

Ю.О. Вінник,
М.Ю. Неффа,
Г.С. Іслямова

Харківська медична академія
післядипломної освіти,
Харківський обласний
клінічний онкологічний
диспансер

Результати застосування передопераційної хемопроменевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак шийки матки

The results of preoperative chemotherapy
administration in complex treatment for cervical
cancer

Цель работы: Изучение непосредственных и отдаленных результатов применения предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в комплексном лечении больных раком шейки матки (РШМ).

Материалы и методы: Методом временной рандомизации 86 больных РШМ были разделены на 2 группы: 1-ю — 34 пациентки с проведенной предоперационной ХЛТ и 2-ю (контроль) — 52 больные с предоперационной лучевой терапией (ЛТ). В 1-й группе в качестве модификатора ЛТ использована комбинация: карбоплатин курсовой дозой 400 мг/м² в сочетании с гемцитабином курсовой дозой 2000 мг/м²; СОД предоперационной дистанционной гамма-терапии 20 Гр. В контрольной группе модификация ЛТ не проводилась. Через 48 часов после окончания неoadъювантной терапии выполнялась расширенная пангистеректомия по методу Вертгейма. В послеоперационном периоде всем больным проводилась ЛТ, СОД 50 Гр.

Результаты: Применение предоперационной ХЛТ вызывает побочные эффекты минимальной степени токсичности по ВОЗ (0–I ст.), что указывает на ее хорошую переносимость больными. Установлено уменьшение на 5 % количества ранних лучевых повреждений со стороны мочевого пузыря и на 8 % со стороны прямой кишки при проведении неoadъювантной ХЛТ. Использование перед операцией ХЛТ позволило на 14 % снизить количество послеоперационных циститов; повысить эффективность и улучшить результаты лечения за счет увеличения на 21 % числа объективных ответов, на 14 % — показателя 3-летней безрецидивной выживаемости и на 12 % — показателя 3-летней общей выживаемости.

Выводы: Использование предложенной методики неoadъювантной ХЛТ у больных РШМ повышает эффективность комплексного лечения и проводит к улучшению результатов его проведения.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевое лечение, гемцитабин, эффективность лечения, непосредственные и отдаленные результаты.

Objective: To study immediate and long-term results of preoperative chemoradiotherapy (CRT) in complex treatment of cervical cancer.

Material and Methods: Using temporal randomization 86 patients with cervical cancer were divided into 2 groups, group 1 — 34 patients who were administered preoperative CRT and group 2 (controls) — 52 patients who were administered preoperative radiotherapy (RT).

In group 1 carboplatin was used as RT modifier (400 mg/m²) in combination with hemcytablatin (2000 mg/m²); mean focal dose of pre-operative distance gamma-therapy was 20 Gy. The dose was not modified. 48 hours after neoadjuvant therapy extensive panhysterectomy according to Wertheim was performed. After the operation all patients were administered RT, MFD 50 Gy.

Results: The use of pre-operative CRT cause side effects of minimal degree of toxicity (WHO, 0–1) which suggests good tolerance by the patients. It was determined that early radiation lesions of the urinary bladder reduced by 5 % and those of the rectum reduced by 8 % when neoadjuvant CRT was administered. The use of pre-operative CRT allowed to reduce the incidence of post-radiation cystitis by 14 %, to improve the results of treatment due to increase in the number of positive responses by 21 %, to increase 3-year relapse-free survival by 14 % and 3-year total survival by 12 %.

Conclusion: The use of the suggested technique of neoadjuvant CRT in patients with cervical cancer improves the efficacy of complex treatment and its results.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, hemcytabin, treatment efficacy, immediate and long-term results.

