

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}

¹ НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук», Томск

² ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

Цель исследования. Изучить качество жизни больных местнораспространенным раком шейки матки в процессе комбинированного лечения с неoadъювантной химиотерапией и при последующем наблюдении.

Материалы и методы. Изучение качества жизни больных местнораспространенным раком шейки матки проведено в рамках Международного клинического протокола Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC). Для оценки качества жизни использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer) version 3.0 и специфичный модуль для больных цервикальным раком — EORTC QLQ-CX24. В исследование вошли 107 больных местнораспространенным раком шейки матки IIb–IIIb стадий.

Результаты. Показано, что использование неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) способствует повышению качества жизни больных за счет уменьшения клинических проявлений заболевания и улучшения отдаленных результатов лечения. Установлено, что показатели функциональных шкал и общего статуса здоровья были статистически значимо выше по сравнению с больными, получившими химио-лучевое лечение и сочетанную лучевую терапию. Максимальное восстановление функциональных шкал и снижение показателей симптоматических шкал наблюдается через 12–24 месяца после завершения противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, качество жизни, химио-лучевое лечение.

QUALITY OF LIFE AS AN INTEGRATIVE INDEX OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER (LACC)

O.N. Churuksayeva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}

¹ Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk

Objective of the study is to evaluate the quality of life of patients with locally advanced cervical cancer in the process of combination treatment with neoadjuvant chemotherapy and in the follow-up care.

Materials and Methods. The evaluation of the quality of life of patients with locally advanced cervical cancer was conducted under the International Clinical Protocol of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The most sensitive for oncologic diseases Quality of Life Questionnaire — Core 30 of the European Organization for Research and Treatment of Cancer version 3.0 and cervical cancer specific module — EORTC QLQ-CX24 were used to assess the quality of life of cancer patients. The study comprised 107 patients with stage IIb-IIIb locally advanced cervical cancer.

Results. It was revealed that the use of neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment of patients with locally advanced cervical cancer (LACC) contributes to the enhancement of quality of life of patients by reducing clinical manifestations of the disease and improving long-term outcomes of the treatment. It was concluded that the indicators of functional assessment scale and of general health status were statistically significantly higher in comparison with patients who had undergone chemoradiation treatment and combination of external beam radiotherapy and internal irradiation. The maximum level of restoration of functional scale and the reduction of indicators of symptom severity scale is observed 12–24 months after the completion of anti-tumor treatment.

Keywords: locally advanced cervical cancer, quality of life, chemoradiation treatment.

Введение

Рак шейки матки на сегодняшний день продолжает оставаться одной из значимых медицинских и социальных проблем здравоохранения. В 2018 г. в мире было выявлено 569 847 таких пациенток, что составило 3,2% от общего количества диагностированных злокачественных опухолей, 311 365 женщин умерли от прогрессирования данного заболевания [1]. Среди заболевших РШМ более 70% составляют женщины трудоспособного возраста (15–59 лет) [2]. Сохраняется неблагоприятная тенденция роста заболеваемости среди пациенток репродуктивного возраста, а также увеличение частоты у них запущенных форм РШМ, отличающихся неблагоприятным клиническим течением и прогнозом.

Использование современных методов комбинированного лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) позволяет достичь таких удовлетворительных онкологических результатов, как увеличение безрецидивной и общей выживаемости, увеличение медианы до прогрессирования, снижение риска развития отдаленных метастазов. В то же время качество жизни больных является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости [3, 4]. Факторами, влияющими на качество жизни онкогинекологических больных, являются как сам онкологический процесс (стадия, симптоматика, осложнения), так и осложнения проводимого лечения (операция, осложнения химиотерапии и лучевой терапии) [5, 6].

Результаты и обсуждение

Изучение качества жизни 107 больных местнораспространенным раком шейки матки IIб–IIIб стадий проведено в рамках Международного клинического протокола Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC). Для оценки качества жизни использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-c30 (Quality of Life Questionnaire Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer) version 3.0 и специфичный модуль для

больных цервикальным раком — EORTC QLQ-CX24. Данный модуль широко используется в многоцентровых исследованиях в Европе, Канаде и ряде протоколов в США и отвечает всем критериям, разработанным для опросников, применяемых в онкологии: надежность, обоснованность, реализуемость.

