

Ольга Николаевна Чуруксаева¹, Лариса Александровна Коломиец²

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГЕМЦИТАБИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение гинекологии НИИ онкологии СО РАМН
(634050, РФ, г. Томск, пер. Савиных, г. 12/1)

² Профессор, г. м. н., руководитель, отделение гинекологии НИИ онкологии СО РАМН
(634050, РФ, г. Томск, пер. Савиных, г. 12/1)

Адрес для переписки: 634050, РФ, г. Томск, пер. Савиных, д. 12/1, НИИ онкологии СО РАМН, отделение гинекологии, Чуруксаева Ольга Николаевна; e-mail: ChuruksaevaON@sibnet.ru

Оценена эффективность неоадьювантной полихимиотерапии цисплатином + гемцитабином в комбинированном лечении 27 больных местнораспространенным раком шейки матки IIb—IIIb стадии, которым после 2 курсов полихимиотерапии проводилась сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. Группу сравнения составили 20 пациенток местнораспространенным раком шейки матки, получившие сочетанную лучевую терапию с радиомодификацией цисплатином. Установлено, что у больных распространенным раком шейки матки в результате использования химиолучевого лечения с включением схемы цисплатин + гемцитабин в неоадьювантном режиме с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе достигается более эффективный регресс первичного очага (общий эффект химиотерапии составляет 58%), что позволяет в 29,6% случаев выполнить хирургическое лечение, а у пациенток молодого возраста в 22,6% — функционально-щадящее лечение с сохранением функции яичников. В группе больных местнораспространенным раком шейки матки, получивших химиолучевое лечение, достоверно увеличивается 2-летняя общая (86%) и безрецидивная (72%) выживаемость. Достоверно улучшается качество жизни больных вследствие более быстрого купирования симптомов заболевания, регрессии первичного очага, удлинения сроков появления рецидивов и метастазов в первые 2 года после лечения, удовлетворительной переносимости курсов химиотерапии при минимальном количестве осложнений, купирующихся в короткие сроки.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия.

Рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин. В России РШМ находится на 5-м месте в структуре злокачественных новообразований женского населения, в возрасте 15—39 лет занимает I ранговое место (18,6%) и в возрасте 40—54 лет — II место (8,9%) [1]. Особенно заметно повышение заболеваемости РШМ у женщин моложе 29 лет с ежегодным приростом 7% в год.

Несмотря на то что РШМ — визуальная форма заболевания, сохраняются стабильно высокие показатели его запущенности. В 2006 г. доля больных РШМ II—IV стадии составила 62,1% [2]. Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) при IIb стадии составляет 54,5—68%, при III стадии — от 18,4 до 53,5%, при IV стадии — 6,3—22,9%, а годовичная летальность с момента установления диагноза достигает 20,8% [3]. Около 30% больных с инвазивны-

ми формами РШМ составляют женщины молодого возраста.

Для больных МРРШМ сочетанная лучевая терапия (СЛТ) является не только основным, но часто единственным возможным методом лечения [4]. В то же время результаты лечения больных МРРШМ не могут считаться удовлетворительными, поскольку в первые 5 лет от прогрессирования заболевания умирают практически 50% больных [5]. Это обусловлено тем, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфатические узлы, которые наблюдаются у 30% больных с местнораспространенным процессом, не влияет на рост отдаленных метастазов [6]. Повышение эффективности СЛТ за счет увеличения дозы облучения приводит к возрастанию лучевых повреждений нормальных тканей и органов малого таза. В связи с этим улучшение результатов лечения больных с МРРШМ связано с возможностью использования химиолучевой терапии.

Введение цитостатиков способствует уменьшению частоты развития отдаленных метастазов и местных реци-

дивов у больных МРРШМ. Применяется полихимиотерапия (ПХТ) с использованием различных лекарственных комбинаций: иринотекан + цисплатин, таксаны + цисплатин, фторурацил + цисплатин, винорельбин + цисплатин, эффективность которых достигает 40—60% [7].

