

В.С. Свінцицький¹, В.В. Приймак¹, О.П. Ренкас²¹Національний інститут раку, Київ²Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Актуальність застосування неоад'ювантної хіміотерапії в лікуванні раку шийки матки

Мета — визначення особливостей застосування неоад'ювантної хіміотерапії при лікуванні раку шийки матки у різних клінічних групах з урахуванням стадії захворювання. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено огляд сучасної літератури щодо застосування різних схем неоад'ювантної хіміотерапії, поєднання її з різними хірургічними методиками, а також застосування в період вагітності. При проведенні аналітичного огляду використано дані українських та іноземних джерел: PubMed, Medline, Національного інституту раку. **Результати та висновки.** Визначено ефективність застосування неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим хірургічним лікуванням порівняно з проведенням лише хірургічного лікування при початкових стадіях раку шийки матки, а також доведена необхідність застосування хіміотерапії перед проведенням хірургічного лікування зі збереженням репродуктивної функції. Водночас застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії є малоефективним і досить токсичним, особливо проведення одного курсу хіміотерапії з метою передопераційної підготовки, що навіть призводить до додаткового поширення пухлинних клітин. Оцінено ефективність і токсичність різних схем неоад'ювантної хіміотерапії та можливість застосування хіміотерапії в період вагітності з метою відтермінування пологів до періоду зрілості плода.

Ключові слова: рак шийки матки, неоад'ювантна хіміотерапія, хірургічне лікування.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) — одне з найпоширеніших захворювань, яке займає лідируючі позиції у структурі злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. У світі щороку реєструють понад 300 тис. випадків смерті внаслідок цієї патології та близько 500 тис. нових випадків. Захворюваність на РШМ у світі становить 15,2, летальність — 5,8 на 100 тис. жіночого населення. Відзначено невпинний ріст частоти РШМ протягом останніх років. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2017 р., захворюваність на РШМ становила 19,8, летальність — 8 на 100 тис. жіночого населення. Найчастішими гістологічними формами цього злоякісного новоутворення є плоскоклітинний рак та аденокарцинома, рідше відзначають аденосквамозний, недиференційований рак.

В основі вибору методу лікування полягають результати клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень, ступінь поширеності процесу і тяжкість супутньої патології. Однак проблема вибору методу лікування зумовлена негативними ефектами, низькою ефективністю та відсутністю стандартизованих схем лікування. Висока поширеність, значні соціально-економічні затрати та психомедичні чинники зумовлюють актуальність цієї проблеми та необхідність пошуку нових методів лікування.

На сьогодні лікування РШМ проводять згідно з системою стадіювання FIGO 2009 (The International Federation of Gynecology and Obstetrics). На ранніх стадіях (IA–IB) РШМ перевагу надають хірургічному лікуванню, для місцево-поширених форм (IB2–IVA) базовим методом є променева терапія.

Основними методами лікування РШМ є хірургічне з ад'ювантною променевою, хіміотерапевтичною чи хіміопроменевою терапією чи без неї, поєднана хіміорадіотерапія, неоад'ювантна хіміотерапія (НАХТ) з подальшим хірургічним чи променевим лікуванням. НАХТ — один із сучасних напрямків хіміотерапії РШМ — пов'язана з високою доступністю ліків до пухлини судинами, неушкодженими під впливом променевої терапії та операції. Крім того, НАХТ зменшує розмір пухлини, знищує мікрометастази, що в результаті зумовлює вищу ефективність подальших хірургічних технік та променевого лікування (Вінницька А.Б., 2004; Чуруксаєва О.Н., Коломиец Л.А., 2013). НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням є новим досліджуваним методом лікування РШМ та альтернативою традиційним методам — променевої терапії та сумісній хіміорадіотерапії. Перевагою застосування цього методу лікування є відсутність негативно впливу на функціональну спроможність яєчників та інші органи,

що зумовлює вищу якість життя пацієнток порівняно з результатами застосування традиційної променевої терапії (Лук'ячук О.В., Кузнецова О.В., 2014). Пацієнтки, які отримували променеву терапію чи хіміорадіотерапію, мають низку негативних ефектів, таких, як менопаузальні симптоми, сексуальна дисфункція, тазовий фіброз, атрофія слизової оболонки піхви, розлади травної та сечовидільної систем (Чуруксаєва О.Н., Коломиец Л.А., 2013; Лук'ячук О.В., Кузнецова О.В., 2014). У жінок молодого віку НАХТ з подальшою радикальною трахелектомією дозволяє зберегти репродуктивну функцію. Не менш важлива можливість застосування НАХТ у період вагітності, що дозволяє пролонгувати вагітність до періоду зрілості плода. Однак відсутність ефективних стандартних схем зумовлює необхідність подальшого вивчення питання застосування НАХТ як методу лікування РШМ.

Мета — визначити особливості застосування НАХТ при РШМ у різних клінічних групах з урахуванням стадії захворювання на основі аналітичного огляду даних сучасної літератури.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено огляд сучасної літератури щодо застосування різних схем НАХТ, її поєднання з різними хірургічними методиками, а також застосування в період вагітності. При проведенні аналітичного огляду використано дані українських та іноземних джерел: PubMed, Medline, Національного інституту раку.