В I группу вошли больные МРРШМ, получившие комбинированное лечение, включающее неоадьювантную химиотерапию (2 курса) с последующим оперативным лечением и/или сочетанной лучевой терапией по радикальной программе. Хирургический этап лечения включал расширенную гистерэктомию III типа (модификация Вертгейма-Мейгса), у больных молодого возраста (до 45 лет) — с транспозицией яичников.

II группа включала пациенток, которым проводилось химиолучевое лечение: курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м². Исследование КЖ у больных МРРШМ проводилось в выбранные контрольные сроки. Первая контрольная точка — до лечения — служила ориентиром исходного состояния больных. Вторая контрольная точка — по завершении лечения. Третьей контрольной точкой, взятой с целью субъективной оценки непосредственных результатов проведенного системного лечения, являлся срок один месяц после окончания химиотерапии. Последующие контрольные точки — во время запланированного стандартного контрольного обследования в сроки через 6 мес, через год и через два года после завершения лечения. Полученные данные о качестве жизни сопоставлялись с непосредственными и отдаленными результатами проведенного лечения.

Несмотря на то что новообразования шейки матки относятся к опухолям визуальной локализации, до 65% пациенток поступают в специализированные стационары с местнораспространенным процессом, поэтому общее состояние больных до начала лечения зависит как от самого опухолевого процесса, его распространенности, так и от психоэмоционального состояния. Анализ объективного статуса здоровья у больных МРРШМ изучаемых групп

выявил исходно низкие показатели у всех больных, которые не имели статистически значимых различий между группами. Анализ общего статуса здоровья до и после лечения среди больных МРРШМ выявил, что в I группе пациентов наблюдалось достоверное увеличение этого показателя как сразу после завершения противоопухолевого лечения (72 балла), так и через 6, 12 и 24 мес, в то время как во II группе этот показатель практически не изменился. В целом у больных МРРШМ I группы отмечалась более выраженная тенденция роста объективного статуса здоровья по сравнению с II группой, что обусловлено непосредственным эффектом неoadъювантной химиотерапии при удовлетворительной ее переносимости.

Показано, что у всех больных МРРШМ после противоопухолевого лечения наблюдается снижение уровня ответа по всем функциональным шкалам (физического, ролевого, социального, когнитивного, эмоционального). Наилучший уровень ответа достигается через 24 мес после завершения лечения. Максимально высокие показатели у больных МРРШМ отмечаются по шкале когнитивного функционирования, наиболее низкие показатели — по шкале социального функционирования как до, так и после лечения, что требует разработки реабилитационных программ для этих больных.

Среди факторов, определяющих качество жизни больных гинекологическим раком, наряду с объемом проведенного лечения, осложнениями противоопухолевой терапии, выраженностью сопутствующей патологии и психоэмоциональных нарушений большое значение имеет развитие искусственной (индуцированной) менопаузы [7, 8, 9]. Исследования показали, что алкилирующие препараты, как и радиотерапия, сопровождаются гибелью примордиальных фолликулов яичников, приводя к нарушению их функции. Это выражается в преждевременном истощении яичников и наступлении ранней менопаузы, влекущей за собой психоэмоциональные, нейровегетативные и эндокринные нарушения [5, 9, 10].

Необходимо отметить, что у больных I группы исследования, несмотря на более низкие исходные уровни функциональных

шкал, выраженного снижения показателей функциональных шкал не отмечается, в то время как у больных II группы показатели ролевого и физического функционирования даже спустя два года не достигают первоначального уровня. По-видимому, это может быть связано с относительной резистентностью половых гонад к повреждающему действию цитостатиков по сравнению с воздействием лучевой терапии [5, 11].

Исследование качества жизни у больных МРРШМ показало, что наилучший ответ по всем шкалам наблюдается у больных I группы, несмотря на более агрессивную терапию, включающую неoadъювантную химиотерапию и сочетанное лучевое лечение по радикальной программе. По всей видимости, это связано с уменьшением клинических проявлений заболевания после двух курсов НАХТ и высоким уровнем объективного ответа. Выявлено, что общий статус здоровья у больных МРРШМ I группы достоверно возрастал после завершения противоопухолевого лечения с 59 до 72 баллов ($p < 0,05$), тогда как у больных II группы достоверное повышение общего статуса здоровья наблюдалось лишь через год. Результаты работы согласуются с данными других авторов, сообщающих об улучшении показателей функциональных шкал и объективного статуса здоровья после химиолучевого лечения [12, 13].

При изучении данных анкет специфического для больных раком шейки матки опросника EORTC QLQ-CX 24 следует выделить шкалу симптомов, определяющих жизненно важные функции организма пациентки и сексуально-вагинальное функционирование. Шкала жизненно важных функций включает 11 вопросов, выясняющих наличие болей в животе, урологических расстройств, патологических выделений из половых путей.

Оценка данных по специальному модулю для рака шейки матки EORTC QLQ-CX 24 выявила исходно высокие уровни по шкале жизненно важных функций у больных МРРШМ обеих групп, снижающиеся после завершения лечения. Рост показателей по этой шкале, связанный с появлением болевого синдрома, патологических выделений из влагалища,

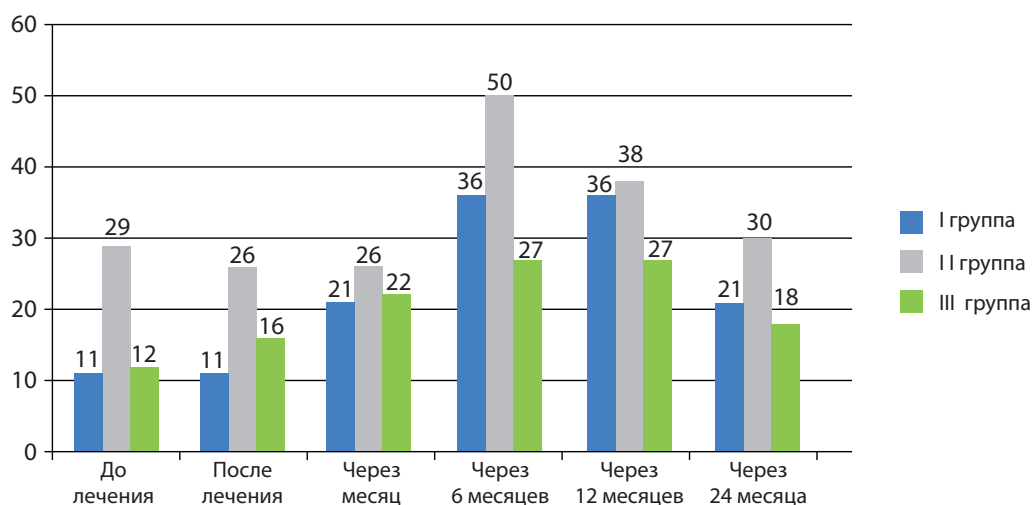


Рис. 1. Симптоматическая шкала сексуально-вагинального функционирования в изучаемых группах. Уровень статистической значимости по отношению к показателю до лечения ($p < 0,05$)

беспорядочных кровянистых выделений, наблюдался при возникновении рецидива заболевания. Оценка сексуально-вагинального функционирования выявила стабильные показатели симптомов после окончания специфического лечения, что связано, видимо, с отсутствием выраженных изменений слизистой влагалища на фоне проведенной НАХТ и еще неразвившимися поздними лучевыми осложнениями после соответствующего лечения (рис. 1).

Максимальные значения по шкале в обеих группах отмечаются через 6 мес после завершения лечения, что, вероятно, связано с началом половой жизни и возникающими трудностями при сексуальных отношениях. Положительная динамика снижения симптомов отмечается через 24 мес. D.M. Chase и др. (2012) при исследовании качества жизни 991 больной МРРШМ выявили, что наилучшие показатели у пациенток наблюдались по шкале физического функционирования, причем эти показатели статистически значимо коррелировали с безрецидивной выживаемостью больных [14].

