

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СМИРНОВА

Ольга Алексеевна

**ОЦЕНКА ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
IВ2-IIВ СТАДИИ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Берлев Игорь Викторович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	26
1.1 Эпидемиология рака шейки матки	26
1.2 Химиолучевая терапия в лечении рака шейки матки.....	33
1.3 Адьювантная химиотерапия	35
1.4 Неoadьювантная химиотерапия в лечении рака шейки матки	36
Глава 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	69
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
3.1 Анализ клинической эффективности неoadьювантной интенсифицированной химиотерапии	74
3.2 Анализ результатов хирургического лечения.....	76
3.3 Анализ степени патоморфологического ответа опухоли.....	78
3.4 Анализ токсичности неoadьювантной интенсифицированной химиотерапии	83
3.5 Анализ непосредственных результатов лечения	90
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки высокоагрессивная злокачественная опухоль женской половой системы, занимающая первое место в репродуктивном возрасте. Это второй наиболее часто диагностируемый рак и третья причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями [56, 80].

Низкий уровень онкологической настороженности, несмотря на наличие скрининговых программ приводит к тому, что у большинства пациенток опухоль впервые диагностируют уже в распространенной форме.

По прогнозам GLOBOCAN к 2050 году заболеваемость РШМ увеличится на 50%, что диктует необходимость активно выявлять и лечить нозологию на ранних стадиях [139].

На текущий момент тактика ведения пациенток с местно-распространенным РШМ заключается в проведении радикального курса ХЛТ [67, 110, 144]. Несмотря на доказанную эффективность, результаты лечения остаются неудовлетворительными, общая 5-летняя выживаемость когорты больных стадии IB2-IIIВ не превышает 60%, более четверти женщин умирают в результате прогрессирования процесса в первый год после завершения лечения, рецидив заболевания в зоне облучения возникает у 10-40% больных, отдаленные метастазы регистрируются в 35% [13, 16, 121].

Долгое время РШМ считался химиорезистентной опухолью. С конца 1980х годов основные исследования посвящены изучению роли различных комбинаций неoadьювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки [59]. Противоопухолевый агент или схемы цитостатической терапии на настоящий момент не унифицированы с позиций доказательной медицины. Большинство авторов считают, что лечение должно быть основано на комбинациях с использованием препаратов платины [91, 99].

На сегодняшний день хирургический метод лечения и лучевая терапия на фоне еженедельного применения монокимиотерапии препаратом Цисплатин в дозе 40 мг/м² являются наиболее эффективными и считаются стандартными в терапии местно-распространенных форм РШМ.

Основой идеологического подхода использования химиотерапии в неoadьювантном режиме у больных РШМ является стремление к редукции объема первичной опухоли с переводом ее из неоперабельной формы в операбельную, сохраняя при этом интактность тканей и анатомических структур таза для последующего хирургического вмешательства. Преимуществами интенсифицированного метода являются не только локорегионарный контроль над опухолью, но и постулируемая возможность дезактивации опухолевых клеток в максимально короткие сроки, в сравнении со стандартными химиотерапевтическими режимами, улучшая тем самым отдаленные результаты лечения.

Степень разработанности темы

Долгое время РШМ рассматривался как химиорезистентное заболевание, на основании данных о низкой чувствительности к лекарственной терапии плоскоклеточных форм.

С конца 80-х годов накоплен опыт о применении платиносодержащих препаратов в качестве предоперационной терапии у пациенток с местно-распространенными формами РШМ (IВ-IIIВ стадий). Поиску наиболее эффективной химиотерапевтической комбинации посвящено не одно научное изыскание.

Данные кохрановского метаанализа (2012), посвященного сравнению индукционной химиотерапии с последующей операцией и самостоятельного хирургического лечения на первом этапе при местнораспространенных формах РШМ, продемонстрировали увеличение показателей общей выживаемости на 23% ($p=0,02$), а безрецидивной выживаемости – на 25% ($p=0,008$) в группе

индукционной ХТ [99]. Кроме того, отмечена значимая тенденция к снижению частоты развития рецидивов и метастазирования в исследуемой группе [5].

Текущие рандомизированные исследования пытаются определить, сможет ли ХТ с последующей операцией получить преимущество над стандартным химиолучевым лечением. Во всех этих исследованиях используются платиносодержащие комбинации, и большинство из них включают таксаны в терапевтическом режиме.

Паклитаксел, который относится к группе таксанов, является крайне активным препаратом против ряда солидных опухолей, включая эпителиальный рак яичников, рак легких и рак молочной железы. В терапии РШМ паклитаксел применяется в дозировке 175 мг/м², частота объективного ответа составляет не менее 20% [136].

Цисплатин считается самым активным лекарственным препаратом платиносодержащего ряда, с частотой клинического ответа при РШМ 20%. Большой эффект отмечается при использовании дозы из расчета 100 мг/м² [62, 78].

Доксорубицин является антрациклиновым антибиотиком, который ингибирует процесс репликации опухолевых клеток путем интеркаляции в ДНК. Частота ответа при РШМ также составляет 20%. Наиболее серьезным побочным эффектом доксорубицина является кардиотоксичность [65, 140].

В настоящее время нет общего мнения касательно наиболее эффективной химиотерапевтической комбинации у больных местно-распространенным РШМ. Определить химиочувствительность опухоли, в том числе к платиносодержащей интенсифицированной терапии можно на основании нового клинического исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки IB2 – IIB FIGO стадии.

Для достижения поставленной цели сформулированы **задачи исследования:**

1. Оценить частоту объективного ответа после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».

2. Определить частоту хирургического лечения после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».

3. Изучить степень патоморфологического ответа первичной опухоли после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».

4. Проанализировать раннюю гематологическую токсичность неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубин», «цисплатин и паклитаксел».

5. Проанализировать раннюю негематологическую токсичность неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубин», «цисплатин и паклитаксел».

Новизна исследования

На достаточно большом материале оценена непосредственная эффективность и токсичность схем платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IV FIGO стадии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате диссертационного исследования получены данные о химиочувствительности РШМ, которые могут быть применимы в клинической практике для персонализации тактики лечения.

Внедрена в клиническую практику платиносодержащая неоадьювантная дозоинтенсивная химиотерапия для лечения больных РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

Оптимизация лечения больных местно-распространенным РШМ приведет к улучшению результатов терапии, полученные данные могут быть применимы в практическом здравоохранении при планировании лечения, что позволит повысить показатели выживаемости.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Для реализации поставленных целей и задач было проведено проспективное исследование (рисунок 1).

С апреля 2016 г. в исследование включались пациентки с первичным РШМ. Обязательным условием было подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Протоколы клинического исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрированы в единой базе клинических исследований.

Критерии включения больных:

1. Возраст старше 18 лет и моложе 70 лет.
2. Стадия РШМ (сT1B2NX/0M0 – сT2BNX/0M0) FIGO от 2009 г.
3. Морфологически верифицированный диагноз заболевания.
4. Состояние пациента ≤ 1 баллов ECOG.

Обязательные методы исследования:

- анамнез жизни, анамнез заболевания;
- физикальный осмотр;
- видеофиксация состояния опухоли шейки;

- определение группы крови, резус-фактора;
- клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза); коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- ФВЛЖ;
- МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием;
- КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием;
- ФКС;
- ФГДС;
- Цистоскопия;

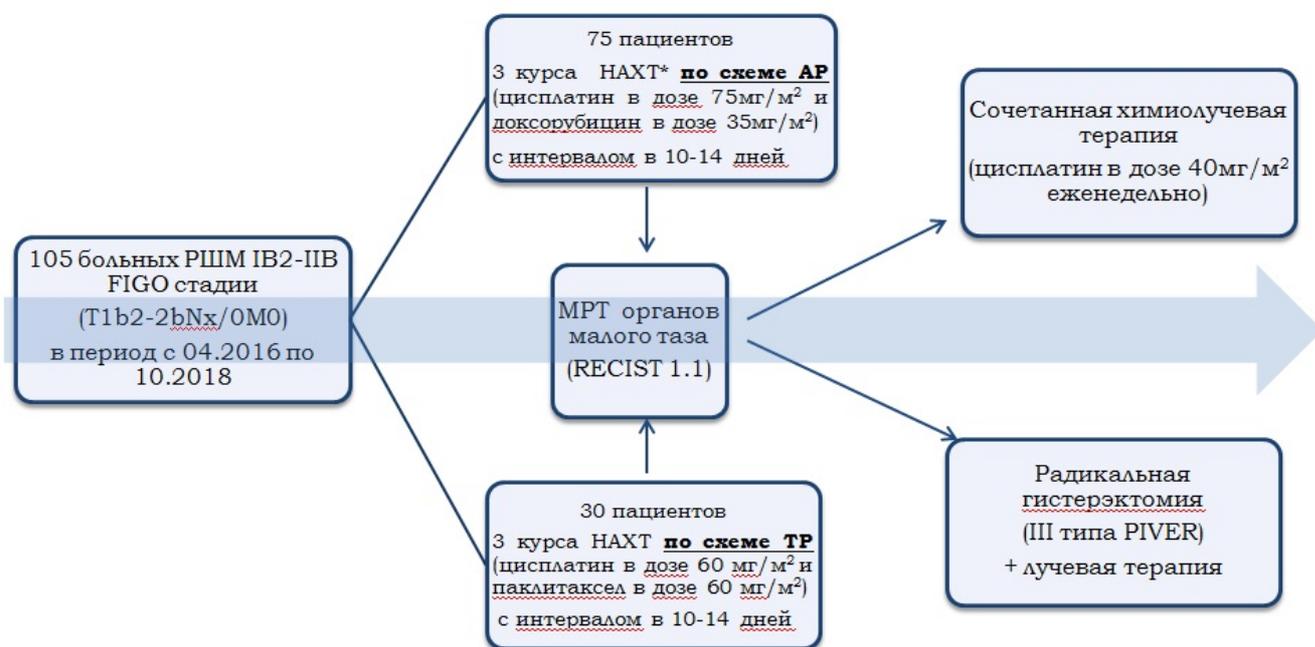


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

*НАХТ- неoadъювантная дозоинтенсивная химиотерапия

МРТ органов малого таза выполнялось не позднее, чем за 4 недели до начала 1 курса интенсифицированной НАХТ для оценки распространения процесса и возможности включения пациентки в исследование.

Клиническая стадия определялась согласно классификации FIGO, TNM (таблица 1).

Таблица 1 – TNM Классификация РШМ, 7 издание, 2009 г.

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis		Карцинома in situ, преинвазивная карцинома
T1	Стадия I	Опухоль в пределах шейки матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Микронвазивная карцинома, диагностируется только при гистологическом исследовании
T1a1	IA1	Инвазия стромы не более 3 мм глубиной, горизонтальное распространение не более 7 мм.
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм, горизонтальное распространение не более 7 мм.
T1b	IB	Клинически определяемое поражение или микроскопическое поражение, превышающее T1
T1b1	IB1	Общие размеры поражения не более 4 см
T1b2	IB2	Общие размеры поражения более 4 см
T2	Стадия II	Опухоль, распространяется за пределы матки, без прорастания в стенки таза и/или нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия
T2a1	IIA1	Общие размеры опухоли не более 4 см
T2a2	IIA2	Общие размеры опухоли более 4 см
T2b	IIB	Опухоль с инвазией параметрия

Продолжение таблицы 1

TNM	FIGO	
T3	Стадия III	Опухоль, вовлекает стенки таза и/или нижнюю треть влагалища, является причиной гидронефроза и нефункционирующей почки
T3a	IIIA	Опухоль прорастает нижнюю треть влагалища
T3b	IIIB	Распространение опухоли на стенку таза, опухоль является причиной гидронефроза и нефункционирующей почки
T4	IVA	Инвазия в мочевой пузырь или прямую кишку
M1	IVB	Отдаленные метастазы

	Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отсутствуют отдаленные метастазы
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

Режимы химиотерапии

Согласно литературным данным платиносодержащие схемы обладают наибольшей эффективностью в терапии РШМ. Цисплатин считается самым активным лекарственным препаратом платиносодержащего ряда. Рекомендованные дозы цисплатина в комбинированных схемах варьируют от 50 мг/м² до 140 мг/м², наибольший эффект отмечается при использовании дозы из расчета 100 мг/м², чем при 50 мг/м², но статистической разницы по ОВ и БРВ между этими дозами нет [123].