Результати та їх обговорення

Протягом останніх років метод НАХТ з подальшим радикальним хірургічним лікуванням запропонований як альтернативний золотому стандарту лікування РШМ — хіміорадіотерапії. Незважаючи на високу результативність НАХТ, пошук схем хіміотерапії, що супроводжується низьким рівнем токсичності, продовжується.

У ретроспективному дослідженні Е. Takatori та співавтори (2016) порівнювали результати радикальної гістеректомії та поєданого застосування НАХТ з подальшою радикальною гістеректомією. У досліджувану групу включено 28 пацієнток із РШМ II стадії, яким проводили комплексне лікування із застосуванням НАХТ та хірургічних технік, і 17 пацієнток, яким проводили лише хірургічне лікування. Період спостереження становив 2 роки. Порівнювали тривалість операції, об'єм крововтрати, проведення гемотрансфузії, період післяопераційного перебування у стаціонарі. Згідно з результатами методу Каплана — Мейера проведено порівняльну оцінку періоду

виживаності без рецидиву та загального періоду виживаності. Статистично значущої різниці при порівнянні тривалості операції, об'ємів інтраопераційної крововтрати та рівня гемотрансфузії не виявлено, а тривалість перебування у стаціонарі у групі пацієнок, яким проводили комплексне лікування із застосуванням НАХТ, достовірно відрізнялася порівняно з групою із застосуванням лише хірургічного лікування — 18 (14–25) та 25 (21–34) днів відповідно. У результаті дослідження встановлено довший період виживаності без рецидиву у хворих, яким проводили комплексне лікування із застосуванням НАХТ за схемою цисплатин/іринотекан та подальшого хірургічного лікування порівняно з результатами проведення лише радикальної гістеректомії.

P. T. Ramirez та співавтори (2018) відзначили, що застосування малоінвазивних технік хірургічного лікування, а саме радикальної гістеректомії лапароскопічним доступом та робот-асистованої лапароскопічної радикальної гістеректомії порівняно із застосуванням радикальної гістеректомії лапаротомним доступом сприяє нижчому рівню загальної виживаності та вищому рівню розвитку локальних та регіональних рецидивів.

Оцінено ефективність і токсичність НАХТ на основі цисплатину з подальшим радикальним хірургічним лікуванням при місцевому-поширеному РШМ. У дослідження включено пацієнок із РШМ IB2–IBB стадії згідно з Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO). Схема лікування включала 5 курсів паклітакселу з розрахунку 60 мг/м² в поєднанні з цисплатиною 60 мг/м², які вводили кожні 10 днів. У подальшому хворим виконували радикальну гістеректомію з тазовою лімфодисекцією. Середній вік хворих становив 47 (26–83) років, загальна кількість спостережень — 22. Курс лікування повністю пройшли 91% хворих. У 3 пацієнок відзначали алергічну реакцію на паклітаксел. Гематологічну токсичність III–IV ступеня виявляли у 18% випадків. Крім того, відзначено транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, ототоксичність (по одному випадку). Жодного летального випадку, пов'язаного з лікуванням, протягом дослідження не зареєстровано. Загалом позитивний ефект хіміотерапії становив 52,2%. Стабілізацію захворювання без подальшого прогресування спостережали у 47,4%, об'єктивну відповідь — у 57,9% пацієнок (Benedetti Panici P. et al., 2015).

Досліджено ефективність НАХТ при РШМ IIB стадії та ймовірності виконання радикального хірургічного лікування у 37 пацієнок, які на I етапі лікування отримали три курси НАХТ за схемою гемцитабін/цисплатин. На підставі проведеного обстеження та отриманого ефекту після закінчення НАХТ усіх хворих поділили на дві групи: 1-ша (n=25) — пацієнки з об'єктивною відповіддю на НАХТ, 2-га (n=12) — пацієнтки, в яких об'єктивної відповіді не досягнуто або відзначали подальше прогресування захворювання в результаті проведення НАХТ. Методом вибору лікування у пацієнок 1-ї групи на другому етапі було радикальне хірургічне втручання в обсязі пангістеректомії III типу. В результаті дослідження доведено ефективність НАХТ у лікуванні РШМ. Встановлено високу частоту повної та часткової регресії, що підвищує ймовірність проведення подальшого хірургічного лікування. Крім того, застосування НАХТ дозволяє зменшити розміри первинної пухлини та ризики формування віддалених метастазів. На думку дослідників, доцільним є використання хіміотерапії за схемою гемцитабін/цисплатин, оскільки вона сприяє зняттю ризику рецидивів до 30% та має хорошу переносимість хворими (гематологічну і негематологічну токсичність відзначено у 78,4 та 59,5% пацієнок відповідно) (Лук'янчук О.В., Кузнецова О.В., 2014).

