# ДЕФИНИТИВНО КОМБИНИРАНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА. (ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА)

**Светлана Билюкова, Елица Енчева**

*Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна*

# DEFINITIVE CHEMORADIATION FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER: A REVIEW OF THE LITERATURE

**Svetlana Bilyukova, Elitsa Encheva**

*Department of Radiotherapy, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna*

**РЕЗЮМЕ**

*Пациентите с локално авансирал рак на маточната шийка (ЛАРМШ) се лекуват съгласно добре дефинирана стратегия, която се основава на едновременното лъчехимиолечение (ЛХЛ), базирано на Цисплатин ± интракавитарна брахитерапия (БТ). С тази стратегия се понижава рискът от раково свързана смърт с 30 до 50%. Общото време за лечение е от решаващо значение, като ретроспективни клинични данни сочат, че общото време на лечението, от началото на перкутанното лъчелечение (ПКЛЛ) до приключването на БТ, в идеалния случай трябва да бъде по-малко от 51-52 дни за постигане на максимален локален контрол. Въпреки установеното ефективно лечение смъртността, свързана с РМШ, остава висока.*

*Целта на настоящия обзор е да разгледа наличните доказателства в подкрепа на приложението на дефинитивно комбинирано ЛХЛ при ЛАРМШ.*

*Резултатите от рандомизирани прочувания и метаанализи показват, че комбинираното ЛХМ превъзхожда самостоятелното лъчелечение (ЛЛ), повишава 5-годишната обща преживяемост (ОП) средно с 6-8%, въпреки че ползата от ЛХЛ за ОП намалява с увеличаване на стадия на заболяването. Отчетена е полза и по отношение на преживяемост без прогресия и в честотата на локорегионалните и/или далечните рецидиви в полза на ЛХЛ. Седмично приложение на Цисплатин едновременно с ЛЛ е установен стандарт на лечение при ЛАРМШ. ЛХЛ с дублети на базата*

**ABSTRACT**

*Patients with locally advanced cervical cancer (LACC) are treated according to a well-defined strategy relying on concurrent chemoradiation (CCRT) with weekly CISplatin 40 mg/m2, followed by a sequential intracavitary brachytherapy boost. This strategy lowers the risk of cancer-related death by 30 to 50%. The overall treatment timing is also crucial for the treatment's efficacy, with retrospective clinical evidence noting that the overall treatment timing, between the first radiotherapy session and the brachytherapy completion, should be ideally less than 51–52 days to maximize local control. Despite the proven effectiveness of treatment, the mortality associated with LACC remains high.*

*The aim of the present overview is to review the available evidence supporting the use of combined chemoradiation in patients with LACC.*

*The published trials and meta-analyses confirmed the established notion that CCRT outweighs radiotherapy (RT) alone, offering an absolute survival benefit of 6–8%, despite the fact that the benefit of chemoradiotherapy (CRT) on overall survival (OS) decreased with increasing disease stage. An analogous improvement was also seen in disease-free survival and the locoregional or distant recurrence rate. CCRT with weekly cisplatin has been established as the standard of care for LACC. CCRT with cisplatin-based doublets significantly improved therapeutic outcomes over monotherapy but resulted in increased toxicity. For this reason, this concept is not adopted in daily practice. These results support the use of CRT in LACC instead of RT alone.*

*на платина значително подобрява лечебните резултати спрямо монотерапията, но води до повишена токсичност. По тази причина тази концепция не се приема във всекидневната практика. Тези данни подкрепят прилагането на ЛХЛ при ЛАРМШ вместо самостоятелно ЛЛ.*

*Нужни са бъдещи проучвания, които да изследват ролята на адювантната и неадювантната роля на химиотерапия (ХТ) в комплексното лечение на ЛАРМШ с оглед подобрение на далечния контрол. Оценката на общата преживяемост, токсичност, качеството на живот ще бъде от първостепенно значение за определяне на оптималното дефинитивно лечение.*

**Ключови думи***: Карцином на маточната шийка, локално авансирал, дефинитивно лъчелечение, лъчехимиолечение*

*In order to improve long-term control, further studies are needed to explore the role of adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy in the comprehensive treatment of LACC. The assessment of OS, toxicity, and quality of life will be paramount in determining the optimal definitive treatment regimen.*

**Keywords:** *cervical cancer, locally advanced, definitive radiotherapy, chemoradiation*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Заболяемостта и смъртността от РМШ в България е по висока от средната за Европа (49). КМШ с 1059 нови случаи през 2015 г. се нарежда на четвърто място по честота (7,1%) сред жените в България и на 7-о място (5,1%) като причина за смърт (49). Поради липсата на ефективна профилактика и скрининг в България се отчита голяма честота на локално авансиралите стадии (над 40%) (49).

