

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.5/.6+618.146-006]-079.4-091.8

*Е.А. Ключко**Харьковская медицинская академия последипломного образования***НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

За последнее десятилетие произошли значительные успехи в изучении патогенеза, клинического течения и лечения заболеваний шейки матки. Тем не менее рак шейки матки продолжает занимать одно из первых мест в мире среди всех злокачественных новообразований в женских половых органах. Цель нашей работы заключалась в поиске оптимальной схемы неoadъювантной химиолучевой терапии для местно-распространенного рака шейки матки. Изучены случаи лечения пациенток с гистологически подтвержденным раком шейки матки с использованием различных схем лучевой и химиолучевой терапии. Результаты нашего исследования комбинированного и комплексного лечения пациентов с местно-распространенным раком шейки матки свидетельствуют о преимуществах предлагаемой нами схемы неoadъювантной химиолучевой терапии, которая позволяет провести дальнейшее радикальное хирургическое лечение и значительно улучшает результаты 3-летней безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, прогноз.

**Введение**

Известно, что рак шейки матки (РШМ) в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение [1]. У большей части больных уже при первичном обращении выявляют метастазы в регионарные лимфатические узлы. Частота таких метастазов при РШМ Ib стадии составляет 15–18 %, II стадии – 25–30 %, III стадии – 50–60 % [2]. Частота метастазирования в тазовые лимфатические узлы при РШМ Ib стадии варьирует от 35,0 до 45,8 % [3–5], в парааортальные лимфатические узлы – от 4,5 до 7,2 % [6, 7].

Забрюшинные лимфатические узлы по частоте отдаленного метастазирования занимают первое место, легкие – второе и кости и печень – третье [8]. Метастатическое поражение одновременно более 3 органов отмечено у 33,6 % пациенток [8]. По результатам исследований [9], метастазирование РШМ во влагалище встречается у 6 % больных, которые бы-

ли пролечены хирургическим, комбинированным или лучевым методами. При этом важным фактором прогноза развития заболевания является определение размера первичной опухоли [4, 10–12]. Доказано, что опухоли большого размера (> 4 см) чаще всего сопровождаются метастазами в лимфатические узлы и значительным снижением показателя выживаемости. Этой особенностью объясняется худшая выживаемость при стадии Ib2, чем при стадии IIa [11]. Пятилетняя выживаемость при опухоли размером не более 3 см<sup>3</sup> составляет 96 %, более 3 см<sup>3</sup> – 63 % [4].

В связи с неутешительными показателями выживаемости больных местно-распространенным РШМ в последние три десятилетия многими учеными в Европе [13–19] стала изучаться и активно внедряться в схему лечения химиотерапия. Сравнивались комбинации различных химиопрепаратов (гидроксимочевина, цисплатина, фторурацила, гем-

© Е.А. Ключко, 2017

цитабина и таксанов) в сочетании с различными вариантами лучевой терапии, однако показатели эффективности лечения и выживаемости были таковы, что целесообразным является дальнейшее изучение исследователями схем химиотерапии при РШМ [20].

Из-за высокого процента остаточной опухоли после комбинированного лечения, частоты возникновения регионарных и отдаленных метастазов, радиорезистентности опухоли необходимо добавлять химиотерапию в схему неоадьювантного лечения пациенток с диагнозом местно-распространенный РШМ. В связи с изложенным **целью нашей работы** был поиск оптимальной схемы неоадьювантной химиолучевой терапии РШМ.

#### Материал и методы

В онкогинекологическом отделении и отделении лучевой терапии Харьковского областного клинического онкологического центра в период с 2012 по 2016 год проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 136 пациенток с диагнозом местно-распространенный РШМ T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2a</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>2b</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> стадий.

Все пациентки с диагнозом РШМ разделены на три группы методом временной рандомизации с учетом возраста, стадии процесса, гистологического варианта опухоли, формы роста, наличия сопутствующей патологии и факторов риска. Достоверно значимого различия в сравниваемых группах по перечисленным признакам не выявлено. В 1-ю группу вошли 44 пациентки, которым было проведено комплексное лечение с применением предоперационной лучевой терапии (30 Гр) с последующим проведением 1 курса неоадьювантной химиотерапии (паклитаксел + цисплатин); во 2-ю – 50 пациенток, которым была проведена лучевая терапия (30 Гр) на фоне химиорадиомодификации (цисплатин) с последующим хирургическим лечением; в 3-ю – 42 пациентки, которым на I этапе лечения проведен полный курс сочетанной лучевой терапии.

Всем пациенткам 1-й и 2-й групп на I этапе комплексного лечения проведена  $\gamma$ -терапия статическим методом с двух противоположных фигурных полей на аппарате «Рокус 1» (РФ). Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 30 Гр, ритм облучения – 5 раз в неделю, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр. Размеры

полей облучения зависели от индивидуальных анатомических особенностей исследуемых больных, а топометрическую подготовку проводили по рентгеновским снимкам традиционным способом.

Пациенткам 1-й группы после лучевой терапии проводили 1 курс химиотерапии с использованием паклитаксела 135 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином 75 мг/м<sup>2</sup> системным способом введения. Режим инфузии – 1 сутки.

Больным 2-й группы на фоне предоперационной лучевой терапии проводили инфузию цисплатина 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно как радиомодификатора за 4 часа до сеанса лучевой терапии. Кратность введения препарата – 1 раз в неделю.

Пациенткам 3-й группы проводили предоперационно лучевую терапию: внутриволостную (РОД – 10 Гр, 1-й и 8-й дни, СОД – 50 Гр) и  $\gamma$ -терапию (со 2-го по 5-й день, РОД – 4 Гр, СОД – 40–42 Гр).

На II этапе лечения больным всех групп с диагнозом местно-распространенный РШМ, которые участвовали в исследовании, выполнена радикальная пангистерэктомия по Вертейму. Интервал между неоадьювантной терапией и хирургическим лечением во всех группах составил 3 недели.

В послеоперационном периоде пациенткам 1-й и 2-й групп проведена лучевая терапия статическим методом, РОД – 2 Гр. При этом СОД при условии отсутствия морфологически доказанных метастазов в лимфатические узлы составила 40 Гр, а при наличии лимфогенных метастазов в тазовые лимфатические узлы – 50 Гр.

Применению лучевой и химиолучевой терапии предшествовала цитологическая, гистологическая и иммуногистохимическая верификация диагноза. Характер и степень выраженности лучевых повреждений устанавливали по шкале оценки лучевых повреждений (EORTG/EORTC, 1995).

Частоту, характер и степень выраженности побочных эффектов использования химиотерапии изучали и оценивали по шкале, представленной в рекомендациях ВОЗ и Национального института рака (США), для учёта токсичности.

#### Результаты и их обсуждение

Проанализировав возраст обследуемых пациенток с местно-распространенным РШМ,

мы установили, что большинство больных находились в возрасте 30–49 лет – 81 пациентка (59,6 %), 15 (11 %) – в возрасте 20–29 лет и высокий показатель – в возрасте 50–59 лет – 40 пациенток (29,4 %).

Установлено, что у большинства пациенток с диагнозом РШМ морфологически диагностирован плоскоклеточный рак – у 106 (78 %) больных, у 26 (19,1 %) пациенток – аденокарцинома и у 4 (2,9 %) больных – недифференцированный рак.

При изучении формы роста опухоли шейки матки выявлена экзофитная форма у 79 (58,1 %) больных, эндофитная и смешанная – у 32 (23,5 %) и 25 (18,4 %) больных соответственно.

У больных с диагнозом РШМ 1-й группы (n=44) и у больных 2-й группы (n=50), которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия, за период лечения развились те или иные осложнения различной интенсивности. При этом ни у одной из пациенток побочные эффекты от химиотерапии не достигли 3–4-й степени выраженности.

При проведении сравнительного анализа действия различных вариантов химиолучевой терапии на гемопозз установлена 0–II степень токсичности в двух исследуемых группах. Применение схемы неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием 1 курса химиотерапии (паклитаксел / цисплатин) и лучевой терапии в основной группе не увеличило частоту анемий и лейкопений. При изучении тромбоцитопении установлено, что данный вид токсичности встречался чаще у пациенток 1-й группы и клинически проявлялся повышенной кровоточивостью ткани при проведении расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму на II этапе лечения. Но следует отметить, что эта особенность не привела к увеличению объема кровопотери во время операции в сравнении с таковым у пациенток 2-й группы.

Гастроинтестинальные побочные эффекты (тошнота, рвота и диарея) чаще всего выявлялись у больных 2-й группы. Своевременная профилактика и при необходимости купирование клинических проявлений данного вида осложнения не нарушали сроков запланированного лечения.

Нейро-, нефро-, гепатотоксичность и аллопекция были осложнением I–II степени токсич-

ности в двух группах. Аллопекция I–II степени токсичности встречалась чаще чем у половин исследуемых пациенток в 1-й группе.

Следует отметить, что применение схемы неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием предложенной схемы лечения, проведенной в 1-й группе, не привело к увеличению частоты ранних постлучевых циститов и ректитов. Случаи лучевых повреждений соответствовали I–II степени по шкале EORTG/EORTC (1995) и не нарушали качества жизни больных.

Всем пациенткам трех групп после проведения предоперационной химиолучевой и лучевой терапии выполнена расширенная пангистерэктомия по методу Вертгейма.

Использование неоадьювантной химиолучевой терапии (паклитаксел / цисплатин + лучевая терапия) не увеличило количества послеоперационных осложнений. Урологические осложнения чаще всего встречались у больных 3-й группы после проведения сочетанной лучевой терапии.

100 % общий эффект от лечения получен только у пациенток 1-й группы.

Интересно то, что при изучении 3-летней безрецидивной выживаемости ремиссия чаще установлена в 1-й группе, так же как и 3-летняя общая выживаемость, даже по сравнению с показателем больных 3-й группы, где была проведена неоадьювантная сочетанная лучевая терапия. При прогнозировании 5-летней выживаемости у пациенток с местно-распространенным РШМ 1-й группы после проведения предложенной схемы лечения отмечалась тенденция к увеличению показателя относительно такового у пациенток 2-й и 3-й групп.

Самой сложной являлась 3-я группа пациенток после неоадьювантной сочетанной лучевой терапии. По стандартам лечения альтернативным методом выбора для больных с диагнозом РШМ T2aN0–1M0 стадий и методом лечения для пациенток с T2bN0–1M0 стадиями является сочетанная лучевая терапия. Проведение на II этапе лечения расширенной экстирпации матки по Вертгейму–Мейгсу у этих пациенток было оправдано наличием остаточной опухоли в послеоперационном материале после проведения предшествующей сочетанной лучевой терапии у 27 (64,3 %) пациенток 3-й группы и у 28 (63,6 %) больных основной 1-й группы.

В настоящее время не существует единого взгляда на прогностическую роль гистологической структуры РШМ. В частности, опубликованы работы, авторы которых не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы [21, 22].

Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение местно-распространенного РШМ. Известно, что метод и планирование лечения РШМ определяются стадией, размером, глубиной инвазии и дифференцировкой опухоли, вариантом местного регионарного распространения, возрастом пациентки и наличием сопутствующей патологии. Стандартом лечения местно-распространенного РШМ является комбинированное или комплексное, с применением хирургического, лучевого лечения и химиотерапии.

Хирургическое лечение – важный этап в процессе комплексного лечения местно-распространенного РШМ. В настоящее время радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методике Вертгейма–Мейгса в основном применяется только на ранних стадиях РШМ.

Интересные данные представлены американскими учеными, доказывающими необходимость к стремлению проведения хирургического лечения. Установлено, что после проведения неoadъювантного лучевого или химиолучевого лечения в послеоперационном периоде определяется остаточная опухоль у 49 % больных, а метастазы в лимфатические узлы – у 25 % [23].