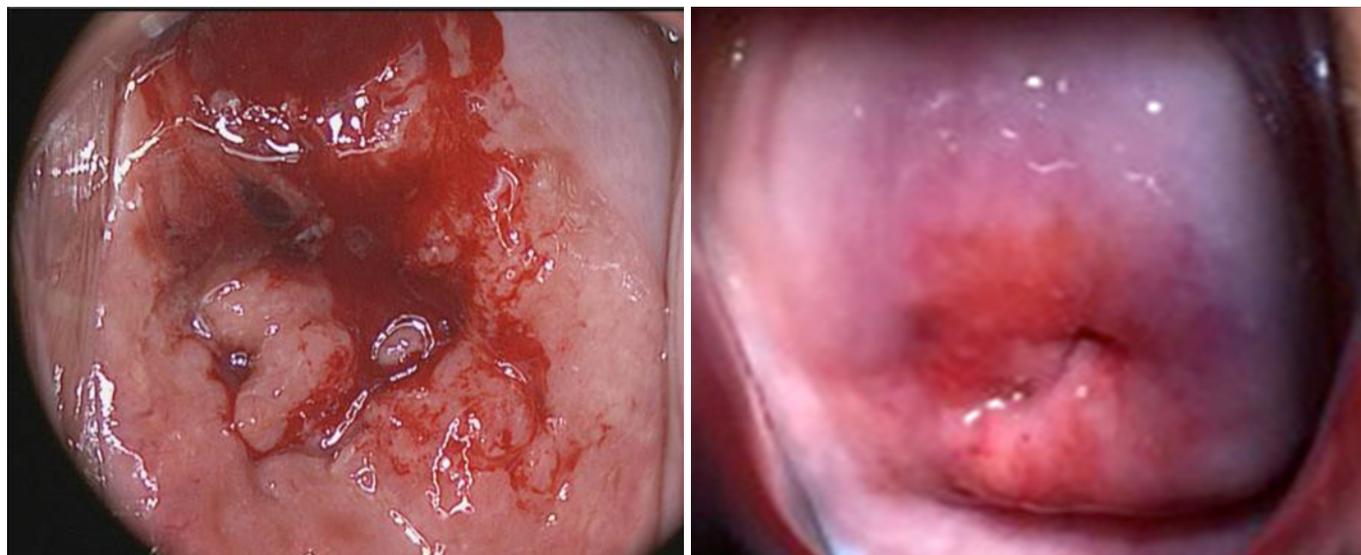
С частотой объективного ответа 17-20% в лечении РШМ применяется паклитаксел в дозировке 175 мг/м², а также доксорубин в дозе 50 мг/м² [65, 107]

Нами были выбраны две схемы ПХТ: AP (цисплатин в дозе 75 мг/м² и доксорубин в дозе 35 мг/м²) и TP (цисплатин в дозе 60 мг/м² и паклитаксел в

дозировке 60 мг/м²). Осуществлялось внутривенное введение препаратов в интенсифицированном режиме с интервалом в 10-14 дней в количестве 3 курсов на фоне корригирующей терапии: ондансетрон в дозе 24 мг в/в, дексаметазон в дозе 20 мг в/в, омепразол в дозе 20 мг в/в, супрастин в дозе 20 мг в/в.

Методы оценки полученных результатов

Всем пациентам до начала и по завершении 3 курсов дозоинтенсивной НАХТ проводилась видеофиксация опухоли шейки матки с использованием немецкой видеосистемы высокого разрешения VITOM, Karl Storz (рисунок 2-а, б).



а – до начала лечения;

б – после 3 курсов дозоинтенсивной НАХТ.

Рисунок 2 – Опухоль шейки матки.

Оценке подлежала опухоль, поддающаяся двумерному измерению при регистрации рентгенографическим методом.

Оценка непосредственных результатов проводилась при помощи МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979) и по критериям оценки ответа RECIST 1.1 [33, 53] не позднее, чем через 7-10 дней после завершения 3 курса НАХТ в интенсифицированном режиме.

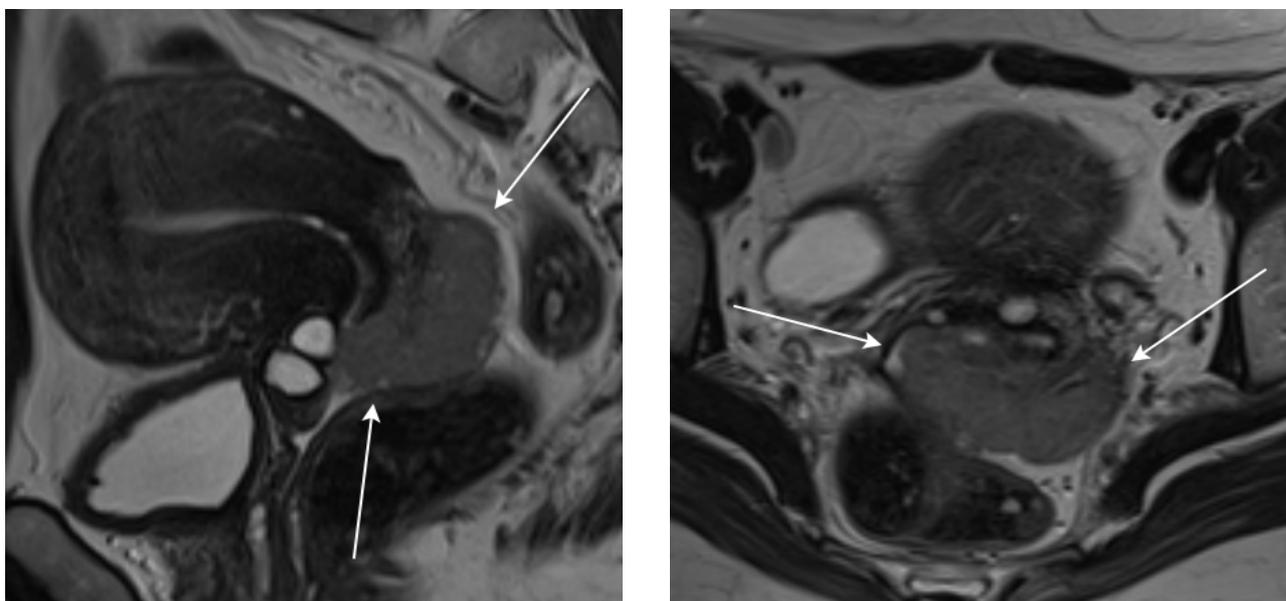
При оценке эффективности проводимого лечения по критериям RECIST 1.1: целевым очагом считают сумму 5 измеряемых очагов (максимально 2 в одном органе), минимальный размер опухолевого очага более 10 мм или при поражении лимфоузла размерами более 15 мм по короткой оси (таблица 2) [53].

Таблица 2 – Оценка измеряемых очагов согласно критериям RECIST 1.1

Клиническая эффективность	Определение
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех экстранодальных целевых образований. Уменьшение всехпатологически измененных лимфатических узлов до <10 мм в размере по короткой оси.
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30%.
Прогрессирование заболевания (ПР)	Увеличение суммы наибольших очагов не менее чем на 20 %. Достоверное появление нового опухолевого очага
Стабилизация заболевания (СТ)	Все прочие случаи

Исследования производились на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5Тл (MAGNETOM Aera, SIEMENS, Германия) с использованием поверхностной радиочастотной абдоминальной катушки (Body Coil). В специализированный протокол были включены следующие импульсные последовательности: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин эхо (TSE); данная последовательность позволяла дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки. На сагиттальных (рисунок 3, а) и аксиальных срезах (рисунок 3, б) оценивали размеры опухолевого узла, распространение процесса на тело матки,

своды и стенки влагалища, а также взаимоотношение опухоли со стенками прямой кишки и мочевого пузыря.



а – Sag T2-ВИ TSE в сагиттальной плоскости

(TR – 4860, TE – 87, FOV – 25×25 см,

MTX – 320×256, ST – 4 мм);

б – Ax T2-ВИ TSE в аксиальной плоскости

(TR – 6790, TE – 87, FOV – 28×28 см,

MTX – 320×256, ST – 4 мм).

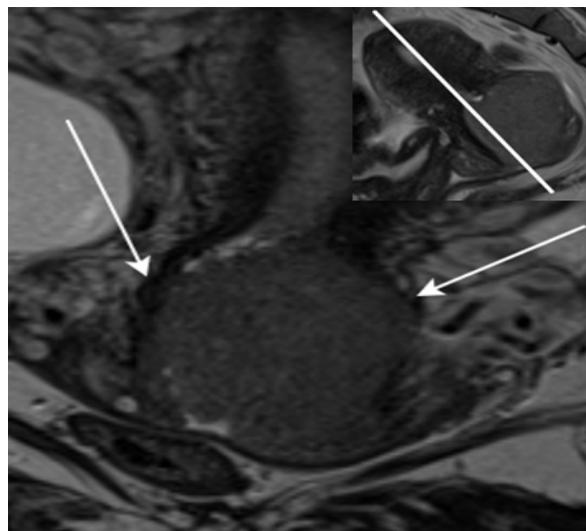
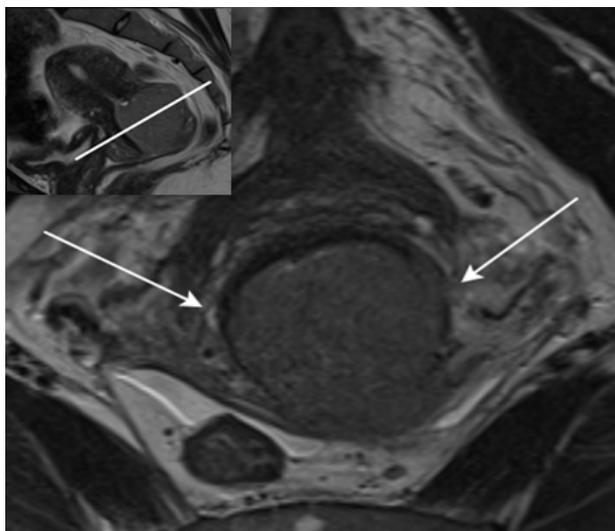
Рисунок 3 – МРТ шейки матки. Стрелками обозначена опухоль.

Для более детальной оценки параметральной инвазии выполнялись T2-тонкосрезовые изображения с высоким разрешением (3 мм), ориентированные строго перпендикулярно (рисунок 4, а) и строго параллельно длинной оси шейки матки (рисунок 4, б).

Оценку состояния лимфатических узлов в зоне сканирования (от уровня бифуркации аорты до лонного сочленения с захватом паховой области) производили преимущественно на аксиальных T1-ВИ (рисунок 5, а) и T2-ВИ (рисунок 5, б). Кроме того, для лучшей визуализации лимфатических узлов выполнены обзорные диффузионно-взвешенные изображения со значением b-факторов 50 и 800, карта ИКД.

Для оценки изменения васкуляризации опухоли на фоне химиотерапии применяли методику динамического внутривенного контрастирования (дозировка

– 0,2 мл/кг веса), с интервалом 20-30 сек (сагиттальные T1-ВИ с жироподавлением) и отсроченных сканов T1-взвешенной последовательности.



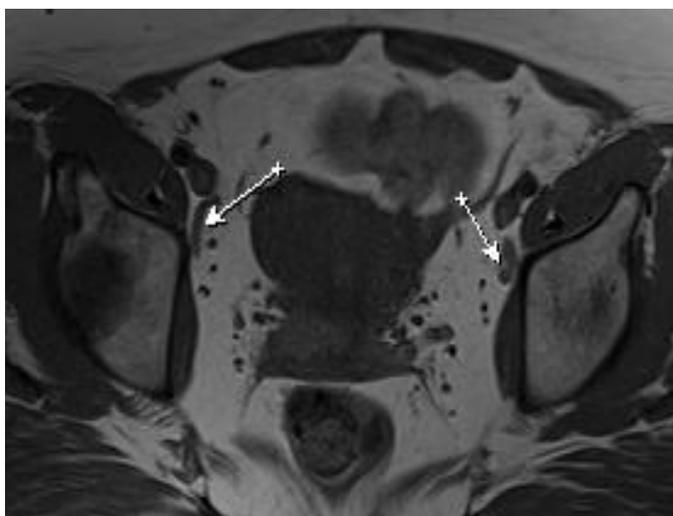
а – Ах T2-ВИ TSE high res в аксиальной плоскости (TR – 5000, TE – 96,

FOV – 20×20 см, МТХ – 320×256, ST – 3 мм);

б – Ах T2-ВИ TSE high res в корональной плоскости (TR – 5300, TE – 96,

FOV – 20×20 см, МТХ – 320×256, ST – 3 мм).

Рисунок 4 – МРТ шейки матки. Стрелками обозначена параметральная инвазия.

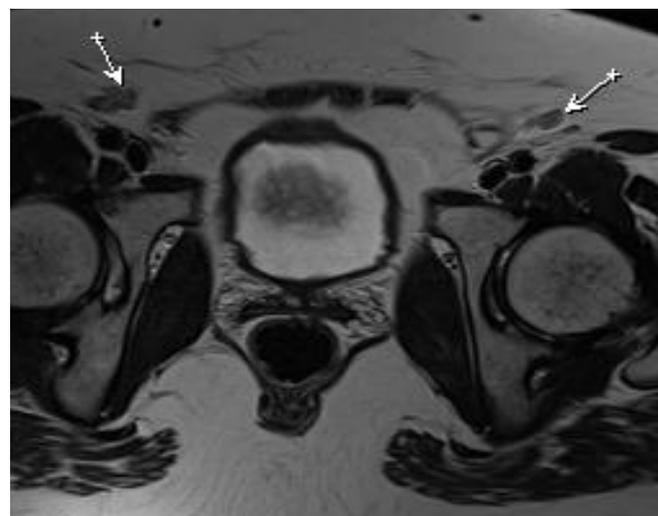


а – Ах T1-ВИ TSE в аксиальной плоскости

(TR – 783, TE – 20, FOV – 28×28 см,

МТХ – 320×240, ST – 4 мм); стрелками

обозначены наружные подвздошные лимфатические узлы неизменной структуры.



б – Ах T2-ВИ TSE аксиальной плоскости

(TR – 6790, TE – 87, FOV – 28×28см,

МТХ – 320×256, ST – 4 мм); стрелками

обозначены паховые лимфатические узлы неизменной структуры.

Рисунок 5 – МРТ лимфатических узлов в зоне сканирования.

МР-критериями полного регресса опухоли на лечение являлись отсутствие участков повышенного МР-сигнала на Т2-ВИ, полное исчезновение гиперинтенсивного сигнала на ДВИ ($b=800$), а также отсутствие участков более раннего накопления парамагнетика при динамическом контрастировании в области ранее выявляемого образования (рисунок 6).

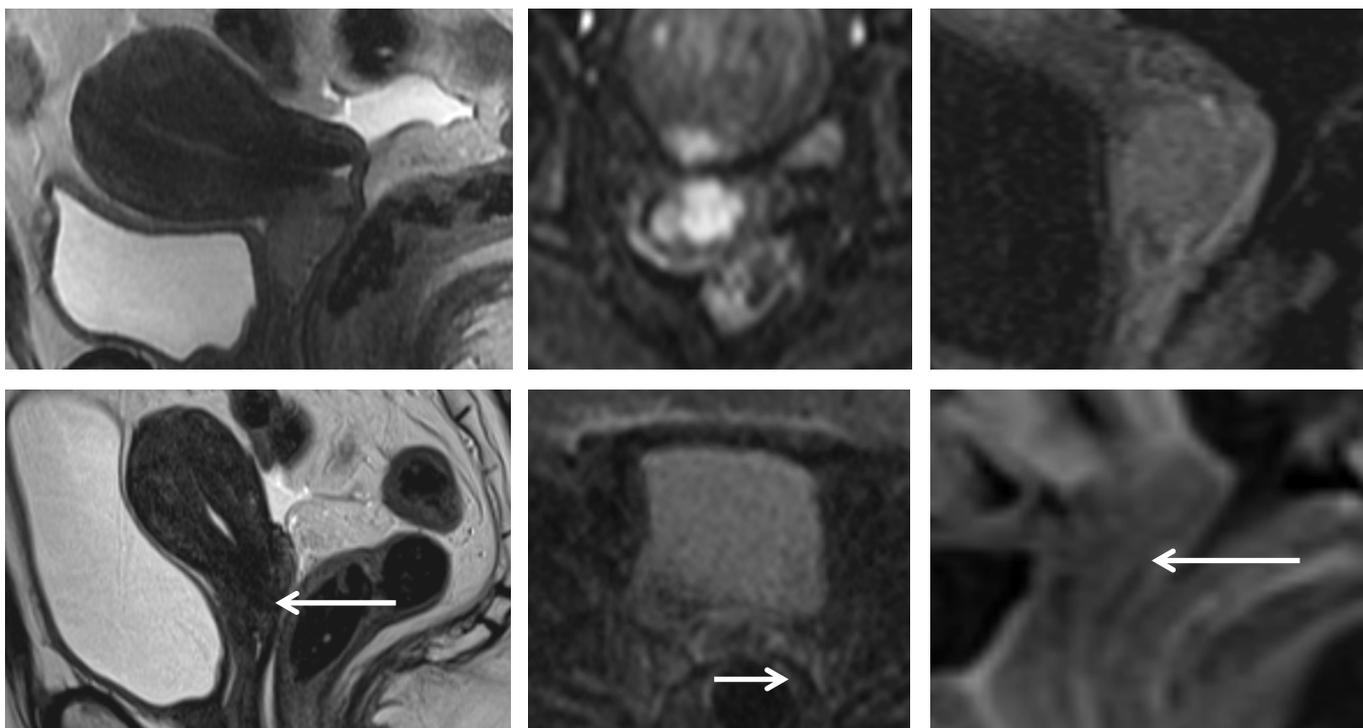


Рисунок 6 – Клинический случай пациентки П., 49 лет с МР-признаками полного ответа на НАХТ. Стрелками указана область ранее определяемой опухоли на Т2-ВИ, ДВИ ($b=800$) и постконтрастной сериях.

Показатели выживаемости оценивались по критериям RECIST 1.1 на основании данных МРТ органов малого таза, КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием выполненных через 1,5 месяца после завершения лечебной программы для подтверждения статуса ремиссии.

*Методы оценки непосредственной токсичности дозоуплотненных режимов
НАХТ, применяемых в схемах AP и TP*

Оценка непосредственной токсичности режимов ПХТ, выполнялась по критериям NCI CTCAE 4.0.

В таблице 3 представлена градация степени гематологической токсичности.

Таблица 3 – Шкала гематологической токсичности

Показатель	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Гемоглобин (г/л)	120	100-119	80-99	65-79	<65
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	4	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	150	75-150	50-74,9	25-49,0	<25
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	2	1,5-1,9	1,0-1,49	0,5-0,9	<0,5
Диспептический синдром	нет	тошнота	тошнота, переходящая в рвоту	рвота, требующая помощи	неукротимая рвота

- 0 степень - отсутствует;
- 1 степени – незначительная;
- 2 степени – умеренная;
- 3 степени – тяжелая;
- 4 степени – угрожающая жизни.

В связи с тем, что цисплатин относится к высоко эметогенным препаратам, пациенты до введения цитостатика получали дексаметазон в дозировке 20 мг внутривенно капельно, блокаторы 5-НТЗ рецепторов (ондансетрон 24 мг внутривенно капельно). В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику эметогенной токсичности.

Для максимального нивелирования нефрологической токсичности препараты вводили на фоне гидратационной нагрузки до 4,0-4,5 литров. Ренальную токсичность оценивали по формуле Кокрофта.

Оценка результатов хирургического лечения

В настоящем проспективном исследовании при достижении оптимального клинического регресса опухоли через 14 от момента завершения 3 интенсифицированного курса НАХТ выполняли хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии III типа (Piver, 1974 г.) лапаротомным доступом.

Объем операции заключался в удалении матки с/без яичников, тазовой лимфаденэктомии, резекции бокового, переднего и заднего параметриев, а также верхней трети влагалища.

При неоптимальном клиническом ответе пациенты не были оперированы и получали курс радикальной химиолучевой терапии (ДЛТ в сочетании с внутрисполостной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR, с источником Иридия-192, РОД 10 Гр, СОД 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

Патоморфологическая оценка степени регресса опухоли

Неoadьювантная системная терапия широко используется для лечения различных опухолей (РМЖ, РЯ и т.д.). Гистопатологический ответ в форме полного патологического регресса выдвигается как оценочная конечная точка для определения эффективности новых лекарственных препаратов в неoadьювантных клинических испытаниях [75] и является немаловажным прогностическим показателем [104, 135].

При обзоре литературы встречаются данные о частоте местных рецидивов заболевания в зависимости от наличия остаточной опухоли в первичном очаге и/или лимфатических узлах. Однако точная оценка исходного ложа опухоли зависит от правильного определения локализации опухоли и отбора фрагментов

ткани для микроскопического исследования. Поэтому тщательное макроскопическое исследование препарата предопределяет точное выявление полного патологического ответа или остаточной опухоли. Это не только меняет конечную точку исследования, но и может влиять на решение о проведении дальнейшей местной или региональной терапии в зависимости от распространённости остаточной опухоли [119].

Таким образом, стандартизация оценки постнеoadьювантной системной терапии в операционном образце приобретает первостепенное значение.

Общепринятой системы оценки патоморфологического регресса опухоли в шейке матки и регионарных лимфатических узлах в ответ на неoadьювантную химиотерапию не существует. Описание градации степеней регресса варьирует у различных авторов. Степень повреждающего действия цитостатика (лечебный патоморфоз) определяется морфологическим методом, с оценкой общей структуры шейки матки, соотношения стромы и паренхимы, некроза, а также митотическую активность опухолевых клеток. Но также необходимо учитывать, что в опухолях с минимальным диаметром 3 см и более, не подвергшихся химио-/лучевой терапии, дистрофические, а также некротические изменения могут составлять от 30% их объема [14].

Одна из первых гистологических классификаций была предложена Е.Ф. Лушниковым [28-30], в ней выделяют 4 степени лечебного патоморфоза:

- I (слабая) – дистрофические изменения в отдельных опухолевых клетках;
- II (умеренная) – дистрофические изменения в опухолевых клетках, появление очагов некроза;
- III (выраженная) – выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, обширные поля некроза, немногочисленные опухолевые клетки сохраняют жизнеспособность;
- IV (резко выраженная, полная) – отсутствие опухолевых клеток.

Также известна схема Г.А. Лавниковой [23-25], основанная на изменениях структуры опухоли на тканевом уровне (структурная атипия, соотношение

стромы и паренхимы) и клеточном уровне (митотическая активность, дистрофия и полиморфизма клеток).

Данная классификация выделяет 4 степени:

- I степень – более 50% опухолевой паренхимы сохранено;
- II степень – сохранено 20-50% опухолевой паренхимы;
- III степень – до 20% паренхимы сохранилось в виде отдельных опухолевых очагов;
- IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

В работе К.Д. Гусейнова и соавт. (2003), посвященной оценке эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии с последующим радикальным хирургическим лечением у больных раком шейки матки IV2-III стадий, одной из конечных точек являлась оценка лечебного патоморфоза. Определялась глубина инвазии, степень дистрофических изменений и некроза опухоли, степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. За морфологические критерии эффективности противоопухолевой терапии принимали количество митозов, число дистрофически измененных клеток опухоли, перестройку структуры опухолевой ткани, а также соотношение стромы и паренхимы [15].

Poujade et al. изучили патоморфологический ответ аденокарцином шейки матки на ХЛТ. В многоцентровой ретроспективный анализ были включены 54 пациентки РШМ IV2-IIIВ стадии. Авторы предлагали оригинальную схему оценки патоморфологического ответа, которая включала полный патоморфологический ответ, резидуальная опухоль менее 1 см, неполный ответ - опухоль более 1 см. Также, отдельно, проведен анализ иных морфологических критериев (поражение регионарных лимфатических узлов, инвазия параметрия). Остаточная опухоль наблюдалась у 36 больных (67%); резидуальная опухоль менее 1 см отмечена в 18 случаях (33,5%), более 1 см – 18 случаев (33,5%) [111].

Jalaguier-Coudray et al. выделяют 2 группы: полного и неполного ответа. Полный морфологический ответ опухоли, как полное отсутствие опухолевых клеток в образце. В тоже время отдельно они приводят сведения о случаях, в

которых наблюдалось только внутрисосудистое расположение опухоли (до 1 мм протяжённостью), также описано наблюдение с остаточной опухолью, представленной структурами *ca in situ* [143].

Аналогичное отношение к градации встречено в работах Vízkeleti, Wang, Beskow [76, 93, 110].

Huang с соавт. предложили критерий «оптимального патоморфологического ответа», в группу которого попадают случаи, в которых размер стромальной инвазии резидуальной опухоли не превышает 3 мм [104]. При этом они сохраняют выделение полного патоморфологического ответа. В ряде публикаций было отмечено, что степень патоморфологического ответа опухоли является важной прогностической составляющей для пациента [40, 70, 128].

При проведении настоящего исследования с целью объективизации определения степени патоморфологического ответа опухоли и лимфатических узлов у больных местно-распространенным РШМ были определены 3 возможных варианта (таблица 4):

- полный патоморфологический ответ (ypCR) – отсутствие инвазивных опухолевых элементов в материале;
- частичный патоморфологический ответ – объективные изменения в опухоли разной степени выраженности без какой-либо градации;
- отсутствие патоморфологического ответа – при отсутствии объективных изменений в опухолевой ткани после лекарственной терапии.

Таблица 4 – Варианты патоморфологического ответа опухоли шейки матки

Патоморфологический ответ в опухоли	Морфологическая характеристика
Полный регресс pCR=pT0N0=pTisN0	Опухолевые клетки инвазивного рака отсутствуют.
Частичный регресс (различной степени выраженности)	Цитологические изменения: дистрофия (кариопикноз, кариолизис,

Продолжение таблицы 4

	<p>гомогенизация ядерного хроматина), апоптоз, некроз опухолевых клеток.</p> <p>Кератинизация опухолевых клеток с формированием «жемчужин».</p> <p>Стромальные изменения: очаги фиброза, склероза.</p> <p>Вторичные изменения: воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов.</p>
Регресс отсутствует	При сравнении опухоли до и после лечения цитологические и стромальные изменения не выявлены.

После удаления макропрепарат поступал патологу в абсолютно интактном виде для последующего макроскопического исследования, фиксации и вырезки.

С целью адекватного стадирования и полноценной оценки резидуальной опухоли шейки матки определялись размеры, глубина инвазии и степень распространения процесса, состояние параметриев и хирургического края резекции.

Перед фиксацией циркулярный край резекции параметриев и влагалища маркировали гистологической краской, после чего препарат вскрывали продольно по передней поверхности. Далее производили макроскопическое описание органа, препарат помещали на планшете и заливали забуференным 10% раствором формалина для предварительной фиксации в течение 24-48 часов при стандартной температуре 18-20 С, в последующем выполнялась стандартная гистологическая проводка (в течение 2 часов промывание дистиллированной водой,

обезвоживание в изопропиловом спирте в течение 20 часов), помещение в парафин.

По истечении суток производили вырезку препарата. Шейку матки, параметрии и манжету влагалища исследовали тотально. Для получения наиболее репрезентативных срезов шейку матки отделяли от тела на уровне нижнего маточного сегмента, затем, со стороны эктоцервикса, отсекали часть стенки влагалища без макроскопических признаков поражения опухолью. Шейку матки вырезали продольно, с захватом окрашенного края параметрии и стенки влагалища, с направлением разреза от цервикального канала. Толщина среза (микротом Leica) не превышала 2 мм.

Готовые фрагменты сортировали по кассетам. Окраску парафиновых срезов проводили по общепринятой методике после удаления парафина с использованием ксилола и поэтапным окрашиванием гематоксилином (5-10 мин) и эозином (0,5-1,0 мин). Исследование выполняли при помощи микроскопа фирмы D.M. Leica.

При микроскопическом исследовании определяли гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, оценивали глубину стромальной инвазии и распространение опухоли на параметрий и/или влагалище. Дополнительно определяли наличие лимфоваскулярной инвазии в сосудах всех исследованных слоев стенки шейки матки и параметриев.

Оценку патоморфологического ответа производили на основании анализа цитологических характеристик: дистрофия, апоптоз, некроз опухолевых клеток. Изменения стромального компонента были представлены фиброзом и склерозом стромы опухоли, формирующими «опухолевое ложе», определялось присутствие воспалительной инфильтрации, пенистых макрофагов, кровоизлияний различной степени давности с отложениями гемосидерина, скопления гемосидерофагов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неoadьювантная платиносодержащая интенсифицированная химиотерапия является эффективной схемой лечения у больных местно-распространенным РШМ IB2-IVB FIGO стадии по частоте объективного ответа, возможности выполнения радикальной операции, степени патоморфологического регресса опухоли.

2. Применение платиносодержащей интенсифицированной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IVB FIGO не приводит к существенным осложнениям на хирургическом и лучевом этапах лечения.

Степень достоверности результатов

Данные пациентов, включенных в исследование, были взяты из историй болезни и амбулаторных карт. Статистическая обработка данных выполнена с применением таблиц «Microsoft Excel» и программы «Statistica for Windows» v.10.0, StatSoft Inc. (США).

Для описания разных категориальных данных рассчитывались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы, 25 и 75 квартилей.

Для сравнения групп по нормально распределенным данным использовался критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных,

распределение которых отличаются от нормального, использовались критерий Манна-Уитни.

Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

Выживаемость пациентов описывалась и исследовалась при помощи кривых дожития методом Каплана-Мейера, сравнение времени выживаемости в двух группах проводилось с помощью логрангового критерия.

При анализе данных использовались следующие категории выживаемости:

1. Общая выживаемость определялась как время от начала лечения до смерти от любой причины.
2. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания.
3. Выживаемость без прогрессирования – интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни.

Диссертационная работа выполнена в ходе одного из ведущих направлений деятельности научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, обсуждены на заседании научного отделения онкогинекологии. Представлены на III Петербургском международном онкологическом Форуме «Белые Ночи – 2017» (Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 года); на Европейском конгрессе онкогинекологов ESGO'20 (Вена, Австрия, 04-07 ноября 2017 года); на конкурсе молодых ученых ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 11 апреля 2018 года); на конференции «Онкогинекология – рак шейки матки» (Москва, 23-24 марта 2018 года); на Европейском конгрессе онкогинекологов ESGO'21 (Лион, Франция, 04-06 ноября 2018 года).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых 5 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в зарубежном издании, 3 главы в учебно-методических пособиях.

Личный вклад автора

Автор участвовала в процессе обследования и лечения всех больных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 источников, из них 45 отечественных и 99 зарубежных изданий. Диссертация содержит 21 таблицу, иллюстрирована 46 рисунками.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака шейки матки

Рак шейки матки является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. По данным всемирной статистической службы GLOBOCAN рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований, уступая раку молочной железы, колоректальному раку и раку легких [51, 80, 139]. Это второй наиболее часто диагностируемый рак и третья причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, в развивающихся странах [56, 80, 139].

Следует отметить, что наибольший уровень смертности характерен для Латинской Америки, стран Африканского континента, Индии. Наиболее благополучные в этом отношении страны – Австралия, Новая Зеландия, Северная Америка [80, 129].

По экспертной оценке МАИР ежегодно в мире возникает до 529800 случаев РШМ, что составляет 9% от всех случаев ЗНО у женщин. Отмечается нарастание случаев РШМ среди женской популяции моложе 30 лет, нередко имеющих уже «запущенные формы» [52, 80]. По прогнозам GLOBOCAN к 2050 году заболеваемость РШМ увеличится на 50%, достигнув более 1 000 000 новых случаев в год [139].

В России злокачественные новообразования шейки матки составляют среди женщин 5,3%, занимая 5-е место после рака молочной железы (21,0%), рака кожи (14,4%), рака тела матки (7,7%) и рака ободочной кишки (7,1%) (рисунок 7) [20,21].

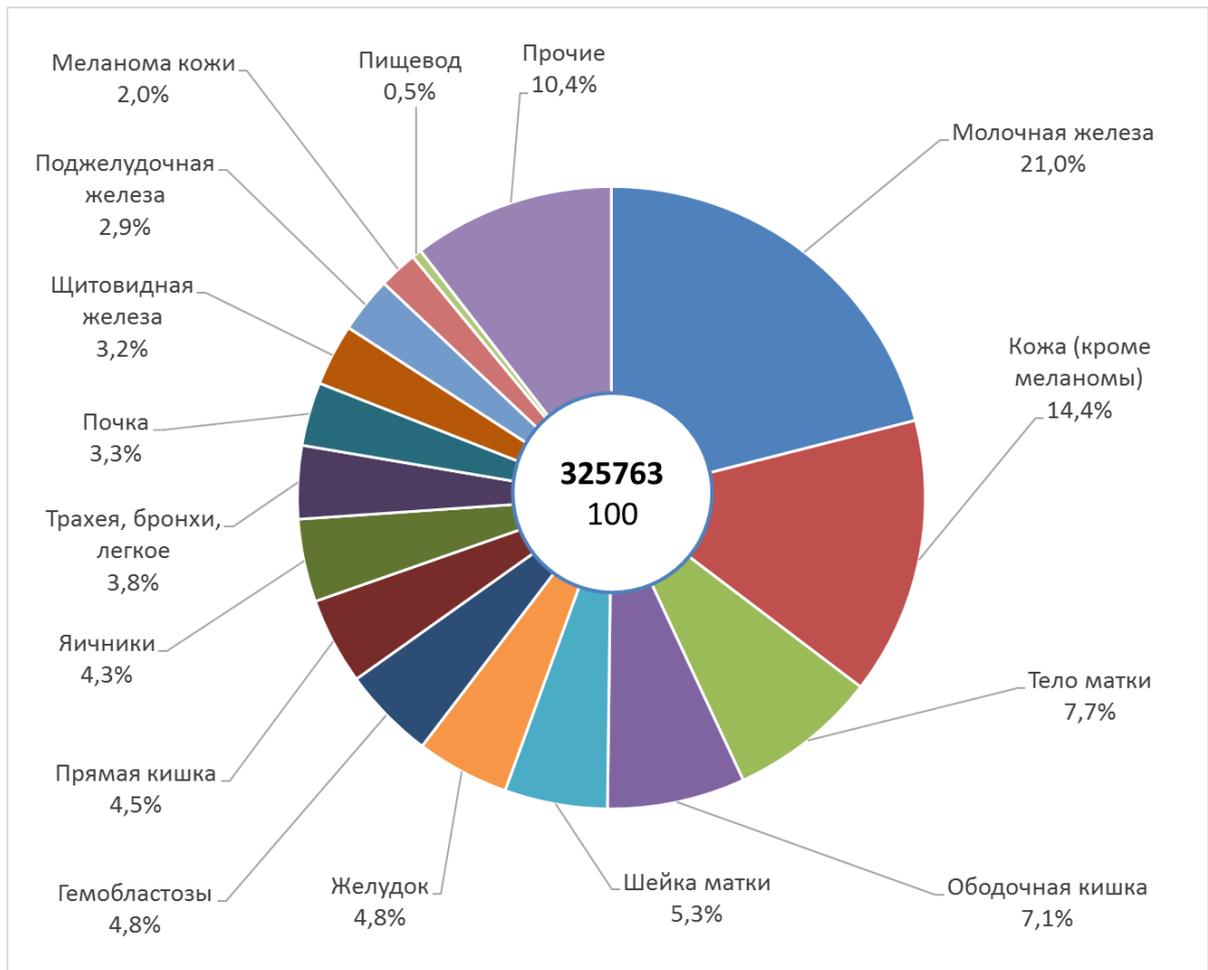


Рисунок 7 – Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2017 г. (Каприн А.Д., 2018).

В Российской Федерации в 2017 г. по данным государственной отчетности было зарегистрировано 17212 впервые выявленных случаев рака шейки матки, также отмечен прирост стандартизированных показателей заболеваемости за последние 10 лет на 25%. В 2016 г. в Санкт-Петербурге зафиксировано 556 первичных случаев РШМ, что составило 1,7% от всех случаев ЗНО, зарегистрированных у женщин [20, 31].

По Северо-Западному федеральному округу стандартизированный показатель заболеваемости РШМ в 2016 г. составил 15,42 на 100 тыс. населения, грубый показатель 22,14 [32].

Среди регионов России самые высокие стандартизированные показатели заболеваемости в 2017 г. были зарегистрированы в сибирском (20,2⁰/0000),

дальневосточном (21,4⁰/0000) и южном федеральном округах (16,0⁰/0000); минимальные – в северокавказском, центральном и приволжском федеральных округах (12,0-14,0 на 100 000 женского населения) [20].

В 2017 году удельный вес распределение больных РШМ по стадиям, представлено следующим образом: удельный вес I стадии составил 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3% [20, 21]. Таким образом, наиболее прогностически благоприятная стадия выявляется только в 35%. Отмечается рост показателей запущенности заболевания: удельный вес больных раком шейки матки II-IV стадий составляет 60-75% [20].

В 90-х гг. наиболее часто РШМ выявлялся в возрасте 60-70 лет. В последние годы в молодом возрасте нозология стала встречаться чаще – в диапазоне 15-24 года в процентном отношении РШМ выявляется в 1,9 раз чаще, а в диапазоне 25-34 года – в 7,4 раза чаще [33]. Таким образом, отмечается неблагоприятная тенденция – заболеванию подвержена наиболее активная в репродуктивном и социальном отношении часть женского населения [9, 10].

Средний возраст заболевших в 2003 г. составил 53,9 года, в 2018 г. – 51,9 года, умерших – 59,6 лет против 57,7 лет соответственно [20].

Несмотря на внедрение скрининговых методов и применения современных терапевтических подходов, продолжительность жизни после выявления злокачественной патологии шейки матки в 2003 году по сравнению с 2018 годом, практически не изменилась и составила 5,7 года и 5,8 лет соответственно [20, 26].

За последние 10 лет РШМ «помолодел» на два года, а средняя продолжительность жизни больных увеличилась только на один месяц [31].

По данным европейского популяционного ракового регистра EUROCORE-5 общая 5-летняя выживаемость больных РШМ составляет 63% [57, 81].

Санкт-Петербурге данный показатель составляет 53,9% (рисунок 8) [31, 32].

Стадия является самым важным предиктором выживаемости, отражающим агрессивность заболевания. Вероятность летального исхода у больных РШМ

IV стадией почти в три раза больше, чем при II, в пять раз больше при III стадии и в десять-двадцать раз при IV стадии [26].

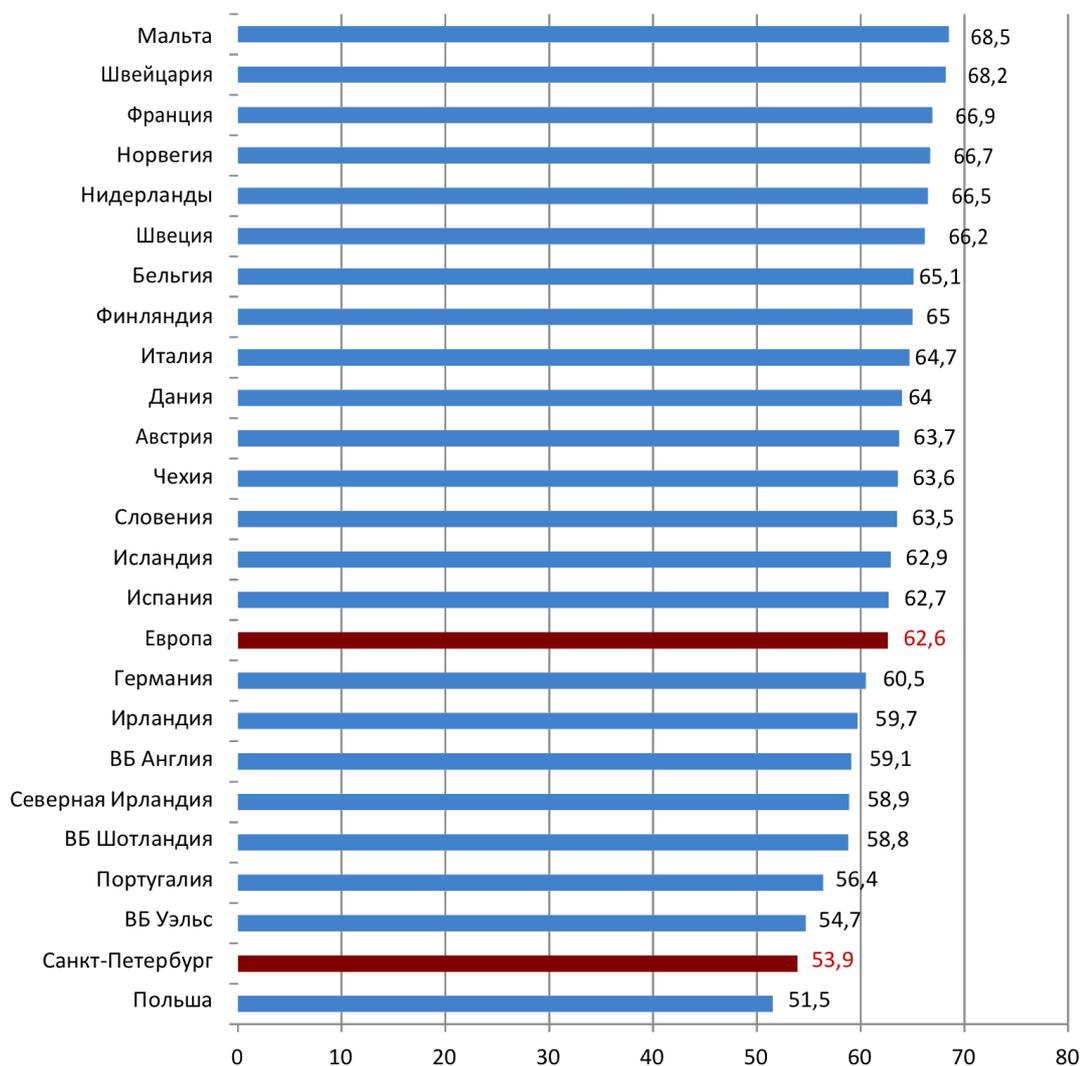


Рисунок 8 – Ранговое распределение относительной 5-летней выживаемости больных РШМ в странах Европы и в Санкт-Петербурге (Мерабишвили В.М., Лалианци Э.И., 2014).

Показатели выживаемости зависят и от возраста в момент постановки диагноза, достигая 81% у пациентов 15-44 лет и снижаясь до 34% у женщин старше 75 лет [21].

В настоящее время не существует единого мнения на прогностическую роль гистологической структуры опухоли шейки матки. Опубликованы работы, в которых не выявлены различия в уровнях выживаемости для плоскоклеточного

рака и аденокарциномы [84]. В других исследованиях достоверно доказано влияние гистотипа опухоли на выживаемость пациентов. У больных плоскоклеточным раком 5-летняя выживаемость составляет 70,5%, тогда как при аденокарциноме и светлоклеточном гистологическом строении данные показатели уменьшаются соответственно до 63,8% и 56,3% (рисунок 9) [58].

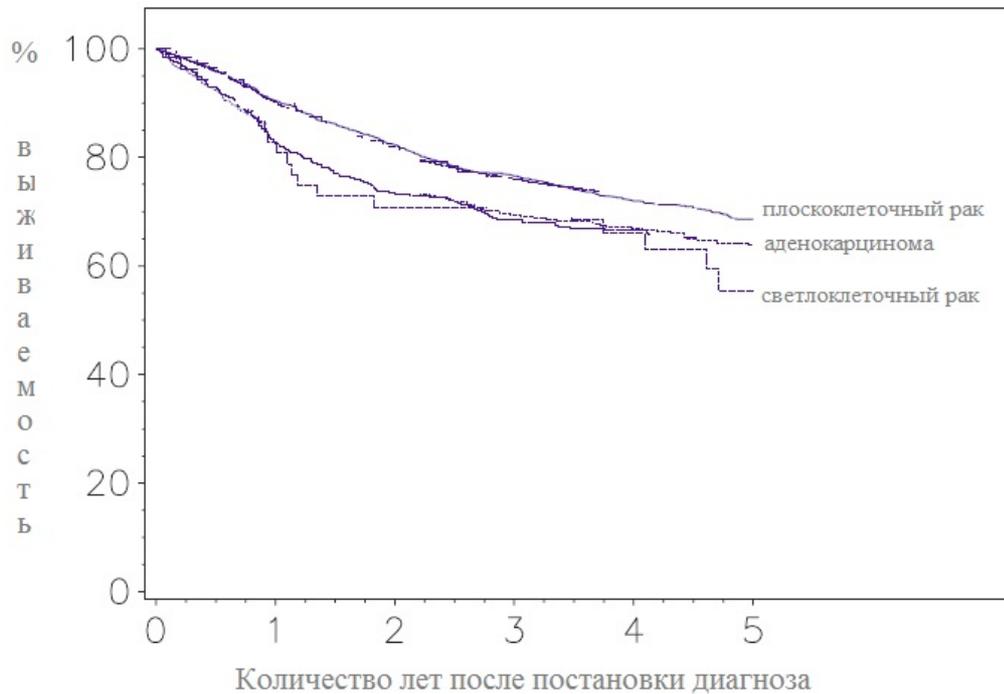


Рисунок 9 – Зависимость выживаемости больных РШМ от гистологического типа опухоли (Quinn M., 2006).

В структуре женской смертности удельный вес ЗНО шейки матки составляет 4,8%. В различных возрастных группах данный показатель варьирует. Существенна роль РШМ у женщин моложе 30 лет, смертность от него достигает 10,3%. В возрастной группе 30-39 лет РШМ является лидирующей причиной смерти у 24,3% женщин. В возрасте 40-49 лет данный показатель составляет 15,9%, занимая 2 место в общей структуре смертности, снижаясь к 50-59 годам в 2,5 раза, оставаясь при этом на четвертом месте (6,8%) [20].

Мировой показатель смертности больных РШМ составляет в развитых странах 9,1 на 100 000 женского населения (рисунок 10) [80].

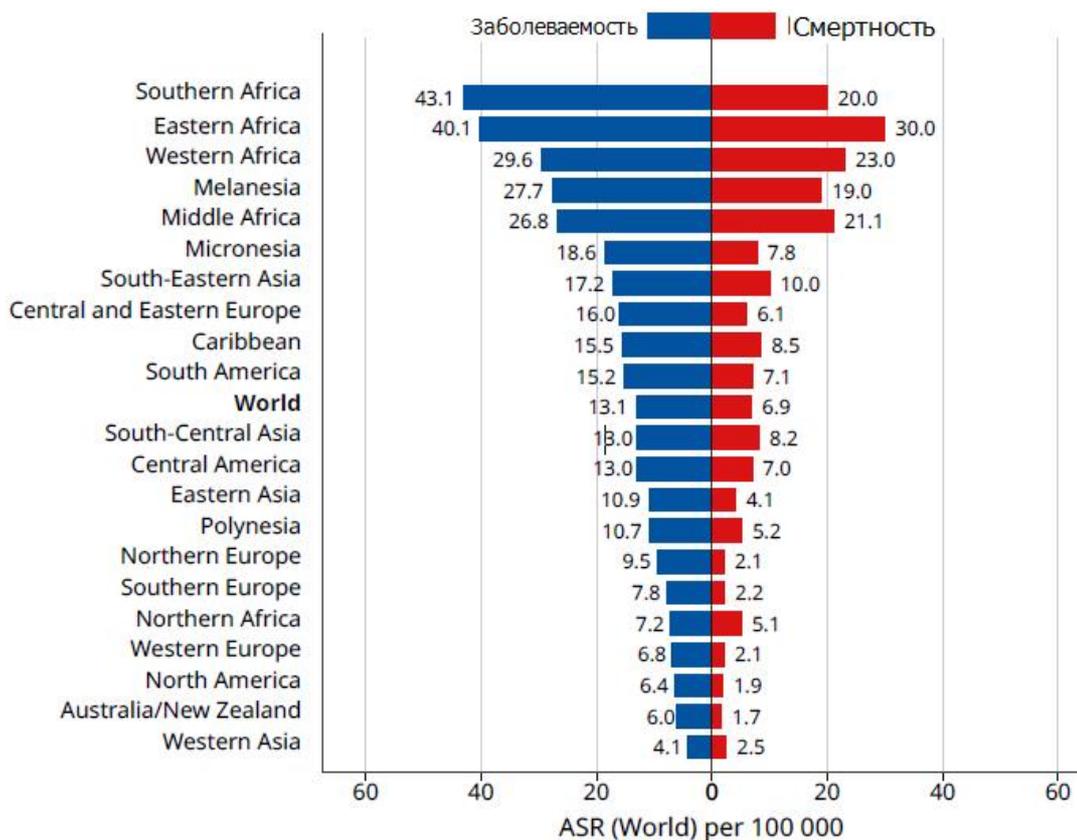


Рисунок 10 – Заболееваемость и смертность больных раком шейки матки в развитых и развивающихся странах (GLOBOCAN, 2018).

Полученные данные наглядно продемонстрировали существующий парадокс. РШМ, являясь одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям популяционного скрининга [18, 40, 41], остается на лидирующих позициях заболееваемости и смертности.

Более 99% случаев РШМ связаны с персистенцией ВПЧ. Только светлоклеточный и серозный гистотип являются ВПЧ негативными. Применение вакцины против 16 и 18 типов ВПЧ может снизить вирусную нагрузку на 70%, что особенно важно в развивающихся странах, где выявляется более 80% всех первичных случаев [80, 144].