За поставяне на диагнозата РМШ колпоскопията и цервикалната биопсия се смятат за окончателен диагностичен тест при наличие на видима лезия и необичайни резултати от цервикална цитология (54) .

РМШ до скоро беше стриктно клинично стадиран от Международната федерация по гинекология и акушерство (FIGO) въз основа на гинекологичен преглед и при необходимост цистоскопия, проктоскопия, колпоскопия и биопсия (31). Но резултатите от образната диагностика не бяха официално включени в стадирането (16).

Стадирането по FIGO до 2018 г. не включва някои от туморните параметри, които сега се признават за значими прогностични фактори, като метастази в лимфните възли (ЛВ): 5-годишна преживяемост при РМШ в ранен стадий (клиничен стадий по FIGO) е 90 %, при липсата на метастази в ЛВ, но само 65%, при наличие на такива (53). Поради това през 2018 г. Европейското дружество по онкогинекология (ESGO) заедно с Европейското дружество за лъчетерапия и онкология (ESTRO) и Европейското дружество по патология (ESP) съвместно публикуваха нови насоки за стадиране, лечение и проследяване на пациентки с РМШ, където се препоръчва двойно стадиране преди стартиране на лечение по две системи TNM и FIGO (6). С публикуването на новата система за стадиране на FIGO през 2018 г. се признава големият принос на образната диагностика за оценка на разпространението на заболяването, което от своя страна има пряко отражение върху лечението и прогнозата на пациентки с РМШ (16). Изборът на образен метод при всеки отделен пациент обикновено се ръководи от предполагаемия стадий по FIGO, възприетия риск за метастазиране и местния достъп до различните образни методи. Ролята на образните изследвания при тумори в стадий IA е ограничена, тъй като тези тумори се идентифицират хистологично и по дефиниция не са клинично видими (4). Националната мрежа за борба с рака (NCCN) препоръчва да се използват образни методи - компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс (МРТ), позитронно-емисионна томография, комбинирана с компютърна томография (ПЕТ/КТ), при стадии, равни или по-високи от IB (3). Диагностичните резултати на предоперативната образна диагностика за идентифициране на маркери, предполагащи агресивно заболяване включително размер на тумора > 4 cm, дълбока инвазия в стромата (тумор, навлизащ в > 2/3), инфилтрация на параметриума и метастази в тазови ЛВ, са от решаващо зна-

чение за индивидуализиран терапевтичен подход при пациентки с РМШ (50).

Пациентите с ЛАРМШ се лекуват съгласно добре дефинирана стратегия, която се основава на едновременното ЛХЛ, базирано на Цисплатин +/- интракавитарна брахитерапия (БТ) (6,3). С тази стратегия се понижава рискът от раково свързана смърт с 30 до 50% (1). Общото време за лечение е от решаващо значение, като ретроспективни клинични данни сочат, че общото време на лечението, от начало на перкутанното лъчелечение (ПКЛЛ) до приключване на БТ, в идеалния случай трябва да е по-малко от 51-52 дни за постигане на максимален локален контрол (43). Въпреки установеното ефективно лечение смъртността, свързана с РМШ, остава висока (42).

Целта на настоящия обзор е да разгледа наличните доказателства в подкрепа приложението на дефинитивно комбинирано лъчехимиолечение (ЛХЛ) при ЛАРМШ.

