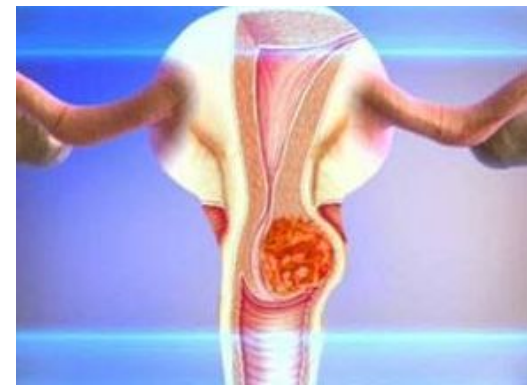


Химиолучевая терапия (ХЛТ) и химиотерапия рака шейки матки (РШМ)

Артамонова Е.В.

Актуальность вопроса



- В мире:

Ежегодно более 500 тыс. новых случаев РШМ и более 250 тыс. смертей от РШМ

РШМ- 2 место в структуре онкологической заболеваемости женщин

- В России:

в структуре опухолевых заболеваний у женщин РШМ занимает 5-е место

27% - III ст. РШМ, 9% - IV ст. РШМ

Неуклонный рост заболеваемости у женщин репродуктивного возраста:

-в группах 15-39 лет – 1 место

-40-54 лет РШМ - 2е место; причем 35% - запущенные стадии

- 5-летняя ОВ больных III ст. РШМ - 58%, IV ст. РШМ – 16%

Статистика злокачественных заболеваний в России

А.Д. Каприн, В.В. Старинский и др.; 2018г

Заболеваемость на 100 тыс населения с 2007-2017гг

Шейка матки	C53	13419	13807	14351	14719	14834	15051	15427	16130	16710	17212	17587
Тело матки	C54	18302	18789	19595	19784	20821	21302	22242	23570	24422	25096	26081

Локализация, нозологическая форма	Годы											Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017		
Шейка матки	17,58	18,10	18,82	19,30	19,30	19,56	20,02	20,57	21,27	21,87	22,33	2,26	25,81
Тело матки	23,98	24,63	25,69	25,94	27,09	27,69	28,86	30,05	31,08	31,89	33,11	3,25	39,62