Выявленная корреляция между показателями ряда функциональных шкал и объективным статусом здоровья после лечения отмечена и другими авторами [15, 16].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что анализ качества жизни больных МРРШМ служит объективной оценкой эффективности проведенного лечения наряду с непосредственными и отдаленными результатами противопухолевой терапии. Применение химиолучевого лечения с неoadъювантной ПХТ у больных МРРШМ способствует более быстрому купированию симптоматики, удлинению сроков появления рецидива заболевания, повышению безрецидивной и общей выживаемости без увеличения частоты и степени осложнений, что, в свою очередь, приводит к более высокому качеству жизни и восстановлению социального статуса этой категории больных.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram et al. // Int. J. Cancer. 2019. Vol. 144, N 8. P. 1941–1953.
2. de Foucher, T. Groupe de Recherche Francogyn F. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group / T. de Foucher, S. Bendifallah, L. Ouldamer et al. // Eur. J. Surg. Oncol. 2019. Vol. 45, N 4. P. 659–665.
3. Ульрих Е.А., Тамбиева З.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Качество жизни онкогинекологических больных: количественные методики определения. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2020; 1(2): 30–34.

4. Rimel B.J., Burke W.M., Higgins R.V., Lee P.S., Lutman C.V., Parker L. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of gynecologic oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol.* 2015; 137 (2): 280–284.
5. Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Шемерова Ю.А., Григорьева В.А., Лигачева А.А., Бохан Е.А. Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на женскую репродуктивную функцию и фармакологические пути их снижения. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(1): 87–96. — doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-87-96.
6. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A., Rossi V., De Felici M., Anderson R.A., Klinger F.G. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(6): 673–693. doi: 10.1093/humupd/dmz027.
7. Dinikina Y., Belogurova M., Zaritskey A., Govorov I., Tsibizova V., Gamzatova Z., Pervunina T., Komlichenko E. Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Jul;34(14):2391–2398. doi: 10.1080/14767058.2019.1666364.
8. Browall M., Mijwel S., Rundqvist H., Wengström Y. Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women’s Experiences. *Integr Cancer Ther.* 2018 Mar; 17(1):16–30. doi: 10.1177/1534735416683807.
9. Roness H., Kalich-Philosoph L., Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct; 20(5): 759–74. doi: 10.1093/humupd/dmu019.
10. Chase D.M., Huang H.Q., Wenzel L., Cella D., McQuellon R., Long H.J., Moore D.H., Monk B.J. Quality of life and survival in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012 May; 125(2):315–9.
11. Marci R., Mallozzi M., Di Benedetto L., Schimberni M., Mossa S., Soave I., Palomba S., Caserta D. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 112 doi: 10.1186/s12958-018-0432-0.
12. Ljuca D., Marosevic G. Quality of life in patients with cervical cancer FIGO IIb stage after concomitant chemoradiotherapy // *Radiol Oncol* 2009; 43(4): 293–298.
13. Vaz F.H., Ribeiro M., Opinao A., Asensio N., Roldao M., Francisca A., Oliveira J., Miranda A. Quality of life in survivors of chemoradiation of the cervix// *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstr e15514.
14. Chase D.M., Huang H.Q., Wenzel L., Cella D., McQuellon R., Long H.J., Moore D.H., Monk B.J. Quality of life and survival in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012 May; 125(2):315–9.
15. Kolator M., Kolator P., Zatoński T. Assessment of quality of life in patients with laryngeal cancer: A review of articles. *Adv Clin Exp Med.* 2018 May;27(5):711–715. doi: 10.17219/acem/69693.
16. Lewandowska A., Rudzki G., Lewandowski T., Próchnicki M., Rudzki S., Laskowska B., Brudniak J. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct; 17(19): 6938.

АВТОРЫ

Чуруксаева Ольга Николаевна, старший научный сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук», доктор медицинских наук, г. Томск, SPIN-код: 4769-0636. Author ID (Scopus): 6504391579. Researcher ID (WOS): C-8601_2012. ORCID: 0000-0003-3439-8830; e-mail: churuksaevaON@mail.ru

Churuksaeva Olga N., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Oncology of Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences”, 634028, Tomsk, Savinykh st., 12/1, SPIN-code: 4769-0636. Author ID (Scopus): 6504391579. Researcher ID (WOS): C-8601_2012. ORCID: 0000-0003-3439-8830; e-mail: ChuruksaevaON@mail.ru

Коломиец Лариса Александровна, руководитель отделения гинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, г. Томск, SPIN-код: 6316–1146. Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940; e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Kolomiets Larisa A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Honorary Doctor of Science of the Russian Federation, Head of Department of Gynecology of Scientific Research Institute of Oncology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences”, Professor of the Chair of Oncology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, 634028, Tomsk, Savinykh st., 12/1, SPIN-code: 6316-1146. Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940; e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru