

УДК 618.14-006.6-085.28

Р.В. Сенютович

Е.В. Олійник

В.В. Гусак

СИСТЕМНА ХІМІОТЕРАПІЯ  
ПРИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИБуковинська державна медична академія  
м. Чернівці**Ключові слова:** рак, шийка матки,  
хіміотерапія.**Резюме.** Показаннями до проведення хіміотерапії при раку шийки матки є: 1) карциноми Ib > 4 см як неоад'ювантна хіміотерапія; 2) локально поширені карциноми IIa – IVa як неоад'ювантна, ад'ювантна і паліативна терапія; 3) рецидиви в малій тазу хворих, яким раніше не була проведена променева терапія. Препаратом вибору є цисплатина.

Тривалий час хіміотерапія при раку шийки матки вважалася неефективною. Останні роботи зарубіжних онкологів сприяють до перегляду цієї думки.

Рационально виділити 4 групи показань до застосування хіміотерапії при раку шийки матки: 1) неоад'ювантну, перед паліативною операцією; 2) на пізніх стадіях раку з лікувальною або паліативною метою; 3) ад'ювантну – післяопераційну при високому ризику рецидивів (ураження параметрії та лімфатичних вузлів); 4) паліативну, яка призначається незалежно від променевої терапії.

З 1976 року як засіб моно- або поліхіміотерапії при раку шийки матки було апробовано 40 препаратів – у вигляді моно- або поліхіміотерапії. Проведено більш ніж 120 досліджень у 4000 хворих [15].

При застосуванні цисплатини зменшення розмірів пухлини різного ступеня спостерігали в 33% [1]. Описані спроби покращати лікування цисплатиною шляхом її внутрішньоартеріального введення [24, 31] або підвищення дози [2]. Так, при збільшенні дози з 50 мг/м<sup>2</sup> до 100 мг/м<sup>2</sup> рівень відповіді збільшується з 21% до 31%, однак повна ремісія спостерігається тільки у 10-13% пацієнтів. Постійні інфузії цисплатини протягом 24 год не мають переваг перед болюсним введенням [29].

Іринотекан (фаза II дослідження) призводить до ремісії в межах 24-27%, однак повна ремісія спостерігається тільки в 9% випадків [6].

Паклітаксел у групі попередньо опромінених хворих викликав ремісію у 17-21% пацієнтів [9, 14].

При застосуванні доцетакселу ремісія описана у 14% хворих [12].

Призначення таксанів загалом не покращує результатів лікування раку шийки матки.

Вінорелбін, як засіб неоад'ювантної хіміотерапії, супроводжувався ремісією в 45% випадків [10].

© Р.В. Сенютович, Е.В. Олійник, В.В. Гусак, 2002

Комбінація різних цитостатиків підвищує рівень ремісії, однак при аналізі безрецидивного періоду і загального виживання не має переваг перед монотерапією цисплатиною [20].

Найчастіше застосовувані комбінації: 1) цисплатина + 5-фторурацил; 2) цисплатина + адриаміцин; 3) цисплатина + іфосфамід; 4) цисплатина + блеоміцин + іфосфамід; 5) цисплатина + блеоміцин + вінкрестин; 6) цисплатина + блеоміцин + вінкрестин + мітоміцин С.

Застосування цих комбінацій як неоад'ювантної хіміотерапії показало, що на протигагу попереднім поглядам, рак шийки матки слід розглядати як хіміочутливу пухлину, подібно раку молочної залози. Хворі непогано переносять лікування. Оскільки кровопостачання пухлини добре – можна досягнути високої концентрації цитостатику. Регресія оцінюється не тільки клінічно, але і МЯР-томографією і рівнем онко-маркерів у крові [15].

Відомо, що результати оперативного лікування раку шийки матки різко погіршуються вже зі стадії Ib<sub>2</sub> (за FIGO), коли діаметр пухлини перевищує 4 см. При таких розмірах пухлини не завжди вдається застосувати адекватну променево-терапію. У стадіях IIa і IIb показання до операції є предметом суперечок. Оперативне лікування в цих стадіях проводять, як правило в Західній Європі, хоча і це не завжди є достаменним для школи ("eine Frage der Schule"). У Північній Америці при цих стадіях надають перевагу опроміненню [8, 18].

Саме ці стадії раку і є показаннями до застосування неоад'ювантної хіміотерапії. У таблиці 1 нами наведено дані різних авторів про ефективність неоад'ювантної поліхіміотерапії при пізніх стадіях раку шийки матки. Наведені дані свідчать, що число повних ремісій є дуже великим. Цікаво, що при збільшенні стадії (до IIIb – IVa)

Таблиця 1

## Операбельність при місцевопоширеному раку шийки матки після неoad'ювантної хіміотерапії

Стадія (число хворих)	Терапія	Число хворих / число оперованих хворих	Ремісії CR – повні PR – часткові	Автори
Ib і II > 5 см (54)	5 циклів: вінбластин, блеоміцин, цисплатин	54 / 54	CR + PR 94%	Kim et al [7]
Ib (151)	3 цикли: вінкристин, блеоміцин, цисплатин	151 / 146	CR 40,5% PR 51,4%	Sardi et al [23]
Ib, IIa (9) IIb (35) III (31)	Цисплатин, блеоміцин, метотрексат	75 / 62	CR 15% PR 68%	Panici et al [18]
Локально поширені	3 цикли: вінбластин, блеоміцин, цисплатин	47 / 15	CR 33%	Kirsten [8]

Таблиця 2

## Рандомізовані дослідження неoad'ювантної хіміотерапії (перед опроміненням) порівняно з променевою терапією при лікуванні поширених стадій раку шийки матки (IIIb- IVa)

Автор	Стадія (Figo)	Число хворих	Тип хіміотерапії	Доза променевої терапії (Гр)	Ремісії (клінічно повні) після ПХТ, в %	Локальні ремісії і рецидиви, в %		Вживання	
						ХТ + ПТ	ПТ	ХТ + ПТ	ПТ
Souhami et al [26]	IIIb	107	VBMP 3 рази	50	61 (25)	47	32	–	–
Tattersall et al [27]	IIIb – IVa	71	PVB 3 рази	40-55	47 (0)	65	73	141 тиждень	167 тижнів
Chauvergne et al [4]	IIIb – III	172	VMCP 2-4 рази	45	42 (1,5)	84	87	87 тижнів	42-45 місяців
Tattersall et al [28]	IIIb – IVa	260	EP 3 рази	40-55	63 (6)	43	65	–	–

Таблиця 3

## Результати ад'ювантної хіміотерапії при раку шийки матки за Nitz [16]

Число хворих	Стадія	Опромінення	Хіміотерапія	Вживання (середні строки спостереження)	Автори
60	Ib, IIa	Так	Блеоміцин, цисплатин	79% (50 місяців)	Hakes et al [5]
40	Ib – II	Ні	Цисплатин, блеоміцин, вінбластин	75% (36 місяців)	Lai et al [11]
16	Ib	Ні	Мітоміцин С	87%	Sivanaratnam et al [25]
52	Ib – IV	Так	5-ФУ	75% (36 місяців)	Ueki et al [30]

число ремісій при застосуванні неoad'ювантної хіміотерапії перед променевою терапією зменшується [28]. Про це свідчать дані таблиці 2.

Перші дослідження з ад'ювантної хіміотерапії раку шийки матки були проведені в 1985 році [32]. У 92 хворих у стадії Ib і IIa з групи ризику (позитивні тазові лімфовузли, великі розміри пухлини, інвазія в лімфатичні та кровоносні судини, інфільтрація параметрія, пухлина III ступеня злоякісності) проведені після операції 2 цикли блеоміцину і цисплатини з наступною променевою терапією. Безрецидивний період при строках спостереження 28 місяців становив 84% [5]. Дані цих і наступних досліджень наведені в таблиці 3.

Результати важко піддаються інтерпретації у зв'язку з різними схемами в хіміотерапії і відсутністю рандомізації, однак поки що не виявлені переваги ад'ювантної хіміотерапії перед комбінованим лікуванням (променевою терапією).

Хіміотерапія раку шийки матки застосовується як паліативний засіб [19,22].

Прогностично несприятливими є випадки після безуспішної променевої терапії.

Brader et al [3] вивчили ретроспективні результати лікування 190 рецидивних хворих на рак шийки матки, які лікувалися за різними протоколами хіміотерапії з 1986 по 1996 роки в Anderson Cancer Center в Houston (Texas, USA). Ремісії спостерігалися тільки в 5,3% випадків.

Останнім часом подібні дані отримані при застосуванні нових хіміопрепаратів [13, 19, 22].

Цисплатина в паліативній терапії раку шийки матки має провідне значення. Однак ремісії після її застосування спостерігали в 20% хворих, а час до прогресування складає тільки 4-6 місяців [20].

Комбінації цисплатини з іншими препаратами підвищують токсичність терапії, але не її ефективність [1,2].

У 43 дослідженнях (438 хворих, робоча група GOG) було проведено порівняння комбінації цисплатини + мітолактона, цисплатини + іфосфаміда. Застосування цисплатини + іфосфаміду збільшувало період до прогресії всього на 4,6 місяця (проти 3,2 міс тільки для цисплатини). Сьогодні як стандарт рекомендується монохіміотерапія цисплатиною. Доза 50 мг/м<sup>2</sup>, кожні 3 тижні, 6 циклів [17].

У той же час в одному з італійських досліджень з використанням цисплатини / паклітакселу досягнуті ремісії в 64% випадків [21].

Ці препарати були апробовані також групою GOG та грецькими дослідниками [19, 22]. Ремісії спостерігались у 47% випадків. Час до прогресування хвороби становив 5,4–5,5 міс, а виживання, в середньому, 9–10 місяців.

Таким чином, показаннями до проведення хіміотерапії при раку шийки матки є: 1) карциноми Іb>4 см як неoad'ювантна хіміотерапія; 2) локально поширені карциноми Іа–ІVа як неoad'ювантна і ад'ювантна терапія; 3) рецидиви в малій тазу у хворих, яким раніше не була проведена промислова терапія. Препаратом вибору є цисплатина.

**Література.** 1. *Alberts D.S., Mason-Liddil N.* The role of cisplatin in the management of advanced squamous cell cancer of the cervix // *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol. 16, Suppl 6. – P. 66-78. 2. *Bonomi P., Blessing J.A., Stehman F.B.* et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 1079-1085. 3. *Brader K.R., Morris M., Levenback C.* et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 5. – P. 1879-1884. 4. *Chauvergne J., Lhomme C., Rohart J.* et al. Chimiotherapie neoadjuvante des cancers du col uterin aux stades ІІВ et ІІІ. Resultats eloignes d'un essai randomise pluricentrique portantsur 151 patients // *Bull. Cancer.* – 1993. – Vol. 80. – P. 1069-1079. 5. *Hakes T., Nori D., Lewis J.L.* Adjuvant cisplatin / bleomycin for high risk stage Іb/ІІа cervix carcinoma patients: a pilot study // *Proc. ASCR.* – 1987. – Vol. 14. – P. 116-118. 6. *Kavanagh J.J., Kudelka A.P., Edwards C.E.* et al. CPT-11 (Irinotecan): phase II trial in refractory squamous cell carcinoma of the cervix // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* – 1994. – Vol. 21. – P. 85-86. 7. *Kim D.S., Moon H., Kim K.T.* et al. Two-year survival: Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Іb and ІІ with bulky tumor // *Gyn. Oncol.* – 1989. – Vol. 33. – P. 225-230. 8. *Kirsten F., Atkinson K.H., Coppleson L.V.M.* et al. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* – 1987. – Vol. 94. – P. 583-588. 9. *Kudelka A.R., Winn R., Edwards C.L.* et al. Activity of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix // *Clinical Cancer Research.* – 1996. – Vol. 2. – P. 1285-1288. 10. *Lacava J.A., Leone B.A., Machiavelli M.* et al. Vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 5. – P. 604-609. 11. *Lai C.H., Lin T.S., Soong Y.K., Chen H.F.* Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 35. – P. 193-198. 12. *Levy T., Kudelka A.P., Verschraegen C.F.* et al. Advanced squamous cell cancer (SCC) of the cervix: A phase II study of docetaxel (Taxotere) 100 mg/m<sup>2</sup> intravenously (IV) over III every 21 days: A preliminary report // *Proc. ASCO.* – 1996. – Vol. 23. – P. 800-801. 13. *Lhomme C., Fumoleau P., Fargeot P.* et al. Results of a European organization for research and treatment of cancer/early clinical studies group phase II. Trial of first line irinotecan in patients with advanced or recurrent-squamous cell carcinoma of the cervix // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 3136-3142. 14. *McGuire W.P., Blessing J.A., Moore D.* et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 792-795. 15. *Mybus V., Kreienberg R.* Systemische Therapie des Zervixkarzinoms // *Onkologe.* – 1998. – Vol. 4. – P. 167-173. 16. *Nitz U., Roth S.L., Mosny D.* Adjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms // *Gynäkologe.* – 1994. – Vol. 27. – P. 99-103. 17. *Omura G.A., Blessing J.A., Vaccarello L.* et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus Ifosfamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 165-171. 18. *Panici P.B., Scambia G., Baiocchi G.* et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer // *Cancer.* –

1991. – Vol. 67. – P. 372-379. 19. *Papadimitriou C.A., Sarris K., Moultopoulos I.A.* et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix // *Cancer.* – 1999. – Vol. 75. – P. 761-766. 20. *Park R.C., Thigpen J.T.* Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. A review // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71, Suppl. – P. 1446-1450. 21. *Pignata S.* Phase II Study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. – P. 756-760. 22. *Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M., McGehee R.* Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the cervix // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 2676-2680. 23. *Sardi J., Sananes C., Giaroli A.* et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage ІВ, bulky, squamous carcinoma of the cervix // *Gyn. Oncol.* – 1993. – Vol. 49. – P. 156-165. 24. *Scarabelli C., Tumolo S., De Paoli A.* et al. Intermittent pelvic arterial infusion with peptichemio. doxorubicin and cisplatin for locally advanced and recurrent carcinoma of the uterine cervix // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – P. 25-30. 25. *Sivanesaratnam V., Jayalakshmi P., Mitomey C.* Adjuvant chemotherapy after Wertheim's hysterectomy for stage Іb cervical cancer // *Cancer.* – 1989. – Vol. 64. – P. 798-800. 26. *Souhami L., Gil R.A., Allan S.E.* et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage ІІІВ carcinoma of the cervix // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 970-977. 27. *Tattersall M.H.N., Lorvidhaya V., Footiprix V.* et al. For the Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 444-451. 28. *Tattersall M.H.N., Ramirez C., Coppleson M.* A randomized trial comparing platinum based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1992. – Vol. 2. – P. 244-251. 29. *Thigpen J.T., Blessing J.A., Di Saia P.J.* et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 32. – P. 198-202. 30. *Ueki M., Okamura S., Maeda T.* Individualization of patients for adjuvant chemotherapy after surgical treatment of cervical cancer // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 94. – P. 985-990. 31. *Vennin P., Hecquet B., Poissonnier B.* et al. Comparative study of intravenous and intraarterial cisplatin on intratumoral platinum concentration in carcinoma of the cervix // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 32. – P. 180-183. 32. *Wertheim M., Hakes T., Daghestani A.* et al. A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 912-916.

#### СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Р.В. Сениутович, Е.В. Олейник, В.В. Гусак*

**Резюме.** Показаниями для проведения химиотерапии рака шейки матки являются: 1) карциномы Іb > 4 см как неoad'ювантная химиотерапія; 2) локально распространенные карциномы Іа – ІVа как неoad'ювантная, ад'ювантная и паллиативная терапия; 3) рецидивы в малом тазу у больных, которым раньше не проводилась лучевая терапия. Препаратом выбора является цисплатина.

**Ключевые слова:** рак, шейка матки, химиотерапія.

#### SYSTEMIC CHEMOTHERAPY TO PATIENTS WITH CANCER OF THE CERVIX

*R.V. Seniutovich, E.V. Oleinik, V.V. Gusak*

**Abstract.** Chemotherapy is indicated to patients with: 1) cancers of cervix Іb> 4 cm – neoadjuvant treatment; 2) locally advanced cancer Іа – ІVа – neoadjuvant and palliative therapy; 3) relapses of cancer without previous radiotherapy. Cisplatin is indicated for chemotherapy.

**Key words:** cancer, cervix, chemotherapy.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* – 2002. – Vol. 1, №1. – P. 86–88.

*Надійшла до редакції 15.07.2002*