Рак шийки матки (РШМ) — одна з найрозповсюджених форм злоякісних новоутворів, що посідає 7-ме місце серед усіх пухлин у жінок і 2-ге — серед онкогінекологічних захворювань. Виживаність хворих на РШМ залежить від стадії хвороби, способів лікування, тривалості періоду, що минув після його закінчення, та інших факторів [1]. За зведеними даними популяційних ракових реєстрів країн Європи, 1-річна виживаність хворих на РШМ у 90-ті роки становила 84, 3-річна — 66, 5-річна — 62 %. Ці дані переконливо до-

водять необхідність ранньої діагностики і своєчасного лікування таких хворих. До того ж, чимало онкологів відзначають на разі суттєве зростання показника занедбаності в структурі захворюваності на цю патологію. Питома вага хворих на РШМ III–IV стадій у 1990 р. становила 34,2, а в 1995 р. — 38,8 % [2].

Неухильне зростання кількості занедбаних хворих на РШМ, а також збільшення кількості пацієнток молодого віку диктують необхідність розробки нових і удосконалення вже існуючих

методів комбінованого й комплексного лікування даної патології [3].

Променева терапія (ПТ) і хірургічні методи лікування місцевопоширених форм РШМ на сьогоднішній день є найбільш ефективними і вважаються стандартними. Використання підвищених доз опромінення під час проведення ПТ призводить до ушкодження тканин і органів малого таза, що, в свою чергу, лімітує подальше збільшення дози променевого лікування. Отже, з початку 70-х років інтенсивно вивчаються можливості впровадження в клінічну практику хемотерапії (ХТ) та її поєднання з ПТ і хірургічним лікуванням [4].

Дані, представлені наприкінці 80-х років кількома дослідними групами з різних країн світу відносно застосування ХТ на фоні проведення передопераційної ПТ у пацієнток з місцевопоширеним РШМ, дозволили зробити висновок про можливий вплив ХТ як на первинну пухлину, так і на лімфогенні метастази [5]. У такий спосіб можна поліпшити безрецидивну виживаність, вилучаючи під час оперативного втручання потенціально резистентні осередки в параметріальній клітковині [6].

Методи медикаментозної терапії та їх поєднання з ПТ у хворих на РШМ, як і раніше, перебувають у фазі клінічного вивчення [7]. На сучасному етапі стандартом для проведення хемопроменевої терапії (ХПТ) залишаються схеми, що включають препарати платини (цисплатин, карбоплатин), найповніше оцінені в дослідженнях Гінекологічної онкологічної групи (GOG), проведених у 80-ті роки. Встановлено, що їх застосування забезпечує приріст 5-річної виживаності хворих на місцевопоширені форми РШМ з 58 до 73 %. Серед нових цитостатиків, з якими все частіше комбінують препарати платини, заслуговують на увагу іринотекан, кселода, таксани, гемцитабін, новельбон. У сучасних публікаціях з'являються дані, що демонструють високу ефективність застосування комбінації платиновмісних препаратів і гемцитабіну в хемопроменевому лікуванні РШМ [8].

Однією з нерозв'язаних проблем залишається вибір оптимального співвідношення ХТ і ПТ. Чимало вітчизняних і зарубіжних авторів пропонують застосовувати ХТ як модифікатор неoad'ювантної ПТ з метою посилення локаль-

ного контролю пухлини, зменшення її об'єму, поліпшення умов для проведення оперативного втручання і зниження ризику інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин [9, 10].

Це дослідження розпочато з метою вивчення безпосередніх і віддалених результатів застосування гемцитабіну в комплексному лікуванні хворих на РШМ.

Методика дослідження

Спостерігали 86 хворих на РШМ, яким проведено комбіноване і комплексне лікування на базі Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру за період 1997–2002 рр.

Для вивчення і порівняльного аналізу безпосередніх та віддалених результатів проведеного лікування методом тимчасової рандомізації всіх пацієнток було розподілено на дві групи. До 1-ї увійшло 34 особи, яким проведена передопераційна ХПТ. Контроль — 2-гу групу склали 52 хворі із проведеною на I етапі комбінованого лікування передопераційною ПТ. Середній вік пацієнток у досліджуваних групах становив: у 1-й — $38,99 \pm 0,87$, у 2-й — $41,21 \pm 0,98$ року ($p > 0,05$).