Степень распространения опухолевого процесса, стадия заболеевания, вид лечения имеет ведущее значение в определении прогноза заболеевания [10, 11, 22].

Развитие инвазивного РШМ начинается с микроинвазивной формы. Выявление микроскопических признаков патологических сосочков на стыке эпителия и стромы является первым морфологическим знаком микроинвазии опухоли. Также для стадирования оценивается глубина и горизонтальная распространенность инвазии.

Минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухолевого процесса, считается конизация шейки матки (электро/радиоволновая, холодно/ножевая). Только изучение серийно-ступенчатых срезов гистологического материала позволяет установить точный диагноз [44].

По данным Я.В. Бохмана (1989) 5-летние результаты лечения пациентов дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазивным раком – 99,1%, микроинвазивным раком – 97,8%, при I стадии – 97,1%, при II стадии – 57%, при III стадии – 31%, при IV стадии – 7,8% [5].

Строение шейки матки обуславливает морфологические характеристики опухоли. В эктоцервиксе преобладает плоскоклеточный рак, аденокарцинома – в эндоцервиксе. Общая 5-летняя выживаемость при аденокарциноме II стадии оставляет 64,2%, III стадии – 34,6%, патогномично раннее метастазирование и рецидивирование (до 12 месяцев). Плоскоклеточный неороговевающий рак является относительно более благоприятной формой, 5-летняя выживаемость составляет при II стадии 81,7%, при III – 45,8%, рецидивирование возможно на протяжении 36 месяцев [4, 36].

Стадия имеет важное значение в определении прогноза заболевания [58, 144]. Особого внимания заслуживает IV стадия рака шейки матки, которую на основании размера опухоли <4 см> подразделяют на IV1 и IV2. Размер опухоли, а также глубина инвазии являются основными прогностическими факторами, определяющими частоту рецидивов и показатели ОВ. Для IV1 стадии ОВ достигает 90%, в тоже время для стадии IV2 показатель достигает лишь 60%. С увеличением глубины стромальной инвазии возрастает процент выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах, однако инфильтрация менее

половины цервикальной стромы опухолью при стадии IB2 имеет более благоприятный прогноз, чем тотальная инфильтрация стромы шейки матки опухолью при стадии IB1 [58].

Гетерогенность местно-распространенной группы больных РШМ приводит к поиску наиболее благоприятной терапевтической комбинации, изучаются возможности предоперационного курса химиолучевого воздействия с последующим хирургическим этапом, применение НАХТ с различными модальностями дальнейшего лечения. Стандарты варьируют от радикальной нервосберегающей гистерэктомии с послеоперационным курсом ЛТ до радикального курса ХЛТ, причем ЛТ является практически единственно возможным вариантом при II-III стадиях этого заболевания [86, 136, 139], также активно обсуждается вопрос о применении неoadьювантной химиотерапии.

1.2 Химиолучевая терапия в лечении рака шейки матки

Принципы современной ЛТ предусматривают сочетание внутрисполостного и дистанционного этапов. Сопровождающая (конкурентная) химиолучевая терапия определена как стандартное лечение для местно-распространенного РШМ (IB2-IVA стадий).

Достоверно известно о потенцировании терапевтического эффекта ЛТ при еженедельном применении препарата цисплатин в дозе 40 мг/м² в качестве радиосенсибилизатора. На основании результатов, полученных в ходе 5 рандомизированных мета-анализов, опубликованных в конце 1990-х и начале 2000-х годов [66, 67], данная модель лечения выбрана по показателям локорегионального контроля, ВБП и ОВ при сравнении с только лучевой терапией [114, 122].

В таблице 5 представлены результаты пяти исследований, трехлетние результаты которых показали эффективность конкурентной платиновой ХЛТ по

сравнению с только ЛТ, что послужило основанием к изменению стандарта лечения, местно-распространенного РШМ с 1999 года [60, 62, 73, 109,127].

Таблица 5 – Рандомизированные исследования по сравнительной оценке конкурирующей ХЛТ с ЛТ при РШМ (3-летние результаты)

Исследование	Стадия РШМ	Лучевая терапия	Химиолучевая терапия	3-х летние результаты	
				ЛТ	ХЛТ
GOG 85 ⁹³	IIВ-IVА	РТ+Гидреа 80 мг/м ² х 2 в нед.	РТ+Р 50 мг/м ² 1,29 дн. 5-ФУ 1 000 мг/м ² 2-5, 30-33	57%	67%
RTOG 9001 ⁷³	IV-IVА	РТ	РТ+Р 75 мг/м ² 1, 22, 43 дн. 5-ФУ 1 000 мг/м ² 2-5, 23-26, 44-47 дн.	63%	75%
GOG 120 ¹²⁷	IIВ-IVА	РТ+Гидреа 80 мг/м ² х 2 в нед.	РТ+ +1) Р 40 мг/м ² х 1 нед. х 6 + 2) Р50 мг/м ² 1,22+5ФУ 1 000 мг/м ² 2-5, 23-26 + Гидреа 80 мг/м ² х 2 в нед.	47%	65%
SWOG 8797 ⁶² GOG 109 ¹⁰⁹ RTOG 91-12	IA2-IIА	РТ	РТ+Р 70 мг/м ² (4курса) 5-ФУ 1 000 мг/м ² (4 курса)	77%	87%
GOG 123 ⁶⁰	IV2	РТ + гистерэктомия	РТ+ Р40 мг/м ² х 6 +гистерэктомия	74%	83%
Примечание – РТ – цисплатин; 5-ФУ– фторурацил.					

Последний кохрановский метаанализ 18 рандомизированных исследований, включавших базу данных 3452 больных, продемонстрировал, что цисплатинсодержащая химиотерапия использовалась у 85% пациентов, хотя и неплатиновая химиотерапия была эквивалентно эффективна. Наиболее часто используемый режим – монотерапия цисплатином в дозе 40 мг/м² еженедельно, который выступает в качестве радиосенсибилизатора. В исследовании было отмечено, что ХЛТ повышает токсичность лечения, в особенности гематологическую и гастроинтестинальную.

Результаты выявили повышение на 6% общей 5-летней выживаемости (66% vs 60%) и на 8% безпрогрессивной выживаемости после ХЛТ по сравнению только с ЛТ. Наибольший эффект от ХЛТ отмечен у пациенток IB2-IIA/B, чем у больных III и IV стадиями: общая 5-летняя выживаемость на 10% выше при IB-IIA, на 7% – при IIB и на 3% – для IIIB-IVA [126].

1.3 Адьювантная химиотерапия

При ранних стадиях РШМ (IA1, IB, IIA1) послеоперационная ЛТ рекомендуется при выявлении высокого риска развития рецидива: большие размеры опухоли, глубокая стромальная и лимфоваскулярная инвазия. Пациентки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и/или с положительными краями резекции параметрия и влагалища должны подвергаться адьювантной лучевой терапии. Больным IIA-IVA стадии на фоне дистанционного облучения рекомендовано одновременно проводить ХТ цисплатином в дозе 40 мг/м².

Стандартом лечения местно-распространенного РШМ (IIB-IVA) является конкурентная ХЛТ, однако менее 2/3 пациенток переживают 5-летний период наблюдения.

В настоящее время рассматриваются варианты адъювантной химиотерапии после конкурентной ХЛТ с целью повышения выживаемости путем воздействия на остаточные опухолевые массы в малом тазу и на оккультные очаги вне таза. Инициировано рандомизированное исследование III фазы OUTBACK trial (NCT01414608), в котором больные после конкурентной ХЛТ получают 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме ТС.

1.4 Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака шейки матки

Стремление к улучшению отдаленных результатов хирургического лечения РШМ привело в середине XX века к идее предоперационного и послеоперационного облучения. И наоборот, неудовлетворенность результатами ХЛТ обусловила попытки дополнения лечения хирургическим вмешательством.

Предоперационное облучение создавало лучшие технические условия для выполнения операции в условиях абластичности, однако отдаленные результаты комбинированного лечения не превосходили сочетанную ХЛТ [37].

По данным Международной Федерации акушерства и гинекологии (FIGO) более 25% больных умирают на первом году после завершения лечения от прогрессирования процесса, что определяется неизлеченностью первичной опухоли или возникновением регионарных и отдаленных метастазов [121].

Рецидив в зоне облучения возникает в диапазоне 10-40% случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35% пролеченных больных [5, 16].

Диссеминация патологического процесса в первые 5 лет после радикального лечения встречается у 70% больных с III стадией, у 45% больных со II стадией, у 24% больных с I стадией [6].

Долгое время РШМ рассматривался как химиорезистентное заболевание, химиотерапию использовали лишь у инкурабельных больных. Достижения современной лекарственной терапии по созданию цитостатиков, разработка

принципов комбинированной химиотерапии с цикловым последовательным введением противоопухолевых препаратов привели к новой волне использования лекарственных средств, в том числе, и при лечении РШМ [96].

Последние десятилетия научные поиски посвящены разработке новых подходов к комбинированному лечению больных РШМ с включением различных вариантов НАХТ. Начало использования НАХТ у больных раком шейки матки относится к 80-м годам [59].

Описаны различные методы введения химиопрепаратов: внутриартериальный, внутривенный [9], методики ХТ на аутосредах [45], эндолимфатический [3, 7, 101], подведение цитостатика непосредственно в опухоль [42].

Основой идеологического подхода использования ХТ в неoadьювантном режиме у больных РШМ является стремление к редукции объема первичной опухоли с переводом ее из неоперабельной формы в операбельную, сохраняя при этом интактность тканей и анатомических структур таза для последующего хирургического вмешательства. Преимуществами метода являются не только локорегионарный контроль над опухолью, но и постулируемая возможность дезактивации микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.

Цисплатин считается самым активным лекарственным препаратом платиносодержащего ряда, с частотой клинического ответа не менее 20% при РШМ. Его активность подробно изучена в исследованиях Gynecological Oncology group [115, 117]. Наибольший эффект отмечается при использовании дозы из расчета 100 мг/м².

Основным дозолимитирующим фактором применения препаратов на основе платины считается нефротоксичность, кумулятивная активность зависит от суммарной дозы (из расчета цисплатина в дозе 100 мг/м² составляет 75-80%) [85, 125]. Повреждающее действие вызвано связыванием молекул платины с SH-группами в почках и, как следствие, некроз канальцев. Длительное применение препарата ведет к кистозной дегенерации и последующему интерстициальному

некрозу. При дозе цисплатина из расчета 20 мг/м² отмечается снижение почечного кровотока [79, 85], гипомагниемия, гипокальцемия и гипокалиемия [78, 105].

Важным побочным эффектом препаратов платины является тошнота и рвота из-за воздействия на рвотную триггерную зону. Частота эметогенной токсичности при лечении данным препаратом зачастую достигает 100% [72].

Из препаратов алкилирующей группы также отмечено действие ифосфамида, который потенцирует клинический ответ в 20% при дозировке из расчета 1,2 г/м². Более высокая частота ответа была отмечена у пациентов, получавших комбинированную ХТ цисплатином и ифосфамидом, чем среди пациентов, получавших цисплатин в монорежиме (31,1% против 17,8%, $p=0,004$). Однако достоверных различий в показателях общей выживаемости между группами обнаружено не было.

Доксорубин является антрациклиновым антибиотиком, который ингибирует процесс репликации опухолевых клеток путем интеркаляции в ДНК. Частота ответа при РШМ также составляет 20%. Наиболее серьезным побочным эффектом доксорубина является кардиотоксичность [65].

Паклитаксел, который относится к группе таксанов, стабилизирует полимеризованные микротрубочки и ингибирует деление клеток, является крайне активным против ряда солидных опухолей, включая эпителиальный рак яичников, рак молочной железы и рак легких. В терапии РШМ паклитаксел применяется в дозировке 175 мг/м², вводится внутривенно в течение 24 часов каждые 3 недели. Частота ответа составляет 17%.

Согласно фармакологическим исследованиям, при комбинации с цисплатином очень важна последовательность введения. Введение цисплатина перед паклитакселом вызывает более выраженную гематологическую токсичность, чем введение паклитаксела перед цисплатином, это происходит из-за снижения общего клиренса паклитаксела [137].

На сегодня наиболее часто используемой комбинацией при проведении НАХТ являются таксаны с препаратами платины (схема ТС, либо ТР, результаты которых практически сопоставимы).

В исследованиях R. Kitagawa et al. (2015), выживаемость больных при применении комбинации ТР составила 18,3, а при использовании схемы ТС – 17,5 [108].

В 1983 году было опубликовано первое исследование эффективности НАХТ при РШМ. Использовалась комбинация цисплатина (60 мг/м^2), винбластин (4 мг/м^2) и блеомицин (15 мг/м^2) с интервалом 3 недели ($n=35$). Объективный ответ составил 66%, при этом в 18% был зафиксирован полный ответ [59]. После этих данных применение индукционной ХТ стало широко изучаться многими авторами.

В 1989 году К.Т. Hwang с группой исследователей сообщили о высокой частоте объективного ответа (81,0%) и улучшении 2-летней БРВ (94%) при использовании химиотерапевтической комбинации препаратов винбластин, блеомицин и цисплатин [142].

В 1990 году Lara et al. сообщил, что проведение пятидневной ХТ препаратами цисплатин и ифосфамид в дозировках 20 мг/м^2 и $1,5 \text{ мг/м}^2$ соответственно является эффективным для лечения больных РШМ IIIB стадии. При сравнении результатов лечения пациентов, получивших пятидневный курс ХТ+ЛТ и только ЛТ, в группе с НАХТ у 62,5% пациентов отмечалось уменьшение размера первичной опухоли более чем на 50% [86].

В 1990 году J.E. Sardi с соавторами первыми предложили новый «быстрый» режим проведения НАХТ у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ при сравнительно неизменившемся профиле и уровне токсичности. В клинической практике укоренился новый термин «Dose-Dense Chemotherapy» – дозоинтенсивная (дозоуплотненная) химиотерапия.

В исследование включено 151 пациент: 107 – IIВ стадии, 44 – IIIB стадии. Выполнялось три курса «быстрого» режима полихимиотерапии по схеме VBP (интервал 10 дней, препараты цисплатин в дозе 50 мг/м^2 , винкристин в дозе 1 мг/м^2 и блеомицин в дозе 25 мг/м^2) с последующим хирургическим лечением в объеме операции Вертгейма-Мейгса. Нерандомизированная контрольная группа

состояла из 101 пациента (51 – FIGO IIВ стадии, 50 – FIGO IIIВ), они получали только ЛТ.

По результатам исследования клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию напрямую связан с исходным объемом опухоли. Критический объем составлял 84 см³ (4,85см в диаметре). Операция и ЛТ были одинаково эффективны у пациентов с первоначальным объемом опухоли 84 см³ или менее. Но у пациентов с опухолями, превышающими объем критической массы до лечения, хирургическое лечение было более эффективно, чем ЛТ. Преимущество НАХТ проявляется на IIВ стадии: в исследуемой группе у 79% пациентов не выявлено признаков заболевания, в сравнении с 47% больных в контрольной группе ($p<0,01$). Статистически значимые различия были также получены на IIIВ стадии (50% против 26% в контрольной группе) [97].

Данное исследование было продолжено до 1998 г. с целью оценки показателей выживаемости. Пятилетняя ОВ в основной группе больных составила 54%, в контрольной – 48%. Общая 7-летняя выживаемость в группе индукционной ХТ (80%) была достоверно выше, чем в группе сравнения (61%, $p<0,05$). Частота возникновения рецидивов в малом тазу после НАХТ была в 3 раза ниже (7,6%) по сравнению с группой оперированных на первом этапе пациентов (24,3%, $p<0,001$). Кроме того, частота поражения параметриев, метастазов и опухолевых эмболов в лимфатических узлах была достоверно ниже в группе индукционной ХТ ($p<0,001$) [87].

Итальянскими учеными проводилась оценка эффективности комбинации НАХТ+операция в сравнении со стандартной лучевой терапией. Рандомизированное исследование было проведено в 14 центрах, использовались данные 441 пациента с плоскоклеточным РШМ IIВ-III стадии.

Все схемы ХТ в данном исследовании включали цисплатин в монорежиме или в комбинации с одним или двумя цитостатиками. Средняя общая доза цисплатина в исследовании составила 300 мг/м² и варьировала от 150 до 320 мг/м². Средняя продолжительность индукционной ХТ составила 39 дней (16-56 дней). В связи с токсичностью ХТ была прекращена у 5% больных, отложена на

1-2 недели у 15% пациенток. Редукция доз химиопрепаратов потребовалась у 3% больных. Основными видами токсичности были миело- (2-4 степень – 87%) и нефротоксичность (6%).

После индукционной ХТ хирургическое вмешательство выполнено в 78% случаев в объеме операций PIVER II-V типов. При гистологическом исследовании операционного материала у 13% больных выявлена полная регрессия опухоли, микроинвазивный рак – у 8% пациенток. Послеоперационное лечение проведено 48 больным: 38 пациентам – дистанционное облучение малого таза, 10 – адьювантная ХТ).

Пятилетняя ОВ была достоверно выше в группе больных после неoadьювантной ХТ 59,9% по сравнению с группой ЛТ 44,5% ($p=0,007$). Пятилетняя БРВ имела такие же закономерности – 54,4% и 41,3% соответственно ($p=0,02$). При анализе по подгруппам было показано, что у пациенток с IB2-IV стадиями РШМ 5-летняя ОВ и БРВ достоверно выше в группе больных после НАХТ – 64,7 и 59,7% по сравнению с группой ЛТ – 46,7% ($p=0,007$) и 46,4% ($p=0,02$) соответственно. При III стадии заболевания достоверных отличий показателей 5-летней ОВ и БРВ в исследуемых группах не получено.

На основании этих результатов можно предположить, что при увеличении стадии процесса, исследуемая комбинация лечения становится менее эффективной в сравнении с ЛТ. Очевидно, что на показатели выживаемости существенно влияют стадия, метод лечения, размер опухоли шейки матки и статус лимфатических узлов [89].

Сводные данные опыта использования лечебной комбинации НАХТ+ хирургическое лечение в сравнении с ЛТ представлены в таблице 6.

Рандомизированное мультицентровое итальянское исследование проводилось с 1997 по 2000 год; 219 пациентов IB-IV стадии РШМ были разделены на 2 группы: 113 больных получали химиотерапевтическое лечение по схеме IP, а 106 по схеме TP, с последующим радикальным хирургическим лечением.

Таблица 6 – Неoadъювантная химиотерапия + операция в сравнении с лучевой терапией [87, 89, 97].

Исследователь	Год	N больных	Режим	Стадия	ОВ	p
J.E. Sardi ⁹⁷	1990	155	PVB ЛТ	IIIB	63% 5 yr 37% 5 yr	0,005
J.E.Sardi ⁸⁷	1997	295	PVB ЛТ	IIIB	65% 7 yr 48% 7 yr	<0,005
P. Benedetti- Pancini ⁸⁹	2002	441	Платиносодержащая ХТ ЛТ	IB2-IIIB	58,9% 5 yr 44,5% 5 yr	0,07
Примечание – В – Блеомицин; Р – Цисплатин; V – Винкристин.						

Патоморфологический ответ классифицировался следующим образом: объективный ответ – включал полное исчезновение опухоли в шейке матки с негативными лимфоузлами (полный ответ) или остаточную опухоль со стромальной инвазией менее чем 3 мм (оптимальный ответ), включая карциному in situ (Частичный ответ 1); субоптимальный ответ состоял из остаточной опухоли со стромальной инвазией более 3 мм (Частичный ответ 2).

Частота оптимального патоморфологического ответа превалировала в группе ХТ по схеме ТР – 48%, в группе ХТ по схеме Р данный показатель составил 23% (p=0,0003). Гематологическая токсичность (нейтропения 3, 4 степени, анемия и тромбоцитопения) была более характерна для режима ТР, поэтому он не рекомендован женщинам старше 70 лет или пациентам с почечной недостаточностью. Режим ТР ассоциировался с более высокой частотой ответа, чем режим Р, без статистически значимого влияния на показатели ОВ. Оптимальный патоморфологический ответ был прогностическим фактором выживания [124].

Оценке эффективности комбинации ХТ с ЛТ в сравнении с хирургическим вмешательством посвящена научная работа Y.S. Choi et al. (2006). В это исследование было включено 94 пациента IB-IIA стадий РШМ, которые на первом этапе получали 2-3 курса индукционной ХТ препаратами цисплатин и 5-фторурацил с интервалом в 21 день.

Объективный ответ на индукционную ХТ составил 66%: частичный регресс – 50%, полный регресс – 16%, стабилизация – 34%. Всем пациенткам с объективным ответом на втором этапе была выполнена расширенная экстирпация матки River III типа. Из 32 больных со стабилизацией заболевания ЛТ по радикальной программе была проведена 16 пациентам, расширенная экстирпация матки River III типа выполнена у 16 больных. Из 78 оперированных больных 23 получили адъювантную ЛТ, исходя из наличия факторов риска по данным послеоперационного гистологического заключения.

В группе больных, подвергнутых хирургическому лечению (n=78), 10-летняя ОВ составила 86,3%. Среди пациентов со стабилизацией (n=32) 10-летняя ОВ после ЛТ по радикальной программе (n=16) была достоверно ниже, чем у больных после хирургического лечения (n=16) (25 и 76,4% соответственно; p=0,0111).

Полученные результаты подтверждают, что возможное терапевтическое преимущество комбинации НАХТ и радикальной хирургии возможно лишь у пациентов IB-IIA стадией РШМ. Хирургическое вмешательство у больных со стабилизацией опухолевого процесса после индукционной ХТ улучшает отдаленные результаты лечения [130].

Накопленный опыт стал предметом крупномасштабного кохрановского мета-анализа. Первая часть исследования сравнивает последовательное применение ХТ+ЛТ с радикальной ЛТ. В анализ включены данные о лечении 2074 пациенток IB-IVA стадий РШМ из 18 рандомизированных исследований.

Продемонстрирована всего лишь тенденция к улучшению выживаемости при проведении курсов ХТ с интервалами менее 14 дней или применении цисплатина в дозе более 25 мг/м² в неделю. В этом исследовании не было

выявлено снижения рисков местного прогрессирования, возникновения отдаленных метастазов и летального исхода при проведении индукционной ХТ. При этом показано достоверное снижение показателей выживаемости при проведении курсов ХТ с интервалами более 14 дней ($p=0,005$) или применении цисплатина в дозе менее 25 мг/м^2 в неделю ($p=0,002$) по сравнению с группой ЛТ по радикальной программе.

Вторая часть мета-анализа посвящена сравнению НАХТ+операция с ЛТ по радикальной программе. В анализ включены 872 пациентки IB–III стадий из 5 рандомизированных исследований. При использовании лечебной комбинации НАХТ+операция подтверждено статистически достоверное снижение риска летального исхода на 35% ($p=0,00004$) и увеличение 5-летней ОВ на 14% ($p=0,000036$).

Кроме того, для этой группы больных было показано снижение риска системного и локо-регионарного прогрессирования на 32% ($p=0,0001$), а также снижение риска развития отдаленных метастазов на 37% ($p=0,00001$).

Выживаемость без прогрессирования была значимо лучше при лечебной комбинации НАХТ+операция ($HR=0,76$, 95% ДИ, 0,62-0,94). Однако улучшение показателей ОВ не было статистически значимым ($HR=0,85$, 95% ДИ, 0,67-1,07). Только исследование Sardi et al. (1997) показало статистически значимое преимущество данной комбинации в плане ОВ ($HR=0,53$, 95% ДИ, 0,31-0,92). Среди шести исследований, исследования GOG Eddy et al. (2007) и Katsumata et al. (2013) продемонстрировали отсутствие преимуществ в показателях выживаемости при использовании НАХТ ($HR 1,01$, 95% ДИ, 0,68-1,49 и $HR 1,12$, 95% ДИ, 0,56-2,22). Почему результаты существенно различались между испытаниями, остается неясным.

Результаты метаанализа показывают, что типы используемых препаратов не влияют на общие результаты. Более того, результаты были сходными у пациентов с ранней стадией заболевания и с более развитым опухолевым процессом.

Сравнивать радикальность хирургического лечения между испытаниями в метаанализе очень сложно. В двух исследованиях (Sardi et al., 1997; Napolitano et

al., 2003) сообщается о заметном увеличении частоты радикальных операций после НАХТ, тогда как в трех исследованиях (Cai et al., 2006; Eddy et al., 2007; Chen et al., 2008) не было обнаружено значимой разницы [92].