R. Salihi та співавтори (2017) дослідили ефективність застосування щотижневого НАХТ із призначенням препаратів паклітаксел/карбоплатин як альтернативного варіанта схеми лікування паклітаксел/іфосфамід/цисплатин кожні 3 тиж. НАХТ за схемою паклітаксел/іфосфамід/цисплатин досліджена багатьма вченими. Доведена її ефективність, але водночас і висока токсичність. У дослідження включено 36 пацієнок із РШМ IB1–IBB стадії, яким проводили 9-тижневий курс НАХТ (паклітаксел/карбоплатин). Об'єктивну відповідь відзначали у 32 пацієнок, що підтверджено результатами магнітно-резонансної томографії. Крім того, у 4 хворих визначали неповну редукцію, у 1 — стабілізацію, у 1 хворої — прогресування захворювання, що не дозволило провести наступне хірургічне лікування. У подальшому 30 пацієнткам виконано хірургічне лікування. Ефективність хіміотерапії у 50% хворих підтверджена результатами гістологічного дослідження. У 30 пацієнок до проведення хіміотерапії

виявлені позитивні лімфатичні вузли при радіологічному дослідженні. Після проведення НАХТ неуразжені лімфатичні вузли виявлено у 6 пацієнок. Гематологічна токсичність була досить низькою, жодного випадку тяжкої нейтропенії не відзначали. Частота 5-річної виживаності становила 70,8%. Таким чином, доведено високу ефективність та низьку токсичність НАХТ за схемою паклітаксел/карбоплатин при РШМ IB1–IBB стадії порівняно з результатами застосування НАХТ за схемою паклітаксел/іфосфамід/цисплатин.

M. Yip та співавтори (2012) описали токсичність і довготривалість ефекту НАХТ за схемою недаплатин/паклітаксел при місцевому-поширеному РШМ. У сучасній клінічній практиці НАХТ на основі препаратів платини є основним методом хіміотерапії. Проте серйозні побічні ефекти цих препаратів зумовлюють пошук нових схем лікування. У дослідженні сформовано дві групи пацієнок, з яких 104 отримували недаплатин/паклітаксел, інші — карбоплатин/паклітаксел. Токсичність оцінювали згідно з Міжнародним критерієм ВООЗ 1979 р. У результаті дослідження загальний коефіцієнт об'єктивної відповіді становив для схеми недаплатин/паклітаксел — 80,77%, карбоплатин/паклітаксел — 68,24%. Частота токсичних реакцій становила 32,69 та 85,71% відповідно. Застосування схеми недаплатин/паклітаксел з подальшою гістеректомією забезпечує вищу ефективність лікування, нижчу частоту токсичних реакцій та кращі прогнози щодо виживаності порівняно із застосуванням НАХТ на основі карбоплатин/паклітаксел з подальшою гістеректомією у пацієнок з місцевому-поширеним РШМ. Відзначено, що схема недаплатин/паклітаксел зумовлює менш токсичний ефект на травний тракт, нерви, систему кровотворення, розвиток алопеції, нейропатії та аритмії, хоча різниця показників недостовірна.

H.A. Abou-Taleb та співавтори (2016) досліджували клінічну ефективність НАХТ з подальшою радикальною гістеректомією при місцевому-поширених формах РШМ (IB2–IBB стадія). Також проведено порівняльну характеристику негативних впливів НАХТ та хіміопроменевої терапії. Сформовано три групи пацієнок: 1-ша — яким проведено поєднане лікування НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням, 2-га — первинне хірургічне лікування та 3-тя — променева терапія. НАХТ виконували як внутрішньоартеріальну хіміотерапію з локальним введенням в маткову артерію та внутрішньовенну хіміотерапію іринотекан/недаплатин. У групу дослідження ввійшло 165 пацієнок із РШМ. Серед них 70 проведено НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням (внутрішньовенно іринотекан/недаплатин або внутрішньоартеріальну хіміотерапію), 73 — хірургічне лікування та 22 — хіміопроменевою терапією. Достовірної різниці у виживаності пацієнок трьох груп не встановлено. Порівняльний аналіз періоду загальної виживаності та виживаності без рецидиву серед груп пацієнок із РШМ IB2 стадії за FIGO, які отримували НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням та первинне хірургічне лікування, дозволив встановити кращий прогноз для пацієнок, які отримували НАХТ. Ефективність НАХТ за схемою недаплатин/іринотекан та внутрішньоартеріальної хіміотерапії була високою (75 та 78% відповідно), але частота тяжкої тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів <20 · 10⁹/л) — достовірно нижчою у групі пацієнок, які отримували недаплатин/іринотекан, порівняно із застосуванням внутрішньоартеріальної хіміотерапії. Тяжка анемія (рівень гемоглобіну <70 г/л, кількість еритроцитів <2,5 · 10¹²/л), нудота та дистит мали достовірно нижчу частоту в пацієнок, які отримували недаплатин/іринотекан, порівняно з тими, яким проводили променевою терапією. Доведено, що застосування НАХТ за схемою недаплатин/іринотекан високоєфективне та менш токсичне порівняно із внутрішньоартеріальною хіміотерапією та хіміорадіотерапією при лікуванні місцевому-поширених форм РШМ.