Цель исследования — оценить эффективность неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) цисплатин + гемцитабин в комбинированном лечении больных МРРШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 47 больных МРРШМ IIb—IIIb стадий в возрасте от 24 до 77 лет, проходивших лечение в гинекологическом отделении НИИ онкологии СО РАМН с 2005 по 2007 г. Средний возраст больных составил $40,3 \pm 1,5$ года. У всех морфологически был подтвержден плоскоклеточный РШМ.

Были сформированы 2 группы больных. В 1-ю ($n = 27$) вошли больные РШМ IIb—IIIb стадий (со IIb стадией 55%, с IIIb — 45%). Они получили химиолучевое лечение, включающее 2 курса предлучевой химиотерапии с перерывом 14 дней по схеме цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день и гемцитабин в дозе 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни с последующей ЛТ по радикальной программе — дистанционная гамма-терапия на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования, разовая очаговая доза (РОД) 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 46—48 Гр, внутримолостная ЛТ в РОД 5,0 Гр до суммарной дозы 50 Гр. Суммарная очаговая доза в точке А составила 70—90 Гр, в точке В — 50—58 Гр [8; 9].

В данной группе выделена подгруппа (1а) больных МРРШМ с резектабельными опухолями после НАХТ по схеме цисплатин + гемцитабин ($n = 8$).

Группу контроля (2-ю) составили 20 больных МРРШМ IIb—IIIb стадии, получившие СЛТ по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе 40 мг/м^3 в течение всего курса ЛТ. Среди пациенток данной группы IIb стадия встречалась у 50%.

Клиническая характеристика больных сравниваемых групп представлена в табл. 1.

В 1-й группе больных, получивших химиолучевое лечение, низкодифференцированный РШМ был диагностирован у 58%, умереннодифференцированный — у 42% (различия по сравнению с группой контроля достоверны). Опухоли высокой степени дифференцировки не встречались. В 42% случаев была выявлена экзофитная форма роста. В 25% случаев достоверно преобладала эндофитная форма роста опухоли, тогда как в группе контроля такого роста опухоли не отмечалось. Смешанная форма роста опухоли встречалась в 16,5%, язвенно-инфильтративная — в 16,5% случаев.

Пациентки подгруппы 1а, подвергшиеся хирургическому лечению в радикальном объеме, у которых после проведенных 2 курсов химиотерапии процесс стал резектабельным, были на 10 лет моложе (средний возраст составил $30,1 \pm 0,8$ года). У всех больных данной подгруппы была выявлена экзофитная форма роста опухоли. У 50% больных имелся умереннодифференцированный, у других — низкодифференцированный гистологический тип опухоли.

Средний возраст больных 2-й группы составил $57,8 \pm 1,5$ года. Язвенно-инфильтративная форма роста

Таблица 1

Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика пациенток групп исследования, %

Характеристика опухоли	Исследуемые группы	
	НАХТ + СЛТ ($n = 27$)	химио- лучевое лечение ($n = 20$)
Дифференцировка		
высокодифференцированная	0	0
умереннодифференцированная	42 ^a	83
низкодифференцированная	58 ^a	17
Форма роста		
экзофитная	42	50
эндофитная	25 ^a	0
смешанная	16,5	8
язвенно-инфильтративная	16,5	42
Вариант роста		
влагалищно-параметральный	20	20
маточно-параметральный	80	80

^a Достоверность показателей в основной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

опухоли наблюдалась в 42% случаев, экзофитная — в 50%, смешанная форма роста — лишь в 8%. У 83% женщин выявлялась умеренная дифференцировка опухоли шейки матки, у 17% — низкодифференцированная, высокодифференцированный рак не выявлен ни в одном случае. У 19 больных был плоскоклеточный РШМ, у одной — железисто-плоскоклеточный.

До начала лечения всем пациенткам проводили общепринятое комплексное обследование, включающее УЗИ, компьютерную томографию органов малого таза и брюшной полости, фиброколоноскопию, цистоскопию. Первичный объем шейки матки и объем шейки матки после каждого курса ПХТ определяли с помощью УЗИ на аппарате «LOGIQ 5 Expert» и спиральной компьютерной томографии.