За стадіями пухлинного процесу хворих розподілили таким чином: T2aN0M0 ст. у 1-й групі встановлена в 22 ($64,70 \pm 0,11$ %) хворих, у 2-й — у 32 ($61,50 \pm 0,12$ %); T2a1M0 ст. — 12 ($35,30 \pm 0,12$ %) та у 20 ($38,50 \pm 0,17$ %) пацієнток відповідно ($p > 0,05$).

Слід зауважити, що при порівняльному аналізі частоти зустрічальності різних гістологічних типів пухлини досліджувані групи хворих вірогідно не відрізнялися. Плоскоклітинний рак у 1-й групі виявлено в 20 ($58,81 \pm 1,09$ %) хворих, у контрольній — у 32 ($59,25 \pm 1,01$ %), аденокарциному — в 10 ($29,41 \pm 1,91$ %) та у 16 ($30,76 \pm 1,35$ %) хворих відповідно. Низькодиференційований рак діагностовано в 4 ($11,78 \pm 1,02$ %) пацієнток 1-ї групи і в 4 ($9,99 \pm 1,01$ %) 2-ї.

Екзофітну форму росту пухлини в 1-й групі встановлено в 20 ($58,82 \pm 0,04$ %), у 2-й — у 29 ($55,76 \pm 0,01$ %) пацієнток, ендофітну та змішану форми — в 14 ($41,18 \pm 0,14$ %) та 23 ($44,24 \pm 0,25$ %) пацієнток відповідно ($p > 0,05$).

Усім хворим, що увійшли в дослідження, на I етапі лікування проведена дистанційна гамма-терапія з 2 протилежних фігурних полів, РОД 2 Гр, СОД 20 Гр.

У пацієнток 1-ї групи як радіомодифікатор використовували комбінацію карбоплатин/гемцитабін. Інфузію останнього проводили протягом 30 хв у 1-й і 8-й дні проведення ПТ разовою дозою 1000 мг/м² (курсдова доза становила 2000 мг/м²). Карбоплатин вводили на фоні ПТ в 1-й та 8-й дні в разовій дозі 200 мг/м² (курсдова доза 400 мг/м², АУС 5).

Модифікацію передопераційної ПТ у хворих контрольної групи не проводили.

На II етапі лікування всім досліджуваним хворим на РШМ виконано розширену пангістеректомію методом Вертгейма. Інтервал між неoad'ювантною терапією та оперативним втручанням — 48 годин.

У післяопераційному періоді всім пацієнткам проведено дистанційну гамма-терапію статичним методом (РОД 2 Гр). При цьому сумарні дози опромінення в пацієнток, в яких у лімфатичних вузлах метастази пухлини не виявлено, становили 40 Гр, а за наявності лімфогенних метастазів у підключових і/або замикальних лімфатичних вузлах — 50 Гр.

Ефективність лікування оцінювали згідно з відповідними критеріями ВООЗ. Характер і ступінь вираженості променевих ушкоджень оцінювали за шестибаль-

ною шкалою для оцінки таких ушкоджень (RTOG/EORTC). Частоту, характер і ступінь вираженості побічних ефектів уведення хемотерапевтичних препаратів оцінювали за п'ятибальною шкалою, представленою в рекомендаціях ВООЗ і міжнародної протиракової спілки для обліку токсичності. Віддалені результати представлені показниками 3-річної та прогнозованої 5-річної виживаності хворих на РШМ, які розраховували інтервальним методом за допомогою побудови таблиць доживання.

Результати та їх обговорення

Ускладнення, що розвинулися з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, при застосуванні передопераційної ХПТ відзначалися передусім при 0–II стадіях токсичності. Встановлено, що в 9 (26,23 ± 3,71 %) пацієнток проведення ХПТ не обтяжувалося нудотою (0 ст. токсичності), в 5 (14,32 ± 2,45 %) — блюванням і в 32 (95,27 ± 9,31 %) — діареєю. У більшості хворих на РШМ ці побічні ефекти виявлено при I ст. токсичності відповідно до класифікації ВООЗ: нудоту і блювання — в 22 (64,33 ± 8,12 %) пацієнток, діарею — в 2 (4,73 ± 0,98 %).

