[1]Національний інститут раку, Київ
[2]Івано-Франківський національний медичний університет

# РАК ШИЙКИ МАТКИ: РОЛЬ ХІМІОТЕРАПІЇ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

Л.І. Воробйова[1], С.В. Неспрядько[1], І.В. Гончарук[1], Г.Є. Крижанівська[2]

*Адреса:*
*Гончарук Ірина Вікторівна*
*03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43*
*Національний інститут раку*
*Тел.: 259-01-73*
*E-mail: goncharuk_irina@i.ua*

**Ключові слова:** *рак шийки матки, поліхіміотерапія.*

**У статті представлено огляд літератури, присвячений ролі хіміотерапії на різних етапах лікування хворих на рак шийки матки. Упровадження в клінічну практику хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією, а також застосування неоад'ювантної хіміотерапії є перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Враховуючи дані рандомізованих досліджень, доведено ефективність одночасної променевої терапії з хіміотерапією на основі препаратів платини.**

Рак шийки матки (РШМ) — одна з найбільш поширених форм злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Щорічно у світі виявляють близько 500 тис. випадків РШМ, що становить 5% онкологічних захворювань. Найбільшу кількість хворих на РШМ (79%) реєструють у країнах, що розвиваються, де ця форма онкологічної патології посідає 1-ше місце у структурі онкогінекологічної захворюваності та становить 15% від усіх випадків раку у жінок [3, 12].

За даними Національного канцер-реєстру, в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України РШМ посідає 5-те місце, а серед хворих на рак у віці від 30 до 54 років — 2-ге рангове місце. Відносно всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0%. У 2011 р. виявлено 5344 первинних хворих на РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 на 100 тис. жіночого населення, смертність — 8,9 на 100 тис. жіночого населення [16].

Клінічними дослідженнями встановлено, що 30–45% хворих на РШМ помирають протягом перших 5 років через прогресування основного захворювання, причиною смерті хворих у таких випадках є розвиток місцевих рецидивів і віддалених метастазів [2, 6, 13]. За даними різних авторів, частота лімфогенних метастазів при клінічно чи морфологічно верифікованому РШМ в IA1 стадії становить 1%, при IA2 — 5–8%, при IB1 — 12,7%, при IB2 — 34%, при II — 23–45%, при III — 50–60% [2, 6]. Частота рецидивів у хворих на РШМ у IB–IIA стадії становить 10–20%, а за наявності місцево-поширених форм РШМ (IIB, III, IVA стадії FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics — Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) — 50–70% [3, 9, 18].

За даними літератури, майже у 35% хворих на РШМ у III–IV стадії протягом 2 років після хірургічного і променевого лікування виникають рецидиви захворювання [2, 3, 8, 17]. Прогноз у таких хворих несприятливий: до 1 року після розвитку рецидивів доживають тільки 10–15% хворих, а при паліативному та симптоматичному лікуванні тривалість життя вимірюється місяцями.

Підвищення захворюваності на РШМ серед жінок молодого віку, а також збільшення кількості пацієнток із захворюванням в занедбаних стадіях зумовлює необхідність розробки нових і вдосконалення вже існуючих методів лікування хворих на цю патологію.

У проблемі лікування хворих на РШМ актуальним аспектом є хірургічне лікування з урахуванням його радикальності. Виконання обсягу операції відповідно до ступеня розповсюдженості пухлинного процесу є однією з важливих проблем, яка широко обговорюється у літературі. Багатьма дослідженнями доведено, що після неоад'ювантної поліхіміотерапії можливе виконання радикальної операції у пацієнток з первинно неоперабельним РШМ [1, 4, 10, 19, 20].

Щодо хірургічного лікування хворих на РШМ, то багато авторів пропонують як ультрарадикальні хірургічні втручання, так і обмежені «модифіковані радикальні» операції [9, 14, 12].

Дослідження останніх років вказують на обнадійливі результати застосування хіміотерапії (ХТ) у лікуванні місцево-поширених і метастатичних форм РШМ [1, 4, 5, 11, 19, 22, 29, 33].

ХТ застосовують на різних етапах лікування РШМ.

I. ХТ і променева терапія (ПТ):
- хіміопроменева терапія;
- ХТ перед ПТ.

II. ХТ і хірургічне лікування:
- неоад'ювантна (передопераційна) хіміотерапія (НАХТ);
- ад'ювантна (післяопераційна) ХТ.

III. ХТ при метастазах та рецидивах РШМ.

## ХІМІОПРОМЕНЕВЕ ЛІКУВАННЯ

Упровадження в клінічну практику ХТ в поєднанні з ПТ є перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих на місцево-поширений РШМ. Такий підхід має низку теоретичних обґрунтувань. Протипухлинні препарати підсилюють променеве пошкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, зменшення кількості пухлинних клітин, які знаходяться в фазі спокою, та здатності девіталізувати резистентні до опромінення пухлинні клітини, які знаходяться в гіпоксії. Крім того, цитотоксичні препарати мають вплив не тільки на первинну пухлину, а й на віддалені метастази.

У 5 фундаментальних публікаціях повідомляється про значне підвищення виживаності хворих на РШМ при проведенні ХТ в комбінації з ПТ (табл. 1).

Враховуючи дані рандомізованих досліджень, доведено ефективність одночасної ПТ з ХТ на основі препаратів платини [10, 19, 45, 46].

Останнім часом привертають увагу дослідження з використанням іринотекану як в монорежимі, так і в комбінації з іншими препаратами при хіміопроменевій терапії місцево-поширеного РШМ.

Так, за даними G. Sarris та співавторів, при використанні комбінації іринотекан в дозі 30 мг/м$^2$ 1 раз на тиждень + інтерферон α-2b 3 МО підшкірно + аміфостин 500 мг внутрішньом'язово на фоні стандартної ПТ у хворих на РШМ IIB–IIIB стадії (25 пацієнток) загальна ефективність становила 95,4%, повну ремісію відзначали у половини хворих (52,4%).

Заощадливою і досить ефективною є хіміопроменева терапія місцево-поширеного РШМ з введенням іринотекану по 40 мг/м$^2$ щотижня в монорежимі на фоні стандартного курсу поєднаної ПТ [19].

Отримано обнадійливі результати застосування комбінації цисплатин/гемцитабін у лікуванні місцево-поширених форм РШМ.

J. Zarbá та співавтори використовували гемцитабін в дозі 100–125 мг/м$^2$ в поєднанні з цисплатином по 40 мг/м$^2$ в щотижневому режимі на фоні поєднаної ПТ. Лікування проведено у 29 хворих на РШМ у IIB–IVA стадії. Оцінено результати лікування 23 пацієнток: у 21 (91%) відзначено повну ремісію, у 2 (9%) — часткову, у 3 виник рецидив через 6,9 та 11 міс. Застосування комбінації цисплатин/гемцитабін (70 мг/м$^2$ 1 раз на тиждень і 1250 мг/м$^2$ в 1-й і 8-й дні циклу) підвищує ефективність лікування на 75%. Виражених токсичних проявів не відзначали [49].

У дослідженнях P. Pattaranutaporn та співавторів хворі на РШМ у III стадії отримували гемцитабін в дозі 300 мг/м$^2$ протягом 5 тиж паралельно з ПТ у дозі 50 Гр. У 89,5% хворих спостерігали повну регресію, часткову — у 1 пацієнтки. Загальний показник ефективності становив 94,7%. 1-річна виживаність без прогресування захворювання — 84,2% [10, 19].

Нині GOG (Gynecologic Oncology Group) досліджує потенційну ефективність радіосенсибілізуючої ХТ з використанням цисплатину (75 мг/м$^2$ кожні 14 днів) та тирапазаміну (290 мг/м$^2$ внутрішньовенно в 1-й, 15-й, 29-й дні) порівняно зі щотижневим застосуванням цисплатину (40 мг/м$^2$) у жінок з місцево-поширеним РШМ, які отримують ПТ (протокол GOG 219). Тирапазамін — представляє новий клас селективних гіпоксичних протипухлинних препаратів, який підсилює цитотоксичність платини *in vitro* та *in vivo* [9].

**Таблиця 1.** Результати рандомізованих досліджень хіміопроменевої терапії при місцево-поширеному РШМ

| Дослідження, автор | Стадія FIGO | Лікування по групах | n | 4-річна БРВ*, % | 4-річна ЗВ**, % |
|---|---|---|---|---|---|
| Intergroup, Peters W. et al. (GOG 109/SWOG 8997/RTOG 91-12), 2000 [9] | IA2–IIA | Ад'ювантна ПТ таза + цисплатин 70 мг/м$^2$ (в 1-й та 29-й дні), флуороурацил 4 мг/м$^2$ (96-годинна інфузія в 1-й та 29-й дні) | 127 | 80 (p=0,003) | 81 (p=0,007) |
| | | Ад'ювантна ПТ таза | 116 | 63 | 71 |
| GOG 123, Keys H. et al., 1999 [32] | IB2 | Передопераційна ПТ таза + цисплатин 40 мг/м$^2$ (1–6-й тижні) | 183 | 80 (p<0,001) | 86 (p=0,008) |
| | | Передопераційна ПТ таза | 186 | 64 | 72 |
| | | | | **5-річна БРВ, %** | **5-річна ЗВ, %** |
| RTOG 9001, Morris M. et al., 1999 [36] | IB–IVA | ПТ таза + цисплатин 75 мг/м$^2$ в 1-й день та флуороурацил 4 мг/м$^2$ 5-добовою безперервною інфузією | 193 | 67 (p<0,001) | 73 (p<0,004) |
| | | ПТ таза й парааортальних лімфатичних вузлів | 193 | 40 | 58 |
| | | | | **6-річна БРВ, %** | **6-річна ЗВ, %** |
| GOG 85, Whitney C. et al., 1999 [9, 47] | IIB–IVA | ПТ таза + цисплатин 50 мг/м$^2$ (у 1-й та 29-й дні), флуороурацил 4 мг/м$^2$ (96-годинна інфузія в 1-й та 29-й дні) | 177 | 60 (p<0,001) | 65 (p<0,018) |
| | | Ад'ювантна ПТ таза + гідроксикарбамід | 191 | 48 | 50 |
| | | | | **4-річна БРВ, %** | **4-річна ЗВ, %** |
| GOG 120, Rose R. et al., 1999 [40] | IIB–IVA | ПТ таза + цисплатин 40 мг/м$^2$ (1–6-й тижні), флуороурацил | 176 | 60 (p<0,001) | 60 (p=0,002 та p=0,004) |
| | | ПТ таза + цисплатин 50 мг/м$^2$ (в 1-й та 29-й дні), флуороурацил 4 мг/м$^2$ (96-годинна інфузія в 1-й та 29-й дні) | 173 | 60 | 58 |
| | | ПТ таза + гідроксикарбамід 3 г/м$^2$ 2 рази на тиждень протягом 6 тиж | 177 | 45 | 34 |

*БРВ – безрецидивна виживаність;**ЗВ – загальна виживаність.

## ХТ ПЕРЕД ПТ

У 9 рандомізованих дослідженнях проведення НАХТ не призвело до поліпшення безпосередніх та віддалених результатів ПТ. У 8 із 9 досліджень результати застосування неоад'ювантної ПТ з наступною ПТ були гіршими, ніж тільки ПТ [4, 10, 19]. Отримані результати зумовлені тим, що проведення ХТ на першому етапі приводить до елімінації чутливих клітинних клонів і появи клітин, резистентних як до ХТ, так і до наступної ПТ. Саме селекцією в результаті ХТ резистентних до ПТ пухлинних клітин можна пояснити невдачу останньої.

## НАХТ

Наприкінці 80-х років декілька груп дослідників із різних країн світу представили результати застосування платиновмісних схем ХТ в якості передопераційної ХТ у хворих на місцево-поширений РШМ у IB2–IIIB стадії. Проведення неоад'ювантної поліхіміотерапії має ***певні переваги***:

- вплив цитостатиків на первинну пухлину дозволяє зменшити розміри пухлини;
- впливає на лімфогенні мікрометастази;
- дозволяє перевести неоперабельні випадки РШМ в операбельний стан.

***Та недоліки***:

- затримка в лікувальній терапії (у 20–30% хворих немає відповіді);
- відкриття радіорезистентних клітинних клонів;

- відкриття перехресної резистентності з ПТ [22].

Новим підходом у терапії РШМ є застосування НАХТ.

У 1998 р. J. Sardi, A. Giarioli та співавтори опублікували результати рандомізованого дослідження, в яке включено 295 хворих на РШМ в IIB стадії. Пацієнток рандомізовано на 4 групи: у хворих 1-ї групи застосовували тільки ПТ, 2-ї групи — операцію + ПТ, 3-ї — НАХТ + ПТ, 4-ї групи — НАХТ + операцію + ПТ. Після 7 років спостережень виявлено статистично доведену різницю у 4-й групі, у якій 5-річна виживаність становила 65% порівняно з 48% в 1-й групі та 41% — в 2-й. Впровадження НАХТ перед операцією дозволило підвищити показник операбельності з 56 до 80% [41].

P. Benedetti-Panici та співавтори (2002) в мультицентровому рандомізованому дослідженні провели порівняння ефективності комбінованого методу лікування при місцево-поширеному плоскоклітинному РШМ і загальноприйнятої методики ПТ при плоскоклітинному РШМ у IB–III стадії. 5-річна загальна виживаність становила 58,9% в групі НАХТ з включенням цисплатину з подальшою радикальною операцією і 44,5% — в групі ПТ. У підгрупі хворих зі стадією IIB 5-річна виживаність становила 58,6% в 1-й групі та 42% — у 2-й групі. При III стадії 5-річна виживаність дорівнювала відповідно 41,6 і 36,7%. Багатофакторний аналіз, проведений P. Benedetti-Panici та співавторами, довів, що відповідь на неоад'ювантну поліхіміотерапію може бути додатковим прогностичним фактором виживаності після клінічної стадії, розміру пухлини, ураження параметріїв [21, 22].

A. Duenas-Gonzales та співавтори (2003) наводять результати комплексного лікування при місцево-поширених формах РШМ. У дослідження включено 43 хворі на РШМ у IB–IIIB стадії, які одержали 3 цикли НАХТ карбоплатином і паклітакселом. Потім у них проводили радикальну гістеректомію і ад'ювантну ПТ одночасно з цисплатином. Клінічну відповідь на ХТ відзначено у 41 (95%) хворої: повну відповідь — у 4 (9%) і часткову відповідь — у 37 (86%). Прогнозована загальна виживаність становила 79%. Автори зазначають, що відповідь на ХТ не є єдиним чинником, що визначає операбельність пухлини; важливу роль відіграє також «агресивність» хірурга. Високий відсоток операбельності (95%) у даному дослідженні автори пояснюють тим, що операбельність встановлювалася інтраопераційно: деякі випадки з частковою відповіддю на ХТ, які до хірургічного втручання при ректовагінальному дослідженні справляли враження неоперабельних, насправді виявилися резектабельними [26].

Y. Kornovski, G. Gorchev (2006) порівнювали результати лікування у двох групах хворих на РШМ у IIB–IVA стадії: хворі 1-ї групи отримали тільки ПТ; 2-ї групи — 3 курси НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням і післяопераційною ПТ. 2-річна безрецидивна виживаність становила 47,3% у 1-й групі та 76,7% — у 2-й [31].

К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев та співавтори (2005) представили досвід комплексного лікування 42 первинних хворих на РШМ T2bN0M0 та T2bN1M0. На першому етапі у всіх хворих проведено 2 цикли ХТ (схема включала цисплатин, блеоміцин, циклофосфамід), на другому — проводили дистанційну ПТ, на третьому — виконували розширену екстирпацію матки з додатками. Після операції за наявності факторів ризику проводили ПТ. Для порівняння було вивчено результати комбінованого лікування 50 хворих на РШМ T2bN0M0 та T2bN1M0. На першому етапі всі хворі цієї групи отримали передопераційну ПТ, на другому — виконували розширену екстирпацію матки з додатками, на третьому — проводили дистанційну або поєднану ПТ. В аналіз включено тільки хворих, яким після передопераційної ПТ виконували хірургічне втручання. 5-річна загальна виживаність хворих після комплексного лікування становила 88,3%, після комбінованого лікування — 66,1%. Протягом перших 5 років після лікування ознаки місцевого прогресування РШМ виявлено у 24% хворих після комбінованого лікування та у 9,5% — після комплексного лікування, віддалені метастази — у 14 та 2,4% пацієнток відповідно [12, 14, 19].

T. Sugiyama та співавтори (1999) оцінювали ефективність неоад'ювантної внутрішньоартеріальної ХТ з наступною радикальною операцією та/або ПТ у хворих на РШМ у IIB–IVA стадії. Лікування полягало в білатеральній інфузії у внутрішні здухвинні артерії цисплатину та пепломіцину 2 курсами. Радикальну гістеректомію та лімфодисекцію виконували у всіх хворих на РШМ у IIB–III стадії, які відповіли на НАХТ (16 та 25 пацієнток відповідно). 4-річна безрецидивна виживаність хворих на РШМ у IIB стадії становила 86%, а III стадії — 62,3% [43].

За даними N. Umesaki та співавторів, застосування НАХТ перед операцією за схемою: іринотекан 60 мг/м$^2$ в 1-й, 8-й, 15-й день + мітоміцин 10 мг/м$^2$ у 1-й день у хворих на місцево-поширений РШМ дозволило виконати радикальну операцію [44].

Таким чином, на сьогодні не існує єдиної думки щодо вибору оптимальної схеми лікування при місцево-поширеному РШМ. Результати лікування, незважаючи на певні успіхи, в цілому залишаються незадовільними. Застосування хірургічного втручання в поєднанні з ПТ та ХТ призводить до покращання показників виживаності. Однак існуючі методи клінічної діагностики при місцево-поширених формах РШМ не завжди відображають справжнє розповсюдження пухлини, що в багатьох випадках призводить до невиправданої відмови від хірургічного лікування. Місцево-поширений РШМ залишається проблемою, яка потребує подальшої розробки нових підходів у діагностиці та лікуванні.

## АД'ЮВАНТНА (ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА) ХТ

Питання про проведення ад'ювантної ХТ залишається невирішеним. Публікації, які узагальнюють результати застосування ад'ювантних режимів ХТ, не дозволяють чітко визначити їх місце в стандартній комбінованій терапії РШМ. Доцільність призначення ХТ в післяопераційний період виправдана лише у випадках наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з обов'язковим включенням препаратів платини.

## ХТ ПРИ МЕТАСТАЗАХ ТА РЕЦИДИВАХ РШМ

При вирішенні питання застосування ХТ мають бути враховані деякі додаткові чинники. Основні труднощі ХТ при метастатичному РШМ можуть бути пов'язані як з генетичною, так і кінетичною резистентністю пухлинних клітин. Серед інших причин резистентності слід виділити підвищену активність Р-глікопротеїнового насоса, який викидає цитостатик із пухлинних клітин у зв'язку з експресією гена множинної стійкості до лікарських засобів, а також детоксикацію лікарських препаратів через експресію гена глутатіон-5-трансферази. Крім цього, внаслідок раніше проведеної ПТ виникає виражений фіброз м'яких тканин і облітерація судин малого таза, що порушує транспорт цитостатиків до пухлини і знижує їх ефективність. Попереднє опромінення малого таза значно зменшує резерви кістковомозкового кровотворення. Тазові рецидиви РШМ можуть стати причиною обструктивних змін сечоводів і, як наслідок, ниркової недостатності. Усе вищенаведене вказує на необхідність зниження дози цитостатиків, використання протекторів, виключення зі схем ХТ нефротоксичних препаратів [19].

Існує багато схем ХТ, представлених у літературі, для лікування хворих з рецидивами і метастазами РШМ (табл. 2).

У схемах часто використовують цисплатин, який є активним цитостатиком у монорежимі, а також у комбінаціях з іншими препаратами. Наведена ефективність лікування хворих з рецидивами і метастазами РШМ свідчить про можливість і необхідність проведення такої терапії.

**Таблиця 2.** Ефективність хіміотерапії у лікуванні хворих із рецидивами і метастазами РШМ (за даними літератури)

| Автори | Цитостатики та їх комбінації | Ефективність, % |
|---|---|---|
| Omura G. et al., GOG 110, 1997 [37] | Цисплатин | <22 |
| | Цисплатин + іфосфамід | 33 |
| Pignata S. et al., 1999 [39] | Цисплатин + паклітаксел + іфосфамід | 43,5 |
| Rose P.G. et al., 1999 [40]; Walker J.L., et al., 2009 [46] | Паклітаксел + цисплатин | 43,3 |
| Zanetta G. et al., 1999 [48] | Цисплатин + паклітаксел + іфосфамід | 66,6 |
| Scbilder R.J. et al., 2000 [42] | Гемцитабін | 11,0 |
| Lhomme C. et al., 2000 [35] | Вінорельбін | 17,0 |
| Vermorken J. et al., EORTC, 2001 [45] | Цисплатин | 42,0 |
| Moiseenko V. et al., ASCO 2001 [13] | Іринотекан | 17,1 |
| | Іринотекан + цисплатин | 53,0 |
| | Цисплатин | 21,2 |
| Dimopolos M.A. et al., 2002 [25] | Цисплатин + паклітаксел + іфосфамід | 46,0 |
| Ермакова Н.А., 2002 [10] | Капецитабін | 16,8 |
| Chitapanarux J. et al., 2003 [23] | Іринотекан + цисплатин | 67,0 |
| Umesaki N., et al., 2003 [44] | Іринотекан + мітоміцин | 49,0 |
| Lorvidhaya V., 2000 [19] | Гемцитабін + цисплатин | 68,4 |
| Choi C.H., et al. 2006 [19] | Цисплатин + паклітаксел + іфосфамід | 46,6 |
| Pestasides D. et al., 2009 [38] Kitagawa R. et al., 2012 [15] | Карбоплатин + паклітаксел | 66,0 |
| Kamnerdsupaphon P. et al., 2009 [30] | Цисплатин + паклітаксел + іфосфамід | 66,7 |

Обнадійливі результати досліджень останніх років, які викладені у літературі, вказують на значення ХТ у лікуванні прогностично несприятливого контингенту хворих з місцево-поширеним і метастатичним РШМ і дозволяють сподіватися на значне підвищення ефективності лікування [4, 5, 7, 13, 15, 17, 24, 27–29].

За даними літератури [8, 17, 34], медіана виживаності хворих з рецидивами і метастазами РШМ становить 7 міс. Після екзентерації 5-річна виживаність — 30–60%. Як повідомляють А.Г. Баженов і співавтори [2], комбінація різних методів лікування дозволяє отримати більшу кількість об'єктивних відповідей (68%), тоді як при застосуванні тільки ПТ або ХТ об'єктивна клінічна відповідь дорівнювала 26 та 20%. ХТ у більшості випадків достовірно не покращувала безрецидивну і загальну виживаність хворих на РШМ. За даними Н.С. Філатової та співавторів [17], 2-річна виживаність хворих із рецидивами і метастазами РШМ при ПТ становила 29,7%, при поліхіміотерапії — 33,3%, при симптоматичному лікуванні — 3%.

Отже, наведені дані свідчать, що можливості хірургічного лікування хворих на рецидивний і метастатичний РШМ обмежені. Призначення ПТ у більшості хворих недоцільне, оскільки її можливості як одного з методів ад'ювантної терапії уже вичерпані на попередньому етапі лікування. Комбінована ХТ дає більший відсоток безпосередніх результатів, покращує якість життя, але у більшості випадків не підвищує безрецидивну та загальну виживаність хворих із розповсюдженими формами РШМ, тобто проблема лікування хворих з рецидивами РШМ далека від успішного вирішення. Тому основні зусилля онкогінекологів мають бути зосереджені на активному попередженні рецидиву і визначенні ризику його виникнення при лікуванні первинних хворих на РШМ.

Бурхливий розвиток клінічної фармакології останніми роками сприяє появі нових цитостатиків із принципово інакшими механізмами протипухлинної активності. Вивчається можливість використання таргетної терапії у хворих на РШМ (бевацизумаб, ерлотиніб тощо) [7, 15].

## ВИСНОВОК

Хіміопроменева терапія є стандартним і досить ефективним методом лікування хворих із місцево-поширеними формами РШМ. Проведення НАХТ з наступним хірургічним втручанням дає обнадійливі результати при лікуванні хворих із місцево-поширеними формами РШМ у IB–IIA–B стадії, але необхідне подальше вивчення її ефективності.

Необхідні дослідження нових підходів лікування при РШМ (застосування нових препаратів, режимів, збільшення щільності дози, використання інших препаратів — не цитостатиків, радіосенсибілізаторів, застосування гіпертермії, усунення гіпоксії тканин під час ПТ, вакцин, генної терапії тощо).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ


**1.** Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. (2007) Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадии. Рос. онкол. журн., 3: 21–25.

**2.** Баженов А.Г., Гусейнов К.Д., Хаджимба А.В. и др. (2009) Результаты лечения рецидивов рака шейки матки. Вопр. онкологии, 55(3): 319–326.

**3.** Бохман Я.В. (2002) Руководство по онкогинекологии. Фолиант, СПб, 464 с.

**4.** Верморкен Я. (2009) Химиотерапия рака шейки матки. Современные аспекты онкогинекологии. Учеб. Материал, Европейская школа онкологии. Семинар на Красной площади, 5–7 апреля 2009 г., Москва: 83–92.

**5.** Воробьёва Л.И., Винницкая А.Б., Югринов О.Г. и др. (2004) Внутриартериальная полихимиотерапия в лечении тазовых рецидивов рака шейки матки. Здоровье женщины, 2(18), ч. 2: 66–67.

**6.** Воробйова Л.І., Федоренко З.П. (2009) Стан онкогінекологічної допомоги та вплив на демографічну ситуацію в Україні. Здоровье женщины, 7(43), ч. 2: 4–6.

**7.** Горбунова В.А., Одинцова А.С., Хохлова С.В. (2009) Таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы, 3–4: 125–129.

**8.** Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. и др. (1995) Особенности локализации и динамики рецидивов рака шейки матки. Сб. докл.: Частные вопросы практической онкологии, Волгоград, 51(3): 50–53.

**9.** Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. (2011) Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. под ред. Новиковой Е.Г., Т. 1: 188.

**10.** Ермакова Н.А. (2002) Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практ. онкология, 3(3): 211–219.

**11.** Кайряк О.В., Семикоз Н.Г. (2000) Исследование результатов эндолимфатической терапиии иммунологического мониторинга в лечении рецидивов и метастазов рака шейки матки. Укр. радіол. журн., 8(4): 423.

**12.** Лекции по онкогинекологии. Учеб. для студентов (2009) Под общ. ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова, проф. В.В. Кузнецова; под. ред. В.М. Нечушкиной. МЕДпресс-информ, Москва, 432 с.

**13.** Моисеенко В.М., Орлова Р.В. (2004) Современные возможности лекарственного лечения больных диссеминированным РШМ. Вопр. онкологии, 50(3): 304–310.

**14.** Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. (2009) Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки. Практ. онкология, 10(2): 93–100.

**15.** Тюляндина А.С. (2013) Современные тенденции в системном лечении онкогинекологических больных. Практ. онкология, 14(1): 43–50.

**16.** Щепотін І.Б., Федоренко З.П., Гайсенко А.В. та ін. (2013) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Націон. канцер-реєстру України, Київ, 14, 120 с.

**17.** Филатова Н.С., Винокуров В.Л., Ефимов Д.А. (1997) Результаты лечения рецидивов рака шейки матки. Казан. мед. журн., 3: 211–212.

**18.** Харитонова Т.В. (2004) Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения. Современ. онкология, 6(2): 55–61.

**19.** Харитонова Т.В. (2005) Возможности лекарственной терапии рака шейки матки. Современ. онкология, 7(3): 135–141.

**20.** Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. (2013) Неоадъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал, 2(56): 18–24.

**21.** Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A. et al. (2002) Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian Multicenter randomized study. J. Clin. Oncol., 20(1): 179–188.

**22.** Benedetti-Panici P.L., Zullo M.A., Muzii L. et al. (2003) The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. Eur. J. Gynecol. Oncol., 24(6): 467–470.

**23.** Chitapanarux J., Tonusin A. (2003) Phase II clinical study of irinitecan and cisplatin as first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer. Gynecol. Oncol., 89: 402–407.

**24.** Chen J.R., Yang Y.C., Chen T.C. et al. (2008) Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with biweekly pegylated liposomal Doxorubicin (lipo-dox). Taiwan. J. Obstet. Gynecol., 47(3): 322–326.

**25.** Dimopolos M.A., Papadimitriou C.A. (2002) Combination of ifosfamide, paclitaxel and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uteri cervix: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Gynecol. Oncol., 85: 476–482.

**26.** Dueñas-Gonzalez A., López-Graniel C., González-Enciso A. et al. (2003) A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. Ann. Oncol., 14(8): 1278–1284.

**27.** Fiorica J.V., Blessing J.A., Puneky L.V. et al. (2009) A phase II evaluation of weekly topotecan as a single agent second line therapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol., 115(2): 285–289.

**28.** Grigsby P.W. (2004) Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. Int. J. Gynecol. Cancer, 14: 860–864.

**29.** Haasbeek C.J., Uitterhoeve A.L., van der Velden J. et al. (2008) Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. Radiother. Oncol., 89(2): 197–204.

**30.** Kamnerdsupaphon P., Chitapanarux I., Tharavichitkul E. et al. (2009) The study of cisplatin and vinorelbine in metastatic uterine cervical cancer. J. Med. Assoc. Thai., 92(6): 836–840.