G. Houvenaeghel et al. [24] у 113 пациенток с местно-распространенным РШМ после окончания химиолучевого лечения выполнили тазовую лимфаденэктомию; метастазы в тазовые лимфатические узлы были гистологически подтверждены у 15,9 % больных.

Лучевая терапия в настоящее время является основным методом лечения местно-распространенного РШМ [25–27]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, при II стадии составляет 48–75 %, при III стадии – от 17–27 до 42–62 % [28, 29]. Прогрессирование процесса – наиболее частая причина смерти пациенток с местно-распространенным РШМ.

Лечебный патоморфоз при проведении лучевой терапии при местно-распространенном

РШМ ограничен размерами опухоли. Доказано, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичной опухоли пропорционально уменьшается показатель эффективности лучевой терапии: при объеме поражения в пределах 1 см<sup>3</sup> результаты 5-летней выживаемости составляют свыше 80 %, при объеме более 15 см<sup>3</sup> – менее 50 % [30].

К недостаткам лучевой терапии при II и III стадиях относят отсутствие влияния на рост отдаленных метастазов, возможную радиорезистентность опухоли, появление параметральной инфильтрации, увеличение частоты лучевых повреждений при повышении доз сочетанной лучевой терапии, в связи с чем у 37–58 % больных возникают рецидивы в течение 2 лет [20].

В современной научной литературе по результатам проведенных исследований имеются доказательства неодинаковой чувствительности различных гистологических вариантов РШМ к разным видам специального лечения. Некоторыми авторами указывается низкая радиочувствительность железистого, низкодифференцированного и светлоклеточного РШМ. Так, N. Mitsuhahi с соавт. [31, 32] отмечают, что показатель 5-летней выживаемости после облучения при данном варианте гораздо ниже, чем при плоскоклеточном РШМ и при III стадии (FIGO) составляет 17 % против 52 %.

M. Morris с соавт. [33] провели исследование эффективности лучевой и химиолучевой терапии у 403 больных местно-распространенным РШМ (стадии IIb–IVa, а также стадии Ib и IIa с опухолью размером 5 см и более или морфологически доказанными метастазами в регионарные лимфатические узлы). Больные 1-й группы получали сочетанную лучевую терапию, больные 2-й группы – сочетанную лучевую терапию и одновременно 3 курса химиотерапии цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в первый день и 5-фторурацилом в дозе 4000 мг/м<sup>2</sup> в виде постоянной внутривенной инфузии с 1-го по 5-й день. Установлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 40 и 67 % в группе лучевой и комбинированной терапии, а 5-летняя общая выживаемость – 58 и 73 %. По результатам исследования доказано, что проведение химиотерапии значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13 % по

сравнению с 33 % в группе больных, получавших лучевую терапию).

У. Kornovski, G. Gorchev [34] сравнивали результаты лечения в двух группах больных РШМ IIb–IVa стадий. Пациентки первой группы получили только лучевую терапию, а второй группы – 3 курса неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и послеоперационной лучевой терапией. Установлено, что 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,3 % в первой группе и 76,7 % – во второй.

В работе [35] 38 пациенткам с плоскоклеточным РШМ проводили 3 курса паллиативной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 50–75 мг/м<sup>2</sup> + ифосфамид 5 мг/м<sup>2</sup> + mesna. Полная клиническая регрессия выявлена у 11 пациенток, частичная – у 21, стабилизация – у 5; у 1 больной выявлено прогрессирование заболевания. 34 (89,5 %) женщинам проведено хирургическое лечение. По данным гистологического исследования у 6 (17,6 %) пациенток установлен полный терапевтический патоморфоз опухоли, у 7

(20,6 %) выявлена микроскопическая остаточная опухоль в шейке матки, у 19 (55,9 %) – патоморфоз I–II степени, у 2 (5,9 %) патоморфоз в опухоли отсутствовал. Изучено, что выживаемость в течение 16 месяцев без признаков прогрессирования заболевания установлена у 29 (76,3 %), у 7 (18,4 %) заболевание прогрессировало, 2 (5,3 %) больные умерли от прогрессирования основного заболевания.

#### **Вывод**

Полученные результаты комбинированного и комплексного лечения у пациенток с местно-распространенным раком шейки матки свидетельствуют о преимуществе предложенной нами схемы неoadъювантной химиолучевой терапии (с применением паклитаксела / цисплатина и лучевой терапии), проведение которой позволяет в дальнейшем провести радикальное хирургическое лечение и значительно улучшить результаты 3-летней безрецидивной выживаемости.

**Перспектива дальнейших исследований** состоит в изучении более отдаленных последствий предложенной терапии.

#### **Список литературы**

1. Клиническая онкогинекология / [Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и др.] ; под ред. В. П. Козаченко. – М., 2005. – 376 с.
2. Современные подходы к лечению рака шейки матки / К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. И. Лебедев [и др.] // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2005. – № 1. – С. 16–20.
3. Histopathologic prognostic factors in stage IIb cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection – an analysis with mathematical statistics / T. Kamura, N. Tsukamoto, N. Tsuruchi [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1993. – Vol. 3. – P. 219–225.
4. Reassessment of myometrial invasion / T. Kawagoe, N. Tsukamoto, N. Tsurushi [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1999. – Vol. 9. – P. 421–426.
5. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy / N. Takeda, N. Sakuragi, M. Takeda [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81 (12). – P. 1144–1151.
6. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy / N. Sakuragi, C. Satoh, N. Takeda [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1547–1554.
7. Impact on survival following successful neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IIb bulky and stage IIIb cervical cancer / T. Sugiyama, T. Nishida, Y. Hasuo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol. 69 (2). – P. 130–136.
8. Умарова С. Г. Изучение процессов генерализации рака шейки матки после проведенного лечения с использованием математических методов исследования по ЭВМ : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / С. Г. Умарова. – Ташкент, 1992. – 17 с.
9. Туркевич В. Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища / В. Г. Туркевич // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 236–245.

10. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, A. Colombo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 179–188.
11. Prognostic factors in surgically treated stage Ib–IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume / M. Trattner, A. H. Graf, S. Lax [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82 (1). – P. 11–16.
12. Prognostic significance of preoperative DNA flow cytometry in surgically-treated cervical cancer / O. Reich, P. Pürstner, P. Klaritsch [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 13–17.
13. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, G. Scambia [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
14. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study / P. Benedetti-Panici, F. Landoni, S. Greggi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1997. – Vol. 7 (supple 2). – P. 18 (abstract).
15. *Iwasaka T.* Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix / T. Iwasaka, K. Fukuda, K. Hara // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – № 70 (2). – P. 236–240.
16. Clinical response to «quick cisplatin and etoposide» as neoadjuvant chemotherapy and its outcome in the uterine cervical cancer patients of stage Ib2–IIIb / S. I. Kim, S. E. Namkoong, J. H. Kim [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1997. – Vol. 7. – P. 39.
17. *Rose P.* Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / P. Rose // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol. 21 (1). – P. 47–53.
18. Neoadjuvant chemotherapy follow by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri / C. Sananes, A. Giaroli, A. Soderini [et al.] // *Europ. J. Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 19, № 4. – P. 368–373.
19. Treatment of Squamous cell carcinoma of head and neck with carboplatin and 5-FU / S. Saracchini, C. Gatti, C. A. Mione [et al.] // *EJC.* – 1991. – Vol. 27, suppl 2. – P. 149.
20. *Максимов С. Я.* Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов, С. Б. Баранов // *Практическая онкология.* – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 39–46.
21. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study / K. B. M. Lee, J. M. Lee, C. Y. Park [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1569–1573.
22. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study / K. Y. Look, V. L. Brunetto, D. L. Clarke-Pearson [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 63 (3). – P. 304–311.
23. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2–IIb cervical cancer / E. Chéreau, J.-G. Feron, M. Ballester [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2012. – Vol. 106. – P. 39–44. – DOI: 10.1038/bjc.2011.541.
24. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer / G. Houvenaeghel, L. Lelievre, A. L. Rigouard [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102 (1). – P. 74–79.
25. *Костромина К. Н.* Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки / К. Н. Костромина // *Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии : научно-практическая конференция : материалы конф.* – Обнинск, 2002. – С. 107–111.
26. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / О. А. Кравец, Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, А. О. Русанов // *Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии : научно-практическая конференция : материалы конф.* – Обнинск, 2002. – С. 112–114.
27. *Крикунова Л. И.* Лучевая терапия рака шейки матки / Л. И. Крикунова // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 194–199.
28. *Вишневская Е. Е.* Рак шейки матки / Е. Е. Вишневская. – Минск, 1987. – 236 с.

29. Жаринов Г. М. Лучевая терапия больных раком шейки матки : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.12 «Онкология» / Г. М. Жаринов. – СПб., 1993. – 20 с.
30. Габелов А. А. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли / А. А. Габелов, Г. М. Жаринов // Мед. радиология. – 1981. – № 3. – С. 33–35.
31. Expression of hypoxic-inducible factor 1alpha predicts metastasis-free survival after radiation therapy alone in stage IIB cervical squamous cell carcinoma / H. Ishikawa, H. Sakurai, M. Hasegawa [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60 (2). – P. 513–521.
32. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995–1997 patterns of care process survey in Japan / T. Toita, K. Nakamura, T. Uno [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 35 (3). – P. 139–148.
33. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris, P. J. Eifel, J. Lu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1175–1178.
34. Kornovski Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB–IVA / Y. Kornovski, G. Gorchev // *J. BUON.* – 2006. – Vol. 11 (3). – P. 291–297.
35. Морхов К. Ю. Комплексное лечение рака шейки матки Т2bN0–1M0 : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / К. Ю. Морхов. – М., 2002. – 157 с.

### References

1. Kuznetsov V.V., Kozachenko V.P., Lebedev A.I. et al. (2005). *Klinicheskaja onkohinekologija* [*Clinical oncogynecology*]. V.P. Kozachenko (Ed.). Moscow, 376 p. [in Russian].
2. Morkhov K. Yu., Kuznetsov V.V., Lebedev A.I. et al. (2005). Sovremennyye podkhody k lecheniiu raka sheiki matki [Modern approaches to the treatment of cervical cancer]. *Effektivnaja farmakoterapija v onkologii, hematologii i radiologii – Effective pharmacotherapy in Oncology, Hematology and Radiology*, № 1, pp. 16–20 [in Russian].
3. Kamura T., Tsukamoto N., Tsuruchi N., Kaku T., Saito T., To N. et al. (1993). Histopathologic prognostic factors in stage IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection – an analysis with mathematical statistics. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 3, pp. 219–225.
4. Kawagoe T., Tsukamoto N., Tsurushi N. et al. (1999). Reassessment of myometrial invasion. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 9, pp. 421–426.
5. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M., Okamoto K., Kuwabara M., Negishi H. et al. (2002). Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 81 (12), pp. 1144–1151.
6. Sakuragi N., Satoh C., Takeda N., Hareyama H., Takeda M., Yamamoto R. et al. (1999). Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*, vol. 85, pp. 1547–1554.
7. Sugiyama T., Nishida T., Hasuo Y., Hareyama H., Takeda M., Yamamoto R. et al. (1998). Impact on survival following successful neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IIB bulky and stage IIIb cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 69 (2), pp. 130–136.
8. Umarova S.H. (1992). *Izucheniie protsessov heneralizatsii raka sheiki matki posle provedennoho lecheniia s ispolzovaniem matematicheskikh metodov issledovaniia po EVM* [*The study of the processes of generalization of cervical cancer after the treatment with the use of mathematical methods of computer research*]. Extended abstract of candidate's thesis. Tashkent, 17 p. [in Russian].
9. Turkevich V.H. (2006). Luchovoie lecheniie pervichnoho i metastaticheskoho raka vlahalishcha [Radiation treatment of primary and metastatic vaginal cancer]. *Prakticheskaja onkologija – Practical Oncology*, vol. 7, № 4, pp. 236–245 [in Russian].
10. Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A., Amoroso M., Smaniotta D., Giannarelli D. 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.*, vol. 20, pp. 179–188.

11. Trattner M., Graf A.H., Lax S., Forstner R., Dandachi N., Haas J. et al. (2001). Prognostic factors in surgically treated stage Ib–IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol. Oncol.*, vol. 82 (1), pp. 11–16.
12. Reich O., Pürstner P., Klaritsch P., Haas J., Lahousen M., Tamussino K., Winter R. (2003). Prognostic significance of preoperative DNA flow cytometry in surgically-treated cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 24 (1), pp. 13–17.
13. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al. (1994). UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors. *Gynecol. Oncol.*, vol. 41, pp. 212.
14. Benedetti-Panici P., Landoni F., Greggi S. et al. (1997). Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 7, suppl. 2, pp. 18 (abstract).
15. Iwasaka T., Fukuda K., Hara K. (1998). Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.*, № 70 (2), pp. 236–240.
16. Kim S.I., Namkoong S.E., Kim J.H. et al. (1997). Clinical response to «quick cisplatin and etoposide» as neoadjuvant chemotherapy and its outcome in the uterine cervical cancer patients of stage Ib2–IIIb. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 7, pp. 39.
17. Rose P. (1994). Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin. Oncol.*, vol. 21 (1), pp. 47–53.
18. Sananes C., Giaroli A., Soderini A., Guardado N., Snaidas L., Bermudez A. et al. (1998). Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long-term follow-up of a pilot study. *Europ. J. Gynecol. Oncol.*, vol. 19, № 4, pp. 368–373.
19. Saracchini S., Gatti C., Mione C.A. et al. (1991). Treatment of squamous cell carcinoma of head and neck with carboplatin and 5-FU. *EJC*, vol. 27, suppl. 2, pp. 149.
20. Maksimov S.Ya., Huseinov K.D., Baranov S.B. (2008). Himioluchevaia terapiia raka sheiki i raka tela matki [Chemoradiation therapy of cervical cancer and uterine body cancer]. *Prakticheskaiia onkologhiia – Practical Oncology*, vol. 9, № 1, pp. 39–46 [in Russian].
21. Lee K.B., Lee J.M., Park C.Y., Lee K.B., Cho H.Y., Ha S.Y. (2006). What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 16, pp. 1569–1573.
22. Look K.Y., Brunetto V.L., Clarke-Pearson D.L., Averette H.E., Major F.J., Alvarez R.D. et al. (1996). An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.*, vol. 63 (3), pp. 304–311.
23. Chéreau E., Feron J.-G., Ballester M., Coutant C., Bezu C., Rouzier R. et al. (2012). Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2–IIB cervical cancer. *British Journal of Cancer*, vol. 106, pp. 39–44, DOI: 10.1038/bjc.2011.541.
24. Houvenaeghel G., Lelievre L., Rigouard A.L., Buttarelli M., Jacquemier J., Viens P., Gonzague-Casabianca L. (2006). Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 102 (1), pp. 74–79.
25. Kostromina K.N. (2002). Sovremennaia stratehiia luchevoho lecheniia bolnykh rakom sheiki matki [Modern strategy of radiation treatment of patients with cervical cancer]. Proceedings from *Rol luchevoi terapii v hinekolohicheskoi onkologhii: nauchno-prakticheskaiia konferentsiia – Role of radiation therapy in gynecological oncology: scientific-practical conference*. Obninsk, pp. 107–110 [in Russian].
26. Kravets O.A., Marina L.A., Chekhonadskii V.N., Rusanov A.O. (2002). Luchevaia terapiia mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki [Radiation therapy of locally advanced cervical cancer]. Proceedings from *Rol luchevoi terapii v hinekolohicheskoi onkologhii: nauchno-prakticheskaiia konferentsiia – Role of radiation therapy in gynecological oncology: scientific-practical conference*. Obninsk, pp. 112–114 [in Russian].
27. Krikunova L.I. (2002). Luchevaia terapiia raka sheiki matki [Radiation therapy of cervical cancer]. *Prakticheskaiia onkologhiia – Practical Oncology*, vol. 3, № 3, pp. 194–199 [in Russian].



28. Vishnevskaya Ye. Ye. (1987). *Rak sheiki matki [Cervical cancer]*. Minsk, 236 p. [in Russian].
29. Zharinov H.M. (1993). *Luchevaia terapiia bolnykh rakom sheiki matki [Radiation therapy of patients with cervical cancer]*. Extended abstract of Doctor's thesis. St. Petersburg, 20 p. [in Russian].
30. Habelov A.A., Zharinov H.M. (1981). *Zavisimost rezultatov luchevoho lecheniia bolnykh rakom sheiki matki ot obiema opuholi [Dependence of the results of radiation treatment of patients with cervical cancer on tumor volume]*. *Meditsnaskaia Radiolohiia – Medical Radiology*, № 3, pp. 33–35 [in Russian].
31. Ishikawa H., Sakurai H., Hasegawa M., Mitsunashi N., Takahashi M., Masuda N. et al. (2004). Expression of hypoxic-inducible factor 1alpha predicts metastasis-free survival after radiation therapy alone in stage IIB cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 60 (2), pp. 513–521.
32. Toita T., Nakamura K., Uno T., Kodaira T., Shinoda A., Ogawa K. et al. (2005). Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995–1997 patterns of care process survey in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 35 (3), pp. 139–148.
33. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Stevens R.E. et al. (1999). Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, pp. 1175–1178.
34. 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*, vol. 11 (3), pp. 291–297.
35. Morkhov K.Yu. (2002). *Kompleksnoe lecheniie raka sheiki matki T2bNo–1Mo [Complex treatment of cervical cancer T2bNo–1Mo]*. Candidate's thesis. Moscow, 157 p. [in Russian].

**К.О. Ключко**

#### **НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

За останнє десятиліття відбулися значні успіхи у вивченні патогенезу, клінічного перебігу та лікування захворювань шийки матки. Проте рак шийки матки продовжує займати одне з перших місць у світі серед усіх злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Вивчено випадки лікування пацієнок з гістологічно підтвердженим раком шийки матки із застосуванням різних схем променевої і хіміопроменевої терапії. Результати нашого дослідження комбінованого і комплексного лікування пацієнтів з місцево-поширеним раком шийки матки свідчать про переваги запропонованої нами схеми неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, яка дозволяє провести подальше радикальне хірургічне лікування і значно покращує результати 3-річної безрецидивної виживаності.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміопроменева терапія, прогноз.

**Ye.A. Klyuchko**

#### **NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

Over the past decade, there are significant advances in the problem of studying the pathogenesis, clinical course and treatment of cervical disease. However, cervical cancer now continues to occupy one of the first places in the world among all malignant neoplasms of female genital mutilation. We study cases of cervical cancer with histologically confirmed cervical cancer with performing of different scheme of radiotherapy and chemoradiotherapy. Results of our research of combined and complex treatment in patients with locally advanced cervical cancer testify to the advantage of our proposed scheme of neoadjuvant chemoradiotherapy, which allows further radical surgical treatment and significantly improves results of 3 years disease-free survival.

**Keywords:** cervical cancer; chemoradiotherapy, prognosis.

*Надійшла 27.07.17*

#### **Інформація про автора**

*Ключко Катерина Олександрівна* – лікар гінеколог-онколог II категорії Обласного центру онкології, здобувач кафедри онкологічної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61070, м. Харків, вул. Лісопарківська, 4, Обласний центр онкології.

Тел.: +38(050)694-33-04.

E-mail: katty.stula@mail.ru.