У ході дослідження не виявлено вираженого впливу проведеної передопераційної ХПТ на гемопоез. У більшості хворих під дією лікування не сталося зниження кількісних значень показників гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів (0 ст. токсичності). Лейкопенія і тромбоцитопенія I ст. встановлена в 2 (4,73 ± 0,99 %) і в 12 (35,29 ± 1,37 %) пацієнток відповідно. В 4 (11,77 ± 1,20 %) хворих на РШМ I-ї групи зафіксовано тромбоцитопенію II ст. токсичності за ВООЗ. Лейкопенія і анемія, що відповідали б II ст. токсичності, у цьому дослідженні були відсутні.

У процесі вивчення й аналізу порушень з боку функції нирок гематурії не виявлено в жодної з 34 досліджуваних хворих на РШМ; підвищення рівня креатиніну і протеїнурія, що відповідали I ст. токсичності за ВООЗ, мали місце в 8 (20,59 ± 7,99 %) та 6 (17,65 ± 3,12 %) пацієнток відповідно.

Ускладнення, що розвинулися під час проведення ХТ, були прогнозованими, тому їх успішно купірували загальноприйнятими засобами медикаментозної терапії.

Променеві ушкодження прямої кишки і сечового міхура у хворих на РШМ складають основу як ранньої, так і пізньої променевої па-

тологій. Протягом дослідження ми провели вивчення і порівняльний аналіз таких ушкоджень, що розвинулися в процесі передопераційної ПТ і ХПТ. З'ясовано, що в 37 (43,02 ± 2,55 %) пацієнток досліджуваних груп проявилися ранні променеві реакції з боку сечового міхура та в 9 (10,47 ± 1,16 %) — з боку прямої кишки. Здебільшого у хворих на РШМ проведення як ПТ, так і ХПТ не супроводжувалося виникненням ранніх променевих циститів (0 ст.): 1-ша група — 20 (58,82 ± 1,29 %) хворих, контрольна група — 29 (55,77 ± 1,23 %) пацієнток. Слід зазначити, що при проведенні передопераційної ХПТ II ст. за шкалою RTOG/EORTC ранніх променевих циститів не встановлено, тоді як проведена в передопераційному періоді ПТ призвела до виникнення цього ускладнення II ст. вираженості в 6 (11,54 ± 1,61 %) пацієнток. Кількість хворих на РШМ, у яких при застосуванні передопераційної ХПТ розвинулися ранні променеві ректити I ст., була меншою, ніж при проведенні ПТ: у 1-й групі — 2 (5,88 ± 0,29 %), контрольній — 7 (13,47 ± 0,38 %) пацієнток. Променеві ускладнення, що виникли при застосуванні різних варіантів неoad'ювантної терапії, не вимагали проведення будь-яких додаткових лікувальних заходів і купірувалися загальноприйнятими методами.

Після проведення передопераційної ПТ і ХПТ не відзначено додаткових технічних особливостей при виконанні оперативних втручань, як не було й інтраопераційних ускладнень у досліджуваних групах хворих. Післяопераційна летальність становила 0 %.

Установлено, що найчастішим післяопераційним ускладненням у досліджуваних групах хворих були цистити — 63 (73,26 ± 0,13 %) випадки та заочеревинні лімфатичні кісти — 11 (12,79 ± 0,97 %). При проведенні передопераційної ХПТ відзначено зменшення кількості післяопераційних циститів: у 1-й групі — 22 (64,71 ± 0,82 %), у контрольній — 41 (78,85 ± 0,53 %) випадок. Кількість виявлених післяопераційних заочеревинних лімфатичних кіст порівнянн в групах хворих на РШМ: у 1-й — 4 (11,76 ± 0,88 %), 2-й — 7 (13,46 ± 1,53 %) пацієнток. Зазначене післяопераційне ускладнення є специфічним для розширеної екстир-

пації матки з придатками і пов'язане з наслідком радикального видалення тазової клітковини, на частоту виникнення якого більшою мірою впливає проведення післяопераційної ПТ. Отримані в ході дослідження дані вказують на те, що використання передопераційної ХПТ зупиняє збільшення частоти виникнення післяопераційних лімфокіст.

