

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО И ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹Литвинова Т.М., ²Косенко И.А., ²Матылевич О.П., ²Евмененко А.А.

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и
медицинский радиологии им. Н.Н. Александрова»

Минск, Беларусь

doctor.litvinova@gmail.com

Эффективность лечения рака шейки матки IIВ-IVА оценена в 2-х группах пациентов. В 1-й группе использован классический метод химиолучевой терапии, во 2-й – разработанный авторами метод мультимодального лечения, с химиоэмболизацией маточных артерий. Отдаленные результаты лечения во 2-й группе были лучше, чем в 1-й, о чем свидетельствуют показатели 5-летней выживаемости (76,7% против 39,5%).

Ключевые слова: рак; химиотерапия; химиоэмболизация; выживаемость.

COMPARATIVE EVALUATION OF MULTIMODAL AND CHEMORADIATION TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

¹Litvinova T.M., ²Kosenko I.A., ²Matylevich O.P., ²Eymenenko A.A.

¹Belarusian State Medical University,

² N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

Minsk, Belarus

The effectiveness of treatment for cervical cancer IIВ-IVА Sage was evaluated in 2 groups of patients. In the 1st group, the standard method of chemoradiation therapy was used, in the 2nd – the method of multimodal treatment developed by the authors, with chemoembolization of the uterine arteries. Long-term results of treatment in group 2 were better than in group 1, as evidenced by the 5-year survival rate (76.7% versus 39.5%).

Key words: cancer; chemotherapy; chemoembolization; survival.

Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки (МР РШМ), основным представителем которого является карцинома IIВ-IVА стадий, до настоящего времени во всем мире невелика, что подтверждает показатель 5-летней выживаемости, варьирующий от 12% до 67%. Более половины женщин погибает от прогрессирования заболевания в первые 3 года наблюдения. Это подтверждено расчетом и оценкой 5- и 10-летней общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) у 7379 пациентов с МР РШМ, первичная информация о которых взята из базы данных Белорусского канцер-регистра. Установлено, что в Беларуси 5-летняя ОНВ при МР РШМ IIВ стадии составляет 60%, III – 30%, IV – 10%, 10-летняя – 45%, 11% и 2% соответственно и зависит от возраста женщины, стадии и гистотипа опухоли [2]. При этом причиной развития рецидивов после сочетанной химиолучевой терапией (СХЛТ) является неадекватность сеансов брахитерапии, а метастазов

– отсутствие химиотерапии. Доказано, что использование дооперационного сеанса брахитерапии и гистерэктомии III типа с двухсторонней сальпингоофорэктомией позволяет снизить число рецидивов до 4,3%, но при этом процент метастазов равен 26,1% [2]. Нерезектабельный рак шейки матки диагностируется в Беларуси в 34,8% случаев [3]. Наличие у пациенток заболеваний, не позволяющих провести адекватную СХЛТ и низкая эффективность проводимой лучевой терапии в стране подтверждают необходимость создания новых современных методов лечения.

Использование перед СХЛТ, либо перед операцией неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) показало ее перспективность в повышении эффективности специального лечения МР РШМ [4]. Одним из основных преимуществ НАХТ является возможность добиться резектабельности и удаления опухоли после ее проведения.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты мультимодального лечения МР РШМ, включающего неоадьювантную химиотерапию с химиоэмболизацией маточных артерий и сравнить полученные данные с эффективностью стандартной сочетанной химиолучевой терапии.

Материал и методы. В исследование включены 85 пациенток с МР РШМ, которые были разделены на 2 группы. В контрольной группе (43 женщины) лечение проводили по стандартной методике. В исследуемой группе (42 человека) использовали разработанный в РНПЦ ОМР им. Н.н. Александрова мультимодальный метод. Последний состоял из 2-х или 3-х курсов НАХТ (цисплатин и гемцитабин), только один из которых был дополнен химиоэмболизацией маточных артерий (ХЭМА) гемцитабином или доксорубицином, с последующим сеансом брахитерапии в дозе 10 Гр и операцией гистерэктомией III типа с 2-сторонней сальпингоофорэктомией. В 2-х случаях при прорастании опухолью слизистой мочевого пузыря выполнялась передняя экзентерация таза.

Лечение в контрольной группе проводили по национальным стандартам Беларуси 2012 г. [1]. Оно состояло из дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с введением перед 4-мя сеансами ДЛТ цисплатина в дозе 40 мг/м². От ДЛТ подводилась на малый таз доза в 2 этапа: на первом – 30 Гр, а после перерыва – 20 Гр с блоком и одновременным проведением 6 сеансов брахитерапии по 2 фракции в неделю, дозой в т. А – 5 Гр. В случае отсутствия проходимости цервикального канала, что имело место у 25,6% пациенток после 30 Гр от ДЛТ, после перерыва последняя продолжалась до 50-60 Гр. Обе группы пациенток, контрольная и исследуемая, были сопоставимы по стадиям, гистотипу, степени дифференцировки опухоли и сопутствующим заболеваниям. В исследуемой группе у всех женщин были противопоказания к проведению СХЛТ.

