

*И.Я. Базаева¹, В.А. Горбунова¹, О.А. Кравец¹, С.В. Хохлова¹, С.В. Лимарева¹,
В.О. Панов², О.Н. Стрельцова¹, Е.В. Тарачкова²*

ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Рак шейки матки занимает второе место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности от онкогинекологической патологии. Доля запущенных стадий среди впервые диагностированных случаев по-прежнему велика. “Золотым стандартом” лечения местно-распространенных форм рака шейки матки является химиолучевая терапия с цисплатином, что привело к снижению риска смерти от данного заболевания. Совершенствование методов лучевой терапии позволило подвести оптимальные дозы на первичную опухоль с включением зон регионарного метастазирования с меньшим риском повреждением окружающих органов и здоровых тканей. Поиск альтернативных комбинаций цитостатиков, режимов введения препаратов, проведения адъювантной химиотерапии после окончания химиолучевого лечения показало увеличение выживаемости больных с МРРШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, цисплатин

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и диагностике рака шейки матки (РШМ), значительное количество женщин обращаются за медицинской помощью с распространенной формой заболевания. По данным российской статистики, в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями РШМ занимает 6 ранговое место (5,3%), причем за последние 10 лет отмечен рост этого показателя на 25%. Стандартизованный показатель заболеваемости составляет 13,9 на 100 тыс населения. В структуре женской онкологической смертности РШМ занимает 10 ранговое место (4,7%), а в возрастных группах 25-49 лет — одну из лидирующих позиций [1].

Ранние стадии РШМ успешно излечиваются хирургическим методом, однако при опухолях большого размера с имеющимися признаками местного распространения основным методом лечения является лучевая терапия. За последние 10-летия произошло значительное совершен-

ствование методов как дистанционного, так и контактного облучения. Это использование высокоэнергетического излучения, создание новых систем топометрической подготовки, контроль за воспроизведением сеанса облучения. Становление и развитие радиоонкогинекологии было сопряжено с совершенствованием методик как дистанционного, так и контактного облучения.

Современные технологии позволяют использовать конформную лучевую терапию: с помощью новейших линейных ускорителей осуществляется больший контроль над тем, как позиционируются коллиматоры с использованием компьютерного управления ими. Создается возможность перемещения формирующих поле блоков многолепесткового коллиматора. Это позволяет моделировать оптимальный облучаемый объем, включает в себя трехмерные расчеты дозного распределения с учетом индивидуальных особенностей опухолевого процесса и анатомии больного на основе данных компьютерной томографии и магнитного резонанса (КТ/МРТ).

Совершенствование аппаратуры для контактного облучения, производства различных радионуклидов, таких как кобальт (⁶⁰Co), цезий (¹³⁷Cs), а в последние 10-летия — иридий (¹⁹²Ir), привели к развитию методов контактного облучения, позволяющих подводить высокие дозы к ограниченному объему ткани за предельно короткое время. Модернизация все шире используемого метода автоматизированного последовательного введения радиоактивных источников (remote afterloading) позволила упростить сам метод лечения, сделать внутрисполостное облучение более доступным и главное — более эффективным по непосредственным и отдаленным результатам лечения больных онкогинекологическим раком, и в частности РШМ.

Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии в точке А в среднем составляет 80-86 Гр, в точке В 60-62 Гр. Однако существенно улучшить отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным раком шейки матки (МРРШМ) не удалось [2]. Частота местных рецидивов после сочетанной лучевой тера-

пии (ЛТ) составляет 10-40%, отдаленных метастазов — 35%. 5-летняя общая выживаемость для II стадии заболевания составляет 63-77%, для III стадии — 31-45% [21].

Использование цитотоксических препаратов в качестве радиосенсибилизирующих агентов позволило снизить риск смерти от РШМ. Одним из теоретических обоснований совместного применения ЛТ и химиотерапии является усиление цитостатиками лучевого повреждения опухолевых клеток за счет нарушения механизмов репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа клеток, находящихся в фазе покоя, и способности уничтожать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, цитостатики обладают способностью действовать не только на первичную опухоль, но и на метастазы, что безусловно повышает противоопухолевый эффект лечения и отдаленные результаты [7].

Гинекологическая онкологическая группа начала изучать возможности химиолучевой терапии МРРШМ с 70-х годов прошлого столетия. Гидроксимочевина (НУ) — вызывает задержку синтеза ДНК за счет селективного нарушения ферментативной конверсии рибонуклеидов в дезоксирибонуклеиды. Еще в 1975 г. были опубликованы результаты исследования GOG-4 [16], в котором 104 пациентки с ПБ-IVA стадиями РШМ получили химиолучевое лечение с НУ/плацебо. Частота полных регрессий первичной опухоли и выживаемость без прогрессирования были значительно выше в группе с НУ, однако гематологическая токсичность также была выше в данной группе больных.

В небольшом рандомизированном исследовании Roswell Park [22] 40 пациенток с ПБ стадий

РШМ (верифицированное отсутствие метастазов в парааортальных лимфоузлах путем лимфаденэктомии) также на фоне дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), проводимой в течение 6 недель до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр, получали НУ/плацебо. После чего проводилась внутрисполостная лучевая терапия до СОД 25 Гр с радионуклидами $^{226}\text{Ra}/^{137}\text{Cs}$. В группе НУ гематологическая токсичность (лейкопения $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$) встречалась чаще, чем в группе плацебо, что имело статистическую значимость ($p=0.0001$). 5-летняя общая выживаемость в группе НУ составила 94% в отличие от группы плацебо — 53% ($p=0.006$). Полученные успехи обусловили дальнейшее изучение роли химиотерапии совместно с лучевой терапией МРРШМ.

В 1985 г. были получены результаты исследования GOG-56 по сравнению эффективности НУ и мизонидазола в химиолучевой терапии (ХЛТ) МРРШМ [31]. Мизонидазол (2-нитроимидазол) — липофильный, гидрофобный радиосенсибилизатор, вызывающий нейротоксичность, что препятствовало его активному внедрению в клиническую практику. В исследование включено 294 пациентки с ПБ — IVA стадиями заболевания по FIGO и хирургически-верифицированным отсутствием метастазов в парааортальных лимфоузлах, которые были доступны к оценке после проведенного лечения. Дистанционное облучение малого таза и зон регионарного метастазирования проводилось в режиме разовой очаговой дозы (РОД) 1.8 Гр ежедневно до СОД 40 Гр при ПБ стадии и до СОД 50 Гр для III-IVA стадий. Отдельно на параметрии в виде буста подводилась доза облучения до СОД 55 Гр. На фоне ЛТ одна группа пациенток принимала НУ 80 мг/кг 2 раза в неделю, другая группа — мизонидазол 1 мг/м². Далее всем больным проводилась брахитерапия с введением 1-2 интрастатов СОД 40 Гр при II стадии и 20-35 Гр при

Таблица 1. Исследования эффективности химиолучевой терапии МРРШМ

Исследование	Год	Режимы	FIGO стадии	Результаты
GOG — 85/SWOG-8695	1986-1990	CF: Цисплатин 50мг/м ² 1й, 29й дни + FU 4000мг/м ² /96часов с 2 и 30 дня НУ: НУ 80 мг/кг per os 2 раза в нед. x6	IIБ-IVA	6 лет наблюдения: ВБП 60% и 48% ОВ 65% и 50%
GOG — 120	1992-1997	A: Цисплатин 40мг/м ² еженедельно x6 B: Цисплатин 50мг/м ² 1, 29й дни + FU 4000мг/м ² /96часов с 1 и 29 дня + НУ 2г/м ² 2 раза в неделю, 1-6нед C: НУ 3г/м ² per os 2 раза в неделю x6	IIБ-IVA	10 лет наблюдения: ВБП 46%, 43% и 26%, соотв ОВ 53%, 53% и 34%, соотв
RTOG 9001	1990-1997	ЛТ на малый таз и парааортальные л/у ХЛТ: Цисплатин 75 мг/м ² + FU 4000мг/м ² /96часов каждые 21день x3	IIБ-IVA IB-IIA (tumor >5cm, или ЛУ+)	8 лет наблюдения: ВБЗ 36% и 61%, соотв ОВ 41% и 67%, соотв
GOG — 165	1997-2000	A: Цисплатин 40 мг/м ² еженедельно x6 B: FU 225 мг/м ² /120часов в неделю x6	IIБ-IVA	Преждевременно закрыто, промежуточный анализ показал в группе В более высокую частоту прогрессирования

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ВБЗ — выживаемость без признаков заболевания; ЛУ+ — наличие метастазов в лимфатических узлах; FU — 5-фторурацил

III-IVA стадиях. В группе НУ было получено статистически значимое увеличение 5-летней выживаемости без прогрессирования 52,9% в сравнении с 43,9% в группе с мизонидазолом ($p=0,066$), причем для IIВ стадии показатель составил 56,3% и 48,2%, для III-IVA стадий 47,3% и 32,2%, соответственно. Однако, частота и степень лейкопении в группе НУ была значительно выше (61,5%) в отличие от группы с мизонидазолом (7,2%), гастроинтестинальная токсичность была сопоставима для обеих групп.

Полученные успешные результаты явились предпосылкой для изучения новых цитотоксических препаратов и их комбинаций в ХЛТ МРРШМ. В конце 1990-х годов было проведено несколько крупных рандомизированных исследований по изучению преимуществ ХЛТ МРРШМ, в которых было доказано снижение риска смерти от данного заболевания при применении цисплатин-содержащих режимов (табл. 1).

Цисплатин — алкилирующий агент, образующий внутри и межспиральные сшивки, изменяющие структуру ДНК, что приводит к нарушению репликации и транскрипции, угнетению клеточного цикла и апоптозу. Фторурацил (FU) — антиметаболит, блокирующий реакцию метилирования дезоксиуридилевой кислоты и ее превращения в тимидиловую кислоту за счет ингибирования тимидилатсинтетазы, что приводит к дефициту тимидина и ингибированию синтеза ДНК. Другой метаболит фторурацила — 5-фторуридина трифосфат встраивается в РНК вместо уридина трифосфата, что приводит к нарушению процессинга РНК и синтеза белка.

В исследовании GOG-85/SWOG-8695 сравнивалась эффективность ХЛТ МРРШМ гидроксимочевинной (НУ) с комбинацией цисплатина и фторурацила (CF) [36]. Всем больным до начала лечения проводилась парааортальная лимфодиссекция, брались смывы из брюшной полости для исключения диссеминации процесса. В исследовании рандомизировали 368 ранее нелеченных женщин с IIВ-IVA стадиями РШМ. ДЛТ проводилась в стандартном режиме до СОД 40,8 Гр на малый таз в 24 фракции ежедневно для IIВ стадии, на фоне чего группа CF получала цисплатин 50 мг/м² 1й и 29й дни и FU 4000 мг/м²/96 часовая инфузия с 2 дня и с 30 дня, вторая группа больных получала НУ 80 мг/кг 2 раза в неделю. Далее больным проводилась брахитерапия 1-2 коल्पостатами с Ra, Co или Cs до СОД 40 Гр. Пациенткам с III-IVA стадиями ДЛТ проводилась до СОД 51 Гр в 30 фракций с введением цитостатиков в аналогичном режиме. Далее проводилась брахитерапия с Ra до СОД 30 Гр. Пациенткам, не получавшим брахитерапию, ДЛТ проводилась до СОД 61,2 Гр. В группе CF

было получено увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости по сравнению с группой НУ, что имело статистическую значимость. Показатели 6-летней безрецидивной выживаемости составили 60% и 48%, соответственно ($p=0,033$), показатели общей 6-летней выживаемости составили 65% и 50%, соответственно ($p=0,018$). Гематологическая токсичность (глубокая лейкопения 3-4ст) чаще отмечалась в группе НУ (24%) по сравнению с группой CF (4%), ($p<0,0001$). Гастроинтестинальная токсичность 3-4 ст. несколько чаще наблюдалась в группе CF (8%) по сравнению с группой НУ (4%), что не имело статистической значимости. Таким образом, ХЛТ с цисплатин-содержащей комбинацией показала улучшение отдаленных результатов лечения при приемлемой токсичности.

В другом исследовании GOG-120 сравнивалась эффективность ХЛТ МРРШМ гидроксимочевинной, цисплатином либо комбинаций цисплатина с гидроксимочевинной и FU [26]. 526 ранее нелеченных женщин с IIВ-IVA стадиями РШМ были рандомизированы в исследование, до начала лечения пациенткам выполнялась экстраперитонеальная парааортальная лимфаденэктомия. Дистанционное облучение на область малого таза проводилось в том же режиме, что и в предыдущем исследовании: 40,8 Гр в 24 фракции или 51 Гр в 30 фракций для IIВ и III-IVA стадий, соответственно. Через 1-3 недели назначалась брахитерапия с 1-2 коल्पостатами до СОД 40 Гр при IIВ стадии и 30 Гр при III-IVA стадий. При невозможности проведения брахитерапии дистанционное облучение проводили до СОД 61,2 Гр. На фоне ЛТ пациентки еженедельно получали химиотерапию: первой группе больных еженедельно вводился цисплатин 40 мг/м² (6 недель), вторая группа принимала НУ 3 г/м² два раза в неделю (6 недель), третьей группе больных вводился цисплатин 50 мг/м² в 1й и 29й дни, FU 4000 мг/м²/96-часовая инфузия с 1 дня и с 29 дня и прием НУ 2 г/м² внутрь 2 раза в неделю 6 недель. В группе с цисплатин-содержащими схемами лечения 2-летняя выживаемость без прогрессирования была выше (64-67%) по сравнению с группой, получавшей НУ (47%) ($P<0,001$). Разница в отдаленных результатах лечения после 5 и 10 лет наблюдения также оставалась существенной [27]. Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования составили 57-58% и 35%, соответственно. Показатели 5-летней общей выживаемости составили 60-61% и 40%, соответственно, 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 43-46% и 26%, соответственно. Общая 10-летняя выживаемость составила 53% и 34%, соответственно. Наиболее часто 3-4 степень токсично-

сти наблюдалась при лечении платино-содержащим триплетом. Частота лейкопении 3-4 степени практически вдвое превышала таковую в группах только с цисплатином или НУ ($p < 0,001$), гастроинтестинальная токсичность 3-4 степени была также выше в группе с 3 цитостатиками. Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с платиносодержащим триплетом, предпочтительнее назначение цисплатина в монорежиме на фоне ЛТ.

В исследовании RTOG 9001 проводилась оценка эффективности ЛТ и ХЛТ с цисплатином и фторурацилом при МРРШМ [19]. В исследование было рандомизировано 403 ранее нелеченных женщин с IB-IIA стадиями (при диаметре первичной опухоли 5 см и более либо наличии цитологически подтвержденных метастазов в регионарных лимфоузлах) и IIB-IVA стадиями РШМ. Доступны анализу оказались 386 больных. Дистанционное облучение малого таза и парааортальных лимфоузлов проводилось РОД 1,8 Гр до СОД 45 Гр, после чего пациентки получали брахитерапию с радиоизотопами Cs или Ra. Общая доза облучения в точке А составляла 85 Гр. Группе ХЛТ одновременно с началом ДЛТ вводился цисплатин 75 мг/м^2 в 1 день и FU 4000 г/м^2 96-часовая инфузия каждые 21 день, 3 курса. Отдаленные результаты показали, что проведение ХЛТ значительно уменьшило частоту развития метастазов и рецидивов, особенно в случае более ранних стадий заболевания [12]. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования после окончания лечения составила 43% и 68% в группе ЛТ и ХЛТ, соответственно, 5-летняя общая выживаемость составила 52% и 73%, соответственно ($p < 0,0001$). Показатели 8-летней выживаемости без прогрессирования с момента окончания лечения составили 36% и 61% в группе ЛТ и ХЛТ, соответственно, 8-летняя общая выживаемость больных составила 41% и 67%, соответственно ($p < 0,0001$). Токсичность 3-4 степени чаще наблюдалась в группе ХЛТ в течение лечения или через два месяца после его окончания, однако полученные осложнения как правило самопроизвольно регрессировали либо поддавались медикаментозной терапии. Таким образом, цисплатин-содержащее химиолучевое лечение позволило снизить риск смерти от РШМ, улучшить контроль над локорегионарными и дистанционными признаками заболевания.

Полученные результаты рандомизированных исследований позволили NIH NCI в 1999 г. рекомендовать добавление цисплатин-содержащей химиотерапии к лучевой терапии инвазивного рака шейки матки. В настоящее время химио-

лучевая терапия РШМ на фоне еженедельного введения цисплатина стала “золотым стандартом” лечения местно-распространенных форм в Европе и США. Однако, поиск альтернативных комбинаций цитостатиков и режимов их введения для дальнейшего увеличения продолжительности жизни больных продолжается.

Гемцитабин как радиосенсибитизатор опухолевых клеток стал применяться с 1990х годов благодаря способности встраиваться в ДНК и редуцировать дезоксирибонуклеозид трифосфаты на фрагменты [29]. В небольших исследованиях по ХЛТ МРРШМ гемцитабин изучался как в комбинации с цисплатином [9,15,28,32,33,37], так и в монорежиме [8,20,23,25,34]. Так, в исследовании I/II фазы была проведена оценка эффективности и токсичности лечения при добавлении гемцитабина $50\text{-}150 \text{ мг/м}^2$ к стандартной ХЛТ с цисплатином 40 мг/м^2 в еженедельном режиме [37], оптимальная доза препарата составила 125 мг/м^2 . Спектр токсичности не имел статистически значимой разницы во всех этих исследованиях, при высокой эффективности лечения, что явилось предпосылкой для дальнейшего изучения комбинации гемцитабина с цисплатином в ХЛТ МРРШМ.

A. Duenas-Gonzalez и соавт. [10] в крупном рандомизированном исследовании 3й фазы сравнили эффективность и токсичность комбинации гемцитабина и цисплатина в ХЛТ МРРШМ с монотерапией цисплатином, а также влияние последующей адъювантной химиотерапии данной комбинацией на увеличение выживаемости без прогрессирования [10]. Было рандомизировано 515 ранее нелеченных женщин с IIB-IVA стадиями заболевания. ДЛТ на малый таз проводилась в стандартном режиме РОД 1,8 Гр в 28 фракций до СОД 50,4 Гр в течение 6 недель. На фоне проводимой ДЛТ пациентки из группы А еженедельно получали комбинацию гемцитабина 125 мг/м^2 и цисплатина 40 мг/м^2 x 6 введений, пациентки из группы В еженедельно получали только цисплатин 40 мг/м^2 x 6 введений. Далее всем больным проводилась брахитерапия СОД 30-35 Гр в течение недели. Через 2 недели после окончания брахитерапии пациенткам из группы А проводились 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме цисплатин 50 мг/м^2 1 день плюс гемцитабин 1000 мг/м^2 1,8 дни каждые 3 недели. В группе В адъювантная химиотерапия не проводилась. 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группе А составила 74,4%, что было существенно выше в сравнении с группой В — 65,0%, ($p = 0,029$), также было получено увеличение общей выживаемости, что имело статистическую значимость. Однако токсичность 3 и 4 степени в группе А практически вдвое превышала таковую в группе В (86,5% и 46,3%, соот-

ветственно; $p=0,001$), причем чаще наблюдалась как гематологическая токсичность 3-4 степени (71,9% и 23,9%, соответственно), в основном это были случаи нейтропении, так и негематологическая токсичность 3-4 степени ($p=0,002$), которая в основном была представлена рвотой и диареей. Дополнительный анализ токсичности в группе А показал появление данных случаев в основном на доадьювантном этапе лечения. Поиск прогностических факторов эффективности лечения не дал значимых результатов: размер опухоли и ее гистологический тип — основные предикторы [11].

Активность таксанов в ХЛТ МРРШМ также изучалась в платино-содержащих комбинациях и в монорежиме. Паклитаксел — активируя сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина и стабилизируя их, ингибирует их деполимеризацию и реорганизацию в интерфазе митоза. FV Geaga FV и соавт. [14] в рандомизированном исследовании 2й фазы сравнил эффективность и токсичность ХЛТ с еженедельным введением цисплатина 40 мг/м² либо паклитаксела 50 мг/м² [14]. Статистической разницы в общей выживаемости и без признаков прогрессирования у больных получено не было ($p=0,65$), в группе с применением паклитаксела чаще наблюдались диарея 3-4 степени и аллергические реакции. Сочетание паклитаксела 50 мг/м² с карбоплатином AUC-2,5 в еженедельном режиме на фоне ЛТ в исследовании I фазы показало достаточную эффективность (2-летняя беспрогрессивная и общая выживаемости составили 80% и 86%, соответственно) при приемлемой токсичности [24]. Режим ХЛТ с сочетанием паклитаксела 135 мг/м² и карбоплатина AUC-4,5 каждые 4 недели (2 введения) также показал достаточную эффективность: частота объективных ответов составила 100% (70% полный эффект, 30% частичных регрессий), общая 3-летняя выживаемость больных для I-IIA, IIB, III and IV составила 89%, 91%, 88% и 50%, соответственно [17]. В исследовании 2-й фазы по оценке непосредственной эффективности и токсичности ХЛТ МРРШМ с паклитакселом 175 мг/м² и цисплатином 75 мг/м² каждые 21 день полный эффект лечения был достигнут в 100% случаев при умеренной токсичности [18].

В рандомизированном исследовании 2й фазы [30] проводилось сравнение эффективности и токсичности комбинаций цисплатина 75 мг/м² и FU 4000 мг/м²/96 часов (CF) с цисплатином 75 мг/м² и паклитакселом 135 мг/м² (CP) при ХЛТ МРРШМ. Цитостатики вводились с 3-недельным интервалом 2 курса на фоне дистанционного облучения на малый таз до СОД 45-50,4 Гр в 25-28 фракций для IВ-IIА стадий или до СОД 50,4-54,0 Гр для IВ-IVА стадий. Далее обе

группы больных в течение трех недель получали брахитерапию до СОД 30 Гр за 6 фракций. Некоторым пациенткам (специфические критерии выбора отсутствовали) после окончания лечения проводилось 2 курса адьювантной ПХТ по прежним схемам. Статистически значимой разницы в показателях 5-летней общей выживаемости и без признаков прогрессирования получено не было: общая выживаемость составила 79,6% и 80,9%, без прогрессирования для групп CF и CP — 67,4% и 79,1%, соответственно ($p=NS$). Однако частота лейко- и нейтропений 3-4 степени в группе CP была выше в сравнении с группой CF ($p < 0,001$). В другом исследовании 2й фазы [38] оценивалась эффективность и токсичность ХЛТ МРРШМ с комбинацией паклитаксела и недаплатина. Дистанционное облучение малого таза проводилось РОД 1,8 Гр до СОД 45 Гр в 25 фракций при ПВ и до СОД 50 Гр в 28 фракций. Цитостатики вводились в еженедельном режиме в течение 6 недель от начала облучения: паклитаксел 35 мг/м² и недаплатин 20 мг/м². Далее пациентки получали брахитерапию с Iг дважды в неделю до СОД 50 Гр за 10 фракций для IВ стадии либо 35 Гр за 7 фракций для III стадии. Через 30 дней после окончания лечения больным проводилось 4 курса консолидирующей химиотерапии паклитакселом 135 мг/м² и недаплатином 60 мг/м² каждые 3 недели. Частота полных эффектов от проведенного лечения составила 88%. Показатели 2-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 82% и 93%, соответственно. Из токсичности лейко/нейтропении 3-4 степени встречались в 10,9%, поздние осложнения 3 степени — в 9% случаев.

Еще одно исследование по сравнению ЛТ МРРШМ с ХЛТ и последующей адьювантной химиотерапией было проведено в Китае [35]. 156 пациенткам с II-III стадиями РШМ проводилась конформное облучение малого таза до СОД 46-50 Гр в 23-25 фракций, на фоне чего больным из группы ХЛТ вводился цисплатин 40 мг/м² в еженедельном режиме. После окончания дистанционного облучения малого таза всем больным проводилась брахитерапия до СОД 40-48 Гр за 10-12 фракций. Через 10 дней после последнего сеанса внутриместной ЛТ пациенткам из обеих групп было проведено 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме доцетаксел 60 мг/м² 1д. + цисплатин 40 мг с 1 по 3 дни каждые 21 день. Показатели 3-летней общей выживаемости в группе ХЛТ были значительно выше, чем в группе ЛТ (82,14% и 57,69%, соответственно, $p=0,049$), как и частота локорегионального контроля (75,00% и 46,15%, соответственно, $p=0,030$). Токсичность (диарея, лейкопения, анемия, потеря аппетита) 3-4 степени

чаще встречалась в группе ХЛТ по сравнению с ЛТ ($p < 0,05$).

В 1-й фазе другого исследования GINECO изучалась активность комбинации иринотекана 30-40 мг/м² с цисплатином 20 мг/м² в еженедельном режиме на фоне дистанционного облучения на область малого таза СОД 45 Гр. Учитывая дозолимитирующую токсичность 3-4 степени, были установлены рекомендуемые дозы иринотекана — 35 мг/м² [13]. Однако полученные данные требуют дальнейшего изучения на более широкой популяции больных.

Таким образом, доступный анализ имеющейся литературы демонстрирует продолжение поиска оптимальных комбинаций цитостатиков, а также режимов их введения для получения наибольшей эффективности ХЛТ МРРШМ при приемлемой токсичности лечения во всем мире, что не позволяет еще прийти к окончательному мнению исследователей.

В России, к сожалению, до настоящего момента не существовало единого подхода и единых рекомендаций по лечению МРРШМ. Применение только сочетанной лучевой терапии, различные режимы облучения, химиолучевое лечение, необходимость хирургического этапа лечения, целесообразность неоадьювантной и адьювантной химиотерапии — все эти вопросы до сих пор остаются открытыми и выбор тактики обусловлен клинической практикой и техническим оснащением того или иного лечебного учреждения. Несколько поисковых работ в рамках диссертационных исследований подтвердили доказанные преимущества ХЛТ МРРШМ с цисплатин-содержащими схемами лечения [4,6], что способствовало внедрению данного метода в клиническую практику. В практических рекомендациях RUSSCO 2013г., а также в проекте федеральных рекомендаций по лечению МРРШМ ПВ — IVA стадий проведение сочетанной лучевой терапии с еженедельным введением цисплатина 40 мг/м² стало стандартом лечения [3,5].

Основываясь на результатах проведенных международных исследований, полученных успехах при модификации схем лечения и добавлении адьювантной химиотерапии к химиолучевому лечению, с 2012 г. проводится совместное клиническое проспективное рандомизированное исследование отделений химиотерапии и радиохирургии РОНЦ РАМН по сравнению эффективности и токсичности ХЛТ МРРШМ с двумя комбинациями цитостатиков: комбинация паклитаксел 30 мг/м² + цисплатин 20 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ х 6 введений + 2 курса адьювантной химиотерапии цисплатин 75 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели и комбинация иринотекан 20 мг/м² + цисплатин

20 мг/м² еженедельно на фоне ЛТ х 6 введений + 2 курса адьювантной химиотерапии цисплатин 40 мг/м² 1, 8 д. + иринотекан 65 мг/м² 1, 8 д. каждые 3 недели. Режим лучевой терапии: дистанционное облучение на ускорителе электронов КЛИНАК 6-18MeV методикой конформного облучения малого таза и зон регионарного метастазирования до СОД 50 Гр. На 2м этапе проводится брахитерапия на аппарате МИКРО-СЕЛЕКТРОН MDR (источник: Ir-192) РОД в т.А 7,5 Гр в режиме 1 раз в 6 дней 4 фракции; от полного курса до СОД в т.А 80-86 Гр, в т.В 58-64 Гр. Результаты по эффективности и токсичности проводимого лечения будут представлены по мере их получения.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России.- 2014.- С. 258
- Кравец О.А. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза): диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук.- М.: ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н.Блохина» РАМН.- 2010.- С. 6-7
- Кузнецов В.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки.- Москва.- 2014.- С. 9-10
- Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Баранов С.Б. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки. // Практическая онкология.- 2008.- т. 9.- н. 1.- С. 39-46
- Моисеенко В.М. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов RUSSCO.- М.: Общество онкологов-химиотерапевтов.- 2013.- С. 142-146
- Салчак Ч.Т. Химиолучевая терапия рака шейки матки с использованием препаратов платины: диссертация на соискание ученой степени канд.мед.наук.- Москва.- 2009
- Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: избранные лекции.- Москва.- 2004.- С. 689
- Cetina L, Rivera L, Candelaria M, et al. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. // Anticancer Drugs.- 2004.- v. 15.- p. 761-6.
- Chumworathayi B, Yuenyao P, Tangvorapongchai V, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin concurrent with pelvic irradiation for primary therapy of cervical cancer: report of the first seven cases in Thai women. // Radiat Med.- 2007.- v. 25.- p. 474-9.
- Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. // J Clin Oncol.- 2011.- v. 29.- N. 13.- p. 1678-1685
- Duenas-Gonzalez A, Orlando M, Zhou Y, et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on out-

- comes from a prospective randomized phase III trial. // *Gynecol Oncol.*- 2012.- v. 126.- N. 3.- p. 334-40
12. Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. // *J Clin Oncol.*- 2004.- v. 22.- N. 5.- p. 872-880
13. Fabbro M1, Gladieff L, Guichard F, et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. // *Gynecol Oncol.*- 2010.- v. 117.- N. 2.- p. 276-80
14. Geara FB, Shamseddine A, Khalil A, et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. // *Radiat Oncol.*- 2010.- v. 5.- p. 84.
15. Hashemi FA, Akbari EH, Kalaghchi B, et al. Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer. // *Asian Pac J Cancer Prev.*- 2013.- v.14.- N. 9.- p. 5385-9
16. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*- 1979.- v. 5.- N. 3.- p. 317-22.
17. Lee MY, Wu HG, Kim K, et al. Concurrent radiotherapy with paclitaxel/carboplatin chemotherapy as a definitive treatment for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. // *Gynecol Oncol.*- 2007.- v. 104.- N. 1.- p.95-9
18. Miglietta L, Franzone P, Centurioni MG, et al. A phase II trial with cisplatin-paclitaxel cytotoxic treatment and concurrent external and endocavitary radiation therapy in locally advanced or recurrent cervical cancer. // *Oncology.*- 2006.- v. 70.- N. 1.- p. 19-24
19. Morris M, Eifel PJ, LU J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. // *N Engl J Med.*- 1999.- v. 340.- N. 15.- p. 1137-43
20. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. // *Gynecol Oncol.*- 2001.- v. 81.- p. 404-7.
21. Perez C. Radiation therapy in the management of cancer of the cervix: Part II. // *Oncology.*- 1993.- v. 7.- p. 61-76.
22. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V et al. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. // *Am J Obstet Gynecol.*- 1983.- v. 147.- N. 7.- p. 803-8.
23. Porras AR, Valencia N, Bastarrachea J., et al. Weekly gemcitabine concurrently to external radiotherapy for cervical cancer stage IB2- IVA. // *ASCO Annual Meeting.*- 2003.- Abstract 1987.
24. Rao GG, Rogers P, Drake RD, et al. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. // *Gynecol Oncol.*- 2005.- v. 96.- N. 1.- p. 168-72.
25. Rodriguez-Peral JJ. et al. Locally advanced cervical carcinoma (LACC) treated with concurrent gemcitabine (GEM) and radiotherapy (RT). // *ASCO Annual Meeting.*- 2003.- Abstract 1988
26. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. // *N Engl J Med.*- 1999.- v. 340.- N. 15.- p.1144-53
27. Rose PG, Shamshad Ali, Watkins EB et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. // *J Clin Oncol.*- 2007.- v. 25.- N.19.- p. 2804-2810
28. Rose PG, Degeest K, McMeekin S, et al. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. // *Gynecol Oncol.*- 2007.- v. 107.- p. 274-9.
29. Shewach DS1, Lawrence TS. et al. Gemcitabine and radiosensitization in human tumor cells. // *Invest New Drugs.* 1996.- v. 14.- N. 3.- p. 257-63.
30. Sol ES, Lee TS, Koh SB, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in patients with locally advanced cervical carcinoma. // *J Gynecol Oncol.*- 2009.- v. 20.- N. 1.- p. 28-34
31. Stehman FB, Bundy BN., Thomas G et al. Hydroxyurea Versus Misonidazole With Radiation in Cervical Carcinoma: Long-Term Follow-Up of a Gynecologic Oncology Group Trial. // *Journal of Clinical Oncology.*- 1993.- v. 11.- N. 8.- p. 1523-1528
32. Swisher EM, Swensen RE, Greer B, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin in combination with pelvic radiation in the primary therapy of cervical cancer: a phase I trial of the Puget Sound Oncology Consortium. // *Gyne Oncol Oncol.*- 2006.- v. 101.- p. 429-35
33. Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, et al. Concurrent Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma (LACC): role of a combination of cisplatin, gemcitabine and radiotherapy- a phase II trial. // *ASCO Annual Meeting.*- 2003.- Abstract 1953.
34. Verma AK, Arya AK, Kumar M, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. // *J Gynecol Oncol.*- 2009.- v. 20.- N. 4.- p. 221-226
35. Wang S, Zhang DS, Pan T, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. // *Chinese Journal of Cancer.*- 2010.- v. 29.- N. 11.- p. 959-63
36. Whitney CW, Sause W, Bundy BN. et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study.// *Journal of Clinical Oncology.*- 1999.- v.17.- N. 5.- p. 1339-1348
37. Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervix carcinoma. // *Ann Oncol.*- 2003.- v. 14.- p. 1285-90
38. Zhang MQ, Liu SP, Wang XE. Concurrent Chemoradiotherapy with Paclitaxel and Nedaplatin followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: Preliminary Results of a Phase II Study. // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*- 2010.- v. 78.- N. 3.- p. 821-827.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

*I.Ya.Bazaeva¹, V.A.Gorbunova¹, O.A.Kravets¹,
S.V.Khokhlova¹, S.V.Limareva¹, V.O.Panov²,
O.N.Streltsova¹, E.V.Tarachkova²*

**Chemoradiotherapy for locally advanced
cervical cancer**

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Moscow

Cervical cancer takes the second place in the structure of morbidity and the third place in the structure of mortality from oncogynecological pathology. A portion of advanced stages among newly diagnosed cases is still great. "Gold standard" of treatment for locally advanced cervical cancer is chemoradiotherapy with cisplatin that leads to a lower risk of death from this disease. Improvement of radiotherapy methods allowed to bring optimal dose to the primary tumor with the inclusion of regional metastasis areas with less risk of damage to surrounding healthy tissue and organs. The search for alternative combinations of cytostatics, modes of drug administration, adjuvant chemotherapy after chemoradiotherapy showed an increase of survival in locally advanced cervical cancer patients.

Key words: cervical cancer, cisplatin