

Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ КОМБИНАЦИЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Абдылдаев Т.А., Найзабекова С.Ш.

ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЗАЛАЛ ШИШИГИ МЕНЕН ООРУГАН ООРУЛУУЛАРГА БЕРГЕН ЭФФЕКТИВДУУ ЭКИ КОМПОНЕНТТИК ХИМИОТЕРАПИЯНЫН КОМБИНАЦИЯСЫ

T.A. Abdylidaev, S.Sh.Naizabekova

EFFICIENCY OF TWO-COMPONENT COMBINATIONS OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

УДК: 616-066.6-085.277.3

В статье представлены результаты неoadъювантной химиотерапии у 160 больных местнораспространенным раком шейки матки II b – III b стадии. Изучена эффективность и токсичность двух режимов химиотерапии с включением цисплатина, фторурацила и винкристина с митомицином С. Изучен сысхимиотерапевтический патоморфоз у 57 пациенток.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, лечебный патоморфоз.

Бул статьяда жатын моюнчасынын залал шишиги менен жабыркаган II б – III б стадиядагы 160 ооруну неoadъюванттык химиотерапия ыкмасы менен даарыланган. Химиотерапиянын эки режими (цисплатин менен фторурацил) жана винкрисдин менен митомицин С. комбинациясынын мүмкүнчүлүгү жана терс таасири аныкталынган. 57 оорунун химиотерапиядан кийинки патоморфологиялык өзгөрүүлөрү изилденди.

Баитапкы сөздөр: жатын моюнча шишик, неoadъюванттык химиотерапия, патоморфологиялык озгоруулар.

The article presents the results of neoadjuvant chemotherapy in 160 patients with non-metastatic cervical carcinoma. The efficacy and toxicity of two modes chemotherapeutic modes were studied; the first mode included cisplatin and fluorouracil and the 2nd one- vincristine and mitomycin C. Chemotherapeutic pathomorphosis were studied in 57 patients.

Key words: cervical carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, curative pathomorphism.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из актуальных проблем в онкогинекологии. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 500 000 новых случаев заболевания, и около 200 000 женщин умирают от рака шейки матки. В последние годы отмечено значительное увеличение частоты выявления различных форм у женщин молодого возраста (до 40 лет), у которых РШМ является основной причиной смертности среди всех злокачественных новообразований женской половой сферы, составляя

60% (1). Однако, несмотря на успехи в диагностике этой патологии, в настоящее время более 40% женщин обращаются за медицинской помощью уже с распространенными III-IV стадиями заболевания.

На сегодняшний день лучевая терапия (ЛТ) и хирургические методы лечения местнораспространенных форм (IIA-IIIВ стадии) РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными. Лучевая терапия занимает приоритетное место в лечении РШМ как в Кыргызстане, так и за рубежом.

Однако использование повышенных доз облучения при проведении ЛТ приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения. В связи с этим, начиная с конца 90-х годов прошлого столетия интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения и его сочетания с ЛТ и/или хирургическим лечением. Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед лучевой терапией или операцией (6,7, 8). В связи с этим уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками. Вместе с тем возможности химиотерапии при данной опухолевой локализации ограничены в связи с резистентностью к лекарственному лечению плоскоклеточных форм рака (9). В настоящее время нет единого мнения какой из режимов ХТ является стандартом в сочетании с ЛТ. Трудно сказать, какой режим химиотерапии должен быть рекомендован (5-6).

Материал и методы

За период с марта 2003 по август 2005 г. По двум схемам пролечено 160 больных местнораспространенным раком шейки матки (IIВ-IIIВ

стадий), которым были проведены 2-3 курса неоадьювантной химиотерапии в отделении химиотерапии НЦО МЗ КР.

Неоадьювантная химиотерапия проводилась по следующей программе:

Схема 1:

Фторурацил – по 750 мг/м² в/в капельно в 1-й, 2-й и 3-й дни, цисплатин – 75 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации в 5-й день.

Схема 2:

Винкристин – 1,5 мг/м² в/в струйно в 1-й и 8-й дни, митомицин С-12 мг/м² в/в капельно во 2-й день.

