлы	1	1
парааортальные лимфоузлы + легкие	—	2
легкие	—	3
парааортальные лимфоузлы + печень	1	1
кости	—	1
подвздошные лимфоузлы + печень + поджелудочная железа	1	—

группе ХЛТ – 11,1 %, против 40,7 % в группе ЛТ. Средние сроки их развития приблизительно одинаковы – 8,3 и 10,01 мес (табл. 3). Отмечено небольшое увеличение чмсла поздних осложнений в группе ХЛТ, в которой ректиты и циститы образовались у 7 больных (25,9 %), тогда как в группе ЛТ – у 5 пациентов (18,5 %).

Таким образом, применение химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком шейки матки позволило достигнуть некоторого улучшения результатов лечения, несмотря на небольшие группы сравнения и имеющиеся более неблагоприятные прогностические признаки в группе ХЛТ. При этом отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости у больных с III стадией заболевания за счет снижения количества отдаленных метастазов более чем в 3 раза. Данная методика является перспективной, и возможно ее применение у тяжелой категории больных с местно-распространенным РШМ, при удовлетворительной переносимости курса лечения и

умеренно выраженной токсичностью. Исследование будет продолжено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 3. Прил. 1. 132 с.
2. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 111–115.
3. Annual report of the results of treatment of Gynecology Cancer 2003 // Int. J. Gynecol. Obstet. 2003. Vol. 83. Suppl. 1. P. 41–77.
4. Duenas-Gonzalez A., Cetina L., Mariscal I., de la Garza J. Modern management of locally advanced cervical carcinoma // Cancer Treat. Rev. 2003. Vol. 29, № 5. P. 389–399.
5. Duenas-Gonzalez A., Cetina-Peraz L., Onate-Ocana L.E. et al. Multimodal treatment of locally advanced cervical cancer // Arch. Med. Res. 2005. Vol. 36, № 2. P. 129–135.
6. Sood B.M., Gorla G.R., Garg M. et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemoradiotherapy // Cancer. 2003. Vol. 97, № 7. P. 1781–1788.
7. Strauss H.G., Kuhnt T., Laban C. et al. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. Results of a phase-II study // Strahlenther. Onkol. 2002. Bd. 178, № 7. P. 378–385.
8. Vrdoljak E., Hamm W. Current state-of-the-art of concomitant chemoradiation in cervical carcinoma // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003. Vol. 24, № 6. P. 475–479.

Поступила 21.12.07