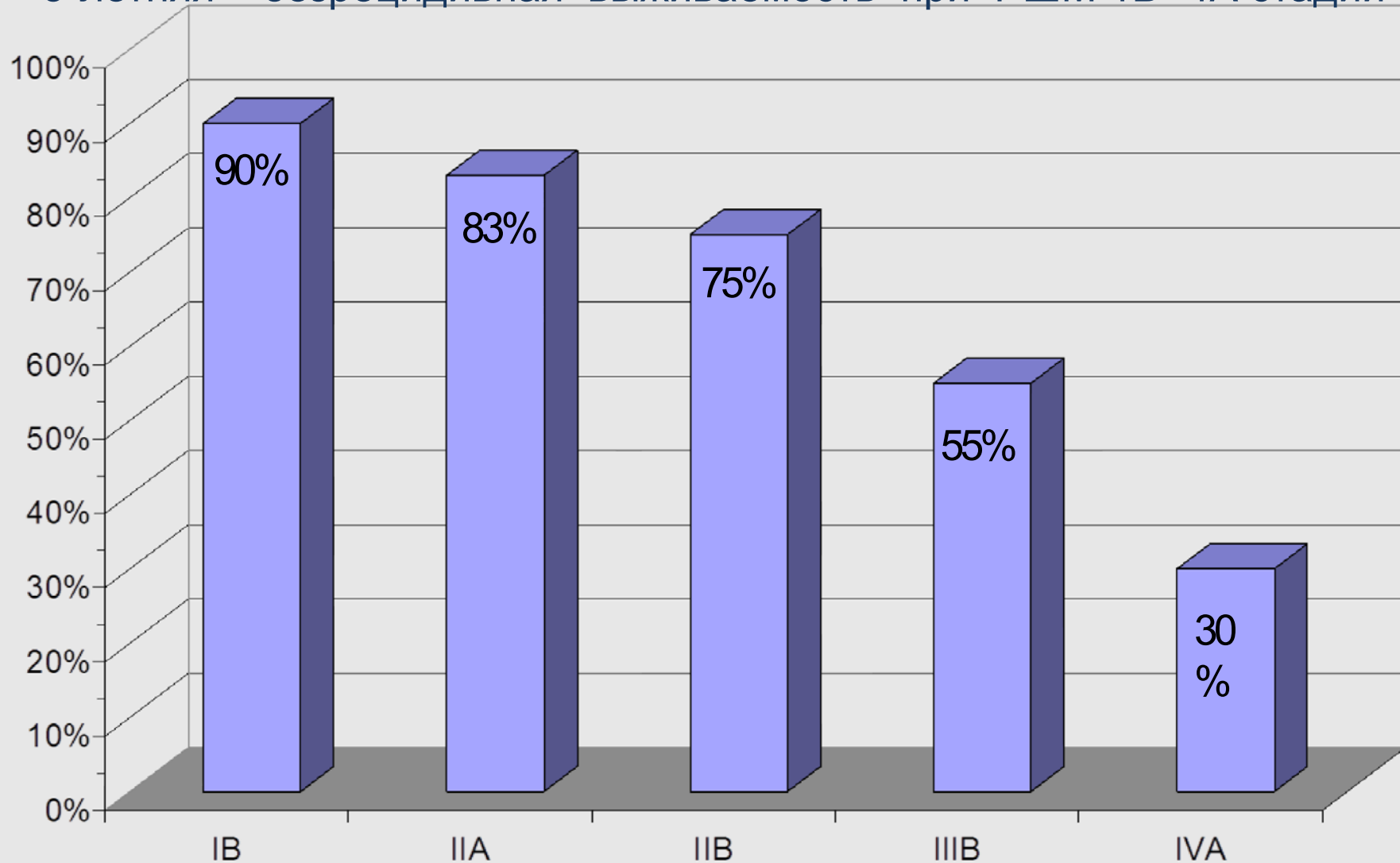
Смертность от РШМ в России 2007-2017гг (на 100 тыс населения)

Шейка матки	8,08	7,94	8,11	8,12	8,30	8,24	8,46	8,28	8,44	8,38	8,23	0,44	4,50
Тело матки	8,08	8,33	8,29	8,60	8,45	8,56	8,63	8,59	8,71	8,55	8,46	0,45	4,62

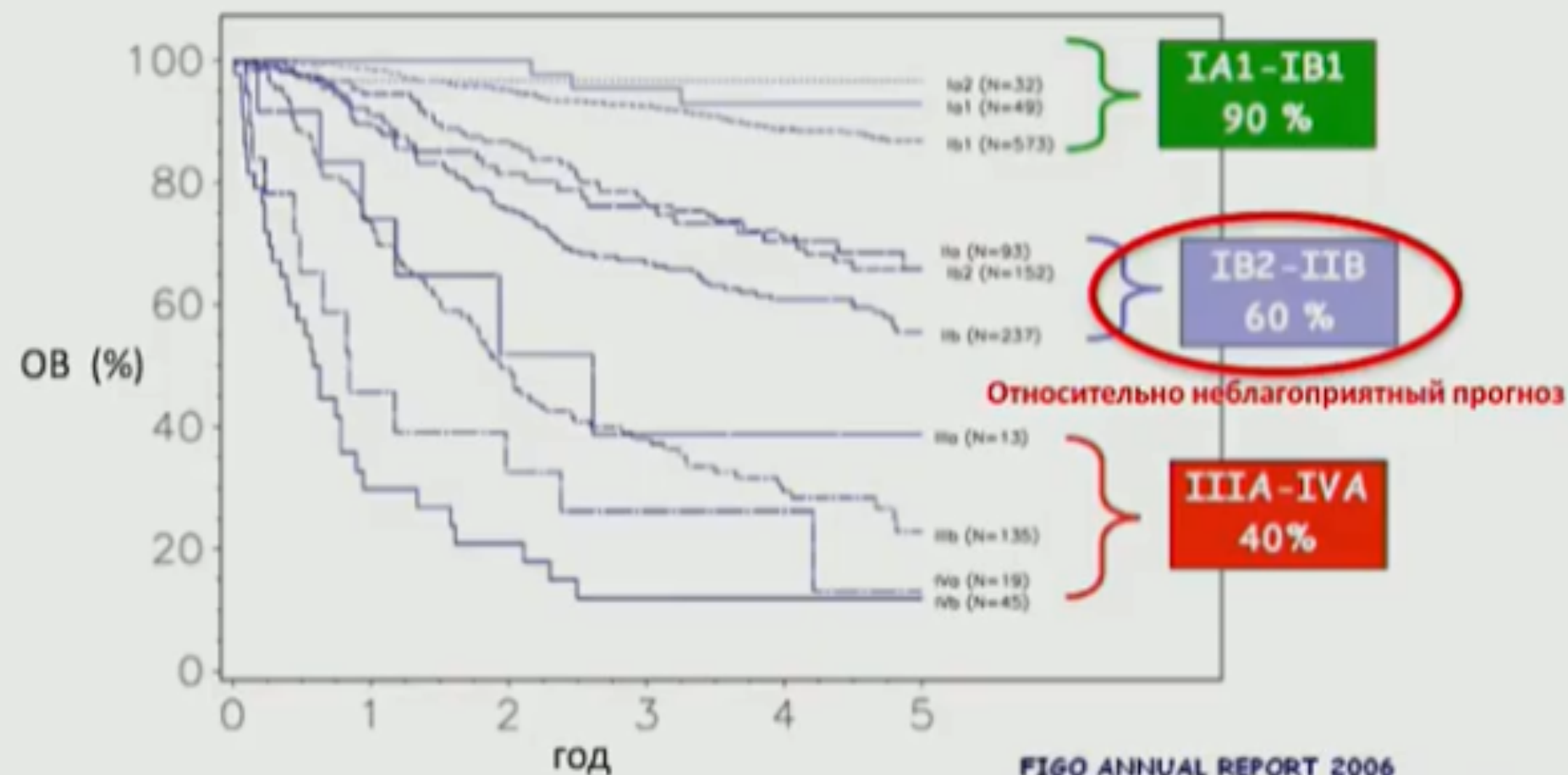
Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Годы										
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Женщины												
Шейка матки	C53	6171	6057	6187	6193	6376	6340	6522	6391	6628	6592	6480
Тело матки	C54	6167	6354	6326	6559	6494	6585	6648	6634	6847	6731	6665

Стадия заболевания – главный прогностический фактор!

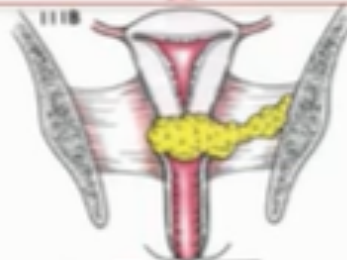
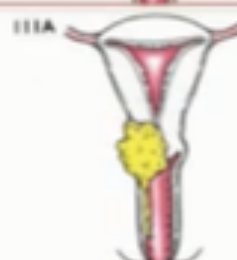
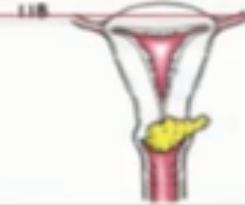
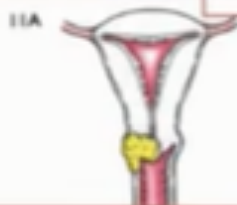
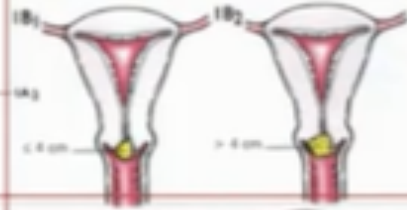
5-летняя безрецидивная выживаемость при РШМ 1В- 4А стадии



Общая выживаемость больных РШМ в зависимости от стадии FIGO



Классификация FIGO



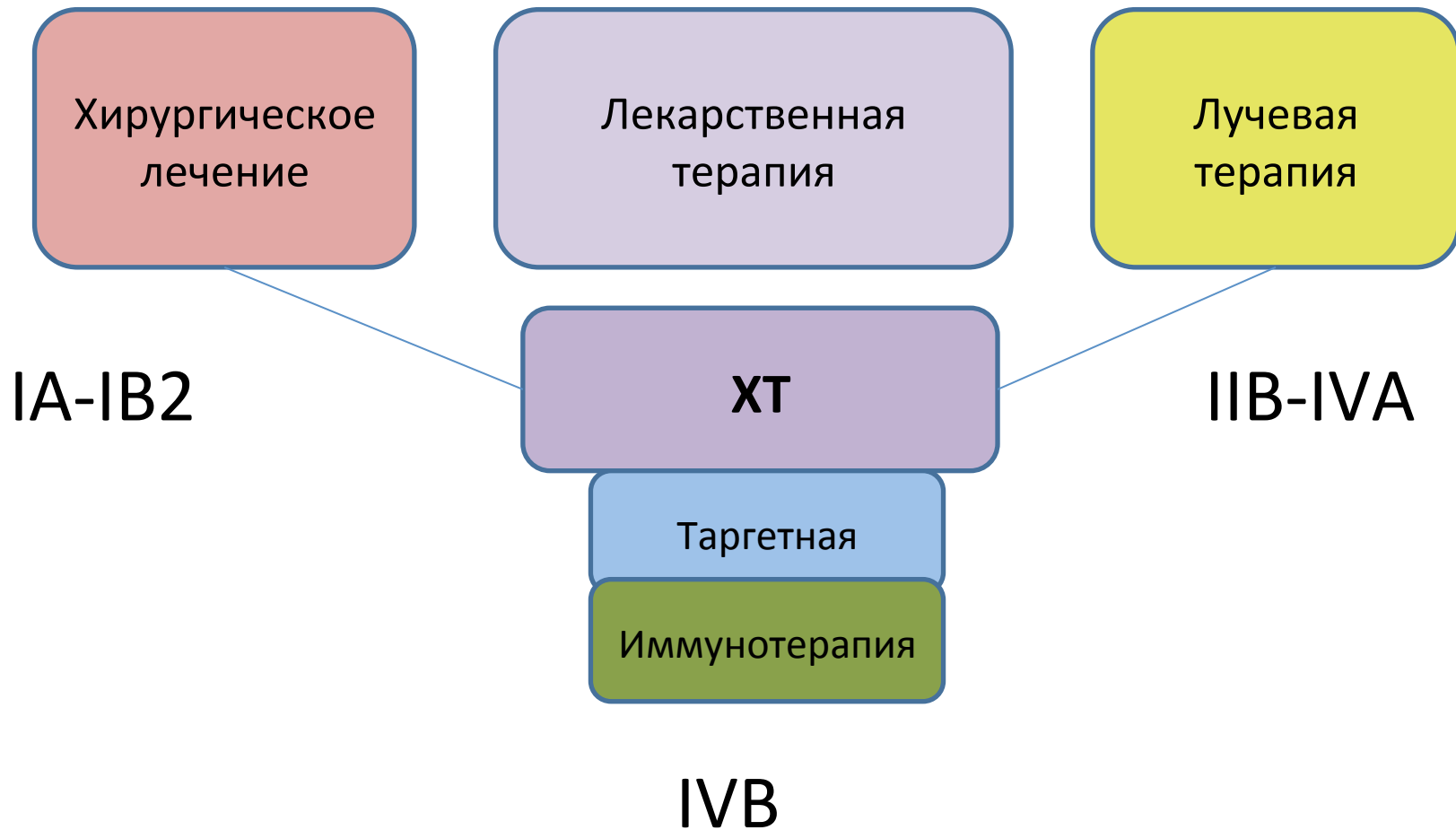
Размеры опухоли менее и более 4 см

Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища

Опухоль вовлекает стенки таза или нижнюю треть влагалища

Опухоль распространяется за пределы таза или прорастающая близ лежащие органы или отдаленное метастазирование

Лечение рака шейки матки



СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ **T1b₂/T2a₂**

T1b₂/T2a₂N0M0

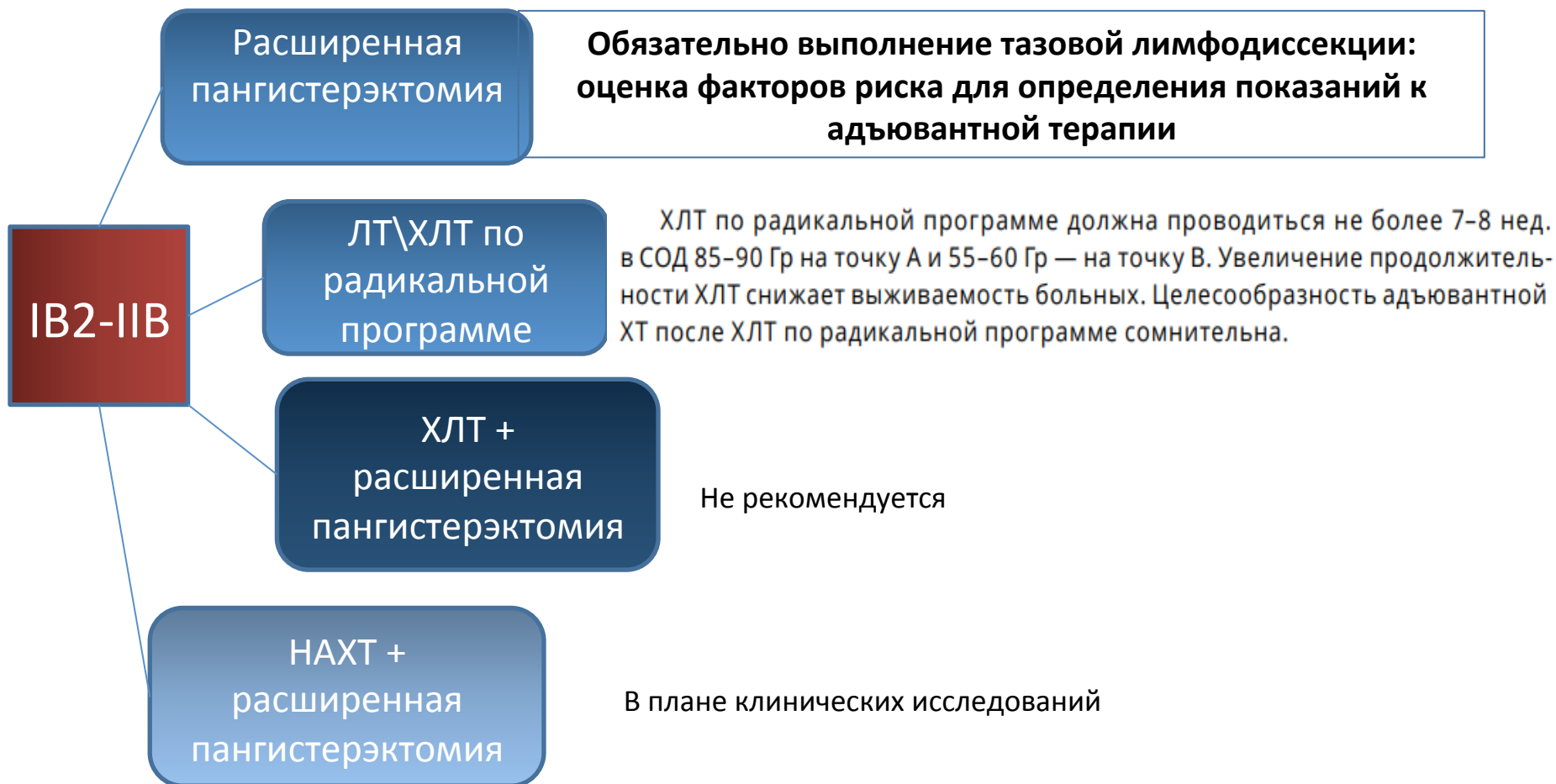
В

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОЛЖНА ИМЕТЬ ЦЕЛЮ
ИЗБЕГАТЬ СОЧЕТАНИЯ РАДИКАЛЬНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАРУЖНОГО ОБЛУЧЕНИЯ
В СВЯЗИ СО ЗНАЧИМЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ ЧАСТОТЫ
ОСЛОЖНЕНИЙ БЕЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

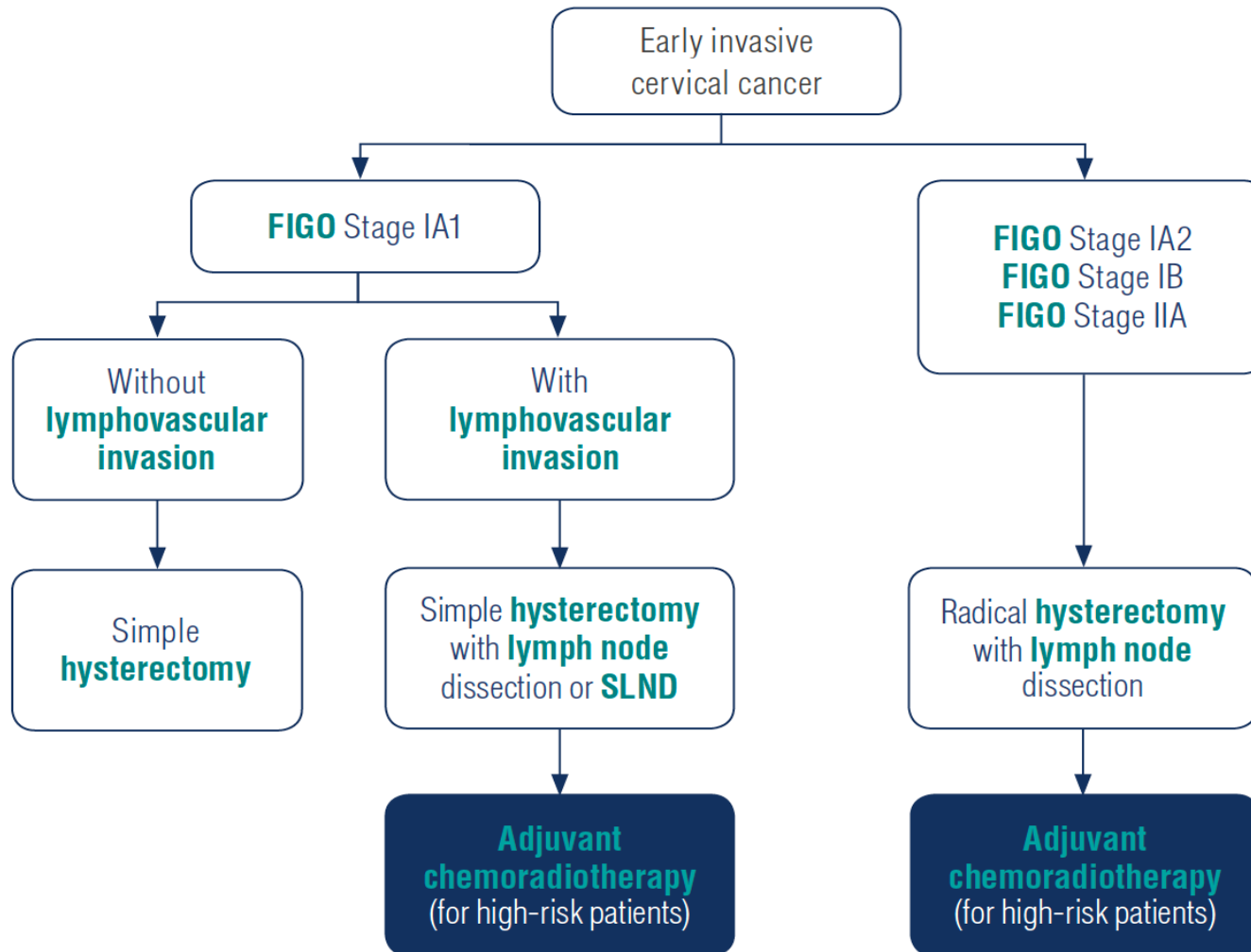
Варианты лечения РШМ IB2 - IIB

Практические рекомендации  RUSSCO

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространённости опухолевого процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии.

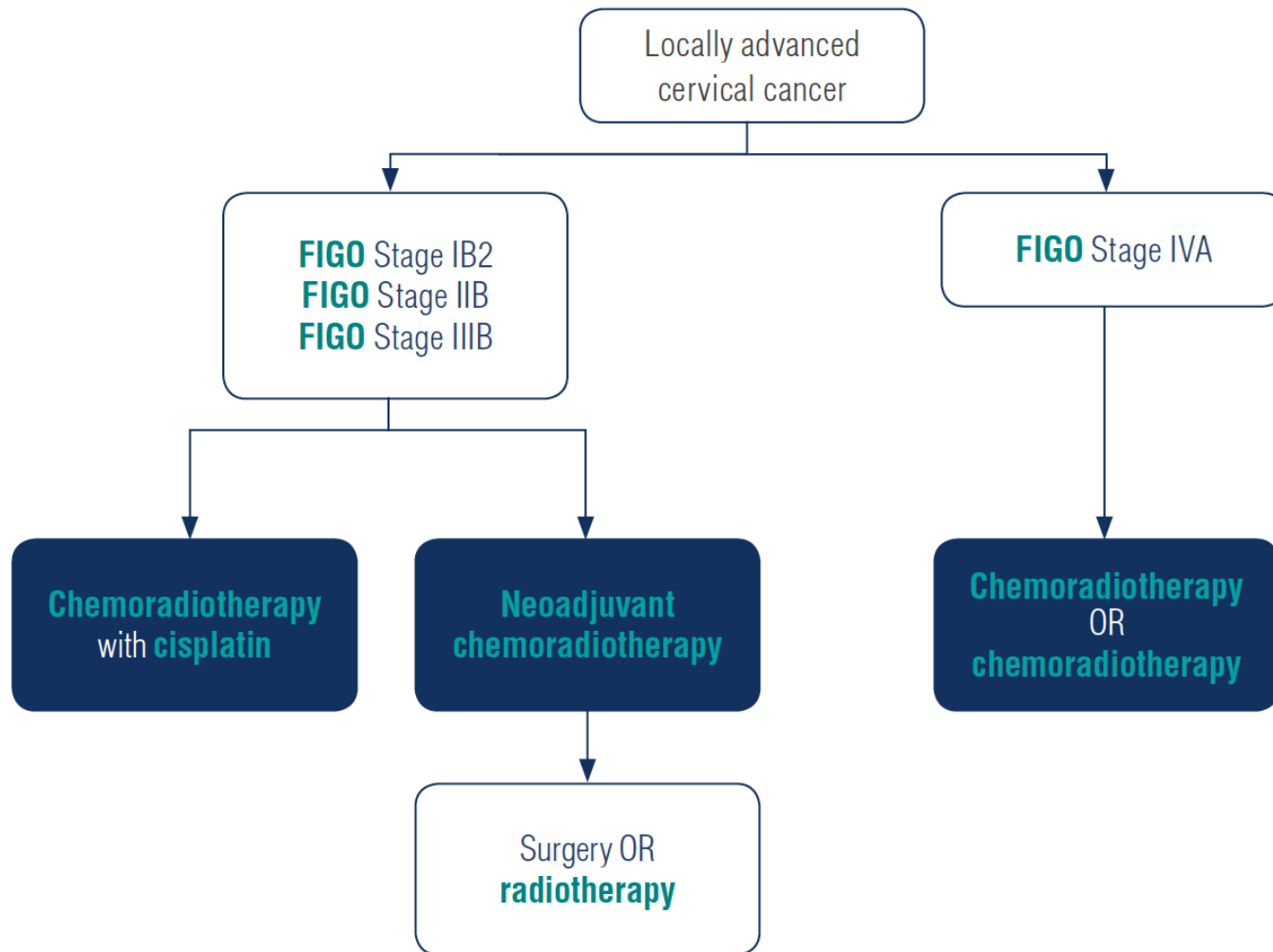


Рекомендации ESMO



Flowchart showing treatment approaches for early invasive cervical cancer.

Рекомендации ESMO



Flowchart showing treatment approaches for locally advanced cervical cancer.

Историческая справка

В 1968 году Fletcher провел анализ лучевого лечения 1705 пациенток РШМ,

пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных составила:

При I стадии - 91.5%,
при IIa стадии – 83.5%,
при IIb стадии – 66.5%,
при IIIa стадии – 45%,
при IIIb стадии – 36%,
при IV стадии – 14%

Химиолучевая терапия местнораспространенного РШМ.

