



Влияние адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки

М.П. Смирнова¹, А.С. Хаджимба^{1, 2}, С.Я. Максимов^{1, 2}, А.А. Ильин¹, А.В. Плетнева¹

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Марта Павловна Смирнова smirnova.mrp@gmail.com

Введение. В рекомендациях, вышедших в 2020 г., проведение комбинированного лечения и адъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки (РШМ) III стадии признано нецелесообразным. При этом отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным РШМ нельзя признать удовлетворительными. Стремление изменить сложившуюся ситуацию привело к исследованию эффективности адъювантной химиотерапии у больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Цель исследования – оценка результатов комбинированного лечения, дополненного назначением адъювантной химиотерапии, у больных РШМ III стадии (T1–2N1M0).

Материалы и методы. В основную группу исследования включены 119 больных РШМ III стадии, которым в период с 2015 по 2018 г. было проведено комбинированное лечение в сочетании с проведением адъювантного химиотерапевтического лечения препаратом цисплатин. В группу сравнения вошли 66 пациенток, которые в период с 2018 по 2019 г. получили то же комбинированное лечение, но без добавления адъювантной химиотерапии. Проведение адъювантного химиотерапевтического лечения не оказало существенного влияния на качество жизни пациенток, также не выявлено выраженной токсичности препарата.

Результаты. Срок наблюдения за больными, вошедшими в наше исследование, составил 2 года и более. За исследуемый период наблюдения рецидив заболевания возник у 32 (27 %) больных основной группы и у 31 (47 %) пациентки группы сравнения. В течение 1-го года наблюдения рецидив развился у 18 и 43 % пациенток соответственно. Преимущественная локализация возникших рецидивов в обеих группах также оказалась различной. Важно отметить, что в исследовании не отмечено ни одного случая местного рецидива.

Выводы. Рецидивы заболевания чаще развивались у пациенток репродуктивного возраста и при плоскоклеточном гистологическом типе опухоли со сниженной дифференцировкой. Чаще всего прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. В группе сравнения почти половина (48 %) всех случаев прогрессирования проявились гематогенным метастазированием. Чаще всего выявлялось поражение легких и костей скелета.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, адъювантная химиотерапия, комбинированное лечение, выживаемость

Для цитирования: Смирнова М.П., Хаджимба А.С., Максимов С.Я. и др. Влияние адъювантной химиотерапии на безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):74–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-74-79.

Impact of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival of patients with locally advanced cervical cancer

M.P. Smirnova¹, A.S. Khadzhimba^{1, 2}, S. Ya. Maksimov^{1, 2}, A.A. Ilyin¹, A.V. Pletneva¹

¹Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Marta Pavlovna Smirnova smirnova.mrp@gmail.com

Background. In the NCCN guidelines published in 2020, chemoradiation treatment with adjuvant chemotherapy for patients with stage FIGO III cervical cancer was considered counter-productive. Long-term outcomes of treatment for patients with locally advanced disease (IIIC) are still not satisfactory. The desire to change the current situation resulted in the studying of the effectiveness of adjuvant chemotherapy in cervical cancer patients with regional lymph nodes metastases.

Objective: to evaluate the effectiveness of the combination of neoadjuvant chemoradiation plus adjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage III cervical cancer (T1–2N1M0).

Materials and methods. The main group included 119 patients who received chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy with cisplatin from 2015 to 2018. The comparison group included 66 patients who received the same combination treatment between 2015 and 2018, however, without adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy did not result in a quality of life reduction. Also, acceptable toxicity was achieved.

Results. The follow-up period for patients included in our research was 3 years or more. Recurrences occurred in 32 (27 %) patients in the main group and 31 (47 %) patients in the comparison group. During the first year of follow-up, recurrences occurred in 8 % in the main group and 43 % in a comparison group of patients respectively. There was a difference in the localization of recurrent events. Importantly, no cases of local recurrences were detected.

Conclusion. Disease recurrences more often developed in patients of reproductive age and squamous histological type of tumor. Mostly, the progression of the disease was manifested by metastases in the paraaortic lymph nodes. Almost half of all progression cases (48 %) in the comparison group appeared to be hematogenic metastasis. Most often the lungs and bones damage was detected.

Key words: locally advanced cervical cancer, adjuvant chemotherapy, chemoradiation, survival

For citation: Smirnova M.P., Khadzhimba A.S., Maksimov S.Ya. et al. Impact of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival of patients with locally advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-74-79.

Введение

Несмотря на одобренные Всемирной организацией здравоохранения еще в 1950-х годах программы скрининга, разработанные и все шире применяемые вакцины от вируса папилломы человека, показатели заболеваемости и запущенности рака шейки матки (РШМ) остаются достаточно высокими [1]. Как следствие, клиницистам все чаще приходится сталкиваться с лечением больных с местно-распространенным опухолевым процессом. В ряде крупных рандомизированных исследований продемонстрировано преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением платиносодержащих препаратов при местно-распространенном РШМ. В результате в современных клинических рекомендациях ХЛТ признана методом выбора в лечении данного заболевания [2–4]. В то же время важно отметить, что неэффективность данной схемы отмечается в 30–40 % случаев [5]. Многие авторы указывают на достаточно высокую, достигающую 20 %, частоту как местных, так и отдаленных рецидивов после проведения ХЛТ [6]. Данное обстоятельство диктует необходимость пересмотра существующих подходов к лечению этой категории пациенток.

Основной целью проведения консолидирующей адъювантной химиотерапии (АХТ) после комбинированной ХЛТ является уничтожение опухолевых клеток вне зоны первичной опухоли [7]. К настоящему времени проведено несколько крупных исследований, посвященных изучению эффективности АХТ при местно-распространенном РШМ [8–10].

В большинстве случаев проводилась АХТ на основе цисплатина.

В ряде позже проведенных исследований уточнялась эффективность различных схем химиотерапии при местно-распространенном РШМ. В частности, в исследовании [11] сравнивалась эффективность и безопасность 2 режимов введения цисплатина: 20 мг/м² в день в 1-й и 5-й дни каждые 21 день и 40 мг/м² еженедельно. Было показано, что 1-й режим введения обладает определенными преимуществами, обеспечивая статистически значимо более высокие показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [12]. В то же время ряд других авторов не обнаружили достоверного влияния АХТ на прогноз заболевания, отмечая при этом достаточно высокую частоту нежелательных побочных явлений.

В целом необходимо отметить, что до настоящего времени эффективность и безопасность АХТ при местно-распространенном РШМ изучена недостаточно.

Целью нашего исследования явилось сравнение показателей безрецидивной выживаемости больных РШМ (T1–2N1M0), получивших комбинированное лечение, дополненное АХТ цисплатином, и пациенток, получивших аналогичное комбинированное лечение без проведения консолидирующей АХТ.

Материалы и методы

В основную группу были включены 119 больных РШМ III стадии (вариант с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов), которым

в период 2014 по 2018 г. было проведено комбинированное лечение в сочетании с АХТ. После завершения комбинированного лечения в исследуемой группе больных назначались 3 курса АХТ цисплатином в монорежиме. В группу сравнения вошли 66 пациенток с РШМ с аналогичной степенью распространения опухолевого процесса, которые в период с 2018 по 2019 г. получили то же комбинированное лечение, но без добавления АХТ.

В обеих группах было проведено стандартное комбинированное лечение: курс неoadъювантной ХЛТ (лучевая терапия + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении лучевой терапии), после оценки эффекта проводилось хирургическое лечение (модифицированная расширенная экстирпация матки типа С1) с последующим завершением курса лучевой терапии. В обеих группах оценивались такие показатели, как общая и безрецидивная выживаемость, частота осложнений проведенного лечения. Период наблюдения составил более 3 лет.

Основная группа и группа сравнения по возрасту вошедших в них больных оказались сопоставимы. В обеих группах преобладали пациентки 50–59 лет. При гистологическом исследовании у большинства больных как в основной, так и в группе сравнения верифицированы плоскоклеточный неороговевающий рак (основная группа – 84 %, группа сравнения – 77 %) и умеренная степень дифференцировки (основная группа – 74 %, группа сравнения – 71 %). Другие морфологические формы встречались значительно реже. Низкодифференцированный РШМ встретился примерно в 20 % случаев (табл. 1).

Проведение химиотерапии сопровождалось стандартной премедикацией и введением антиэметогенных препаратов. Во всех исследованных группах пациенток отмечена удовлетворительная переносимость лекарственной терапии, общее состояние пациенток по шкале ECOG на фоне лечения не снижалось более чем на 1 балл, проявление побочных явлений цитостатиков по шкале токсичности СТСАЕ не превышало II степени. Количество циклов обусловлено минимальной токсичностью препарата цисплатин.

Гематологическая токсичность при проведении адъювантного лечения наблюдалась у 34 % больных, получивших химиотерапевтическое лечение препаратом цисплатин. Гастроинтестинальная токсичность отмечалась у 108 (91 %) пациенток. Из них тошнота I степени по шкале токсичности СТСАЕ v. 5.0 отмечена у 88 (74,0 %), II степени – у 18 (15,0 %) пациенток. Рвота I степени отмечена у 11 (9,8 %) пациенток, II степени – в 1 (0,8 %) случае.

