

АКТУАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ В ХОД ПО ОТНОШЕНИЕ НА РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА (РМШ)

Я. Корновски и Е. Исмаил

Клиника по гинекология, МБАЛ „Св. Анна” – Варна

CURRENT ONGOING STUDIES IN THE MANAGEMENT OF CERVICAL CANCER PATIENTS

Y. Kornovski and E. Ismail

Clinic of Gynecology, MHAT "Sv. Anna" – Varna

Резюме. Направен е обзор на литературата по отношение на актуалното състояние на науката при лечение на рака на маточната шийка (РМШ). Разгледани са проучвания в ход на EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), както и други проучвания на GOG (Gynecology Oncology Group) при хирургичното и нехирургичното лечение на пациенти с РМШ. Маркирани са и съвременните насоки и тенденции в лечението на авансирал и рецидивиращ РМШ.

Ключови думи: проучване, рак на маточната шийка

Summary. A review of the literature with regard to current knowledge in the management of cervical cancer patients has been made. Ongoing studies of the EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) and other studies of the GOG (Gynecology Oncology Group) in surgical and non-surgical management of cervical cancer patients have been described. The current trends and tendencies in the treatment of patients with advanced or relapsed cervical cancer have been traced.

Key words: literature review, cervical cancer

1. ПРОУЧВАНИЯ НА EORTC (EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER) ПО ОТНОШЕНИЕ НА РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА (РМШ)

През 80-те години на миналия век голям брой клинични проучвания са изследвали ролята на различни цитостатични агенти самостоятелно или в комбинация. Тези проучвания достигат своята кулминация в проучване 55 863, в което се сравнява комбинацията ВЕМР (Bleomycin, Eldesine, Mitomycin C и Cisplatin) със самостоятелно приложение на Cisplatin при рецидивиращ РМШ. Това изследване, както и проуч-

ване 179 на GOG (Gynecological Oncology Group) не са доказали предимството на комбинирането на няколко субстанции пред самостоятелната употреба на Cisplatin.

Проучване 55 962 на хирургична субгрупа доказва, че използването на дренаже след радикална хистеректомия е ненужно и тази практика трябва да се промени.

Най-важното проучване върху РМШ е сравняването на неoadювантна химиотерапия (НХТ), последвана от хирургично лечение, с приложението на химиолъчетерапия – проучване 55 994, което е стартирано от 1999 г. и все още е в ход.

Това важно проучване разглежда пациентки с РМШ IB2 и II стадий и сравнява лечението само с химиолъчетерапия (ХЛТ) и това с НХТ, последвана от хирургично лечение. Тъй като РМШ става все по-рядко заболяване в Западния свят, проучването все още не е приключено. Във всички случаи това ключово изследване ще даде отговор на въпроса дали химиолъчетерапията остава стандарт на лечение при тази група пациентки. Съществуват много поддръжници на лечението с НХТ и хирургия, които изтъкват като предимство запазване на яйчниковата функция, и приключването на проучване 55 994 се очаква с голям интерес и нетърпение сред научните среди. Освен онкологичните резултати важен акцент в това проучване е и качеството на живот и необходимостта и последиците от следоперативното адювантно лъчелечение.

2. ДРУГИ АКТУАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ НА GOG ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО НА РМШ

А. Следоперативни патологични рискови фактори при ранен РМШ (Surgical – Pathologic Risk Factors in Early – Stage Disease)

През 1989 и 1990 г. Delgado и сътр. публикуват резултатите от дългосрочно проучване – протокол 49 на GOG. Това е проспективно проучване върху хирургично-патологичните (следоперативно хистологични) рискови фактори при пациентки в IB стадий, подложени на радикална хистеректомия (РХ) и тазова и парааортална лимфна дисекция (ЛД) [7, 8]. Между 1981 и 1984 г. – 1125 пациентки са били включени в проучването. Осемдесет и седем пациентки (12%) не са претърпели РХ поради наличието на макроскопски данни за разпространение на тумора извън матката или микрометастази в парааорталните лимфни възли (ЛВ), установени с frozen-section при лапаротомията. При останалите оперирани с РХ и тазова и парааортална ЛД се доказват 5 рискови фактора, които имат сигнификантна връзка с наличието на макроскопски тазови лимфни метастази, дълбочина на инвазия ($P = 0,0001$), инвазия в лимфните капилярни съдове – LVSI ($P = 0,0001$), грейдинг на тумора ($P = 0,001$) и размер на първичния тумор ($P = 0,009$). В резултат на мултивариационен анализ е установено, че LVSI, дълбочината на инвазия, параметралната инвазия и възрастта са независими рискови фактори за тазови лимфни метастази. Тригодишната свободна от заболяване преживяемост при пациентките без лимфни метастази (ЛМ) е била 85,6%, а при тези с ЛМ – 74,4%. Дълбочината на туморна инвазия,

размерът на тумора и LVSI са били независими прогностични фактори за преживяемост, свободна от заболяване. От друга страна, в отделно проучване не се потвърждава прогностичната стойност на LVSI [16].

Б. Следоперативна адювантна лъчетерапия (ЛТ) за пациентки с ранен РМШ и междинен риск от рецидив (Postoperative Risk Early Stage Disease)

При пациентки с ранен РМШ – IB1–IIA1 опциите могат да бъдат първична хирургия или дефинитивна ЛТ. При хирургично лекуваните пациентки е доказано, че ЛМ, най-вече множествените, са причина за неуспеха на хирургичното лечение. От друга страна, остава открит въпросът защо при приблизително половината от пациентките с рецидиви не са установени ЛМ и коя е причината за неуспеха на хирургичното лечение, респ. наличието на рецидиви. Това доведе до сформиранието на GOG-92 и иницирането на рандомизирано клинично проучване с цел изследване ролята на следоперативната телегаматерапия след РХ при пациентки с междинни рискови фактори и липса на ЛМ. Критериите за включване на пациентите в проучването са наличието на 1 от 4-те комбинации от рискови фактори:

- LVSI + дълбока цервикална стромална инвазия без значение размера на тумора;
- LVSI + $\frac{2}{3}$ от стената стромална инвазия и туморен диаметър ≤ 2 cm;
- LVSI + $\frac{1}{3}$ от стената стромална инвазия и туморен диаметър ≤ 5 cm;
- Дълбока или $\frac{2}{3}$ от стената стромална инвазия и туморен диаметър ≥ 4 cm.

Двеста седемдесет и седем пациентки са били включени в това проучване, от които 137 са били рандомизирани за следоперативна ЛТ и 140 са били рандомизирани в група без следоперативно лечение. Резултатите от проучването са публикувани в две статии в интервал от 7 години [15, 16].

В първата статия авторите докладват 21 рецидива (15%) в групата с ЛТ и 39 (28%) в групата без лечение [16]. Това означава 47% редукция на риска от рецидив (релативен риск = 0,53, $P = 0,008$) при пациентките, получили следоперативна ЛТ. Двегодишната преживяемост (обща) е била 88% при групата с ЛТ срещу 79% при тази без адювантна терапия. Разликата не е статистически значима, но периодът на проследяване все още е бил кратък.

Очаквано токсичността е била по-висока в групата с комбинирано лечение – 7% са изпитали сериозни животозастрашаващи усложнения срещу 2,1% в групата без адювантна ЛТ. Една пациентка е починала от усложнения от фистула, получена след ЛТ. Авторите заключават, че добавянето на ЛТ е от полза при пациентки в I стадий РМШ с хистопатологични рискови фактори, различни от ЛМ.

Втората публикация на същите автори след достатъчно дълъг период на проследяване се появява през 2006 г. [15]. Авторите отново отбелязват статистически значима редукция на риска от рецидив ($P = 0,007$), а също така и сигнификантно подобър период, свободен от прогресия на заболяването ($P = 0,009$), при групата с ЛТ. Въпреки това, както и достатъчно дългия период на проследяване, не се установяват подобрения в общата преживяемост между двете групи. Нещо повече – ползата от следоперативната ЛТ е била установена сред пациентки с различни туморни хистопатологични характеристики. Полза от адювантната ЛТ се е доказала при пациентки с аденокарцином или аденосквамозен карцином. Не се е установила полза от ЛТ (статистически) при пациентки без LVSI, с $\frac{2}{3}$ от стената стромална инвазия и диаметър на тумора > 4 cm. Тъй като критериите за включване в това проучване са много разнородни, редукция на риска от рецидив, при добавяне на ЛТ, според авторите, е наблюдавана при тумори с хистологичен тип аденокарцином и/или аденосквамозен карцином. Това, както и високият процент на животозастрашаващи усложнения в групата с комбинирано лечение (хирургия + ЛТ), кара много автори и изследователи да се въздържат от предписването на адювантна ЛТ на оперирани пациентки без ЛМ с плоскоклетъчен карцином.

В. Следоперативна химиолъчетерапия за пациентки с ранен РМШ и висок риск (Postoperative Chemoradiation for High Risk Early Stage Disease)

През 2000 год. Peters и сътр. публикуват резултати от проучване на GOG протокол 109 [13]. Пациентки с ранен стадий РМШ и висок риск са били рандомизирани следоперативно да получат само ЛТ или ЛТ в комбинация с химиотерапия (ХТ) [9]. Пациентките, които са били оперирани – РХ и ЛД в стадии – IA2, IB1, IIA1 РМШ, и са показали висок риск (ЛМ и/или положителна резекционна линия и/или микроскопско ангажиране на параметриумите), са били включени в това проучване. Пациентките са били рандомизирани да получат следоперативно 4930 с Gy самостоя-

телно и в комбинация с Cisplatin (70 mg/m^2) и 96 часова инфузия на FU (флуорурацил – 1000 mg/m^2) дневно всеки три седмици за 4 курса, като първият и вторият курс са по време на ЛТ. Двеста шестдесет и осем пациентки, от които оценени 243, са били включени в проучването. Общата и свободната от прогресия преживяемост са били статистически значими при групата с ХЛТ. Четиригодишната обща преживяемост при групата с ЛТ и тази с ХЛТ е била съответно 71 и 81%.

Тази публикация, както и резултатите от 4 други големи рандомизирани проучвания са дали основание да се приеме, че добавянето на ХТ на базата на Cisplatin към ЛТ подобрява онкологичните резултати при оперирани пациентки с висок риск.

Г. Лечение на обемн IB2 стадий РМШ (Management of Bulky IB (IB2 Carcinoma of the Cervix))

Лечението на РМШ IB2 стадий (обемн тумор ≥ 4 cm) остава противоречиво. Исторически погледнато, са прилагани различни лечебни стратегии, като – РХ и тазова лимфна дисекция, дефинитивна ЛТ или ХЛТ, предоперативна ЛТ със или без ХТ, последвана от екстрафасциална хистеректомия, НХТ, последвана от РХ и тазова лимфна дисекция със или без следоперативна лъчетерапия или ХЛТ. Независимо от лечебната стратегия големите първични тумори често корелират с други неблагоприятни прогностични фактори (най-вече висок процент на тазови лимфни метастази) и това е причина за незадоволителните лечебни резултати.

През 2001 г. Keys и сътр. публикуват резултати от фаза III рандомизирано проучване при РМШ IB2, като при едната група е приложена ЛТ, а при другата – ЛТ и екстрафасциална хистеректомия [11]. Авторите не установяват статистически значимо подобрение в преживяемостта на някоя от групите.

Пилотно проучване на GOG сравнява подхода НХТ, последвана от хирургично лечение, и първично хирургично лечение при IB2 стадий РМШ [9]. Първоначално са включени 34 пациентки, на които е приложен Vinkristin и Cisplatin предоперативно. Впоследствие се провежда рандомизирано проучване фаза III с проследяване от същата GOG, за да се проучи тази стратегия [10]. След включването на 291 пациентки и съответно проследяване авторите заключават, че липсват статистически значими разлики в честотата на ЛМ, рецидиви и необходимост от следоперативна ЛТ, дори ЛХТ между двете групи.

Потенциалът на НХТ да намали туморния размер, да подобри резектабилността в момента се проучва от EORTC 55 994, където се правят НХТ, последвана от хирургично лечение и ХЛТ при РМШ от IB2 и IIB стадий. В България ролята, мястото и значението на НХТ при ЛАРМШ за първи път са проучени от проф. Горчев и д-р Корновски [1-5].

3. ДРУГИ ГОЛЕМИ ПРОУЧВАНИЯ БЕЗ ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Първична ХЛТ с лечебна цел при авансирани стадии РМШ (Curative Intent Primary Chemoradiation for Advanced Disease)

Водещи групи са GOG – 56, 120. Резултати от тези проучвания са публикувани в голям брой статии [6, 12, 14, 17, 18, 19].

Химиотерапия с палиативна и лечебна цел при рецидиви и метастази (Chemotherapy for Relapsed or Incurable Disease. Evolution of Platinum-Based Chemotherapy for Relapse During Curable Disease)

Проучванията са провеждани от GOG 149, 179, 169.

4. ДРУГИ СЪВРЕМЕННИ НАСОКИ И ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РМШ:

1. При авансирани стадии: IIB – IVA – IVB
 - а) хипертермия;
 - б) интензитет-модулираща ЛТ (Intensity-Modulated Radiotherapy).
2. При рецидивиращ РМШ:
 - а) хирургия – laterally extended endo-pelvic resection (LEER);
 - б) ХЛТ.

Библиография

1. Корновски, Я., Р. Янева, Г. Горчев, Хр. Цеков, С. Узун и С. Филев. Комбинирана химиотерапия преди конвенционално локално лечение (хирургия и лъчетерапия при рак на маточната шийка (IIB-IIIВ стадий) – предварителни резултати. – Акуш и гинекол., 2003, № 2, 24-31.
2. Корновски, Я., Р. Янева, Г. Горчев, Хр. Цеков, С. Узун и С. Филев. Неоадювантна химиотерапия при локално авансирал плоскоклетъчен рак на маточната шийка (IB2-IIIВ стадий). – Акуш и гинекол., 2002, № 4, 39-44.
3. Корновски, Я. Неоадювантна химиотерапия при локално авансирал рак на маточната шийка – предиктивни и прогностични фактори. Автореферат на дис. труд за присъждане на научна и образователна степен „доктор”. Варна, 2004.
4. Kornovski, Y. et G. Gorchev. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy versus pelvic irradiation in cervical cancer patients IIB-IVA FIGO stages. – Journal of BUON, 11, 2006, 291-297.
5. Kornovski, Y. et G. Gorchev. Histopathological findings in postoperative specimens in cervical cancer patients (IB2-IVA) after neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiotherapy. – Journal of BUON, 12, 2007, 57-63.

6. Areschyshyn, M. M. et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. – Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 5, 1979, 317-322.
7. Delgado, G. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. – Gynecol. Oncol., 35, 1989, 314-320.
8. Delgado, G. et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. – Gyn. Oncol., 38, 1990, 352-357.
9. Eddy, G. L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. – Gynecol. Oncol., 57, 1995, 412-416.
10. Eddy, G. L. et al. Treatment of bulky "stage IB" cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/paraortic lymphadenectomy: a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. – Gynecol. Oncol., 106, 2007, 362-369.
11. Keys, H. M. et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. – Gynecol. Oncol., 89, 2003, 343-353.
12. Keys, H. M. et al. Cisplatin radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, 1154-1161.
13. Peters, W. A. et al. Chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant treatment after radical surgery in high risk early stage cancer of the cervix. – J. Clin. Oncol., 18, 2000, 1601-1613.
14. Rose, P. G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. – NEJM, 310, 1999, 1144-1153.
15. Rotman, N. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow up of a Gynecologic Oncology Group study. – Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 65, 2006, № 1, 169-176.
16. Sedlis, A. et al. A randomized trial of pelvic radiation versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. – Gyn. Oncol., 73, 1999, 177-183.
17. Stehman, F. B. et al. Randomized trial of hydroxyurea versus misonidazol adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of the Gynecologic Oncology Group study. – Am. J. Obstet. Gynecol., 159, 1988, 87-94.
18. Stehman, F. B. et al. Hydroxyurea versus misonidasol with irradiation of cervical cancer: long-term follow up of a Gynecologic Oncology Group trial. – J. Clin. Oncol., 11, 1993, 1523-1528.
19. Whitney, C. W. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB to IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group study. – J. Clin. Oncol., 17, 1999, 1339-1348.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Явор Корновски
Клиника по гинекология
МБАЛ „Св. Анна”
бул. „Цар Освободител” № 150
9000 Варна

✉ Постъпила – 26.03.2012 г.