***Химиотерапията като част от мултимодалния подход за лечение на локално авансирал рак на маточната шийка***

Според FIGO ЛАРМШ се отнася за тумори с размер ≥ 4 cm и/или простиращи се извън шийката на матката (напр. с вагинална инвазия, параметриално засягане или инвазия на близки органи) и/или с метастази в ЛВ (53). В миналото локално авансиралият РМШ се е лекувал с ПКЛЛ. През 1999 г. обаче беше приет нов подход за лечение (34,35). През тази година Националният институт за лечение на рака (NCI) публикува клинично съобщение, в което се посочва, че химиотерапията (ХТ) на основата на Цисплатин, едновременно с лъчелечение (ЛЛ), е новият стандарт за лечение на ЛАРМШ (48). Това решение се основава на пет рандомизирани клинични изпитвания фаза III (52,37,32,30,19,12). Критиките по отношение на разликите в третирането на контролните рамена и непоследователността при определянето на резултатите между изпитванията доведоха до метаанализ, основан на индивидуалните данни от предишните рандомизирани изпитвания (1). Този метаанализ потвърди установеното схващане, че едновременното ЛХЛ превъзхожда самостоятелното ЛЛ, като осигурява принос към 5-годишна обща преживяемост (ОП) средно с 6-8%, въпреки че ползата от ЛХЛ за ОП намалява с увеличаване на стадия на заболяването (1). Аналогично подобрение е отчетено в преживяемостта без прогресия и в честотата на локорегионалните и/или далечните рецидиви (1). През 2010 г. Cochrane докладва, че ЛХЛ подобрява ОП и свободната от прогресия преживяемост, независимо дали е използвана Платин базирана ХТ, или друг вид химиосенсибилизиращи средства с абсолютни ползи от 10% и 13% съответно (2). Datta et al. (9) извършват друг метаанализ през 2017 г. въз основа на 2445 пациенти, провеждащи дефинтивно ЛХЛ или дефинтивно ЛЛ. Резултатите потвърждават, че ЛХЛ значително подобрява резултатите, като процентът на локален контрол и ОП се увеличава с 8,4% и 7,5%. Този анализ също така отчита, че не са наблюдавани разлики в резултатите между седмичните или 3-седмични режими на Цисплатин (9). През 2018 г. голямо рандомизирано проучване, сравняващо ЛХЛ със седмична Цисплатин спрямо самостоятелно ЛЛ, е проведено при пациенти с клиничен стадий IIIB плоскоклетъчен РМШ (40). Проучването потвърди превъзходството на комбинираното ЛХЛ както по отношение на ОП, така и по отношение на преживяемост без прогресия, а размерът на ползата е бил аналогичен на представените по-рано проучвания (40). Въпреки тези постижения в лечението на РМШ 5-годишната ОП за пациенти в стадий II достига 65%, а този процент спада до 40% за пациентки с по-напреднало заболяване (стадий III-IVA) (29). Следователно заболяването ще рецидивира при значителен процент от пациентките. Ролята на ХТ за подобряване на преживяемостта се проучва допълнително в три направления:

Дали седмичният режим с Цисплатин е най-добрият вариант за едновременно ЛХЛ?

Може ли адювантната химиотерапия (АХТ) след проведено ЛХЛ да подобри изхода за всички или определени подгрупи пациенти?

Може ли неоадювантната химиотерапия (НАХТ) в комбинация с операция да бъде алтернатива на ЛХЛ?

***Химиотерапевтични режими, използвани при едновременното ЛХЛ при локално авансирал рак на маточната шийка***

Три от първоначалните рандомизирани клинични изпитвания, които бяха споменати от NCI през 1999 г., не са използвали седмична доза Цисплатин от 40 mg/m2 като предпочитан режим за едновременно ЛХЛ. В RTOG90-01 (12), междугруповото проучване SWOG/RTOG/GOG (32) и проучването GOG85 (52) Цисплатин в дози от 50 до 75 mg/m2 и непрекъсната инфузия на 5-FU за 4 дни са прилагани на всеки 3 седмици едновременно с ЛЛ. В протокола GOG120, в който са използвани същите критерии за допустимост с GOG85, както първоначалната публикация (37), така и дългосрочното проследяване (36) показват, че седмичното приложение на Циспла-

тин е еднакво ефективно в сравнение с комбинацията Цисплатин/5FU/Хидроксиурея по отношение на преживяемост без прогресия и ОП. Лечението само с Цисплатин обаче е било по-малко токсично в сравнение с тройната комбинация (37). Тъй като комбинираният режим увеличава токсичността, седмично приложение на Цисплатин едновременно с ЛЛ е установено като стандарт на лечение при напреднал РМШ (29). Рандомизираните проучвания, в които е изследвана ползата от ЛХЛ, базирана на Цисплатин, са обобщени в табл. 1.

*Табл. 1. Рандомизирани проучвания, сравняващи самостоятелното лъчелечение с комбинираното лъчехимиолечение*

| **Проучване** | **Брой пациенти** | **FIGO стадий** | **Лечение** | **ХТ** |
|---|---|---|---|---|
| Eifel et al., 2004 | 389 | IB-IIA | ЛЛ с/у ЛХЛ | Цисплатин 75 мг/м2 ден 1 и 5-ФУ 4000 мг/м2 Ден 1-5 (3 седмичен курс) |
| Peters et al., 2000 | 243 | IA2 -IIA | ЛЛ с/у ЛХЛ | Цисплатин 70 мг/м2 ден 1 и 5-FU 4000 мг/м2 Ден 1 -5 (3 седмичен курс) |
| Keys et al., 1999 | 374 | IB | ЛЛ с/у ЛХЛ | Цисплатин 40 мг/м2 седмичен курс |
| Rose et al., 1999, 2007 | 575 | IIB- IVA | ЛЛ + Хидроксиурея с/у ЛХЛ | Рамо А: Цисплатин 40 мг/м2 седмичен курс Рамо В: Цисплатин 50 мг/м2 ден 1 и 5-ФУ 4000 мг/м2 ден 2-54 сед. курс и хидроксиурея 2 г/м2 два пъти седмично, Рамо С: Хидроксиурея 3 г/м2 два пъти седмично |
| Shrivastava et al., 2018 | 850 | IIIB | ЛЛ с/у ЛХЛ | Цисплатин 40 мг/м2 седмичен курс |

До момента няма рандомизирани проучвания фаза III, които да сравняват директно седмичния режим на Цисплатин с комбинации на основата на Цисплатин или с други режими, освен протокола GOG165 (20). Това проучване сравнява стандартната Цисплатин с непрекъснатото приложение на 5FU по време на ЛЛ при пациентки с РМШ IIb до IVa стадий, но е било преждевременно прекратено поради неотчетената полезност (20). През 2020 г. метаанализ, включващ осем рандомизирани контролирани проучвания, показа, че триседмичният режим с Цисплатин е свързан със значително по-ниска честота на локални рецидиви, в сравнение със седмичното приложение, като не са наблюдавани значителни разлики между двете направления по отношение на преживяемостта и острите нежелани ефекти (56). Седмичният режим с Цисплатин е свързан с по-нисък риск от хематологична токсичност като левкопения и тромбоцитопения, докато триседмичният режим е свързан с по-нисък риск от анемия (56). Този метаанализ доказва, че триседмичният режим ХТ, базирана на Цисплатин, може да бъде оптимален режим при едновременно ЛХЛ на ЛАРМШ (56). Очакват се резултатите от проучването TACO. В това рандомизирано проучване фаза III се проучва разликата в преживяемостта между седмичното приложение на Цисплатин 40 mg/m2 и триседмичното приложение на Цисплатин 75 mg/m2 едновременно с ЛЛ (38). Друг подход за увеличаване ефекта на системната терапия е комбинирането на химиотерапевтичните средства спрямо монотерапията (41). Провеждани са изследвания при пациенти във IIB-IVA стадий за включване на Гемцитабин към едновременното ЛХЛ с Цисплатин и провеждане на последваща адювантна ХТ с Цисплатин и Гемцитабин, сравнени със стандартно едновременно ЛХЛ с Цисплатина 40mg/m2 (11). Установено е повишаване на свободната от прогресия преживяемост, но за сметка на по висока токсичност от 3-та и 4-та степен, както и няколко смъртни случая в групата с Цисплатин и Гемцитабин, съответно 86.5%/46.3%. (11). Това налага допълнително проследяване с цел установяване на приноса на този режим върху ОП (11). Petrelli et al. (33) провеждат метаанализ на 1500 пациентки, разкривайки, че ЛХЛ с двойна терапия на основата на Цисплатин значително подобрява ОП, свободната от прогресия преживяемост, както и честотата на локорегионалните рецидив, в сравнение с ЛХЛ със седмична Цисплатин. Въпреки това е регистрира значително по-високата токсичност в групата на дублетите (33). Друг метаанализ, публикуван от Ma et al. (25) върху 1503 пациентки, показва, че ЛХЛ с дублети на базата на платина значително подобрява ОП и свободната от прогресия пре-

живяемост в сравнение с ЛХЛ с монотерапия, но също така е съпътстван от повишена токсичност (25). Въпреки ползите по отношение на ОП регистрираната висока токсичност е причината тази концепция да не се приема във всекидневната практика (13). Платинови аналози също са били изпитвани самостоятелно или в комбинация в малки проучвания. Място на Карбоплатин по време на ЛХЛ при локално авансирал РМШ не е установено. Няма рандомизирани проучвания от фаза III, които да сравняват Карбоплатин с Цисплатин по време на ЛХЛ (55). Метаанализ на 12 проучвания предполага по-лош отговор и тенденция към по-лоша преживяемост със седмична Карбоплатин по време на ЛХЛ (55).

***Ролята на адювантната химиотерапия при лечението на локално авансирал рак на маточната шийка***

Най-често неуспехът на лечението при ЛАРМШ се изразява с далечното метастазиране, което ограничава преживяемостта до една трета от пациентите (17). Добавянето на АХТ след ЛХЛ и БТ предполага, че ще ограничат микрометастазите и по този начин може да подобри ОП (17). Въпреки факта, че през последните две десетилетия са проведени много проучвания, нито едно от тях не е променило практиката. Четири рандомизирани проучвания фаза III показаха противоречиви резултати (46,44,24,11). По-ранните проучвания от 2003 г. с Митомицин и 5-FU като адювантно лечение не са оказали полза (24), докато проучванията с Цисплатин и Гемцитабин показват значително подобрение на свободна от прогресия преживяемост и ОП за сметка на повишена честота на хематологична токсичност от 3-та - 4-та степен и гастроинтестинална токсичност (10). Прегледът на Cochrane, базиран на тези две изпитвания, заключава, че данните са недостатъчни и е необходимо да се проведат допълнителни рандомизирани проучвания, които да потвърдят ползата от АХТ (45). Tang et al. (44) оценяват добавянето на един цикъл Цисплатин и Паклитаксел преди ЛХЛ и два цикъла след ЛХЛ при пациентки с аденокарцином. Пациентките, които са получили адювантна ХТ, са показали значително по-дълга свободна от прогресия преживяемост, по-ниска честота на локални рецидиви (62,9% спрямо 74,7%;) и по-ниска честота на далечни метастази (44). По подобен начин проучването ACTLACC (46) тества Паклитаксел плюс Карбоплатин като адювантна терапия след дефинитивно ЛХЛ, но е прекратено преждевременно, тъй като не е постигнато значително подобрение в честотата на отговора и преживяемост (46). Въпреки ползата за преживяемостта, отчетена в някои от тези проучвания, АХТ все още не се смята за стандарт на лечение (13). Резултатите от текущото проучване OUTBACK (5) (седмична доза Цисплатин по време на ЛХЛ, последвани от четири цикъла Паклитаксел плюс Карбоплатин като адювантна терапия) могат да предоставят допълнителни доказателства за ролята на ХТ в адювантен аспект (5). Последните публикувани резултати от проучването показват, че АХТ след едновременно ЛХЛ не подобрява преживяемост в сравнение с едновременното ЛХЛ, и в групата на АХТ са наблюдавани значително повече нежелани събития (28). Резултатите от това проучване трябва да осигурят окончателен отговор за ролята на системната АХТ при ЛАРМШ, но вероятно ще останат въпроси относно това кой наистина може да се възползва от тази поддържаща терапия, за да се предотвратят локалните рецидиви и далечните неуспехи. Възможно е да има подгрупа от високорискови пациенти, за които АХТ е от значение, като например тези с положителни парааортални ЛВ, аденокарцином или аденосквамозна хистология (41).

***Ролята на неоадювантната химиотерапия при лечението на локално авансирал рак на маточната шийка***

НАХТ използвана преди радикално локорегионално лечение - хирургия или лъчетерапия, е привлекателна възможност и все още е обект на изследване. Тъй като КМШ се смята за химиочувствителен, предимството на НАХТ се основава на възможността на свиване на тумора и унищожаването на хипоксичната част от раковите клетки, така че последващото локално лечение да е по-ефективно и по-малко токсично, като вероятността за далечни метастази е по-малка, тъй като НАХТ може да елиминира микрометастазите (14). Данните за НАХТ се основават на ограничен брой рандомизирани клинични проучвания, с много разнородни критерии за включване. Дизайнът на всички по отношение на НАХТ включват много видове сравнителни рамена като операция, ЛЛ или ЛХЛ (26). Индукционната ХТ преди ЛХЛ е сравнена с конвенционално ЛХЛ в рандомизирано проучване фаза II при пациенти в стадии IIB до IVA по FIGO (8). Пациентите в групата с индукционна ХТ са имали по-ниска 3-годишна свободна от прогресия преживяемост (40,9% спрямо 60,4%), по-ниска 3-годишна ОП (60,7% спрямо 86,8%) и по-ниска честота на пълен отговор след приключване на първоначалното лечение (56,3% спрямо 80,3%) в сравнение с групата на ЛХЛ (8). Забавянето преди стартиране на ЛХЛ

е неблагоприятно, защото е възможно да настъпи прогресия на заболяването по време на НАХТ или защото индукционната ХТ е компрометирала съпътстващото ЛХЛ (8). Продължаващото рандомизирано проучване фаза III INTERLACE (23) сравнява индукционна ХТ (6 цикъла със седмичен Паклитаксел и Карбоплатин) плюс стандартно ЛХЛ със самостоятелно ЛХЛ сред пациенти с ЛАРМШ. Резултатите ще покажат дали допълнителната индукционна ХТ, прилагана по седмична схема непосредствено преди стандартното ЛХЛ, води до подобряване на ОП (23). НАХТ може да представлява интерес преди радикално хирургично лечение на РМШ. Това е обичайна практика в развиващите се страни, където достъпът до ЛЛ е ограничен и приложението й се основава на обосновката за свиване на тумора, което позволява пълна ексцизия с отрицателни хирургични граници. Понастоящем са налични резултатите от две рандомизирани клинични проучвания фаза III, сравняващи НАХТ, последвана от операция и дефинитивното ЛХЛ (18,15). Gupta et al. (15) включват 635 пациенти в стадий IB2, IIA и IIB и сравняват НАХТ (3 цикъла Карбоплатин и Паклитаксел), последвана от операция, с дефинитивно ЛХЛ със седмична Цисплатин. Основната крайна цел е свободна от прогресия преживяемост. Авторите откриват че 5-годишната свободна от прогресия преживяемост е била по-ниска (69,3% спрямо 76,7%) в групата на НАХТ, последвана от операция без съществени разлики в 5-годишната ОП (75,4% спрямо 74,7%) (15). Късните токсичност след приключване на лечението в групата с НАХТ и хирургична намеса в сравнение с групата със дефинитивно ЛХЛ е ректална (съответно 2,2% срещу 3,5%), урологична (съответно 1,6% срещу 3,5%) и вагинална (съответно 12,0% срещу 25,6%) (15). Освен това проучване, ръководено от Европейската организация за изследване и лечение на рак (EORTC55994) и докладвано от Kenter et al. (18), по време на ASCO 2019 г. съобщава за резултати в полза на дефинитивното ЛХЛ по отношение на свободна от прогресия преживяемост. И двете изпитвания са имали сходен дизайн и като цяло са постигнали еднакви резултати. Що се отнася до свързаните с лечението усложнения, краткосрочните хематологични усложнения са били значително по-чести в групата на НАХТ, последвана от операция, отколкото в групата на дефинитивното ЛХЛ (18,15). За разлика от тях дългосрочните усложнения, като например интестинална и вагиналните токсичности, са били по-чести в групата на дефинитивното ЛХЛ. Заедно с това тези констатации предполагат, че стандартът за лечение на пациентки с локално авансирал РМШ трябва да остане дефинитивно ЛХЛ (18,15). Проучванията в ход, който трабва да дадат отвор на въпроси както в адювантен, така и в неадювантен план, са обобщени в табл. 2.

***Нови перспективи в лечението на локално авансирал рак на маточната шийка***

Съществува сериозна обосновка в подкрепа на използването на имунотерапия при РМШ поради участието на човешки папилома вирус (HPV) в онкогенезата, което води до производството на антигени. В тази перспектива при РМШ са изпитани няколко имунотерапевтични подхода на лечение (21). Повече от половината пациенти с ЛАРМШ, които се лекуват с едновременно ЛХЛ, ще развият рецидивиращо забо-

*Табл. 2. Проучвания в ход*

| Проучване | Брой пациенти | FIGO стадий | Рандомизация | Първична цел | Фаза |
|---|---|---|---|---|---|
| TACO Trial/KGOG 1027 | 374 | IB2, IIB, IVA | ЛХЛ със седмичното приложение на цисплатин 40 мг/м2 с/у ЛХЛ с триседмичното приложение на Цисплатин 75 мг/м2. | ОП | III |
| Outback (ANZGOG0902/ GOG0274/ RTOG1174) | 926 | IB, IIA, IIB, IIIB, IVA | Адювантна ХТ (Паклитаксел плюс Карбоплатин) след ЛХЛ с/у ЛХЛ | ОП | III |
| INTERLACE/ NCT01566240 | 500 | IB2, IIA, IIB, IIIB, IVA | Индукционна ХТ (6 цикъла със седмичен Паклитаксел и Карбоплатин) плюс стандартно ЛХЛ с/у самостоятелно ЛХЛ | ОП | III |

ляване или далечни метастази. Поради това продължават изследванията за подобряване на лечението (51). Комбинации от едновременно ЛХЛ с имунотерапия, таргетни терапии или други нови терапии се проучват активно (51). Експресията на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) е известен независим прогностичен фактор при пациентки с РМШ (22) и добавянето на VEGF инхибитора Бевацизумаб към комбинираната ХТ при пациенти с рецидивиращ, персистиращ или метастатичен РМШ се свързва с подобряване на ОП (47). Във фаза II на проучването RTOG-0417 49 пациентки със стадий IIB до IIIB РМШ са лекувани с дефинитивно ЛХЛ с Цисплатин (40 mg/m2) и добавяне на Бевацизумаб 10 mg/m2 (на всеки 2 седмици, 6 цикъла) (39). Проучването заключи, че Бевацизумаб в комбинация със стандартно тазово ЛХЛ показва обещаващи резултати и може да оправдае по-нататъшно проучване на ефикасността му при ЛАРМШ (39). Въпреки това няма текущи рандомизирани проучвания, които да сравняват ЛХТ и Бевацизумаб с ЛХЛ на базата на платина. Няколко проучвания с PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) или PDL1 (durvalumab и atezolizumab) чекпойнт инхибитори в момента се провеждат при лечението на ЛАРМШ, използвайки едновременното ЛХЛ като основа (27,7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постигнат е значителен напредък в лечението на пациенти с локално авансирал РМШ (FIGO 2018 етапи IB3-IVA) през последните десетилетия.

Актуализираната класификация на FIGO от 2018 г. използва образни методи за определяне стадия на заболяването. ЛХЛ базирано на Цисплатин 40 мг/м2, демонстрира предимство по отношение на общата преживяемостта в сравнение със самостоятелното ЛЛ. Въпреки тези значителни постижения преживяемостта остава хетерогенна сред пациентите в рамките на подгрупите на стадий III, а при приблизително 40% от пациентите заболяването ще рецидивира. Следователно прогнозата все още не е оптимална и в момента се провеждат проучвания на нови стратегии. Резултатите от големи проучвания като напр. INTERLACE и OUTBACK се очакват с нетърпение.

## ЛИТЕРАТУРА


1. 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.
2. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(1):Cd008285.
3. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):660-6.
4. Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. Abdom Radiol (NY). 2019;44(7):2557-71.
5. Čerina D, Boraska Jelavić T, Buljubašić Franić M, Tomić K, Bajić Ž, Vrdoljak E. Is There a Place for Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer? Curr Oncol. 2022;29(8):5223-37.
6. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):641-55.
7. Cohen AC, Roane BM, Leath CA, 3rd. Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy. Drugs. 2020;80(3):217-27.
8. da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, Aranha AS, Dias Genta MLN, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2019;37(33):3124-31.
9. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017;145(2):374-85.
10. Dueñas-González A, Orlando M, Zhou Y, Quinlivan M, Barraclough H. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. Gynecol Oncol. 2012;126(3):334-40.
11. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678-85.

**12.** Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, et al. 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(5):872-80.

**13.** Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2021;21(6):657-71.

**14.** Gopu P, Antony F, Cyriac S, Karakasis K, Oza AM. Updates on systemic therapy for cervical cancer. Indian J Med Res. 2021;154(2):293-302.

**15.** Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018;36(16):1548-55.

**16.** Haldorsen IS, Lura N, Blaakaer J, Fischerova D, Werner HMJ. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? Curr Oncol Rep. 2019;21(9):77.

**17.** Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172:103638.

**18.** Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):5503-.

**19.** Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, 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(15):1154-61.

**20.** Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA, 3rd, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2005;23(33):8289-95.

**21.** Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;137:9-17.

**22.** Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, West CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. Br J Cancer. 2000;83(5):620-5.

**23.** London UC. Cancer Research UK. Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer (INTERLACE). 2019.

**24.** Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(5):1226-32.

**25.** Ma S, Wang J, Han Y, Guo F, Chen C, et al. Platinum single-agent vs. platinum-based doublet agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Oncol. 2019;154(1):246-52.

**26.** Mahmoud O, Einstein MH. Which Patients With Cervical Squamous Cell Carcinoma Might Benefit From Neoadjuvant Chemotherapy? J Clin Oncol. 2018;36(16):1543-7.

**27.** Mayadev J, Nunes AT, Li M, Marcovitz M, Lanasa MC, Monk BJ. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(7):1065-70.

**28.** Mileshkin LR MK, Barnes E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: the randomized phase III OUTBACK trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). JCO. 2021:39:LBA3.

**29.** Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol. 2007;25(20):2952-65.

**30.** Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43.

**31.** Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):103-4.

**32.** Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, 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.

**33.** Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2014;134(1):166-71.

**34.** Rose PG. Chemoradiotherapy: the new standard care for invasive cervical cancer. Drugs. 2000;60(6):1239-44.

**35.** Rose PG. Chemoradiotherapy for cervical cancer. Eur J Cancer. 2002;38(2):270-8.

**36.** Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(19):2804-10.

**37.** Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53.

**38.** Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(4):e577-81.

**39.** Schefter T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, et al. RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(1):101-5.

**40.** Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(4):506-13.

**41.** Sims TT, Klopp AH. Intensified Systemic Therapy Regimens in Combination With Definitive Radiation for Treatment of Cervical Cancer. Semin Radiat Oncol. 2020;30(4):265-72.

**42.** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

**43.** Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazeron R, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016;120(3):441-6.

**44.** Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 2012;125(2):297-302.

**45.** Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):Cd010401.

**46.** Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e82.

**47.** Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-43.

**48.** The National Cancer Institute Clinical Announcement on Cervical Cancer. The National Cancer Institute Clinical Announcement on Cervical Cancer. Available from:. http://cancergov/newscenter/cervicalcancer.

**49.** Valerianova Z, al. e. Cancer Incidence in Bulgaria, 2014 & 2015. . Bulgarian National Cancer Registry Sofia, 2017.

**50.** Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2005;99(1):106-12.

**51.** Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New Strategies for Multimodality Therapy in Treating Locally Advanced Cervix Cancer. Semin Radiat Oncol. 2016;26(4):344-8.

**52.** Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, 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.

**53.** Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. Obstet Gynecol. 2019;134(1):49-57.

**54.** Wuerthner BA, Avila-Wallace M. Cervical cancer: Screening, management, and prevention. Nurse Pract. 2016;41(9):18-23.

**55.** Xue R, Cai X, Xu H, Wu S, Huang H. The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: A meta-analysis. Gynecol Oncol. 2018;150(3):412-9.

**56.** Zhu J, Zhang Z, Bian D, Chen Q, Hu Q, 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.

**Адрес за кореспонденция:**
*Светлана Билюкова*
*Клиника по лъчелечение*
*бул. „Христо Смирненски“ 1*
*Варна, 9000*
*e-mail: svetlabilyukova@gmail.com*