У 73 пациенток, получивших лечение цисплатином, не было отмечено значимого повышения уровня креатинина. У 1 (0,8 %) пациентки было выявлено повышение уровня креатинина в 1,5 раза выше грани-

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Description of patients enrolled in the study

Параметр Parameter	Основная группа (n = 119) Main group (n = 119)	Группа сравнения (n = 66) Comparison group (n = 66)
Средний возраст, лет Average age, years old	46,0 ± 3,4	48 ± 2,9
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type, n (%):		
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	6 (5,0)	6 (9,0)
светлоклеточная аденокарцинома clear cell adenocarcinoma	3 (2,5)	2 (3,5)
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	100 (84,0)	51 (77,0)
муцинозная аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	6 (5,0)	4 (6,0)
аденосквамозная аденокарцинома adenosquamous adenocarcinoma	4 (3,5)	3 (4,5)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Grade of tumor differentiation, n (%):		
G ₁	17 (15,0)	10 (15,0)
G ₂	74 (62,0)	40 (60,0)
G ₃	28 (23,0)	16 (25,0)

цы нормы, снижение скорости клубочковой фильтрации, что потребовало отмены проведения 3-го курса монохимиотерапии (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика осложнений адъювантной химиотерапии в основной группе, n (%)

Table 2. Description of complications of adjuvant chemotherapy in the main group, n (%)

Осложнение Complication	Степень токсичности Toxicity level			
	I	II	III	IV
Лейкопения Leukopenia	24 (20,0)	1 (0,8)	0	0
Нейтропения Neutropenia	29 (24,0)	1 (0,8)	0	0
Анемия Anemia	38 (32,0)	2 (1,6)	0	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (1,6)	0	0	0
Тошнота Vomiting sickness	88 (74,0)	18 (15,0)	0	0
Рвота Vomiting	11 (9,0)	1 (0,8)	0	0

За исследуемый период наблюдения (3 года) рецидив заболевания возник у 32 (27 %) больных основной группы и у 31 (47 %) пациентки группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3. Сроки выявления рецидивов рака шейки матки после проведенного лечения, n (%)

Table 3. Period of cervical cancer recurrence after treatment, n (%)

Временной интервал, лет Time range, years	Число рецидивов рака шейки матки Recurrence number of cervical cancers	
	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
<1	6 (18,0)	13 (43,0)
1–2	16 (50,0)	10 (32,0)
2–3	6 (19,0)	5 (16,0)
>3	4 (14,0)	3 (9,0)

Можно говорить о том, что прогрессирование РШМ после проведенного радикального лечения чаще всего наблюдается в течение первых 2 лет наблюдения. Назначение АХТ, по нашим данным, позволяет почти в 2 раза повысить безрецидивную выживаемость больных местно-распространенным РШМ. Выживаемость пациенток представлена на рис. 1–3.

Обсуждение

Локализация рецидивов приведена в табл. 4. Важно отметить, что в нашем исследовании не отмечено ни одного случая местного рецидива.

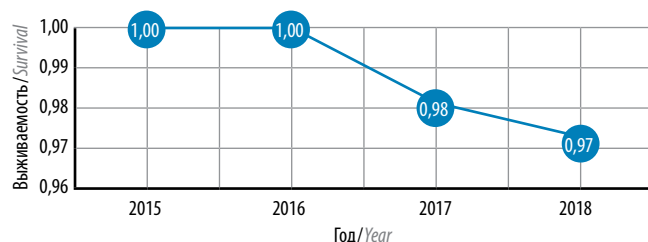


Рис. 1. Выживаемость пациенток основной группы (n = 119)

Fig. 1. Survival of patients in the experimental group (n = 119)

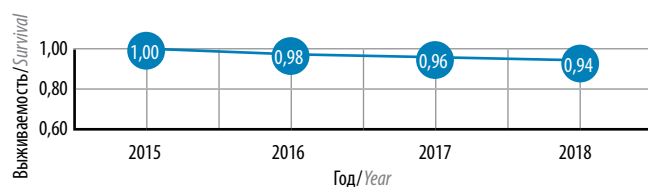


Рис. 2. Выживаемость пациенток группы сравнения (n = 66)

Fig. 2. Survival of patients in the control group (n = 66)

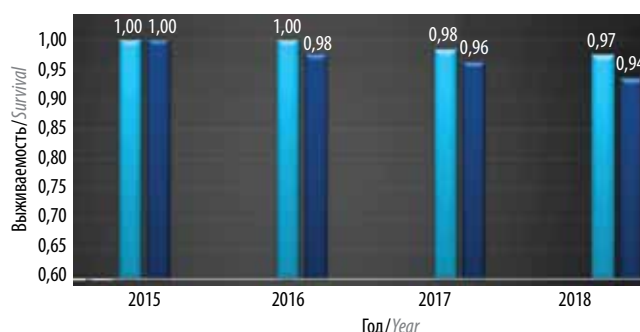


Рис. 3. Сравнение выживаемости пациенток исследуемых групп

Fig. 3. Comparison of patients' survival between the groups

Таблица 4. Локализация рецидивов рака шейки матки после проведенного лечения, n (%)

Table 4. Localization of cervical cancer recurrences after treatment, n (%)

Локализация Localization	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	p
Легкие Lungs	3 (9,0)	15 (48,0)	<0,05
Печень Liver	1 (4,0)	2 (5,0)	<0,05
Кости Bones	3 (9,0)	4 (14,0)	<0,05
Парааортальные лимфатические узлы Paraaortic lymph nodes	25 (78,0)	10 (33,0)	<0,05
Местный рецидив Local recurrence	0	0	<0,05

Возраст больных РШМ с рецидивами в основной группе варьировал от 37 до 64 лет и в среднем составил $49,3 \pm 1,5$ года, а в группе сравнения – $41,1 \pm 1,8$ года (от 27 до 74 лет), что статистически значимо не отличалось от данного показателя основной группы ($p = 0,05$).

Семьдесят два процента пациенток обеих групп были с избыточной массой тела, ожирением I–II степени. Большая часть пациенток с рецидивами РШМ имели целый ряд сопутствующих заболеваний различной степени выраженности.

Чаще всего прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. Данный факт еще раз подтверждает необходимость выполнения поясничной лимфодиссекции при выявлении метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. В тех случаях, когда метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов подтверждалось в ходе хирургического вмешательства, операция дополнялась парааортальной

лимфодиссекцией. В наших наблюдениях чаще всего клиническое поражение регионарных узлов не определялось, а случаи метастазов в лимфатических узлах были выявлены при гистологическом исследовании. Этот факт заставляет еще раз задуматься о целесообразности срочного гистологического исследования сигнальных лимфатических узлов и, в зависимости от его результатов, принятии решения о расширении объема вмешательства до поясничной лимфодиссекции.

В группе сравнения почти половина (48 %) всех случаев прогрессирования проявились гематогенным метастазированием. Чаще всего выявлялось поражение легких и костей скелета.

Выводы

Рецидивы заболевания чаще развивались у пациенток репродуктивного возраста и при плоскоклеточном гистологическом типе опухоли со сниженной дифференцировкой. Иными словами, подтвердилась роль хорошо известных прогностических факторов у больных РШМ. В большинстве наблюдений прогрессирование заболевания проявлялось манифестацией метастазов в парааортальных лимфатических узлах. В то же время отмеченное почти в каждом 2-м наблюдении метастатическое поражение легких и костей скелета диктует необходимость назначения АХТ больным местно-распространенным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eifel P.J., Winter K., Morris M. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872–80. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.197.
2. Gaffney D.K., Hashibe M., Kepka D. et al. Too many women are dying from cervix cancer: problems and solutions. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):547–54. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.004.
3. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. [Cervical cancer. Clinical guideline. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 236 p. (In Russ.)].
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
6. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802–12. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368.
7. Tsang R.Y., Al-Fayea T., Au H.J. Cisplatin overdose: toxicities and management. *Drug Saf* 2009;32(12):1109–22. DOI: 10.2165/11316640-000000000-00000.
8. Zhu J., Zhang Z., Bian D. et al. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore) 2020;99(1):e18663. DOI: 10.1097/MD.00000000000018663.
9. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339–48. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
10. Nagy V.M., Ordeanu C., Coza O. et al. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(9):1538–44. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318270590a.
11. Sheth S., Mukherjee D., Rybak L.P., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Front Cell Neurosci* 2017;11:338. DOI: 10.3389/fncel.2017.00338.
12. Tangjitgamol S., Katanyoo K., Laopaiboon M. et al. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(12):CD010401. DOI: 10.1002/14651858.CD010401.pub2.

Вклад авторов

С.Я. Максимов: разработка дизайна исследования;
М.П. Смирнова, А.С. Хаджимба: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.П. Смирнова, А.А. Ильин: написание текста рукописи;
А.В. Плетнева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.Ya. Maksimov: developing the study design;
M.P. Smirnova, A.S. Khadzhimba: performing data collection and analysis;
M.P. Smirnova, A.A. Ilyin: writing the article;
A.V. Pletneva: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Смирнова / M.P. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0001-7387-7573>

А.С. Хаджимба / A.S. Khadzhimba: <https://orcid.org/0000-0002-8247-0238>

С.Я. Максимов / S.Ya. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0003-3746-0855>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-8309-8570>

А.В. Плетнева / A.V. Pletneva: <https://orcid.org/0000-0001-5621-7549>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study.