Виявлено, що застосування передопераційної ХПТ підвищує ефективність лікування хворих на РШМ. Об'єктивні відповіді в 1-й групі становили 100 % ($29,41 \pm 1,64$ % — повна регресія, $70,59 \pm 0,35$ % — часткова), у 2-й групі — $78,85 \pm 1,83$ % ($19,23 \pm 1,23$ % — повна, $59,62 \pm 0,84$ % — часткова). При цьому використання введення на фоні ПТ комбінації карбоплатин/гемцитабін вірогідно збільшило кількість повних регресій пухлини порівняно з аналогічним показником контрольної групи: $29,41 \pm 1,64$ % та $19,23 \pm 1,23$ % відповідно.

Проведення неоад'ювантної ХПТ дозволяє на 14 % збільшити 3-річну безрецидивну і на 12 % загальну 3-річну виживаність хворих на РШМ, що підкреслює безсумнівну перспективність пропонованого методу комплексного лікування цієї категорії пацієнток.

Порівняльний аналіз показників прогнозованої 5-річної виживаності виявив тенденцію її збільшення при проведенні передопераційної ХПТ: у 1-й групі — $76,47 \pm 5,87$ %, у контрольній групі — $68,30 \pm 5,11$ %.

Таким чином, використання гемцитабіну в комбінації з карбоплатином на фоні передопераційної ПТ дозволяє підвищити ефективність комплексного лікування за рахунок збільшення кількості об'єктивних відповідей і 3-річної безрецидивної виживаності та поліпшити як безпосередні, так і віддалені результати його застосування шляхом вірогідного підвищення 3-річної виживаності в хворих на РШМ.

ВИСНОВКИ

1. Застосування передопераційної ХПТ з використанням уведення гемцитабіну курсовою дозою 2000 мг/м² у поєднанні з карбоплатином курсовою дозою 400 мг/м² спричиняє побічні ефекти мінімального ступеня токсичності за ВООЗ (0–I ст.), що вказує на

добру переносність хворими цієї комбінації препаратів у запропонованому режимі введення. Встановлено зменшення на 5 % кількості ранніх променевиких ушкоджень з боку сечового міхура і на 8 % з боку прямої кишки при проведенні неоад'ювантної ХПТ порівняно з неоад'ювантною ПТ у хворих на РШМ.

2. Проведення передопераційної ХПТ не призвело до погіршення умов виконання оперативних втручань і не позначилося на збільшенні кількості й розширенні спектра післяопераційних ускладнень, а також дало можливість на 14 % знизити кількість випадків ускладнення, що зустрічається найчастіше — післяопераційного циститу.

3. Запропонований метод неоад'ювантної терапії підвищує ефективність проведення комплексного лікування хворих на РШМ за рахунок збільшення на 21 % кількості об'єктивних відповідей і на 14 % 3-річної безрецидивної виживаності, а також поліпшує результати лікування, що проводиться, шляхом збільшення на 12 % показника 3-річної виживаності. В процесі роботи також встановлена тенденція збільшення прогнозованої 5-річної виживаності хворих на РШМ з $68,30 \pm 5,11$ % при проведенні передопераційної ПТ до $76,47 \pm 5,87$ % при використанні в передопераційному періоді ХПТ ($p > 0,05$).

Література

1. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist // International conference. Hormonal carcinogenesis. — SPB. — 2000. — P. 22–23.
2. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. // CA Cancer J. Clin. — 2001. — Vol. 36. — P. 5115.
3. Ременьник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 6. — С. 4–8.
4. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, № 4. — С. 420–423.
5. Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И. Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // Матер. I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996. — Т. 2. — С. 456.
6. Бохман А.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 39–46.
7. Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 535–540.
8. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
9. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. // Ibid. — P. 1154–1161.
10. Morris M., Eifel P., Lu J. et al. // Ibid. — P. 1137–1143.

Дата надходження: 11.05.2003.

Адреса для листування:
Вінник Юрій Олексійович,
вул. Культури, 11, кв. 83, Харків, 61022, Україна