T. Ujihira та співавтори (2016) оцінили необхідність післяопераційної променевої терапії у пацієнок, яким проведена радикальна гістеректомія при РШМ IB2–IBB стадії після застосування внутрішньоартеріальної НАХТ. У дослідження включено 52 пацієнки, яким проводили НАХТ в комбінації: цисплатин (70 мг/м²), епірубіцин (40 мг/м²), мітоміцин (15 мг/м²) і фторурацил (500 мг). 2-й курс проведено на 29-ту добу, доза знижена на 80% для зниження ризику розвитку негативних ефектів. Радикальне хірургічне втручання виконано після проведення двох курсів НАХТ. У дослідженні оцінювали клінічну та гістологічну відповідь на проведеному терапії, побічні ефекти, необхідність подальшої ад'ювантної хіміотерапії, виникнення рецидивів, загальну виживаність та прогностичні фактори. Встановлено, що застосування внутрішньоартеріальної НАХТ при РШМ доцільне лише

за відсутності метастазів у лімфатичних вузлах, оскільки за їх наявності, виявленої радіологічними методами, ефект низький. Це підтверджено відсутністю патоморфологічних змін в уражених лімфатичних вузлах при гістологічному дослідженні. Отже, цей метод хіміотерапії потребує подальшого дослідження та коригування.

У ретроспективному аналізі результатів лікування 69 пацієнток із РШМ ІВ1–ІВ2 стадії оцінено ефективність одноразової внутрішньоартеріальної НАХТ як передопераційної підготовки. Серед обстежених сформовано дві групи. Пацієнткам досліджуваної групи (n=12) одноразово проводили внутрішньоартеріальну НАХТ з подальшою радикальною гістеректомією, пацієнткам контрольної групи (n=57) — хірургічне лікування. Шляхом порівняльного аналізу оцінювали результати лікування, прогностичні чинники та фактори ризику рецидиву захворювання. Середній термін післяопераційного спостереження становив 41 міс. Рецидив захворювання зареєстровано у 5 пацієнток досліджуваної та 22 — контрольної групи. Встановлено відсутність достовірної різниці в показниках безрецидивної виживаності та 3-річної загальної виживаності пацієнток обох груп. У результаті багаточинного аналізу доведено, що період очікування операції та застосування внутрішньоартеріальної НАХТ не впливали на тривалість безрецидивної виживаності. Крім того, віддалені рецидиви мали достовірну вищу частоту в досліджуваній групі порівняно з групою контролю. Дослідники дійшли висновку, що одноразове проведення внутрішньоартеріальної НАХТ сприяло додатковому поширенню пухлинних клітин та не впливало на руйнування мікрометастазів, тому застосування цієї методики неефективне (Yoshino K. et al., 2016).

У ретроспективному дослідженні L. Guo та співавторів (2015) проведено порівняльну оцінку клінічних результатів пацієнток із РШМ ІВ2 стадії за FIGO, які отримували НАХТ з подальшою радикальною гістеректомією, з пацієнтками, яким застосовано хіміорадіотерапію. У 285 пацієнток застосовували цисплатину (НАХТ) з подальшою радикальною гістеректомією, 336 проведено хіміопротерапію з радикальною гістеректомією. Оцінено виживаність хворих, рецидиви і віддалені ускладнення. Встановлено, що виживаність пацієнток із РШМ ІВ2 стадії, які отримали поєднане лікування НАХТ з подальшою гістеректомією, значно вища порівняно з виживаністю хворих, яким проведено хіміопротерапію. Крім того, у цього методу лікування є низка переваг: можливість збереження яєчників у жінок молодого віку, відсутність сексуальних розладів, що виникають після променевого лікування внаслідок оклюзії та фіброзу піхви, атрофії її епітелію, а також уникнення радіоіндукованих пухлин.

Досить вагомими і корисними є дослідження, що описують застосування НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням зі збереженням репродуктивної функції жінок із РШМ.

На сучасному етапі в медицині використовують багато методів лікування зі збереженням репродуктивної функції при РШМ ІВ1 стадії. Більшість із них — використання простої чи радикальної трахелектомії з тазовою лімфодисекцією, в той час як хворим з пухлиною діаметром >2 см, інвазією строми >10 мм чи наявністю уражених лімфатичних вузлів зазвичай рекомендується проведення радикальної гістеректомії (Cibula D. et al., 2018).

H. Yap та співавтори (2016) у ретроспективному дослідженні проаналізували довгострокові онкологічні наслідки у 60 пацієнток із РШМ ІВ1 стадії, яким проводили радикальну трахелектомію та лапароскопічну лімфодисекцію після НАХТ. Для оцінки довгострокових онкологічних наслідків дослідники використали загальну клінічну інформацію пацієнток, хірургічні характеристики й акушерські дані. Період спостереження становив 43 міс. Встановлено лише один випадок рецидиву. Рівень народжуваності становив 86%: із 42 жінок, які планували вагітність, 36 народили. Отже, радикальна вагінальна трахелектомія у поєднанні з лапароскопічною лімфодисекцією є безпечною і ефективним методом лікування РШМ ІВ1 стадії. Зазначимо, що у дослідженні увійшли лише пацієнтки з діаметром пухлини <2 см; за наявності пухлини більших розмірів метод лікування зі збереженням репродуктивної функції не рекомендується у зв'язку з високим ризиком залучення лімфатичних вузлів. Порівняно з абдомінальною трахелектомією вагінальна трахелектомія менш інвазивна. Проте радикальна вагінальна трахелектомія потребує високої кваліфікації хірургів у виконанні лапароскопічної лімфодисекції.

У ретроспективному дослідженні R. Salih та співавтори (2015) оцінили ефективність НАХТ із подальшою конізацією шийки матки

як методу лікування зі збереженням фертильності при РШМ ІВ стадії за FIGO. Тема цього дослідження надзвичайно актуальна, тому що кількість пацієнток, бажаючих зберегти репродуктивну функцію, зростає. Стандартом лікування РШМ ІВ стадії є радикальна гістеректомія з лімфодисекцією. У дослідження включено 10 хворих із РШМ ІВ стадії та 1 — із ІВ2 стадії, яким спочатку виконано тазову лімфодисекцію, а потім — НАХТ та конізацію шийки матки. НАХТ проведена за схемою паклітаксел/іфосфамід/карбоплатин або паклітаксел/карбоплатин. У результаті проведеної хіміотерапії повну об'єктивну відповідь відзначали у 64%, часткову — у 27%, прогресування захворювання — у 9% випадків. Пацієнткам з об'єктивною відповіддю проведено конізацію шийки матки (80%), з наявністю залишків захворювання — радикальну гістеректомію. Лише 9 хворим виконано хірургічне лікування зі збереженням репродуктивної функції, 6 (67%) з них завагітніли. У результаті 5 пацієнток народили 7 дітей, у 2 сталися 4 самовільних викидні. В одній хворій відбулося двоє передчасних пологів на 32-му та 33-му тижнях вагітності. Рецидив відзначали в одній пацієнтки, якій згодом виконано просту гістеректомію з подальшою радіохіміотерапією. Враховуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що НАХТ з подальшою конізацією — перспективний метод лікування зі збереженням фертильності у пацієнток із РШМ ІВ1 стадії.

Метод лікування, що включає НАХТ, конізацію шийки матки та лімфодисекцію, вперше описаний Y. Kobayashi та співавторами (2006) і згодом A. Maepo та співавторами (2008). Останні виконували тазову лімфодисекцію разом із конізацією шийки матки після хіміотерапії, але R. Salih та співавтори (2015) рекомендують виконувати її перед проведенням НАХТ, вважаючи, що впевненість у відсутності метастазів у лімфатичних вузлах, виключення їх наявності гістологічним методом дослідження перед початком застосування НАХТ та конізацією шийки матки — досить важливий фактор. Ефективність лікування зі збереженням репродуктивної функції підтверджена в дослідженні H. Robova та співавторів (2014), які оцінили переваги застосування НАХТ з абдомінальною чи піхвовою радикальною трахелектомією у пацієнток із РШМ із діаметром пухлини >2 см або глибиною інвазії більше половини строми. Враховуючи менший ризик передчасних пологів, технічну простоту процедури та високу результативність, НАХТ (у пацієнток з ураженими лімфатичними вузлами) з подальшою конізацією шийки матки є перспективним варіантом лікування РШМ зі збереженням репродуктивної функції.

В системному аналізі E. Bentivegna та співавтори (2016) оцінили різні методики лікування РШМ зі збереженням фертильності, серед яких — операція Даргента, проста трахелектомія та конізація шийки матки, НАХТ із хірургічним лікуванням, радикальна абдомінальна трахелектомія лапаротомним доступом, радикальна абдомінальна трахелектомія лапароскопічним доступом і робот-асистована лапароскопічна радикальна трахелектомія. Встановлено, що застосування методик зі збереженням репродуктивної функції можливе у пацієнток молодого віку з незначним поширенням процесу, коли потреби у проведенні ад'ювантної хіміотерапії не виникає. На думку авторів, до цієї групи належать пацієнтки з початковою стадією захворювання (ІВ — діаметр пухлини <4 см), відсутністю ураження лімфатичних вузлів та неагресивними гістологічними підтипами пухлини. Дослідники акцентували увагу на першочерговому проведенні тазової лімфодисекції для встановлення метастазування в лімфатичні вузли, що необхідно при визначенні можливості проведення НАХТ із подальшим хірургічним лікуванням зі збереженням фертильності. Основними факторами вибору цього методу лікування, на думку авторів, є розмір пухлини (діаметр не більше 4 см) та відсутність чи незначне залучення лімфоваскулярного простору. Встановлено, що застосування схеми НАХТ на основі препаратів платини (три курси) мало найвищу результативність та помірні негативні ефекти. При порівнянні результатів аналізу у пацієнток із РШМ ІВ стадії (діаметр пухлини — 2–4 см) встановлено високу ефективність методик НАХТ та радикальної абдомінальної трахелектомії, рецидив захворювання внаслідок такого лікування виявлено у 6 та 7% хворих відповідно. Крім того, у пацієнток, яким застосовували ці методики, зареєстровано найбільшу кількість вагітностей серед досліджуваних.

На сьогодні спостерігають підвищення частоти виявлення РШМ у жінок репродуктивного віку, у тому числі в період вагітності. РШМ

ускладнює 0,05% усіх вагітностей; 1–3% хворих на РШМ виявляються вагітними (Hacker N.F. et al., 1982). Лікування залежить від стадії захворювання, терміну вагітності, бажання жінок пролонгувати чи перервати вагітність. Традиційно вагітні відмовляються від переривання вагітності. Відтермінування лікування може бути прийнятним, якщо жінка погоджується з ризиками захворювання. S. Islam та співавторами (2012) описано клінічний випадок вперше виявленого РШМ у вагітної на ранньому терміні. Пацієнтка вирішила пролонгувати вагітність до зрілості плода. Основна проблема полягає у відтермінуванні лікування в першій половині вагітності, що призводить до прогресування РШМ. НАХТ сприяє регресу онкологічного захворювання чи його стабілізації, запобігаючи метастазуванню. Терапевтичні ефекти хіміотерапії досить добре досліджені. Так, тератогенний вплив у I триместр вагітності становить 7,5–17% при застосуванні монохіміотерапії і 25% — поліхіміотерапії. Проте при проведенні хіміотерапії в II чи III триместр вагітності ризики тератогенності подібні до загальної популяції (1–3%) (Weisz B. et al., 2001). Основні ефекти хіміотерапії у II та III триместр — внутрішньоутробна затримка розвитку плода, внутрішньоутробна загибель плода, недоношеність, мала маса тіла при народженні. Крім того, описані такі негативні ефекти у дитини, як гемопоетична супресія, безпліддя, затримка розвитку, помірна двобічна втрата слуху (Palaia I. et al., 2007). Застосування цисплатину з II триместру вагітності зумовлює невелике підвищення ризику вроджених аномалій (Marana H.R. et al., 2001). У сучасній літературі описані випадки застосування НАХТ при РШМ у вагітних із запланованим відтермінуванням розродження до досягнення зрілості плода. Після розродження виконують радикальне хірургічне лікування. Отже, лікування РШМ у вагітних залежить від стадії хвороби, терміну вагітності, в якому встановлено діагноз, і бажання жінки народжувати. На сучасному етапі вагітні з уперше виявленим РШМ потребують негайного лікування з застосуванням НАХТ (Islam S. et al., 2012).

R. Fruscio та співавтори (2012) дослідили ефективність застосування НАХТ при місцевому-поширеному РШМ, вперше діагностованому в період вагітності. Зроблено огляд 9 випадків РШМ у вагітних, які лікувалися у лікарні Сан-Геральдо (Монца, Італія) у 1994–2004 рр. У 4 пацієнток встановлена ІВ1, у 5 — ІВ2 стадія РШМ за FIGO. Після НАХТ на основі платини часткова відповідь досягнута у 5 пацієнток, тоді як у 4 визначали стабільне захворювання. Одна хвора з досліджуваної групи отримала ще курс НАХТ у зв'язку з прогресуванням хвороби, що сприяло досягненню часткової відповіді. У середньому відтермінування кесарячої розтину становило 16 тиж. У термін вагітності 30–36 тиж усім вагітним виконано кесарів розтин та радикальну гістеректомію з тазовою лімфодисекцією. Троє хворих отримали ад'ювантну хіміотерапію у зв'язку з наявністю патологічних факторів ризику. У 4 осіб визначали рецидив захворювання, 2 померли від прогресування пухлини. Дані дослідження свідчать, що в період вагітності у хворих на РШМ онкологічний результат такий самий, як і у невагітних, а також те, що застосування НАХТ не впливає на стан здоров'я і розвиток плода. Отже, оцінюючи результати представленої дослідження, можна стверджувати, що НАХТ для лікування місцево-поширеного РШМ в період вагітності є варіантом відтермінування остаточного лікування до народження життєздатного плода. Оцінка ефективності та безпеки НАХТ у період вагітності непроста, що пов'язано з невеликою частотою випадків, неможливістю проведення рандомізованого клінічного дослідження у зв'язку з етичними та практичними причинами і відсутністю альтернативного лікування.

Висновки

На підставі огляду даних сучасної літератури визначено ефективність застосування НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням порівняно із проведенням лише хірургічного лікування, що дозволяє підвищити рівень безрецидивної виживаності хворих та ймовірність застосування радикальних хірургічних технік. Також виявлено високу результативність застосування НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням зі збереженням репродуктивної функції, оцінено застосування різних хірургічних методик лікування РШМ зі збереженням фертильності. Водночас застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії — малоєфективне і досить токсичне, особливо один курс хіміотерапії з метою передопераційної підготовки, що навіть сприяє додатковому поширенню пухлинних клітин. Використовуючи дані досліджень, оцінено ефективність і токсичність різних схем НАХТ та можливість її застосування в період вагітності з метою відтерміну-

вання пологів до періоду зрілості плода. Застосування НАХТ з подальшим хірургічним лікуванням не знижує виживаності хворих, але при цьому має меншу кількість негативних впливів порівняно із застосуванням променевої терапії та хіміорадіотерапії. НАХТ — перспективний метод лікування РШМ, але він потребує подальшого вивчення та дослідження.

Список використаної літератури

- Вінницька А.Б.** (2004) Неoad'ювантна хіміотерапія як складова частина комбінованого лікування хворих на рак шийки матки. *Укр. мед. часопис*, 3(41): 95–98 (https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/41/pdf/455_ukr.pdf).
- Лук'янчук О.В., Кузнецова О.В.** (2014) Неoad'ювантна хіміотерапія раку шийки матки ІІВ стадії — запорука виконання радикального хірургічного лікування. *Клініч. онкол.*, 4(16): 57–60.
- Чуруксаєва О.Н., Коломиєць Л.А.** (2013) Неoad'ювантна химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. *Сиб. онкол. журн.*, 2(56): 18–24.
- Abou-Taleb H.A., Koshiyama M., Matsumura N. et al.** (2016) Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan (CPT-11) and nedaplatin followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *J. Int. Med. Res.*, 44(2): 346–356.
- Benedetti Panici P., Palaia I., Marchetti C. et al.** (2015) Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology*, 89(2): 103–110.
- Bentivegna E., Gouy S., Maulard A. et al.** (2016) Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.*, 17(6): e240–e253.
- Cibula D., Pötter R., Planchamp F. et al.** (2018) Correction to: correction to: the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch.*, Jul. 25 [Epub. ahead of print].
- Fruscio R., Villa A., Chiari S. et al.** (2012) Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review. *Gynecol. Oncol.*, 126(2): 192–197.
- Guo L., Liu X., Wang L. et al.** (2015) Outcome of International Federation of Gynecology and Obstetrics stage ІІb cervical cancer from 2003 to 2012: an evaluation of treatments and prognosis: a retrospective study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 25(5): 910–918.
- Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al.** (1982) Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 59(6): 735–746.
- Islam S., Mukhopadhyay L., Howells R.** (2012) Neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery for stage ІВ cervical cancer in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.*, 32(2): 191–192.
- Kobayashi Y., Akiyama F., Hasumi K.** (2006) A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol. Oncol.*, 100(1): 213–215.
- Maneo A., Chiari S., Bonazzi C., Mangioni C.** (2008) Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage ІВ1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 111(3): 438–443.
- Marana H.R., de Andrade J.M., da Silva Mathes A.C. et al.** (2001) Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol. Oncol.*, 80(2): 272–274.
- Palaia I., Pernice M., Graziano M. et al.** (2007) Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 197(4): e5–e6.
- Ramirez P.T., Frumovitz M., Pareja R. et al.** (2018) Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC trial (<https://gyncon.org/files/4349/SGO%20LACC%20Presentation%20March%202018.pdf>).
- Robova H., Halaska M.J., Pluta M. et al.** (2014) Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 135(2): 213–216.
- Salihi R., Leunen K., Moerman P. et al.** (2017) Neoadjuvant weekly paclitaxel-carboplatin is effective in stage І–ІІ cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 27(6): 1256–1260.
- Salihi R., Leunen K., Van Limbergen E. et al.** (2015) Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage ІВ cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 139(3): 447–451.
- Takatori E., Shoji T., Takada A. et al.** (2016) A retrospective study of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy versus radical hysterectomy alone in patients with stage ІІ cervical squamous cell carcinoma presenting as a bulky mass. *Onco. Targets Ther.*, 9: 5651–5657.
- Ujihira T., Ota T., Kusunoki S. et al.** (2016) Outcome of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and radical hysterectomy for treatment of bulky stage ІВ to stage ІІВ uterine cervical cancer: can postoperative irradiation be avoided? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 26(7): 1258–1263.
- Weisz B., Schiff E., Lishner M.** (2001) Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum. Reprod. Update*, 7(4): 384–393.

Yan H., Liu Z., Fu X. et al. (2016) Long-term outcomes of radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for the IB1 cervical cancer: a series of 60 cases. *Int. J. Surg.*, 29: 38–42.

Yin M., Zhang H., Li H. et al. (2012) The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *J. Surg. Oncol.*, 105(2): 206–211.

Yoshino K., Hosoi A., Osuga K. et al. (2016) Single-dose intra-arterial neoadjuvant chemotherapy while waiting for radical hysterectomy for stage IB–IIb cervical cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 4(6): 1068–1072.

Актуальность применения неoadьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки

В.С. Свиницкий, В.В. Приймак, Е.П. Ренкас

Резюме. Цель — определение особенностей применения неoadьювантной химиотерапии при лечении рака шейки матки в различных клинических группах с учетом стадии заболевания. **Объект и методы исследования.** Проведен обзор современной литературы по применению различных схем неoadьювантной химиотерапии, сочетания ее с различными хирургическими методиками, а также применения в период беременности. При проведении аналитического обзора использованы данные украинских и зарубежных источников: PubMed, Medline, Национального института рака. **Результаты и выводы.** Определена эффективность применения неoadьювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением по сравнению с проведением только хирургического лечения при начальных стадиях рака шейки матки, а также доказана необходимость применения химиотерапии перед проведением хирургического лечения с сохранением репродуктивной функции. В то же время применение внутриартериальной химиотерапии малоэффективно и достаточно токсично, особенно проведение одного курса химиотерапии с целью предоперационной подготовки, приводящее даже к дополнительному распространению опухолевых клеток. Оценена эффективность и токсичность различных схем неoadьювантной химиотерапии и возможность применения химиотерапии в период беременности с целью отсрочки родов до периода зрелости плода.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadьювантная химиотерапия, хирургическое лечение.

Actuality of application of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer

V. S. Svintsitsky, V. V. Pryimak, O. P. Renkas

Summary. *Objective* is to determine the features of neoadjuvant chemotherapy in treatment of cervical cancer in different clinical groups, depending on the stages of the disease. *Methodology.* The review of modern literature data of various schemes of neoadjuvant chemotherapy, the combination of the chemotherapy with different surgery techniques and the usage of chemotherapy during pregnancy had been done. For the analytical review we have used the data from Ukrainian and foreign sources: PubMed, Medline, National cancer institute. *Results and conclusions.* The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy with subsequent surgery treatment compared to surgery treatment alone in the initial stages of cervical cancer has been proved and the necessity of using chemotherapy prior to fertility-sparing surgery was indentified. However, the use of intraarterial chemotherapy was marked as ineffective and sufficiently toxic, especially the single course of chemotherapy as in preoperative preparation, even contributed to the additional spread of tumor cells. Efficacy and toxicity of different schemes of neoadjuvant chemotherapy and the possibility of using chemotherapy during pregnancy with the aim of delaying the labor to the period of fetal maturity have been evaluated.

Key words: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, surgery treatment.

Адреса для листування:

Ренкас Олена Павлівна
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології
E-mail: renkas.elen@gmail.com

Одержано 19.08.2018

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Дітей, які перебувають у лікарнях, навчатимуть по-новому

Уряд та громадянське суспільство об'єдналися для того, щоб створити умови для навчання всіх українських дітей, які тимчасово перебувають на лікуванні в медичних закладах — створено проект Положення, що врегульовуватиме цей процес. Про це повідомила міністр освіти і науки Лілія Гриневич під час зустрічі в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі, у Львові, 17 серпня 2018 р.

Цей центр, що ширше відомий як «Чорнобильська лікарня», вже надає можливість своїм пацієнтам навчатися паралельно з лікуванням. Там діти не лише можуть отримувати освіту, не гаючи часу протягом тривалого стаціонарного лікування, а й мають постійне нагадування про те, що стінами лікарні життя не обмежується.

Л. Гриневич додала, що в роботі над цим проектом чи не найбільше допоміг досвід двох лікарень Львівської області — «Чорнобильської» та «Охматдиту». Саме модель навчального процесу в цих закладах лягла в основу Положення, що має масштабувати цей досвід на всю Україну.

«У нашому випадку важливу роль відіграла взаємодія — між Департаментом охорони здоров'я і Департаментом освіти, між нами та школою. У нас тут склалися партнерські стосунки, і ми змогли владнати питання навчання дітей на своєму рівні. Але там, де цього порозуміння немає, такі проекти реалізувати значно важче», — підкреслив головний лікар Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру Андрій Синюта.

Про що документ

Проект Положення прописує основи, на яких може бути організоване навчання при лікарні.

Зокрема, передбачено як очне навчання у класах при лікарні, так і біля ліжка дитини. Організацію освітнього процесу здійснює

школа, на території обслуговування якої знаходиться медичний заклад.

При цьому необхідні умови (приміщення) для організації освітнього простору має забезпечити керівник лікарні.

Нормативи наповнюваності класів — від 4 до 12 осіб. Щоб школа могла створити такий клас, медичний заклад має повідомити їй про кількість дітей шкільного віку, які перебувають на стаціонарному лікуванні, в розрізі вікових категорій.

Передбачено, що в лікарні, якщо це дозволяє стан здоров'я дитини, проводитимуться і контрольні, і ДПА — це дозволить дитині після завершення лікування підтвердити набуті знання спеціальною довідкою та продовжити навчання, а не перекладати предмети.

При лікарнях існуватимуть і звичайні класні журнали, і розклад, в них заводитимуть підручники.

Щоденне навантаження на учня не зможе перевищувати трьох навчальних годин на день для початкової освіти і чотирьох навчальних годин — для базової середньої та профільної середньої освіти.

На сьогодні розроблено лише проект положення. Міністерство продовжує працювати над його удосконаленням. Зокрема, свої пропозиції до документа передала й Алла Гунька, що курирує напрямок навчання при лікарнях на Львівщині. Вони з-поміж іншого стосувалися обсягу навчального часу та обліку годин вчителя.

«Далеко не кожен вчитель може працювати в лікарні, особливо з онкохворими дітьми. Але наші вчителі живуть цим», — відзначила заступник директора НВК «Школа-Садок «Софія», заклад якої закріплений за «Чорнобильською лікарнею», Оксана Коцюрба.

Прес-служба «Українського медичного часопису»
за матеріалами <https://mon.gov.ua>