Одним из основных показаний к разработке мультимодального метода послужило наличие у пациенток таких заболеваний, как миома и аденомиоз матки, хроническое воспаление придатков, неудаляемая лапароскопическим путем опухоль яичника и спаечная болезнь, которые способны были привести в результате облучения к пельвиоперитониту и даже перитониту.

В исследуемой группе изучали резектабельность опухоли после химиотерапевтических воздействий, интраоперационные и послеоперационные осложнения. В обеих группах оценивали число возникших после лечения метастазов, рецидивов, а также 3- и 5-летнюю общую наблюдаемую выживаемость (ОНВ), выживаемость свободную от рецидивов (ВСР) и метастазов (ВСМ).

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ «*Statistica-8*». Выживаемость определялась по методу *Kaplan-Meier*. При сравнении кривых выживаемости использовался тест *Log Rank*. В качестве критического уровня значимости принималось типовое для медицинских исследований значение $p=0,05$.

Результаты исследования. Вопрос о резектабельности опухоли оценивался с помощью МРТ. Установлено, что после одного курса НАХТ с ХЭМА рак стал резектабельным у одной (2,4%) пациентки, после 2-х – у 29 (69,0%), после 3-х – 12 (28,6%). Для выполнения операции чаще появлялись условия после ХЭМА, выполненной с 2-х сторон (72,4%), чем после окклюзии одной маточной артерии (27,6%). У 40 пациентов была произведена гистерэктомия III типа с двухсторонней сальпингоофорэктомией, у 2-х – передняя экзентерация таза. Длительность хирургического вмешательства в первом случае составила 3ч 45мин, во втором – 6 ч 47мин. Средняя кровопотеря была равна 670 мл. Во время операции обнаружено исчезновение опухолевых инфильтратов в параметральной клетчатке с обеих сторон. Возникшая в этих местах фиброзная ткань затрудняла выделение мочеточников. Интраоперационные осложнения у всех пациентов отсутствовали, а ранних послеоперационных осложнений было всего лишь 5 (11,9%) в виде атонии мочевыводящих путей. В одном случае они сочетались с некроэпителиитом влагалища, в 2-х – лимфатическими кистами.

В течение 5 лет наблюдения отдаленные метастазы были диагностированы у 9 (21,4%) пациентов: в печень, перикард, пупок, по брюшине, в позвоночник, легкие, в забрюшинные лимфатические узлы (у 3-х женщин); рецидивы – у 8 (19,0%): в культе влагалища (6), параметриях (1), малом тазу (1).

Сочетанная химиолучевая терапия в полном объеме была проведена у 32 пациентов, остальным 11 в связи с непроходимостью цервикального канала проведена только ДЛТ с радиосенсибилизацией цисплатиной. После проведенного лечения в течение 5 лет рецидивы возникли у 9 (18,6%) пациентов, а у 20 (46,5%) – метастазы. Показатели выживаемости рассчитывались в целом по группе. Трехлетняя выживаемость составила $41,9\pm 7,5\%$, 5-летняя – $39,5\pm 7,5\%$. Выживаемость свободная от рецидивов на третьем году наблюдения была равна $77,7\pm 6,6\%$, на 5-ом такие же – $77,7\pm 6,6\%$. На третьем и пятом годах наблюдения ВСМ была одинакова и составила в контрольной группе $40,0\pm 7,7\%$.

При сравнении изученных показателей выживаемости 2-х групп пациентов установлена статистически значимая разница на 3-ем и 5-ом годах по ОНВ ($p_{Log Rank}<0,01$) и ВСМ ($p_{Log Rank}<0,01$).

Выводы

- Применение мультимодального лечения местнораспространенного рака шейки матки с НАХТ и ХЭМА позволяет выполнить радикальную операцию и избежать тяжелых послеоперационных осложнений.
- Использование при лечении МР РШМ мультимодального метода приводит к снижению числа метастазов на 25,4% по сравнению с их количеством, возникших после СХЛТ.
- Разработанный метод лечения местнораспространенного рака шейки матки позволяет увеличить по сравнению с СХЛТ 5-летнюю ОНВ на 39,5%, ВСМ – на 47,0%.

Список литературы

1. Косенко И.А., Матылевич О.П. Рак шейки матки (С53). Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Сборник научных статей. – 2012. – С. 266-277.
2. Косенко, И.А. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки / И.А. Косенко, Т.М. Литвинова, О.П. Матылевич // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 44-48.
3. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009-2018 гг. / [А. Е. Океанов и др. ; под ред. О Г. Суконко]. – Минск : Национальная библиотека Беларуси, 2019. – 422 с.
4. Teranae, M. Sirtuin1 expression predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer / M. Teranae, T. Fukuda, T. Wada et al. // Mol. Clin. Oncol. Jan. 2015. Vol. 3, N 1. P. 73-78.