Поиск альтернативных возможностей повышения эффективности

- Несмотря на совершенствование оборудования и методик ЛТ, возможности данного метода лечения ограничены повреждающим действием радиации на окружающие нормальные ткани, что сопряжено с высоким риском лучевых осложнений со стороны органов мочеполовой и пищеварительной систем.
- Основные направления научного поиска заключаются в повышении противоопухолевого эффекта ЛТ на фоне снижения частоты лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных.
- **С этой целью в последние годы находят применение программы радикальной ЛТ с использованием различных схем радиомодификации путем интеграции химиотерапевтических агентов в различные этапы курса сочетанной ЛТ местнораспространенного РШМ**

Теоретическое обоснование совместного применения ЛТ и ХТ

ХТ усиливает лучевое повреждение опухолевых клеток за счет

- нарушения механизмов репарации поврежденной ДНК,
- синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению
- уменьшения числа клеток, находящихся в фазе покоя
- способности уничтожать резистентные к облучению опухолевые клетки за счет состояния гипоксии

Историческая эволюция применения цитостатиков при ХЛТ

Исследования III фазы с конкурентной (одновременной)
химиолучевой терапией РШМ стадий IB2-Iva

Доза цисплатина (Cisplatin) в мг/м²

- GOG 85 : Cisplatin 50 mg/m² day 1, 29 + FU infusion
- GOG 120 : Cisplatin 50 mg/m² day 1, 29 + FU infusion +HU
- GOG 120 : Cisplatin 40 mg/m² weekly
- GOG 123 : Cisplatin 40 mg/m² weekly
- SWOG8797/GOG 109 : Cisplatin 70 mg/m² day 1, 22 + FU infusion
- RTOG 9001 : Cisplatin 70 mg/m² day 1, 22 + FU infusion
- NCIC : Cisplatin 40 mg/2 weekly

Значимые преимущества в выживаемости при проведении ХЛТ

Study group	No. of Pts	Overall survival (%) CCRT vs control	P-value	Follow-up
GOG 85	388	65 vs 51 (5y)	0.018	104mo
GOG 120	526	66 vs 50 (3y)	0.004	35mo
GOG 9901	500	70 vs 52 (5y)	0.001	36mo
SWOG 8547	400	68 vs 52 (5y)	0.001	42mo
RTCG 9001	300	70 vs 52 (5y)	0.001	43mo
NCIC	253	62 vs 58 (5y)	0.53	82mo

**ХЛТ – стандарт лечения РШМ
IIВ-IVА стадий**

(Whitney et al, JCO, 1999. Rose et al, NEJM, 1999. Keys et al, NEJM, 1999. Peters et al, JCO, 2000. Morris et al, NEJM, 1999. Percy et al, JCO 2002)

РЕЗЮМЕ

- **ХЛТ является золотым стандартом лечения больных местнораспространенным раком шейки матки**
- **Основным цитостатическим агентом является цисплатин; его минимальная доза должна составлять более 25мг/м²/нед (оптимально 40 мг/м²/нед). При невозможности использования цисплатина рекомендован карбоплатин AUC2/нед**
- В рамках исследований возможно использование платиновых дуплетов, это улучшает результаты лечения и сопровождается усилением токсических явлений
- Сроки проведения ХЛТ не должны превышать 7-8 недель, перерывы в лечении негативно сказываются на результатах лечения
- Вопрос о проведении неоадъювантной и адъювантной химиотерапии при проведении ХЛТ остается дискуссионным и в рекомендациях отсутствует
- Результаты проводимых международных рандомизированных исследований возможно изменят подходы к лечению ряда категорий больных

Метастатический РШМ FIGO IVB

Химиотерапия (дуплет):

Цисплатин (или карбоплатин) +
паклитаксел (или топотекан) +
бевацизумаб +/- ЛТ



Иммунотерапия

- 1 Ингибиторы контрольных точек иммунитета - опция терапии прогрессирующего/метастатического рака шейки матки с CPS $\geq$ 1%
- 2 Идут новые исследования комбинированной ИТ, а также ИТ в неоадьювантной и химиолучевой терапии

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