Токсичность химиотерапии оценивали по шкале СТС NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC), непосредственные результаты химиотерапии — по шкале ВОЗ.

Лучевые реакции оценивали по шкале оценки лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995) [10].

Анализ выживаемости проводили методом Каплана—Майера с помощью программы Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных 1-й группы первичная опухоль диаметром более 4 см отмечалась в 67% случаев, размер ее варьировал от 1 до 4 см у 33% больных. Большие размеры первичного очага послужили причиной отбора таких пациентов в группу НАХТ на первом этапе. Первичный объем шейки матки при IIb стадии в среднем составил 73,3 см³, при IIIb стадии — 81 см³. У пациенток группы контроля средний объем первичной опухоли при IIb стадии был 49,4 см³, при IIIb — 52,5 см³.

После первого курса НАХТ у больных 1-й группы частичная регрессия наблюдалась в 50% случаев, стабилизация процесса — в 50%. Полной регрессии опухолевого очага, как и прогрессирования процесса, не наблюдалось. После второго курса химиотерапии полная регрессия опухоли наблюдалась у 8%, частичная — у 50% женщин. Стабилизация опухолевого процесса отмечена в 42% случаев. Переносимость курсов ПХТ была удовлетворительной.

Динамика изменения объема шейки матки после проведения НАХТ представлена на рис. 1.

После НАХТ отмечено достоверное уменьшение первичной опухоли шейки матки в 1,5 раза, причем более выраженная положительная динамика наблюдалась после второго курса ПХТ.

Основными осложнениями, развившимися после первого курса химиотерапии, были стоматит (17%), лейкопения I—II степени (33%), интоксикационный синдром легкой и средней степени тяжести (42%), токсический гепатит (33%), нефропатия (17%). Все осложнения корригировались в короткие сроки и переносились больными удовлетворительно. Только у 3 (11%) пациенток из-за развившихся осложнений (токсический гепатит и лейкопения) начало второго курса ПХТ было отсрочено до 8 дней. После второго курса частота осложнений не увеличилась. Они были диагностированы у 9 человек: анемия выявлена у 4 (17%) пациенток, лейкопения I—II

степени — у 9 (33%), интоксикационный синдром — у 4 (17%), токсический гепатит — у 4 (17%), токсическая нефропатия — у 1 (8%).

После завершения курсов НАХТ у больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение симптомов заболевания (рис. 2).

Таким образом, после НАХТ отмечено купирование клинических симптомов заболевания. Частота кровянистых выделений уменьшилась с 93 до 62% ($p < 0,05$), болевой синдром исчез у каждой третьей больной, в 2 раза сократились жалобы на дизурию и лимфорею.

После завершения преддучевой химиотерапии через 2 нед проводили курс СЛТ в стандартном режиме.

У больных основной группы после химиолучевого лечения, по данным исследования, полная регрессия опухоли достигнута в 42% случаев, частичная регрессия — в 33%, стабилизация заболевания — в 25%.

У 8 (29,6%) больных репродуктивного возраста после химиотерапии процесс признан резектабельным, что позволило выполнить хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки, причем 6 (22,6%) больным — с транспозицией яичников с последующим проведением СЛТ по радикальной программе. В настоящее время 6 пациенток из этой подгруппы живы без признаков рецидива, 2 умерли в сроки 12—18 мес после завершения специфического лечения вследствие прогрессирования заболевания.

Сравнительный анализ осложнений СЛТ показал, что их удельный вес не различался в обеих группах. Во 2-й группе преобладали эпителииты, а в 50% случаев в обеих группах наблюдались энтероколит и лейкопения I—II степени (табл. 2).

Всем больным проводили лечение уросептическими препаратами, обрабатывали слизистую оболочку влагалища антисептиками и мазями, оказывающими противовоспалительный и регенерирующий эффект. При выраженных постлучевых циститах проводили внутри-

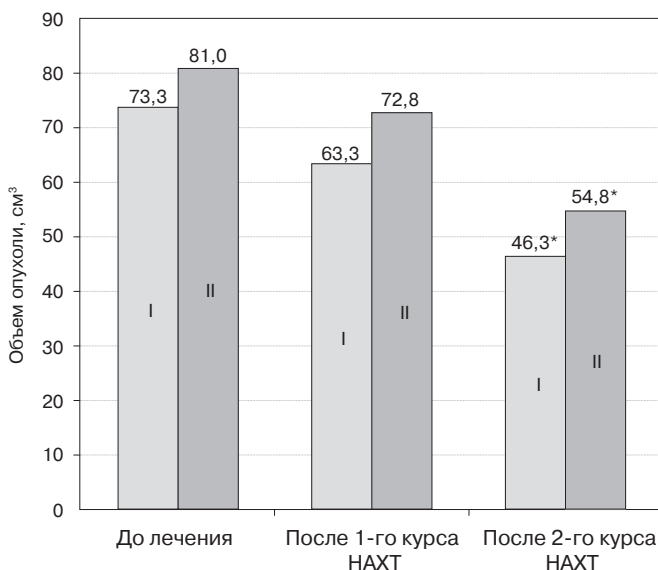


Рисунок 1. Объем опухоли после НАХТ. I — II стадия РШМ; II — III стадия РШМ. * $p < 0,05$.

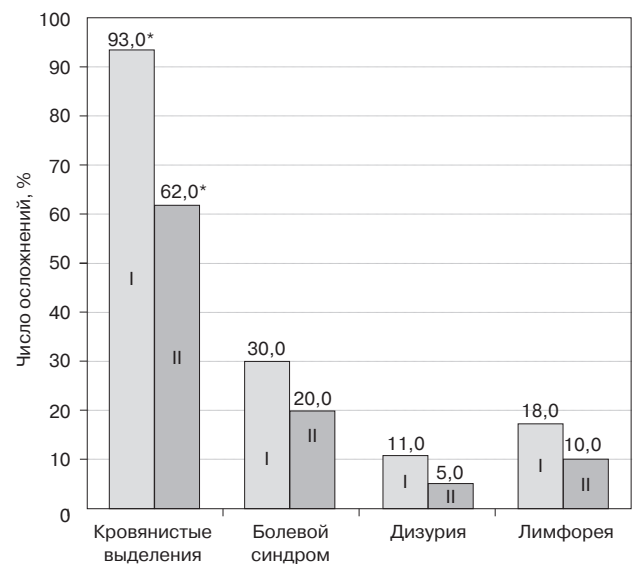


Рисунок 2. Влияние НПХТ на клинические симптомы заболевания. I — до НАХТ; II — после НАХТ. * $p < 0,05$.

Таблица 2

Осложнения, развившиеся у больных МРРШМ после лечения, абс.^а

Осложнение	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 20)
Лейкопения I—II степени	13 (50)	8 (40)
Анемия	3 (10)	1 (5)
Эпителиит	22 (83)	17 (85)
Цистит	7 (25)	6 (28)
Энтероколит	12 (45)	8 (42)

^а В скобках указаны проценты.

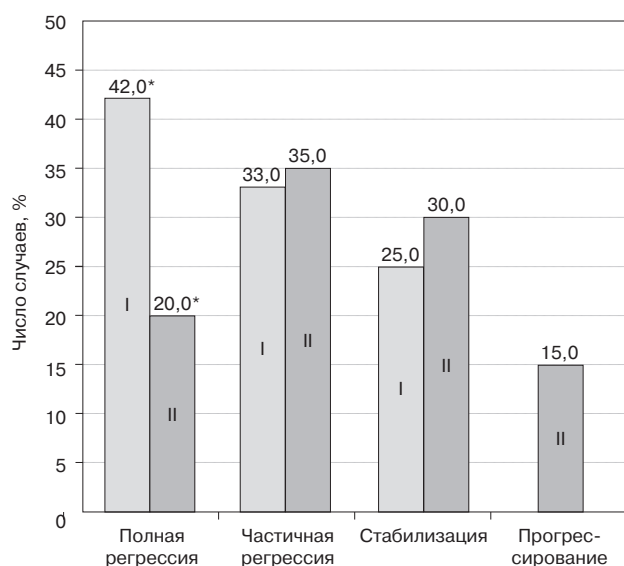
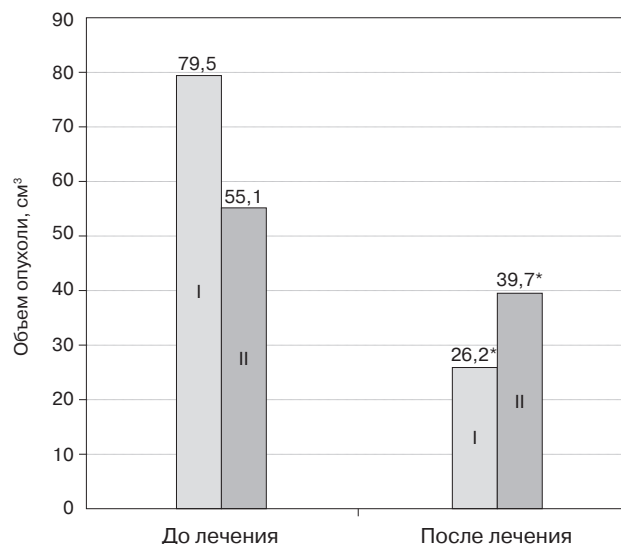
пузырные инстиляции с антибиотиками, кортикостероидами, антисептиками.

Непосредственные результаты лечения представлены на рис. 3.

После САТ полная регрессия первичной опухоли у больных 2-й группы достигнута в 20% случаев, частичная регрессия — в 35%, стабилизация процесса — в 30%, прогрессирование заболевания — в 15%.

Таким образом, у больных после химиолучевого лечения отмечены достоверное увеличение удельного веса полной регрессии опухолевого процесса, тенденция к увеличению частичной регрессии и отсутствию прогрессирования.

Изменение объема шейки матки до и после лечения в исследуемых группах представлено на рис. 4. После лечения в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение объема первичной опухоли. Несмотря на изначально

**Рисунок 3. Эффективность лечения у больных МРРШМ IIb–IIIB стадий.** I — 1-я группа; II — 2-я группа. * $p < 0,05$.**Рисунок 4. Объем опухоли до и после лечения в исследуемых группах.** I — 1-я группа; II — 2-я группа. * $p < 0,05$.

меньшие объемы шейки матки у больных, получивших только САТ, более выраженная динамика объема шейки матки отмечена в 1-й группе больных, где первичный объем опухоли был больше. Объем опухоли в этой группе уменьшился в 3 раза, тогда как во 2-й — в 1,3 раза.

При сравнительном анализе общей выживаемости по методу Каплана—Майера выявлено достоверное увеличение показателя в 1-й группе. Общая 2-летняя выживаемость в 1-й группе составила 86%, во 2-й — 52% ($p < 0,05$) (рис. 5). Безрецидивная 2-летняя выживаемость в 1-й группе составила 72%, во 2-й — 44% ($p < 0,05$) (рис. 6). В 1-й группе в 28% случаев в течение первых 2 лет наблюдалось прогрессирование процесса. В одном (4%) случае отмечен продолженный рост после завершения лечения через 4 мес. Локорегионарный рецидив (поражение парааортальных и подвздошных лимфатических узлов, объемное образование малого таза) возник у 6 (24%) больных в срок от 7 до 18 мес.

Во 2-й группе после САТ прогрессирование заболевания отмечено в 40% случаев. Продолженный рост в течение первых 2 мес наблюдался у 2 (10%) больных, у одной (5%) женщины произошла генерализация процесса в виде метастатического поражения легких, лимфатических узлов средостения и подмышечных узлов. У 5 (25%) больных в сроки от 4 до 12 мес выявлялись локорегионарные рецидивы (поражение тела матки, параметрия, метастазы в подвздошные и парааортальные лимфатические узлы).

Согласно представленным данным, химиолучевое лечение больных МРРШМ с включением гемцитабина в схему НАХТ достоверно снижает частоту рецидивов и метастазов в первые 2 года после лечения, достоверно увеличивает 2-летнюю общую и безрецидивную выживаемость, более эффективно контролирует отдаленные метастазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛТ является одним из основных методов лечения новообразований женской половой системы, часто един-

ственным при МРРШМ. Основной недостаток фракционированной ЛТ заключается в том, что между фракциями опухолевые клетки продолжают размножаться. В настоящее время большой прогресс в терапии злокачественных опухолей достигнут благодаря сочетанному использованию химио- и ЛТ [11]. Прежде всего это касается РШМ, хотя ранее новообразования данной локализации считались не чувствительными к химиопрепаратам.

ЛТ вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва ее нитей. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей восстанавливаются медленно или вообще не восстанавливаются, что приводит к гибели клеток [12]. Таким образом, наиболее перспективны для химиолучевого лечения цитостатики, вызывающие поражение ДНК или вступающие в реакции, которые мешают репарации ДНК, к каким и относится гемцитабин. Он вызывает нарушение репликации и репарации ДНК. В результате включения гемцитабина в предпоследнее звено нити ДНК происходит «маскировка» модифицированного нуклеотида, что впоследствии ведет к невозможности удаления поврежденного звена ДНК [12; 13].

Использование комбинации цисплатин + гемцитабин в нашем исследовании способствовало купированию клинических симптомов заболевания: болевой синдром уменьшился в 1,5 раза, дизурический — в 2 раза, кровастые выделения исчезли у 30% больных, лимфорея сохранялась у 10% больных, тогда как до лечения данная жалоба отмечалась у 18% пациенток. На фоне ПХТ наблюдались уменьшение объема первичной опухоли в виде полной и частичной регрессии первичного очага согласно критериям комитета экспертов ВОЗ, повышение резектабельности опухоли для выполнения хирургического этапа лечения.

По данным литературы, ранее проведенные исследования продемонстрировали эффективность использования комбинации цисплатин + гемцитабин. Так, применение

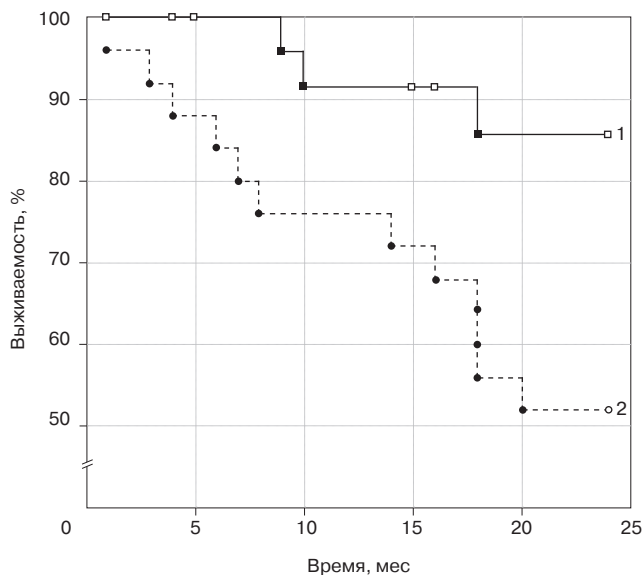


Рисунок 5. Общая 2-летняя выживаемость. Черными значками обозначены завершенные наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа ($p = 0,02$).

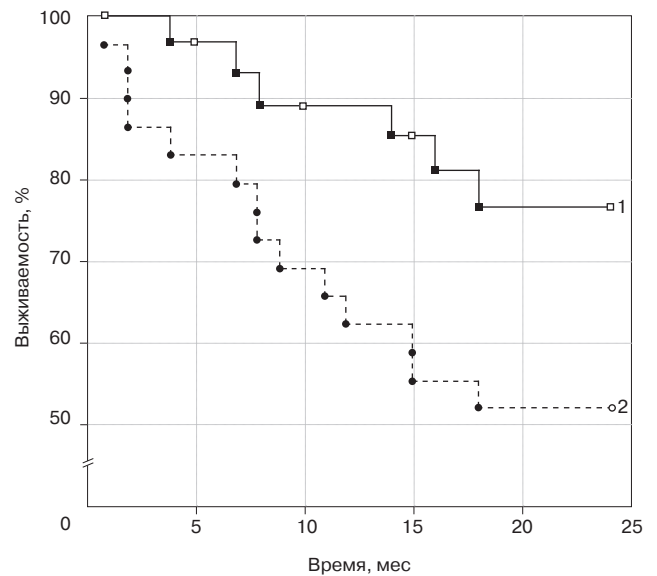


Рисунок 6. Безрецидивная 2-летняя выживаемость. Черными значками обозначены завершенные наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа ($p = 0,02$).

схемы цисплатин + гемцитабин соответственно в дозе 70 мг/м² 1 раз в неделю и 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни цикла повышает эффективность лечения до 75%, причем у 4 нелеченных больных эффективность составила 100%, у 16 ранее получавших лечение по поводу РШМ — 69% [14].

Удовлетворительные результаты при использовании гемцитабина у больных местнораспространенным РШМ получили и другие исследователи. Так, при введении гемцитабина в дозе 20 мг/м² 2 раза в неделю, начиная за 3 дня до облучения, и цисплатина в дозе 30 мг/м² 1 раз в неделю в сочетании с ЛТ в СОД 46 Гр за 23 фракции в течение 5 нед общая эффективность была 89,1%. Среди 37 больных полная регрессия опухоли достигнута у 32, а частичная — у одной пациентки. Средняя продолжительность эффекта составила 8,38 мес [15].

Химио- и ЛТ могут действовать на нескольких уровнях. Химиотерапия не только способствует гибели клеток в первичной опухоли, но и улучшает дистанционный контроль путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Облучение действует непосредственно на первичную опухоль и уменьшает риск развития отдаленных метастазов [12]. Сочетание облучения и химиотерапии не только увеличивает частоту локального контроля — задержку репопуляции радиочувствительных клеток и гибель гипоксических клеток, являющихся радиорезистентными, значительно увеличивая эффективность химиолучевого лечения, но и воздействует на отдаленные метастазы.

Достоверное увеличение 2-летней безрецидивной выживаемости до 72% в основной группе по сравнению с контрольной (44%), отсутствие отдаленных метастазов в течение 2 лет, по-видимому, связано с большей химиочувствительностью первичной опухоли перед ЛТ. Уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии повысило эффективность ЛТ.

По данным Н. Keys (1999) и соавт., совместное применение цитостатика и ЛТ позволяет уменьшить частоту местного рецидивирования (16% против 39% в группе с ЛТ), что приводит к значительному увеличению продолжительности жизни. Выживаемость в группе химиолучевого лечения и ЛТ составили 84 и 68% соответственно [16].

Доказано, что основными факторами, определяющими прогноз больных РШМ, являются характер и степень распространения опухолевого процесса, морфологическое строение и объем первичной опухоли. Установлено, что при объеме поражения более 15 см³ 5-летняя выживаемость составляет менее 50%, при объеме в пределах 1 см³ — более 80% [4]. Проведение курсов НПХТ способствовало достоверному уменьшению размеров первичного очага в 3 раза (до 26,2 см³) и исчезновению или уменьшению инфильтрации параметральной клетчатки, что позволило применить хирургический компонент лечения у первично неоперабельных больных МРРШМ молодого возраста.

Последовательное применение химио- и лучевой терапии способствовало снижению токсичности проводимого лечения. Выявленные лучевые повреждения и осложнения химиотерапии не превышали I—II степени по критериям CTC—NCIC и шкале RTOG/EORTC, легко купировались и не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения. Уменьшение объема первичной опухоли, быстрое купирование симптомов заболевания, регрессия первичного очага, удлинение сроков появления рецидивов и метастазов в первые 2 года после лечения, удовлетворительная переносимость курсов химиотерапии и минимальное количество осложнений, купирующихся в короткие сроки, достоверно улучшают качество жизни больных МРРШМ [4; 14; 17].

Таким образом, применение НАХТ с использованием схемы цисплатин + гемцитабин представляется перспективным в комбинированном лечении МРРШМ в плане как улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения, так повышения качества жизни больных этой категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 52—89.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. — Москва, 2007. — С. 178.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Бло-

хина. — РАМН. 2006. — Том 17, № 3 (Прил. 1). — С. 11—132.

4. Ермакова Н. А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практик. онкол. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211—221.
5. Мкртчян Л. С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки: Дис... канд. мед. наук. — Обнинск, 2001.
6. Тюлядин С. А., Марьина Л. А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Матер. 7-го Рос. онкол. конгр. — М., 2003. — С. 111—115.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой. 2-е изд. — М.: Практическая медицина, 2005.
8. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н. Способ комбинированного лечения местнораспространенных форм рака шейки матки / Патент №2325199 от 27.05.2006 г.
9. Новая медицинская технология «Комбинированное лечение местнораспространенного рака шейки матки с применением неoadъювантной химиотерапии», зарегистрирована в Росздравнадзоре, ФС №2009/293 от 2.09.09 г.
10. Столярова И. В., Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) / Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А. Ф. Урманчевой, С. А. Тюлядина, В. М. Моисеенко. — С-Пб.: Центр ТОММ, 2008. — 400 с.
11. Belka C., Nieder C., Molls M. Biological Basis of Combined Radio-and Chemotherapy / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs / Brady L. W. (ed.). — Heidelberg: Springer, 2006. — P. 3—17.
12. Канаев С. В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практик. онкол. — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 1—8.
13. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine) / Hertel L. W., Boder G. B., Kroin J. S., Rinzel S. M., Poore G. A., Todd G. C., Grindey G. B. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 4417—4422.
14. Mahfouf H., Bouzid K. Gemcitabin and cisplatin in recurrent, advanced or metastatic cervical squamous cell carcinoma // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 20. — P. 824.
15. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (Stages IIA—IVA) / Alvarez A. M., Mickiewicz E., Rodger J., Bonomi M., Brosio C. A., Menendez P., Gianni S., Giglio R., De Dios D., Cinat G., Lizos S., Pogany C., Carnaval S., Porcella H., Roth B. // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 892.
16. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma / Keys H. M., Bundy B. N., Stehman F. B., Mudderspach L. I., Chafe W. E., Suggs C. L. 3rd, Walker J. L., Gersell D. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1154—1161.
17. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study / Beneditti-Panici P., Greggi S., Colombo A., Amoroso M., Smaniotto D., Giannarelli D., Amunni G., Amunni F., Zola P., Mangioni C., Landoni F. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 179—186.

Поступила 01.10.2009

Olga Nikolayevna Churuksaeva¹, Larisa Alexandrovna Kolomiets²

**NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABIN
IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Gynecology Department, Oncology Research Institute, SD RAMS
(12/1, per. Savinykh, Tomsk, 634050, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Head, Gynecology Department, Oncology Research Institute, SD RAMS
(12/1, per. Savinykh, Tomsk, 634050, Russian Federation)

Address for correspondence: Churuksaeva Olga Nikolayevna, Gynecology Department,
Oncology Research Institute SD RAMS, 12/1, per. Savinykh, Tomsk, 634050, Russian Federation;
e-mail: ChuruksaevaON@rambler.ru

The paper analyzes efficacy of neoadjuvant cisplatin/gemcitabin polychemotherapy in multimodality treatment of 27 patients with locally advanced stage IIb—IIIb cervical cancer receiving radical combined radiotherapy following 2 cycles of polychemotherapy versus 20 patients with locally advanced cervical cancer receiving combined radiotherapy with cisplatin radiomodification. Response rate (58% chemotherapy response rate) was higher in patients with locally advanced cervical cancer receiving chemoradiotherapy with neoadjuvant cisplatin/gemcitabin followed by radical combined radiotherapy, with surgery being possible in 29.6% of patients and ovary preservation surgery in 22.6% of younger women. The patients receiving chemoradiotherapy demonstrated a significantly improved 2-year overall survival (86%) and disease-free survival (72%). Quality of life in this group was also improved due to more rapid symptoms relief, primary tumor response, longer time to recurrence and metastasis within 2 years following treatment, satisfactory tolerability of chemotherapy and minimal rapidly resolving morbidity.

Key words: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy.