

## Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий

Д.К. Рейес Сантьяго, А.С. Хаджимба, И.В. Соболев, А.А. Ильин, С.Я. Максимов

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Дианна Каролина Рейес Сантьяго diannareyes@yandex.ru

**Цель исследования** – анализ результатов лечения больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 278 больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий. В 1-ю группу вошли 165 пациенток, получивших комбинированное лечение – химиолучевую терапию в сочетании с хирургическим вмешательством в объеме радикальной гистерэктомии. Во 2-й группе больным проведена стандартная сочетанная лучевая терапия.

**Результаты.** В группе больных, подвергшихся комбинированным методам лечения, отмечено достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

**Выводы.** Анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных раком шейки матки IIA–IIIB стадий, и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, комбинированное лечение

**Для цитирования:** Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):50–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55

### Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer

D.K. Reyes Santiago, A.S. Khadzhimba, I.V. Sobolev, A.A. Ilyin, S.Ya. Maksimov

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

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

**Objective:** to analyze treatment outcomes in patients with stage IIA–IIIB cervical cancer.

**Materials and methods.** The study included 278 women with stage IIA–IIIB cervical cancer. Study participants were divided into 2 groups. Group 1 comprised 165 patients who received chemoradiotherapy + surgery (radical hysterectomy). Patients in group 2 received standard radiotherapy.

**Results.** Patients receiving combination therapy demonstrated better overall and relapse-free survival compared to those receiving standard treatment.

**Conclusion.** Both publications of other authors and our own results suggest high efficacy and safety of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer, chemoradiotherapy, combination therapy

**For citation:** Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Sobolev I.V. et al. Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer. Opuhkholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):50–5.

#### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется порядка 530 тыс. новых случаев заболевания раком шейки матки (РШМ) и около 270 тыс. пациенток умирают от этого заболевания [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2016 г. опухоли

женских половых органов составили 18,1 % (А.Д. Каприн, 2018). В среднем около 44 тыс. женщин в России ежегодно умирают от рака репродуктивных органов [2, 3].

Распространенность РМШ в России в 2017 г. составила 122,3 случая на 100 тыс. населения [4], а заболеваемость – 15,76 случая на 100 тыс. женщин против 12,48 в 2007 г. [5]. В 2017 г. зарегистрировано

17 587 впервые заболевших РШМ, при этом погибло более 6480 пациенток (А.Д. Каприн, 2018). Средний возраст заболевших в 2017 г. составил 52,1 года, что на 5 мес меньше аналогичного показателя в 2007 г.

Несмотря на доступность обследования и широкое внедрение современных методов диагностики, облегчающих постановку диагноза, в последнее время РШМ не сдает лидирующих позиций среди самых распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин во всем мире. В России начальный РШМ выявляют у 15,8 % первичных больных, запущенный РШМ III–IV стадий – в 39,5 % наблюдений.

В соответствии с рекомендацией ESMO стандартом лечения РШМ стадий IIB – IVA по FIGO является химиолучевая терапия. Этот метод превосходит лучевую терапию в отношении локального контроля, частоты метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости. Применение химиолучевого лечения улучшает 5-летнюю выживаемость на 6 % (с 60 до 66 %).

В России около 20 % больных РШМ получают только хирургическую терапию, 50 % – только лучевую, и всего лишь 32 % больных подвергаются комбинированным методам лечения.

Несмотря на существующий стандарт химиолучевого лечения местно-распространенного РШМ, в литературе встречается достаточно большое число публикаций, посвященных вопросам комбинированного лечения данной патологии.

В исследовании китайских авторов 800 пациенток были распределены на 2 группы: пациентки, получившие неoadъювантную химиотерапию с последующим хирургическим лечением, и получившие только хирургическое лечение. Безрецидивная и общая выживаемость за 5 лет составили 80,30 и 81,00 % против 81,10 и 78,50 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что в группе неoadъювантной химиотерапии количество послеоперационных осложнений было в 2 раза меньше (7,30 % против 13,62 %,  $p = 0,002$ ), снижались интраоперационная кровопотеря и длительность операции [6].

Преимущества неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением по сравнению с только хирургическим лечением были продемонстрированы и в метаанализе 6 исследований III фазы (FIGO stage of the subjects: Sardi's trial (J.E. Sardi и соавт., 1997), РШМ IB1 и IB2 стадий; Napolitano's trial (U. Napolitano и соавт., 2003), РШМ IB–IIB стадий; Cai's trial (H.V. Cai и соавт., 2006), РШМ IB1 и IB2 стадий; Katsumata's trial (N. Katsumata и соавт., 2006), РШМ IB2, IIA2, IIB стадий; Eddy's trial (G.L. Eddy и соавт., 2007), РШМ IB2; Chen's trial (H. Chen и соавт., 2008), РШМ IB2–IIB стадий), в которые вошли 1036 пациенток (L. Rydzewska и соавт.,

2010). Анализ показал, что безрецидивная выживаемость улучшалась при проведении неoadъювантного лечения (отношение рисков 1/40,76; 95 % доверительный интервал 0,62–0,94;  $p = 0,01$ ), а различия в общей выживаемости оказались несущественны (отношение рисков 1/40,85; 95 % доверительный интервал 0,67–1,07;  $p = 0,17$ ) [7, 8].

Аналогичные данные по выживаемости у пациенток с РШМ IIB–IIB стадий продемонстрировали в своей работе N. Katsumata и соавт. [9]. В их исследовании 134 пациента были разделены на 2 группы: больные, получившие неoadъювантную химиолучевую терапию с последующим хирургическим лечением, и больные, оперированные сразу. Пятилетняя выживаемость оказалась незначительно выше в 1-й группе: 74 % против 70 %.

H. Sun и соавт. сравнили общую и безрецидивную выживаемость у 21 пациентки с РШМ IIB стадии. Больные были разделены на 2 группы: неoadъювантная химиотерапия + хирургическое лечение и только хирургическое лечение. После 2 лет наблюдения общая и безрецидивная выживаемость в 1-й группе были существенно выше: 100 и 90,9 % против 90 и 80 % [10].

F. Landoni и соавт. проанализировали 333 случая лечения РШМ IIB–IIB стадий. В 1-й группе пациентки получили химиотерапию с последующим хирургическим лечением, во 2-й – химиолучевое лечение. Безрецидивная выживаемость оказалась выше в 1-й группе [11].

В аналогичном исследовании P. Morice и соавт. безрецидивная и общая выживаемость оказались примерно одинаковыми в обеих группах [12].

W.A. Peters и соавт. опубликовали ретроспективные данные 268 пациенток с РШМ IIA2–IIA стадий. В 1-й группе больные ( $n = 127$ ) получили химиолучевую терапию + хирургическое лечение, во 2-й группе ( $n = 116$ ) – лучевую терапию + хирургическое лечение. Период наблюдения в среднем составлял 4 года. Общая и безрецидивная выживаемость для 1-й группы были существенно выше: 81 и 80 % по сравнению с 71 и 63 % во 2-й группе [13].

Кроме того, G. Ferrandina и соавт. в своем клиническом исследовании подтвердили безопасность и эффективность химиолучевой терапии как 1-го этапа в мультимодальном подходе в лечении местно-распространенного РШМ. В исследование была включена 161 больная, полный/частичный ответ наблюдался у 153 пациенток, а радикальная хирургия была выполнена в 152 случаях. Общий уровень хирургических осложнений составил 33 %. При гистологическом исследовании у 111 (73 %) из 152 пациенток отмечено отсутствие микроскопической остаточной опухоли. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла 83 %, а 5-летняя общая выживаемость – 90 % [14].

Как можно увидеть из представленного краткого обзора основных публикаций, посвященных вопросам комбинированного лечения РШМ, вопрос о целесообразности сочетания различных методов лечения у данной категории пациенток остается дискуссионным. Речь, как правило, идет о 2 возможных вариантах: сочетании операции с неoadъювантной химиотерапией и химиолучевой терапии у больных РШМ IV–II стадий. Лишь незначительное число публикаций посвящено изучению эффективности различных комбинаций лечебных воздействий при более распространенном опухолевом процессе. Выполнение циторедуктивных операций как компонент комбинированного лечения РШМ II–III стадий может оказаться одним из возможных вариантов повышения выживаемости пациенток.

**Цель** нашего исследования – анализ результатов комбинированного лечения (неoadъювантная химиолучевая терапия, хирургическое лечение, адъювантная лучевая терапия) больных РШМ IIА–IIВ стадий.

#### Материалы и методы

В исследование включено 288 больных РШМ IIА–IIВ стадий, проходивших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в период с 2013 по 2016 г. с обязательным прослеживанием не менее 2 лет после окончания лечения. Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с международными классификациями FIGO (2009) и TNM (UICC, 7-е издание, 2010). Применен стандартный набор клинических исследований: оценка жалоб, сбор анамнеза, гинекологический осмотр, морфологическое и ультразвуковое исследование, цистоскопия, ректоскопия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей и малого таза.

В исследование вошли пациентки в возрасте от 25 до 82 лет. Средний возраст больных составил  $51,9 \pm 3,0$  года (рис. 1).

РШМ IIА стадии был диагностирован у 21 (7,3 %) пациентки, IIВ – у 133 (46,2 %), IIIА – у 10 (3,5 %), IIIВ – у 124 (43,1 %), т.е. преобладали стадии IIВ и IIIВ (рис. 2).

У большинства (225 (78,1 %)) больных гистологическая форма опухоли шейки матки соответствовала плоскоклеточному неороговевающему раку, у 33 (11,5 %) пациенток – плоскоклеточному ороговевающему раку, у 25 – аденокарциноме (рис. 3).

Больные были разделены на 2 группы. В группе исследования ( $n = 165$ ) выполнено комбинированное лечение: на 1-м этапе – химиолучевая терапия (дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1 до суммарной очаговой дозы

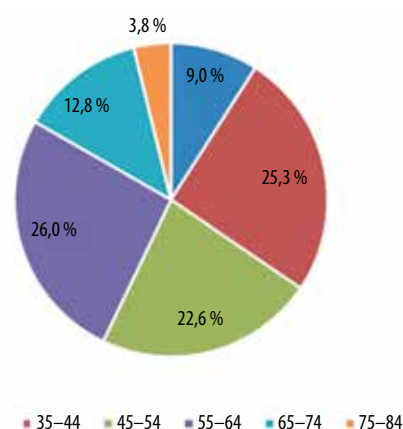


Рис. 1. Распределение больных раком шейки матки по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients with cervical cancer according to their age

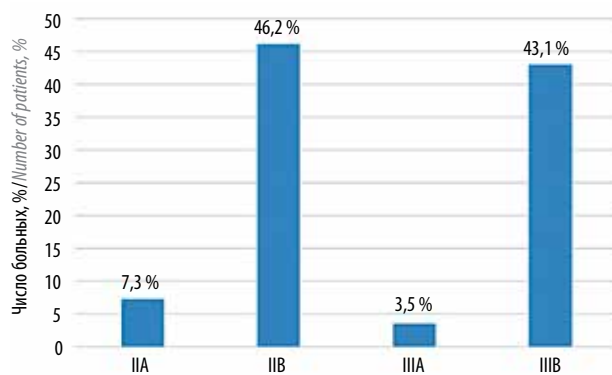


Рис. 2. Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания

Fig. 2. Distribution of patients with cervical cancer according to tumor stage

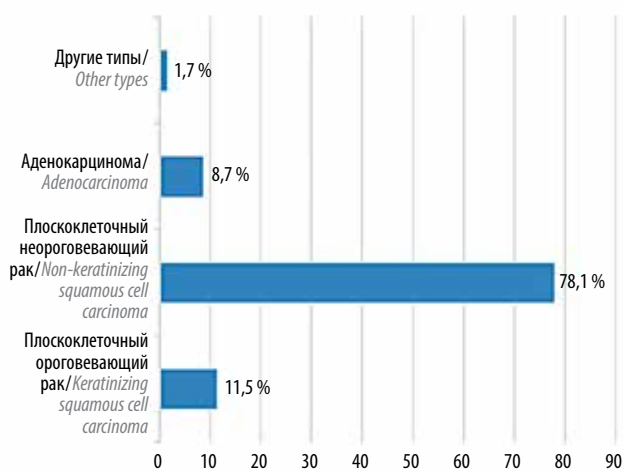


Рис. 3. Распределение больных раком шейки матки по гистологическому типу опухоли

Fig. 3. Distribution of patients with cervical cancer according to histological tumor type

24–30 Гр на точку А с радиомодификацией цисплатином 1 раз в неделю в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела

Общая и безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки ( $n = 288$ )  
Overall and relapse-free survival of patients with cervical cancer ( $n = 288$ )

Группа пациенток Patient group	Выживаемость общая/безрецидивная, % (число пациенток) Overall/relapse-free survival, % (number of patients)				
	Стадия IА ( $n = 21$ ) Stage IА ( $n = 21$ )	Стадия IВ ( $n = 133$ ) Stage IВ ( $n = 133$ )	Стадия IIIА ( $n = 10$ ) Stage IIIА ( $n = 10$ )	Стадия IIIВ ( $n = 124$ ) Stage IIIВ ( $n = 124$ )	
				IIIВ (T3N0M0) ( $n = 29$ )	IIIВ (T2N1M0) ( $n = 95$ )
Комбинированное лечение ( $n = 165$ ) Combination therapy ( $n = 165$ )	94,1/82,4* ( $n = 17$ )	89,7/78,2* ( $n = 78$ )	— **	77,8/66,7* ( $n = 9$ )	83,6/65,6* ( $n = 61$ )
Сочетанная лучевая терапия ( $n = 123$ ) Combined radiotherapy ( $n = 123$ )	75,0/50,0* ( $n = 4$ )	70,9/58,2* ( $n = 55$ )	80,0/60,0* ( $n = 10$ )	60,0/35,0* ( $n = 20$ )	64,7/44,2* ( $n = 34$ )

\* $p < 0,05$   
\*\* $n = 0$

№4). Оценку эффекта неoadьювантного лечения проводили через 7–10 дней после окончания лечения по клиническим данным, данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Далее пациентки были прооперированы в объеме операции Вертгейма и закончили лучевое лечение. Семидесяти больным РШМ IIIВ стадии с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов лечение было дополнено адьювантными курсами химиотерапии.

