

НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н.Петрова  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

# РОЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Н.А.Ермакова, канд. мед. наук

*При планировании тактики лечения больных местнораспространенным раком шейки матки на сегодняшний день необходимым стандартом в комбинированном лечении является химиолучевая терапия и назначение неоадьювантной (предоперационной) химиотерапии с обязательным включением платиносодержащих режимов.*

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время остается наиболее частой злокачественной опухолью женских гениталий. Ежегодно в мире впервые выявляется около 400 000 больных, из которых почти половина женщин умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания в III–IV стадиях [21]. Отмечается также нарастание случаев РШМ среди женской популяции моложе 30 лет, нередко имеющих уже «запущенные формы». На сегодняшний день лучевая терапия (ЛТ) и хирургические методы лечения местнораспространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными [15, 30]. Использование повышенных доз облучения при проведении ЛТ приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения. В связи с этим с начала 70-х годов интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения и его сочетания с ЛТ и/или хирургическим лечением. Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также было отмечено, что цитостатики уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [24].

Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками [31]. Вместе с тем, возможности химиотерапии при данной опухолевой локализации ограничены в связи с резистентностью к лекарственному лечению плоскоклеточных форм рака. В настоящее время из изученных 50 цитостатиков той или иной активностью в отношении РШМ обладают не более 20. В табл. 1 представлена эффективность некоторых цитостатиков по результатам II и III фаз клинических исследований.

Как видно из таблицы, среди достаточно большого спектра цитостатиков их активность в отношении опухоли РШМ при монотерапии составляет в основном от 15% до 24%.

Чтобы определить место химиотерапии в системе стандартного лечения плоскоклеточной формы РШМ, необходимо рассмотреть следующие возможные варианты ее сочетания:

- I. Химиотерапия и лучевая терапия:
  - 1) химиолучевое лечение (ХЛЛ);
  - 2) химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая).
- II. Химиотерапия и хирургическое лечение:
  - 1) неоадьювантная (предоперационная) химиотерапия (НАХТ);

Таблица 1

Активность цитостатиков в отношении опухоли РШМ

Ἰ δάτ ἀδὰο	×èñèĭ áĭ èúĭ ũō	Υόόάèèèáĭ ĭ ñòü
<b>ÄèèèèàòŪ</b>		
Öèèèĭ ôĭ ñòáĭ [18]	251	38 (15%)
Äèáðĭ ĭ ĭ áòèüòèòĭ è [25]	102	23 (23%)
Ëòĭ ñòàĭ èà [27]	157	35 (22%)
<b>Ñĭ èè òyææèŪō ĭ àòàèèĭ á</b>		
Öèñĭ èàòèĭ [1, 4, 29]	815	190 (23%)
Ëáðáĭ ĭ èàòèĭ [14]	175	27 (15%)
<b>Áĭ òèáèĭ òèèè</b>		
Äĭ èñĭ ðóáèòèĭ [5, 9, 32]	266	45 (17%)
Äèáĭ ĭ èòáòèĭ [32]	172	17 (10%)
ĭ èòĭ ĭ èòèĭ Ñ [32]	70	10 (14%)
<b>Áĭ òèĭ àòááĭ èèòŪ</b>		
5-Ōōĭ ðòðáòèè [32]	142	29 (20%)
ĭ àòĭ òðáèñàò [7, 32]	96	17 (18%)
<b>Äðáèä áááĭ òŪ</b>		
Äèĭ ĭ ðáèüáèĭ [12]	42	6 (15%)
Òáèñĭ è [13]	52	9 (17%)
Ëðèĭ ĭ óáèáĭ [28]	55	13 (24%)
Äáĭ èòèòááèĭ [10]	45	10 (11%)

2) адьювантная (послеоперационная) химиотерапия.

III. Химиотерапия при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ.

**Химиолучевое лечение**

В последнее десятилетие при лечении РШМ начато внедрение в практику цитостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли на основании результатов 5 рандомизированных исследований, которые отчетливо демонстрируют увеличение 3-летней выживаемости на 10% в группах больных после химиолучевого лечения (ХЛЛ) по сравнению с режимами монорадииотерапии. Исследования С. Whitney и соавт., GOG-85; R. Rose и соавт., GOG-120; M. Morris и соавт., RTOG-9001; H. Keys и соавт., GOG-123; W. Peters и соавт., SWOG-8797 проводились, начиная с середины 80-х годов на протяжении более 10 лет. Эти данные представлены в табл. 2.

В исследование M. Morris и соавт. (1999) были включены 388 больных РШМ в стадии ІВ–ІV. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, спустя 2 нед начата брахитерапия. Суммарная доза на точку А составляла 85 Гр [7]. Из 388

больных 195 пациенток получали ХЛЛ, которым одновременно проводилась ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 5-фторурацилом 4 г/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) 5-суточной непрерывной инфузии. Такой же цикл ХТ повторялся на 22-й день и затем одновременно с проведением брахитерапии. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40% и 67% в группе ЛТ и ХЛЛ соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58% и 73% (p=0,004). Частота развития отдаленных метастазов в группе с ХЛЛ была значительно меньше – 13% по сравнению с 33% в группе с ЛТ, что привело к снижению риска смерти больных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ. Существенного различия в проявлении умеренной токсичности по обеим группам не отмечалось.

Примечательно исследование R. Rose и соавт. (1999), в котором ХЛЛ проводилось 526 больным РШМ ІВ, ІІІ и ІVа стадий по 3 группам. В 1-й группе больные получали ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевины (гидрея) 3 г/м<sup>2</sup> 2 раза в нед в течение 6 нед. Во 2-й группе вводился цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 нед. В 3-й группе использовалась схема из 3 цитостатиков: цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 29-й дни, 5-фторурацил 4 г/м<sup>2</sup> 4-суточная непрерывная инфузия в 1-й и 29-й

Таблица 2

Результаты рандомизированных исследований по применению химиотерапии и лучевой терапии у больных РШМ

Ααοί δū	Νοααεу FIGO	Ėā-āí eā ā ī nī ī āí ē ē āđōī ī ā	Ėā-āí eā ā ēí ī ođī ēūí ē ē āđōī ī ā	Đeñe đāđeāeaa	p
C. Whitney et al. (1986–1990), GOG–85	IIB–IVA, đāāēī ī āēūī ūā ēēī Ōāđē-āñēēā oçēŪ ī ođēōāōāēūī ūā	Ōēñī ēāđēī, 50 ī ā/l <sup>2</sup> (ā 1-ē ē 29-ē āí ē) Ōōī đōđāōēē, 4 ā/l <sup>2</sup> (96-āñī āāy ēī Ōōçēy ā 1-ē ē 29-ē āí ē)	Āēāđāā, 80 ā/ēā (āāāæāŪ ā ī āāāēp ā ōā-āí eā ēōđñā ĖŌ)	0,79 (0,62–0,99)	0,03
M. Morris et al. (1990–1997), RTOG–9001	IB–IIA (>=5 ñī), IIB–IVA, ēēē ī ī ēī æēōāēūī ūā ōāçī āŪā ēēī Ōāđē-āñēēā oçēŪ, đāāēī ī āēūī ūā ēēī Ōāđē-āñēēā oçēŪ ī ođēōāōāēūī ūā	Ōēñī ēāđēī, 75 ī ā/l <sup>2</sup> (ā 1-ē ē 22-ē āí ē) Ōōī đōđāōēē, 4 ā/l <sup>2</sup> (96-āñī āāy ēī Ōōçēy ā 1-ē ē 22-ē āí ē), ā 43-ē āāī ū ñ āđāōēōāđāī eāē	ī āō*	0,48 (0,35–0,66)	<0,001
R. Rose et al. (1992–1997), GOG–120	IIB–IVA, đāāēī ī āēūī ūā ēēī Ōāđē-āñēēā oçēŪ ī ođēōāōāēūī ūā	Ōēñī ēāđēī 40 ī ā/l <sup>2</sup> (ā 1-6-y ī āāāēē) Ōēñī ēāđēī, 50 ī ā/l <sup>2</sup> (ā 1-ē ē 29-ē āí ē) Ōōī đōđāōēē, 4 ā/l <sup>2</sup> (96-āñī āāy ēī Ōōçēy ā 1-ē ē 29-ē āí ē) Āēāđāā, 2 ā/l <sup>2</sup> , (āāāæāŪ ā ī āāāēp, 1-6 ī āāāēē)	Āēāđāā, 3 ā/l <sup>2</sup> (āāāæāŪ ā ī āāāēp, 1-6-y ī āāāēē) Āēāđāā, 3 ā/l <sup>2</sup> (āāāæāŪ ā ī āāāēp, 1-6-y ī āāāēē)	0,57 (0,42–0,78) 0,55 (0,40–0,75)	<0,001 <0,001
W. Peters et al. (1992–1996), SWOG–8797	I–IIA ī ī ñēā đāāēēāēūī ī ē ī ī āđāōēē: 1. ī āōāñōāç ā ōāçī āŪā ēēī Ōāđē-āñēēā oçēŪ 2. Ėī āāçēy ī āđāī āōđāēūī āy	Ōēñī ēāđēī, 70 ī ā/l <sup>2</sup> (ā 1-ē ē 29-ē āí ē) Ōōī đōđāōēē, 4 ā/l <sup>2</sup> (96-āñī āāy ēī Ōōçēy ā 1-ē ē 29-ē āí ē)	ī āō	0,50 (0,29–0,84)	0,01
H. Keys et al. (1992–1997), GOG–123	IB (>=4 ñī)	Ōēñī ēāđēī, 40 ī ā/l <sup>2</sup> (1-6 ī āāāēē)**	ī āō	0,51 (0,34–0,75)	0,001

\* Пациенты в контрольной группе получали профилактическое парааортальное облучение.

\*\* У всех пациентов гистерэктомия проводилась после радиотерапии.

дни и гидроксимочевина 2 г/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в неделю в течение 6 нед [6]. Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей через 3 нед брахитерапией в дозе 40 Гр при IIB стадии или 30 Гр при III–IVA стадиях.

Суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В – 55–60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, двухлетняя безрецидивная выживаемость была 65,5% по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину. Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, принят за 1) и та-

ким образом был уменьшен на 39% и 42%. Кроме того, ввиду меньшей степени токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией из 3 цитостатиков или гидроксимочевинной, сочетание цисплатина и лучевой терапией признано в этом исследовании более целесообразным.

Особый интерес представляет исследование Н. Keys и соавт. (1999), в котором пациенты РШМ IB в одной группе (186 больных) получали только ЛТ, в другой (183 больных) – ХЛЛ с введением цисплатина. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр, а на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 нед на протяжении курса ЛТ. Совместное назначение



мость, удаляя во время операции потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке. В табл. 4 приведены результаты НАХТ при лечении РШМ IB–IVA стадий, которые включают в себя данные как о клиническом, так и о морфологическом ответах на лекарственное лечение.

Примечательно, что достижение клинически полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не имеющих полного регресса первичной опухоли после неoadъювантной химиотерапии. Это подтверждает многофакторный анализ, проведенный Р. Benedetti-Panici и соавт. [2], которые показали, что ответ на НАХТ может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметриев. В 1995 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного группой Namsoong и соавт. В течение 4 лет наблюдения за 92 пациентками с местнораспространенным РШМ IB, IIA, IIB стадий, получившими от 2 до 5 циклов НАХТ с последующей радикальной операцией, частота метастазов в регионарные лимфатические узлы была выявлена только в 17% против 34% (p = 0,005) среди 138 пациенток контрольной группы. Частота рецидивов заболевания в группе больных с предшествующей НАХТ оказалась равной 18,5% против 35,5% (p = 0,004), безрецидивный период был более длительным (p = 0,0067).

В исследовании Serum и соавт. (1997) больным IB2 стадией РШМ (диаметр опухоли более 4 см) было проведено по 3 цикла НАХТ по схеме с последующей радикальной гистерэктомией (n=20), в контрольной группе представлены 32 больные, подвергшиеся только операции. В послеоперационном периоде распределение больных после лучевой или химиотерапии было одинаковым (соответственно 65% и 63%). При морфологическом исследовании выявлено, что меньшее количество метастазов в лимфатических узлах отмечено в группе больных, подвергшихся НАХТ (10% против 37,5%). В этой же группе реже зарегистрированы опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты и глубина инвазии опухоли более 75%. В группе больных, получавших НАХТ, несмотря на наличие более массивных размеров опухоли, 5-летняя выживаемость составила 80% по отношению к 68,7% в контрольной (p = 0,162).

Представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения неoadъювантной химиотерапии с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с местнораспространенными формами РШМ. Проведение курса НАХТ позволяет в последующем выполнять радикальные хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что, в конечном итоге, значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

Особый интерес вызывают публикации о применении внутриартериальной химиотерапии при

Таблица 4

Результаты неoadъювантной предоперационной химиотерапии рака шейки матки

Ααοί δσ (αί α)	×εηεί άί εύί σό	Νοααεу (FIGO)	Νοαί α ΟΟ ε ÷εηεί οεεεί α	×αηότ οα ίτ εί σό уōōάεοί α (%)	Γ ί άδαδεάί ау άεοεάί τ ηου (%)	Γ ί δδōί εί аε÷аηεεε ίτ εί σέ уōōάεο	×αηότ οα εεί σί аάί í σό ί άαηόαçί á (%)
Benedetty- Paniñi (1991)	26	IB–III	PB x 1	88 (19)	81	5 (19)	2 (9,5)
Benedetty- Paniñi (1994)	75	IB–III	PBM x 3	83 (15)	83	10 (13)	5 (24)
Dottino (1994)	28	IB–IVA	BOMP x 1	100 (35)	100	4 (14)	9 (32)
Fontanelli (1992)	27	IB–IIB	PB x 1	78 (11)	96	1 (7)	4 (15)
Chang (1992)	33	IB–IIA	VBP x 2–3	85 (24)	100	2 (6)	6 (18)
Eddy (1995)	34	IB	VP x 3	82 (6)	94	0 (0)	8 (25)
Άηάαί	223	IB–IVA		80 (17)	91	22 (10)	44 (22)

**Примечание.** PB – цисплатин, блеомицин; PBM – цисплатин, блеомицин, метотрексат; BOMP – блеомицин, винкристин, митомицин С, цисплатин; VBP – винкристин, цисплатин, блеомицин; VP – винкристин, цисплатин.

местнораспространенных формах РШМ. Несмотря на немногочисленные по составу группы больных и применение разнородных комбинаций цитостатиков, проведенные исследования демонстрируют, что эффективность метода и выраженность общетоксических реакций сопоставимы с таковыми при системном использовании цитостатиков [19]. Эта ситуация диктует необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения показаний к назначению внутриартериальной химиотерапии.

### **Адьювантная (послеоперационная) химиотерапия**

Немногочисленные публикации, обобщающие результаты использования адьювантных режимов химиотерапии, не позволяют в настоящее время окончательно определить их место в стандартной комбинированной терапии РМШ. Целесообразность назначения химиотерапии в послеоперационном периоде оправдана лишь в случае выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах с обязательным включением препаратов платины. Однако требуют уточнения вопросы о выборе дозы цитостатика, оптимальном числе проводимых циклов.

### **Химиотерапия при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ**

Данный контингент больных составляют пациентки с IV стадией, имеющие отдаленные метастазы или рецидивы заболевания после ранее проведенного радикального лечения. Прогноз – неблагоприятный, и поэтому для данной категории больных основным видом лечения является системная паллиативная химиотерапия. Методы лекарственной терапии у данной группы больных по-прежнему находятся в фазе клинического изучения. На современном этапе условным стандартом при проведении химиотерапевтического лечения остаются схемы с препаратами платины. Производные платины (цисплатин, карбоплатин) наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологических онкологических групп (GOG), проведенных в 80-е годы [1,4,29]. Основные трудности химиотерапии метастатического РШМ могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди других причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-S-трансферазы. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает вы-

раженный фиброз мягких тканей и облитерация сосудов малого таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение малого таза значительно уменьшает резервы костномозгового кровообращения, часто вызывает нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования дорогостоящих протекторов (этиол). Из новых цитостатиков заслуживают внимания иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксотер), гемцитабин, навельбин. Их эффективность по результатам исследований I и II фазы представлена в табл. 5.

В настоящее время монокимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно используют лекарственные комбинации из двух и более цитостатиков. В 1997 г. опубликованы результаты большого рандомизированного исследования GOG (протокол 110). При сравнительном анализе результатов лечения в трех группах больных: цисплатин (n = 137); цисплатин и ифосфамид (n = 140); цисплатин и дибромодульцитол (n = 141) отмечено, что наиболее эффективной оказалась комбинация цисплатина с ифосфамидом – 33%, в остальных группах эффективность не превышала 22% [23]. В последнее время препараты платины чаще комбинируются с новыми цитостатиками, результаты некоторых исследований представлены в табл. 6.

Исследования комбинации иринотекана с цисплатином выявили синергизм в эксперименте за счет различных механизмов их действия на ДНК. Кроме того, их спектр действия частично перекрывается, в то время как токсические проявления практически не перекрываются. Фармакологического взаимодействия между этими препаратами не отмечено [8]. Результаты клинических исследований II фазы в США и Японии в 1998–1999 гг. выявили эффективность применения иринотекана в монотерапии метастатического РШМ (табл. 7).

Вышеперечисленные данные послужили основанием для проведения международного многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности комбинации иринотекан + цисплатин с монокимиотерапией этими цитостатиками [16]. Участие в данном исследовании клиники НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова позволило нам приобрести собственный опыт в планировании тактики ведения данной группы больных и их лечения с использованием новых режимов химиотерапии. Результаты этого исследования были представлены на ASCO в 2001 г. (табл. 8).

Как видно из таблицы, медиана выживаемости и медиана времени до прогрессирования достоверно

Таблица 5

Эффективность новых цитостатиков в лечении распространенного РШМ

Í ðáí áðàð	Ààðí ð	Ðàæèì áàáááí èý	×èñèí áí èúí ùð (í ðáí áí í)	Ýððáèð, % (Í ð)
Í áàáèùáèí	Morris	30 ì á/ì <sup>2</sup> 20-ì èí òòí àý èí Ñóçèý 1 ðàç á í áàáèð àèèðáèúí í	35 (33)	18 (1 Ì ð)
Í áàáèùáèí	Lhomme	30 ì á/ì <sup>2</sup> 20-ì èí òòí àý èí Ñóçèý 1 ðàç á í áàáèð àèèðáèúí í	46 (41)	17 (4 Ì ð)
Kàì ì òí	Verschraegen	125 ì á/ì <sup>2</sup> 90-ì èí òòí àý èí Ñóçèý 1 ðàç á í áàáèð ò 4	42	21% (1 Ì ð)
Kàì ì òí	Takouchi	100 ì á/ì <sup>2</sup> èàæàùá 7 áí áé èèè 150 ì á/ì <sup>2</sup> èàæàùá 14 áí áé	69 (55)	24% (5 Ì ð)
Kàì ì òí	Irvin	125 ì á/ì <sup>2</sup> 90-ì èí òòí àý èí Ñóçèý 1 ðàç á í áàáèð ò 4	16 (14)	0
Kàì ì òí	Look	125 ì á/ì <sup>2</sup> 90-ì èí òòí àý èí Ñóçèý 1 ðàç á í áàáèð ò 4	54 (45)	13% (1 Ì ð)
Kàì ì òí	Lhomme	350 ì á/ì <sup>2</sup> 1 ðàç á 3 í áà	55 (53) À – 34 (33) Ã – 17 (16)	15,7% 23,5 (1 Ì ð) 0
Òàèní è	McGuire	175 ì á/ì <sup>2</sup> 24-áñí ààý èí Ñóçèý 1 ðàç á 3 í áà + G-CSF	55 (52)	17% (2 Ì ð)
Òàèní è	Kudelka	250 ì á/ì <sup>2</sup> 3-áñí ààý èí Ñóçèý 1 ðàç á 3 í áà	32	25% (1 Ì ð)
Ãàì çàð	Goedhals	1250 ì á/ì <sup>2</sup> 1 ðàç á í áàáèð ò 3; 1 í áàáèý í áðáðùá	49 (45)	11,1%
Kàì áòèðáàèí	Moiseyenko	2500 ì á/ì <sup>2</sup> ñ 1-é ì ì 14-é áí è ñ èí òðáàèí ì 7 áí áé	24 (25)	16,8% (3 Ì ð)

Примечание: А – больные, не получавшие лечение; В – больные, ранее получавшие лечение.

Таблица 6

Эффективность лекарственной терапии по результатам II фазы исследований, включавших новые цитостатики при местнораспространенном РШМ

Kíì áèí áòèý	Ðàæèì èá-áí èý	×èñèí áí èúí ùð	Ýððáèð, %	Ààðí ð
Òàèní òáð + òèní èàðèí	135 ì á/ì <sup>2</sup> 24-áñí ààý èí Ñóçèý 75 ì á/ì <sup>2</sup> ì ì ñèá òàèní èá 1 ðàç á 3 í áà	47	46,3% (5 Ì ð)	Rose, 1999
Òàèní òáð + èáðáí ì èàðèí	75 ì á/ì <sup>2</sup> 1-áñí ààý èí Ñóçèý á 1-é ááí ù AUC=5 1 ááí ù 1 ðàç á 3 í áà	12	67%	Schroeder, 2000
Kàì ì òí + òèní èàðèí	60 ì á/ì <sup>2</sup> 90-ì èí òòí àý èí Ñóçèý á 1, 8, 15-é ááí ù 60 ì á/ì <sup>2</sup> 90-ì èí òòí àý èí Ñóçèý á 1-é ááí ù ì ì ñèá èðèí í òàèàí á	25	59% (2 Ì ð)	Sugiyama, 2000
Ãàì çàð + òèní èàðèí	1250 ì á/ì <sup>2</sup> 30-ì èí òòí àý èí Ñóçèý á 1, 8-é áí è, 70 ì á/ì <sup>2</sup> á 1-é ááí ù. Ì ì ñèá áàì çàðá 1 ðàç á 3 í áà	25 (20) 4-í á èá-áí í ùá 16-èá-áí í ùá	75% (5 Ì ð) 100% (3 Ì ð) 69% (2 Ì ð)	Bouzid, 2000
Ãàì çàð + òèní èàðèí	1250 ì á/ì <sup>2</sup> á 1, 8-é áí è 50 ì á/ì <sup>2</sup> á 1-é ááí ù 1 ðàç á 3 í áà	19 (17) 7-í á èá-áí í ùá 10-èá-áí ùá	41% (1 Ì ð) 57% 30%	Burnett, 2000
Ãàì çàð + òèní èàðèí	1250 ì á/ì <sup>2</sup> 30-ì èí òòí àý èí Ñóçèý á 1, 8-é áí è 70 ì á/ì <sup>2</sup> 1 ááí ù. Ì ì ñèá áàì çàðá 1 ðàç á 3 í áà	24 (19)	68,4% (1 Ì ð)	Lorvidhaya, 2000
Ãí èñèè + èáðáí ì èàðèí	40 ì á/ì <sup>2</sup> 1 ááí ù AUC=5	34 (18)	38,8% (1 Ì ð)	Kavanagh, 2000

Таблица 7

Применение иринотекана (кампто) в химиотерапии второй линии РШМ в исследованиях II фазы

Ëññéääí äáí èà	Ðáæèì	×èññéí áí èúí ùò	Ýòòáèèèáí í ñòó	Í ðèì á-áí èý
Verschraegen C., JCO, 1997	125 ì á/ì <sup>2</sup> áæáí áääèúí í × 4 í ää	42	21%	Áðáì y áí í ðí áðáññèðí äáí èý 6 í ää Í ðí áí èæèðáèúí í ñòó í ðááðá 12 í ää Áúæèääáì í ñòó 6,4 ì áñ
Kavanagh J.J., ASCO, 1996	125 ì á/ì <sup>2</sup> áæáí áääèúí í × 4 í ää	42 (39 í ðáí áí ù)	23%	Áúæèääáì í ñòó 27 í ää Ðáòðáèèðí úé ÐØÌ
Takeuchi S., ASCO, 1992	100 ì á/ì <sup>2</sup> áæáí áääèúí í 150 ì á/ì <sup>2</sup> 1ðàç á 2 í ää	69 (ñ í ðááøáñòáðòáé ÈÒ)	23,6%	Áúæèääáì í ñòó 271 ááí ù

Таблица 8

Эффективность комбинации иринотекан + цисплатин в сравнении с монокимиотерапией данными цитостатиками

Í äðáì áòðú	Ñð0-11 (n =41)	Ñð0-11 + CDDP (n =32)	CDDP (n = 33)
Í í èí úé ðááðáññ	0	2	1
×áñðè÷í úé ðááðáññ	7	15	7
Ñòááèèèçáðèy	13	8	16
Í áúèèé ýòòáèè (Í Ð+×Ð)	17,7% (7,2–32,1)	53% (34,7–70,9)	21,2% (9,0–13,1)
Í áæèáí à áðáì áí è áí í ðí áðáññèðí äáí èý (CI-95%)	2,7 (1,4–4,4)	6,9 (4,6–8,7)	4,1 (2,8–6,4)
Í áæèáí à áúæèääáì í ñèè (CI-95%)	8,0 (5,9–9,4)	14,3 (9,0–15,9)	9,6 (6,8–13,1)
Í áèððí í áí èý III–IV ñòáí áí è	13 (32%)	25 (81%)	3 (10%)

выше в группе больных, получавших иринотекан и цисплатин. Заслуживает внимания тот факт, что одна из пациенток с полным регрессом заболевания наблюдается в НИИ онкологии в течение 30 мес без признаков прогрессирования. Известно, что предшествующее (хирургическое или лучевое) лечение, по данным многих исследований, значительно снижает эффективность последующей химиотерапии [5,6]. Комбинированная химиотерапия дает больший процент непосредственных объективных эффектов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не улучшает безрецидивную и общую выживаемость у больных с распространенными формами РШМ. Бурное развитие клинической фармакологии нескольких последних лет способствует появлению новых цитостатиков с принципиально иными механизмами противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в режимах монотерапии. Одним из таких цитостатиков является капецитабин (кселода). Сочетание высокой концентрации фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани РШМ и особенности избирательного механизма действия вызвали интерес к проведению исследования с целью определения эффективности применения капецитабина для лечения метастатического РШМ, которое выполнено в клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова. Среди 24 больных эффектив-

ность лечения составила 16,8% объективных ответов (ЗПР + 1ЧР), в 41,6% случаев (10 больных) достигнута стабилизация процесса. При этом спектр токсических реакций не превышал I–II степеней и характеризовался в основном ладонно-подошвенным синдромом, тошнотой и слабостью. Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес (от 1 до 15+), медиана выживаемости – 5 мес (от 1 до 15+). У всех пациенток с объективным ответом на лечение выявлена высокая экспрессия фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой клетке. Определение уровня экспрессии данного фермента до начала лечения дает возможность прогнозировать эффективность планируемой терапии и выявлять чувствительные формы РШМ к производным фторпиримидинов.

Представленные обнадеживающие результаты исследований последних лет о роли химиотерапии в лечении прогностически неблагоприятной группы больных местнораспространенным и метастатическим РШМ позволяют рассчитывать на значительное улучшение показателей лечения. Проводимые в дальнейшем исследования по изучению фармакологического действия новых форм цитостатиков и их комбинаций, возможно, покажут лучшие результаты лечения РШМ, тем самым переведя его на качественно новый уровень.



## Литература

1. Baker L., Boutselis J., Alberts D. et al. // *Proc. ASCO*. – 1985. – Vol.4. – P.120.
2. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
3. Bloss J.D., Lucci J.A., DiSaia P.J. et al. A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – Vol.59. – P. 105-110.
4. Bonomi P., Blessing J.A., Stehman F. et al. Randomized 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.
5. Bouzid K., Mahfouf H. // *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – P.391a, abstr. 1549.
6. Burnett A., Roman L., Garcia A. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol.76(1). – P. 63-66.
7. Cavin S.J., Geisler H. // *Gynecol. Oncol.* – 1978. – Vol. 6. – P.256-260.
8. De Jonge M.J., Verweij J., Planting A.S. et al. Drug-administration sequence does not change pharmacokinetics and kinetics of CPT-11 and cisplatin // *Clin. Cancer Res.* – 1999. – Vol. 5. – P.2012-2017.
9. Freeman R., Herson J., Wharton T. et al. // *Cancer Clin. Trials.* – 1980. – Vol.3. – P.345-350.
10. Goedhals L. A phase II Study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: Final data // *Proc. ASCO*. – 1996. – Vol.15. – P.296, abstr. 819.
11. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.1154-1161.
12. Lhomme C., Vermorker J., Miskiewicz E. et al. // *Europ. J. Cancer*, 2000. – Vol.36 (2). – P.194-199.
13. McGuire W., Blessing J.A., Moor D. et al. Paclitaxel have moderate activity in squamous cervix cancer: A Gynecology Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P. 792-795.
14. McGuire W.P., Arseneau J., Blessing J.A. // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol.7. – P.1462-1468.
15. Minagawa Y., Kigawa J., Itamochi H. The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer // *Int. J. Gyn. Obst.* – 1997. – Vol.58. – P.305-309.
16. Moiseyenko V., Roszak A., Valver V. et al. Randomised phase II study of irinotecan or irinotekan in combination with cisplatin or cisplatin in first line in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix // *Proc. ASCO*. – 2001, abstr.
17. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.1175-1178.
18. Muskato M.S., Perry M.C., Yarbo J.W. // *Semin. Oncol.* – 1982. – Vol.9. – P.373-387.
19. Narimatsu Akio, Ito Takehisa. Neoadjuvant chemotherapy with continuous intraarterial infusion (CDDP, 5-FU) in the treatment of advanced cervical and endometrial adenocarcinoma // *J.Jap. Soc. Cancer. Ther.* – 1995. – Vol.30, N2. – P.408.
20. Nevin J., Bloch B., Van Wijk L et al. Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advanced cervical cancer. A pilot study // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol.16 (1). – P. 170-175.
21. Parkin D.M. Death from cervical cancer // *Lancet*. – 1999. – N8484. – P.797.
22. Peters W., Liu P., Barret R. et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol.72. – P.443.
23. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.1144-1153.
24. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol.21(1). – P.47-53.
25. Stehman F.B., Blessing J.A., McGehee R., Barrett R.J. // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol.7. – P. 1892-1895.
26. Sugiyama T., Nishida T., Kumagai S. et al. Combination therapy with CPT-11 and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer // *Brit. J. Cancer*. – 1999. – Vol.81. – P.95-98.
27. Sutton G.P., Blessing J.A., Photopoulos G. et al. // *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol.16 (suppl.3). – P. 68-72.
28. Takeuchi S., Noda K., Yakushiji M. // *Proc. ASCO*. – 1992. – Vol.11. – P.224, abstr. 708.
29. Thigpen T., Shingleton H., Homeskey H. et al. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group // *Cancer*. – 1981. – Vol.48. – P. 899-903.
30. Thigpen T., Vance R.B., Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions // *Semin Oncol.* – 1994. – Vol.21(suppl. 2). – P.43-54.
31. Verschraegen C. Hematology // *Oncology clinics of North America*. – 1999. – Vol. 13, N1. – P. 290-303.
32. Wasserman T., Cartes S. // *Cancer Treat. Rev.* – 1977. – Vol.4. – P.25-46.
33. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecological Oncology Group and Southwest Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1339-1348.