**31.** Kornovski Y., Gorchev G. (2006) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB IVA. J. BUON., 11(3): 291–297.

**32.** Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. (1999) Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. N. Engl. J. Med., 340(15):1154–1161.

**33.** Kudelka A.P., Verschraegen C.F. (1996) Preliminary report of the activity of docetaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. Anticancer Drugs., 7: 398–401.

**34.** Lai C.-H. (2004) Management of recurrent cervical cancer. Chang. Gung. Med. J., 27(10): 711–717.

**35.** Lhomme C., Vermoken J.B. (2000) Phase II of vinorelbine patients with advanced and/or recurrent cervical carcinoma: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. Eur. J. Cancer, 36: 194–199.

**36.** Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J. Med., 340: 1175–1178.

**37.** Omura G.A., Blessing J.A. (1997) Randomised trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactolo, versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol., 15: 165–171.

**38.** Pectasides D., Fountzilas G., Papaxoinis G. et al. (2009) Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer., 19(4): 777–781.

**39.** Pignata S., Silverstro G. (1999) Phase II study of ciplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. J. Clin. Oncol., 17: 756–760.

**40.** Rose P.G., Blessing J.A. (1999) Paclitaxel and cisplatin as fist-line therapy in recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Croup study. J. Clin. Oncol., 17: 2676–2680.

**41.** Sardi J.E., Giaroli A., Sananes C. et al. (1997) Long-term follow-up of the first randomized trial using neoajuvant chemotherapy in stage ID sqamous carcinoma of the cervix: the final results. Gynecol. Oncol., 67(1): 61–69.

**42.** Schilder R.J., Blessing J.A. (2000) Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol. Oncol., 76: 204–207.

**43.** Sugiyama T., Srisomboon J., Kasamatsu T. (1998) Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol. Oncol., 69(2): 130–136.

**44.** Tanaka T., Yukawa K., Umesaki N. (2005) Combination effects of irradiation and irinotecan on cervical squamous cell carcinoma cells in vitro. Oncol. Rep., 14(5): 1365–1369.

**45.** Vermorken J.B., Zanetta G. (2001) Randomised phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin — C and cisplatin in disseminated squamous — cell carcinoma of the uterine cervix: an EORT Gynecological Cancer Cooperative Group Study. Ann. Oncol., 12: 967–974.

**46.** Walker J.L., Morrison A., DiSilvestro P. et al. (2009) A phase I/II study of extended field radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol., 112(1): 78–84.

**47.** Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. (1999) 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., 17: 1339–1348.

**48.** Zanetta G., Lissoni A., Pellegrino A. et al. (1998) Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced sguamous-cell cervical cancer. Ann. Oncol., 9(9): 977–980.

**49.** Zarbá J.J., Jaremtchuk A.V., Gonzalez Jazey P. et al. (2003) A phase I–II study of weekly cisplatin and gemcitabin with concurrent radiotherapy locally advanced cervical cancer. Ann. Oncol., 14(8): 1285–1290.

## Рак шейки матки: роль химиотерапии на разных этапах лечения

*Л.И. Воробьева[1], С.В. Неспрядько[1], И.В. Гончарук[1], А.Е. Крыжановская[2]*

***[1]Национальный институт рака, Киев***

***[2]Ивано-Франковский медицинский университет***

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы, посвященный роли химиотерапии на разных этапах лечения больных раком шейки матки. Внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, а также применение неоадъювантной химиотерапии является перспективным подходом в повышении эффективности лечения больных местно-распространенным раком шейки матки. Учитывая данные рандомизированных исследований, доказана эффективность одновременной лучевой терапии с химиотерапией на основании препаратов платины.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, полихимиотерапия.

## Cervical cancer: the role of polychemotherapy in the treatment

*L.I. Vorobjova[1], S.V. Nespryadko[1], I.V. Goncharuk[1], A.E. Kryzhanivska[2]*

***[1]National Cancer Institute, Kyiv***

***[2]Ivano-Frankivsk National Medical University***

**Summary.** The article presents the role of polychemotherapy in the treatment of patients with cervical cancer. The use of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy is the perspective method of treatment the patients with locally advanced cervical cancer. The randomized trials have evaluated the efficacy of platinum-based combination chemoradiation therapy.

**Key words:** cervical cancer, polychemotherapy.