Основой лечения являлось то, что при получении объективного эффекта после 1-го курса через 3 недели продолжали проведение 2-го и 3-го курсов химиотерапии, а в случае отсутствия эффекта или при прогрессировании заболевания дальнейшее лечение прекращалось, и пациентки переводились в отделение радиогинекологии для проведения лучевой терапии. По завершении 3-х курсов неоадьювантной химиотерапии больные переводились также для проведения лучевой терапии по радикальной программе.

Перед каждым курсом терапии осуществлялся лабораторный контроль гематологических и биохимических показателей, подробный опрос и осмотр больного с целью выявления токсичности и последующей коррекции дозы. Коррекция доз проводилась в зависимости от числа лейкоцитов, тромбоцитов, функции печени и почек.

При стадировании рака шейки матки использована Международная классификация федерации акушеров и гинекологов (FIGO).

Средний возраст больных составил 49 (19-66) лет. У 105 (65,6%) была II стадия заболевания, у 6 (3,8%) – IIIА и у 49 (30,6%) – IIIВ стадия заболевания. По морфологическому строению плоскоклеточный неороговевающий рак у 110 (68,8%) и плоскоклеточный ороговевающий рак у 50 (31,2%).

Результаты и обсуждение

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования проведена оценка современных возможностей неоадьювантной химиотерапии у 160 больных местнораспространенным раком шейки матки (IIВ-IIIВ стадий), изучена эффективность и токсичность 2-х схем, включающих винкристин + митомицин С, цисплатин + фторурацил. По каждой схеме пролечено по 80 больных. Изучен химиотерапевтический лечебный патоморфоз опухоли после индукционных (неоадьювантных) курсов химиотерапии, взята повторная биопсия у 57 больных.

Результаты лечения больных РШМ схемой фторурацил + цисплатин

Всего проведено 185 циклов химиотерапии в среднем (2-3) цикла у каждого больного. По окончании 2-х или 3-х циклов неоадьювантной химиотерапии полная регрессия опухоли была отмечена у 8 (10%) больных, частичная регрессия – у 52

(65%), стабилизация – у 18 (22,5%), прогрессирование – у 2 (2,5%) человек.

Следует отметить, что полная регрессия в данной группе была достигнута в дальнейшем еще у 34 (42,5%) больных, достигших частичной регрессии после проведения дистанционной лучевой терапии по радикальной программе. Из них в средние сроки наблюдения +63,3 (12-143) недель умерли от прогрессирования заболевания 11 (32,3%). В этой группе 5 пациенток, из них 1 с полной регрессией после химиотерапии и 4 больных с частичной регрессией, отказались от дальнейшей лучевой терапии. В сроки наблюдения от 32 до 104 недель 2 живы, а 3 умерли от прогрессирования. Рецидивы в дальнейшем отмечены у 10 (12,5%), продолженный рост опухоли у 8 (10%) больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы у 2 (2,5%) пациенток.

Повторная паллиативная лучевая терапия проведена 3 больным. К сожалению, у всех пациенток не удалось достичь эффекта от лечения – все умерли в средние сроки наблюдения 76,7 нед. У 1 больной в дальнейшем после 3 курсов неоадьювантной химиотерапии (70% эффекта) с последующей дистанционной лучевой терапией (частичная регрессия) и 1 курса паллиативной химиотерапии по схеме митомицин С + винкристин через месяц выполнена операция в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками. Через 6 месяцев констатирована смерть больной от прогрессирования заболевания. Общая продолжительность жизни у данной больной составила 124 недели больных.

Токсичность режима

Токсичность изучена у всех 80 больных на 185 циклах неоадьювантной химиотерапии. Изменения общих показателей крови на 7-й и 14-й дни, такие как анемия встречались у 50 больных (62,5%), из них I степени у 28 (35%) больных. Лейкопения отмечена у 52 больных, из них I степени у 45% и II степени у 18,7% больных. Лейкопении I-II степени отмечались у 63,7%, а III-IV степени не зарегистрированы ни у одной пациентки. Тромбоцитопении и фебрильной нейтропении (число гранулоцитов ниже 1000 и повышение температуры тела выше 38,5) также не зарегистрированы. В целом гематологическая токсичность данного режима была умеренной.

Результаты лечения больных РШМ схемой Винкристин + Митомицин С

В исследование включено также 80 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом плоскоклеточный рак шейки матки. Средний возраст составил 48 (30-66) лет. По стадиям заболевания больные распределены следующим образом: IIВ – у 42 (52,5%), IIIА – у 4 (5%), IIIВ – у 34 (42,5%) больных. Менструальный статус: сохранен – у 42 (52%), менопауза – у 38 (47,5%). По форме роста: экзофитная – 34 (42,5%), эндофитная – у 29 (36,3%) и смешанная форма роста – у 17 (21,2%) больных.

Результаты лечения

Всего было проведено 190 циклов химиотерапии, в среднем 2,4 (2-3) цикла у каждого больного. Полные регрессии не зарегистрированы (0%), частичные регрессии наблюдались у 36 больных (45%), стабилизация – у 40 больных (50%), прогрессирование – у 4 (5%) больных.

Также полная регрессия была достигнута у 32 (40%) больных с помощью дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Отказались от ДЛТ в этой группе по разным причинам 25 (31,2%) пациенток, причем у 11 отмечено прогрессирование на фоне лучевого лечения, что послужило поводом для отмены лечения. Рецидивы и продолженный рост опухоли у 4 (5%) больных. Умерли 26 (32,5%) из 80 в средние сроки наблюдения 56,7 (5-123) нед. В настоящее время живы 54 (67,5%) больных. Из них живы без признаков болезни 33 (61,1%), с признаками болезни 14 (25,9%) (и живы с прогрессированием 7 (13%).

Токсичность режима

Токсичность режима оценена у всех 80 больных. Ни одна пациентка не умерла от осложнений химиотерапии. Основная токсичностью данного режима была гематологическая: анемия I-II степени отмечали у 63,8%, III степени у 5% больных. У части больных анемия коррегировалась назначением гемостимулирующей терапии, а у 7 назначением рекормона по 1000 МЕ подкожно через день № 3 с одновременным приемом препаратов железа. Тромбоцитопения I степени у 13,8%, II степени у 1,2% больных. Лейкопения I-II степени у 57,5%, а II степени у 2,5% пациенток. Случаев фебрильной нейтропении не было отмечено. Также не было зарегистрировано случаев пульмонита и стоматита.

Важно сделать вывод, исходя из полученных в этой работе данных, какой же режим следует рекомендовать в качестве неoadъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки. Для категории пациенток ответ пришел из сравнительного анализа результатов лечения цисплатинсодержащими комбинациями (фторурацил + цисплатин) и режима винкристин + Митомидин С. Совершенно очевидно, что цисплатинсодержащий режим оказался более эффективным, чем режим винкристин + Митомидин С.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика двух схем неoadъювантной химиотерапии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика эффективности двух режимов неoadъювантной химиотерапии

Схема химиотерапии	Число б-ных	Эффективность (ВОЗ)			
		Полная регрессия, %	Частичная регрессия, %	Стабилизация	Прогрессирование, %
Фторурацил+ цисплатин	80	8(10%)	52(65%)	18(22,5%)	2(2,5%)
Винкристин + митомидин С	80	0(0%)	36(45%)	40(50%)	4(5%)
Всего	160	8(5%)	88(55%)	58(36,25%)	6(3,75%)

Таким образом, объективный эффект (частота полных и частичных регрессий) составил для первой группы (схема 1) – 75,0 + 4,8%, а для второй группы (схема 2) – 45,0 + 5,5% (p<0,05) (табл. 2). В группе больных, достигших стабилизации процесса получены также статистически достоверные результаты: 22,5+4,6 и 50,0+5,5% соответственно (p<0,05).

Таблица 2. Общая эффективность 2 режимов: фторурацил + цисплатин и винкристин + Митомидин С при раке шейки матки

Эффективность	Фторурацил + цисплатин	Винкристин+ митомидин С	P
Общая (%+m)	60/80 (75,0+4,8)	36/80(45,0+5,5)	P<0,05
Стабилизация (%+m)	18/80(22,5+4,6)	40/80(50,0+5,5)	P<0,05

Необходимо отметить, что в настоящее время переоценено значение такого критерия, как стабилизация опухолевого роста. Эта категория оценки по значимости приравнивается к частичному эффекту (Гарин А.М., 2002). С учетом вышеизложенного факта, процент больных достигших частичной ремиссии в группе фторурацил + цисплатин намного больше с учетом больных, достигших стабилизации опухолевого процесса (22,5%). В группе митомидин + винкристин число больных, у которых началась стабилизация процесса, на 5% больше больных с частичной регрессией (50 и 45% соответственно). Всего же стабилизация процесса у 36,25% пациенток в обеих группах.

Изучение химиотерапевтического патоморфоза у больных РШМ

Изучен химиотерапевтический патоморфоз после 3-х курсов химиотерапии у 57 больных. Изучение химиотерапевтического патоморфоза после индукционных курсов химиотерапии показало, что у 21 (36,8%) пациентки выявлена I степень патоморфоза, II степень – у 27 (47,4%) и III степень у 9 (15,8%) больных. IV степень патоморфоза не достигнута ни у одного пациента. Таким образом различные степени патоморфоза достигнуты у 57 (82,4%) больных после неoadъювантных курсов химиотерапии. Явления патоморфоза III степени достигнуты у больных с полной регрессией опухоли, что доказывает эффективность проводимой химиотерапии с включением цисплатина и фторурацила. В целом следует отметить наличие клиноморфологической параллели у больных, ответ на проводимую неoadъювантную химиотерапию, что в конечном счете доказывает целесообразность использования данного метода лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения лекарственной терапии в качестве неoadъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным РШМ. Общая

частота объективного эффекта (частота полных и частичных регрессий) для всей группы составила 62,5%.

2. Изученные комбинации обладают достаточной эффективностью (частота объективного эффекта (ПР+ЧР) при использовании режима ФУ+цисплатин – 75,0+4,8%)при 10% полных регрессий), а режим винкристин + митомицин С – 45,0 + 5,5%) ($p < 0,05$). Стабилизация процесса 22,5+4,6 и 50,0+5,5%, соответственно ($p < 0,05$).

3. Применение неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ II-III стадии позволило не только улучшить непосредственные результаты, но и улучшить качество жизни (контроль боли уменьшение кровотечения у 72%) подобным пациентам.

4. Изучением лечебного патоморфоза опухоли у 57 больных выявило, что у 36,8% пациенток достигнута I степень патоморфоза, II степень – у 47,4% и II степень – у 15,8% больных. IV степень патоморфоза не была достигнута ни у одного пациента. Явления патоморфоза III степени достигнуты у больных с полной регрессией опухоли, что доказывает эффективность проводимой химиотерапии с включением цисплатина и фторурацила.

Литература:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. //Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.-2006.-Т.17, №3 (прил.1). - С.11-132.
2. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практическая онкология 2002; 3(3): 211-219.
3. Киселева М.В., Крикунова Л.И., Рыкова Е.В. Химиолучевое лечение рака шейки матки. Матер. IV Ежегодной росс. онкол. Конф. М., 2000: 24-25.
4. Шайдоров М.В., Фролов А.С., Збродина Т.И. Оценка влияния химиотерапевтического компонента в лечении больных раком шейки матки. Матер. X Росс.онкол. Конгресса. М., 2006: 255.
5. Гарин А.М. Исходы лекарственной терапии опухолей. Матер. III Росс. Онкол. Конф. Санкт-Петербург, 1999: 211-219.
6. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты лечения комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом// Вопр. онкол. – 1999.-Т.45,№4.-С.420-423.
7. Beneditti-Panici P., Greggi S., Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery with exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study J.Clin. Oncol.2002; 20: 179-186.
8. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1154-1161.
9. Rose P. Combined modality therapy of locally advanced cervical cancer. J. Clin. Oncol. 2003; 21 (suppl): 213-217.
10. Whitley C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin with hydroxyurea as and adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A GOGSOG study J.Clun.Oncol. 2001; (17): 1339.

Рецензент: д.м.н., профессор Шаимбетов Б.О.