В контрольную группу вошли 123 пациентки, получавшие стандартную сочетанную лучевую терапию. На 1-м этапе проводилась дистанционная лучевая терапия, облучение первичного очага (точка А) и зон регионарных лимфатических узлов (точка В), на 2-м – внутриволостная лучевая терапия на брахитерапевтических аппаратах HDR, облучение зон первичного очага, параметральных инфильтратов. Суммарная очаговая доза от сочетанной лучевой терапии составила 80–90 Гр в точке А и 60 Гр в точке В.

Больные РШМ IIIА стадии присутствовали только в группе сочетанной лучевой терапии и в дальнейшем были исключены из анализа.

### Результаты

В обеих группах у пациенток среди самых частых осложнений терапии наблюдались гематологическая токсичность (анемия легкой степени, лейко- и нейтропения I степени тяжести) и гастроинтестинальная токсичность (тошнота и рвота). Указанные осложнения легко купировались и не повлияли на последовательность этапов лечения и сроки госпитализации.

При выполнении хирургического вмешательства отмечались повышение кровоточивости и умеренный фиброз тканей забрюшинного пространства. Среди наиболее частых послеоперационных осложнений у пациенток наблюдались атония мочевого пузыря, лимфорейи и лимфатические кисты.

Эффективность различных вариантов лечения местно-распространенного РШМ оценена на основании показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В таблице приведена 2-летняя безрецидивная и общая выживаемости больных РШМ.

Обращает на себя внимание достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости во всех группах больных, получавших комбинированное лечение, по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией.

Еще одним аргументом в пользу проведения комбинированного лечения является и высокий риск радиоиндуцированных опухолей матки, влагалища и прямой кишки, развивающихся в разные сроки после сочетанной лучевой терапии РШМ. Как известно, риск радиоиндуцированных полинеоплазий напрямую связан с внутриволостной лучевой терапией, которая не назначается в программах комбинированного лечения.

### Выводы

Краткий анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных РШМ IIА–IIIВ стадий, и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности. Подобный подход позволяет добиться достоверного увеличения продолжительности жизни больных местно-распространенным РШМ.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. PMID: 25220842. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 268 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2003. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. 268 p. (In Russ.)].
3. Долгушина В.Ф., Абрамовский О.С. Распространенность различных типов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. Акушерство и гинекология 2011;4:69–74. [Dolgushina V.F., Abramovskiy O.S. Prevalence of different types of human papillomavirus in patients with cervix disorders. *Obstetrics and Gynecology* 2011;4:69–74. (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 18 с. [Situation with cancer care in Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, 2018. 18 p. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 13 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, 2018. 13 p. (In Russ.)].
6. Gong Lin M.D., Zhang Jia-Wen M.D., Yin Ru-Tie M.D. et al. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patient. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):722–8. PMID: 26905330. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000658.
7. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226.
8. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108(4):1957–63. PMID: 23640393. DOI: 10.1038/bjc.2013.179.
9. Jeong-Yeol P., Dae-Yeon K., Jong-Hyeok K. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226.
10. Sun H., Xin J., Lu Z. et al. Potential molecular mechanisms for improved prognosis and outcome with neoadjuvant chemotherapy prior to laparoscopic radical hysterectomy for patients with cervical cancer. *Cell Physiol Biochem* 2013;32(5):1528–40. PMID: 24335178. DOI: 10.1159/000356590.
11. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–Iib cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2014;132(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010.
12. Morice P., Rouanet P., Rey A. et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012;17(1):64–71. PMID: 22234626. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0276.
13. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–13. PMID: 10764420. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
14. Ferrandina G., Palluzzi E., Gallotta V. et al. Neo-adjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study. *Eur J Surg Oncol* 2018 Jul;44(7):1062–8. PMID: 29753611. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.019.

**Вклад авторов**

Д.К. Рейес Сантьяго: получение данных для анализа, написание текста рукописи;  
 А.С. Хаджимба: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический);  
 И.В. Соболев: обзор публикаций по теме статьи;  
 А.А. Ильин: обзор публикаций по теме статьи;  
 С.Я. Максимов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи.

**Authors' contributions**

D.K. Reyes Santiago: obtaining data for analysis, article writing;  
 A.S. Khadzhimba: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical);  
 I.V. Sobolev: reviewing of publications of the article's theme;  
 A.A. Ilyin: reviewing of publications of the article's theme;  
 S.Ya. Maksimov: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.