Таким образом, последовательное применение НАХТ+ЛТ не только не улучшает, а в ряде случаев ухудшает отдаленные результаты лечения больных РШМ. При этом, использование комбинации НАХТ и хирургического вмешательства достоверно эффективнее ЛТ по радикальной программе, а, следовательно, и комбинации НАХТ+ЛТ даже в случае стабилизации опухолевого процесса.

Оптимальные схемы для НАХТ еще не определены.

Среди шести исследований, включенных в кохрановский метаанализ, в четырех исследованиях использовалась ХТ на основе цисплатина в сочетании с винкристином, три исследования использовали блеомицин, а в двух исследованиях использовали 5-фторурацил или митомицин. Химиотерапия на основе цисплатина в сочетании с ифосфамидом, паклитакселом и топотеканом может быть более эффективной для РШМ (Omura et al., 1997; Moore et al., 2004; Long et al., 2005). Паклитаксел в сочетании с цисплатином был связан с более высокой частотой ответа и лучшей выживаемостью без прогрессирования у пациентов с метастатическим раком шейки матки (Moore et al., 2004), и одно исследование фазы III говорит о том, что комбинация паклитаксела, цисплатина и ифосфамида имеет значительно большую частоту ответа, чем цисплатин и ифосфамид (Buda et al., 2005) [92].

Оптимальный выбор химиотерапевтических препаратов, доз и комбинаций, а также интервал между циклами является предметом многолетних поисков [105, 138]. Сводные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика схем неoadьювантной химиотерапии у больных IB-IV стадией РШМ.

Автор, год	FIGO стадия	Число больных	Режим введения и дозы	Кратность введения и число курсов	Частота ответа
Friedlander ⁵⁹ (1983)	IVB	35	CDDP 60 мг/м ² Д1 VCR 4 мг/м ² Д1-2 BLM 15 мг/м ² Д1,8,15	21 день	66% (ПО-18%)
Sardi ⁸⁷ (1997)	IVB	205	CDDP 50 мг/м ² Д1 VCR 1 мг/м ² Д1 BLM 25 мг/м ² Д1-3	3 курса с интервалом в 10 дней	72%
Napolitano (2003) ⁹²	IVB-IVC	192	CDDP 50 мг/м ² Д1 VCR 1 мг/м ² Д1 BLM 25 мг/м ² Д1-3	3 курса с интервалом в 21 день	–
Park ¹¹⁶ (2004)	IVB-IVC	43	PTX 60 мг/м ² Д1 CDDP 60 мг/м ² Д1	3 курса с интервалом в 10 дней	90,7%
Buda ¹²⁴ (2005)	IVB-IVC	219	PTX 175 мг/м ² Д1 CDDP 75 мг/м ² Д1 Ifosfamide 5мг/м ²	3 курса с интервалом в 21 день	48%
Cai ⁵⁴ (2006)	IVB	106	CDDP 75 мг/м ² Д1 5-FU 24 мг/кг Д1-5	2 курса с интервалом в 21 день	84,2% (ПО-7,7%)
Katsumata ¹¹⁷ (2006)	IVB2-IVC	134	BLM 7 мг/м ² Д1-5 VCR 0,7 мг/м ² Д5 MMC 7 мг/м ² Д5 CDDP 14 мг/м ² Д1-5	2 курса с интервалом в 21 день	70%
Eddy ¹⁴¹ (2007)	IVB2	288	CDDP 50 мг/м ² Д1 VCR 1 мг/м ² Д1	3 курса с интервалом в 10 дней	52%

Продолжение таблицы 7

Автор, год	FIGO стадия	Число больных	Режим введения и дозы	Кратность введения и число курсов	Частота ответа
Chen ⁶³ (2008)	IB2-IIВ	142	CDDP 100 мг/м ² Д1 MMC 4 мг/м ² Д1-5 5-FU 24 мг/кг Д1-5	2-3 курса с интервалом 14 дней	69,4%
Bae ¹⁰¹ (2008)	IB-IIВ	112	CDDP 60 мг/м ² Д1,2 Etoposide 100 мг/м ² Д1	3 курса с интервалом в 10 дней	69,7%
Choi ¹³⁰ (2009)	IB2-IIA	35	PTX 135 мг/м ² Д1 CDDP 75 мг/м ² Д1 или CBP AUC5	2 курса с интервалом в 21 день	83,3% (ПО-7,1%)
Robova ¹³⁴ (2010)	IB	141	CDDP 75 мг/м ² Д1 Ifosfamide 2мг/м ² или Doxorubicin 35 мг/м ² Д1	3 курса с интервалом 10-14 дней	69,5% (ПО 11,3%)
Mori ¹⁰² (2010)	IB2-IIВ	30	PTX 60 мг/м ² Д1 CBP AUC2 Д1	6 курсов с интервалом в 7 дней	87%
Manci ⁴⁹ (2011)	IB2-IIВ	46	CDDP 75 мг/м ² Д1 Topotekan 0,75 мг/м ² Д1-3	3 курса с интервалом в 21 день	89,5% (ПО 15,8%)
Yamaguchi (2012) ¹¹⁵	IB2-IIВ	68	Nedaplatin 80мг/м ² Д1 Irinotekan 60 мг/м ² Д1,8	3 курса с интервалом в 21 день	75,8%
Angioli ⁹⁸ (2012)	IB2-IIВ	115	PTX 175 мг/м ² Д1 CDDP 100 мг/м ² Д1	3 курса с интервалом в 21 день	87% (ПО 43,5%)

Продолжение таблицы 7

Автор, год	FIGO стадия	Число больных	Режим введения и дозы	Кратность введения и число курсов	Частота ответа
McCormack (2013) ⁴⁸	IB2-IIВ	46	РТХ 80 мг/м ² Д1 СВР АUC 2 Д1	6 курсов с интервалом в 7 дней	70%
Benedetti Panici ⁷⁰ (2015)	IB2–IIIВ	22	CCDP 60 мг/м ² РТХ 60 мг/м ²	5 курсов с интервалом в 10 дней	52,6% (ПО 26,3%)
Vergote (2017) ¹⁰³	IB1-IIВ	36	1. РТХ 60 мг/м ² Д1 СВР АUC 2,7 Д1 2. РТХ 90 мг/м ² Д1 СВР АUC4 Д1,8	9 курсов с интервалом 7 дней (п1); 3 курса с интервалом в 21 день (п2)	89%
Примечание – CDDP – цисплатин; СВР – карбоплатин; VCR – винкристин; BLM – блеомицин; 5-FU – 5-фторурацил; MMC – митомицин С; РТХ – паклитаксел.					

С 1999 по 2004 год Вае et al. включили в исследование 112 пациентов с опухолями шейки матки стадии IB-IIВ стадии. Всем пациентам после НАХТ выполнялась радикальная гистерэктомия Ривер III. В состав химиотерапевтической схемы были включены препараты цисплатин и этопозид в дозе 60 мг/м² и 100 мг/м² соответственно. Объективный ответ составил 69,7%. Авторы продемонстрировали преимущество 5-летней ОВ при использовании комбинированного с хирургическим вмешательством лечения (83%) в сравнении с операцией (60,5%) [101].

В период с 2000 по 2002 год Park et al. на группе больных РШМ IB2-IIВ стадии (n=43) исследовали комбинацию цисплатина (60 мг/м²) и паклитаксела (60 мг/м²), вводимых внутривенно в первый день 10-дневного цикла. Авторы

сообщили о высокой частоте объективного ответа 90,7%, с частотой полного ответа 39,5% (11,6% подтверждено данными патоморфологического заключения), случаи прогрессирования отсутствовали. Дву- и пятилетние показатели БРВ составили 94,5% и 89,2% соответственно. Было отмечено, что короткие интенсивные курсы оказывали положительное влияние на показатели выживаемости [109, 116].

В рандомизированное исследование Н.В. Cai et al. (2006) было включено 106 больных IV стадии РШМ. Индукционная ХТ препаратами цисплатин в дозе 75 мг/м² и 5-фторурацил в дозе 24 мг/кг (2 курса с интервалом 3 недели) с последующей операцией проводилась 52 больным. Объективный ответ составил 84,6% (полный регресс – 7,7%, частичный регресс – 76,9%). Хирургическое лечение на первом этапе выполнено 54 больным. При гистологическом исследовании операционного материала отмечено, что в группе НАХТ частота метастатического поражения лимфатических узлов (9,6%) и наличия опухолевых эмболов в лимфатических сосудах (9,6%) была достоверно ниже по сравнению с группой оперированных на первом этапе (29,6 и 27,9% соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ были достоверно лучше в группе индукционной ХТ (84,6% и 82,7% соответственно) по сравнению с операцией на первом этапе (75,9% и 74,1% соответственно) [54].

В рандомизированном исследовании Katsumata (JCOG 0102) было включено 134 пациента, 67 пациентов, получивших неoadьювантное лечение по схеме ВОРР+операция, контрольная группа (n=67) получила стандартное хирургическое лечение. Почти все токсические эффекты были приемлемыми, и ХТ была продолжена у всех, кроме трех пациентов, которые прекратили лечение в течение третьего или четвертого цикла из-за стойкой тромбоцитопении 3 степени у двух пациентов и кожной токсичности 3 степени у одного пациента.

За время наблюдения (медиана наблюдения 49 месяцев) в группе НАХТ+операция было 17 летальных исходов, в контрольной группе 16 случаев. Общая 5-летняя выживаемость в группе НАХТ+операция была 70,0%, в группе хирургического лечения 74,4%. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования

составила 59,9% в группе НАХТ+операция и 62,7% в контрольной группе. При подгрупповом анализе среди пациентов с заболеванием IV2 стадии 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования были соответственно 82,9% и 71,2% в контрольной группе и 78,4% и 60,5% в группе НАХТ+операция, а среди пациентов со стадиями IIA2 и IIB – 5-летняя ОВ и ВВП составили 69,5% и 58,4% в контрольной группе и 65,3% и 59,3% в группе НАХТ+операция соответственно.

Несмотря на то, что в исследовании выявлено преимущество в показателях 5-летней ОВ после индукционной ХТ и хирургического лечения на первом этапе у больных IV2-IIB стадиями, было показано уменьшение числа больных, требующих проведение послеоперационной ЛТ ($p=0,015$).

Это исследование было преждевременно прекращено, поскольку выживаемость в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной группе [117].

Однако в рандомизированном исследовании G. Eddy et al. (2007) не было показано преимуществ в 5-летней ОВ и БРВ, получавших индукционную ХТ по сравнению с оперированными на первом этапе при IV2 стадии РШМ [141].

Рандомизированное исследование H. Chen et al. (2008) посвящено изучению возможностей индукционной ХТ в комбинации цисплатин, 5-ФУ и митомин-С у 142 больных IV2-IIB стадий РШМ. Клинический ответ составил 69,4%, побочные эффекты трактовались, как приемлемые. Авторами было отмечено улучшение прогноза в случаях полного ответа и частичного ответа с выраженным уменьшением изначального размера опухоли. Пятилетняя ОВ достоверно не отличалась в группе больных после индукционной ХТ и группе первичного хирургического лечения. Однако 5-летняя БРВ была достоверно выше после НАХТ ($p=0,041$). Кроме того, было показано, что в группе больных после индукционной ХТ частота метастатического поражения лимфатических узлов и опухолевой инфильтрации параметриев была достоверно ниже, чем в группе оперированных на первом этапе ($p=0,025$ и $p=0,038$ соответственно) [63].

Результаты проспективного исследования Benedetti-Panici et al. (2011), посвященного применению химиотерапевтической комбинации цисплатина в дозе 75 мг/м² Д1 и топотекана в дозе 0,75 мг/м² Д1-Д3 – 3 курса с интервалом в 21 день

с последующим хирургическим вмешательством у 123 пациентов РШМ IB2-IIA стадии опубликованы в 2011 г. Гематологическая токсичность была наиболее актуальным побочным эффектом. Было выявлено, что 89,5% (15,8% полный ответ) пациентов демонстрировали клинический ответ на проведенную схему. ОВ и БРВ 2-летняя выживаемость составляли 79% и 95% соответственно [99].

Преимущества НАХТ с последующей хирургией по сравнению с одной только хирургией при IB2-IIВ FIGO стадиях РШМ были рассмотрены в метаанализе Cochrane (Rydzewska et al., 2010) шести исследований III фазы (Sardi et al., 1997; Napolitano et al., 2003; Cai et al., 2006; Katsumata et al., 2006; Eddy et al., 2007; Chen et al., 2008) из 1 036 пациентов, включая данные о выживаемости (медиана наблюдения 34 месяца).

В 2015 г. резюмировано исследование Benedetti Panici et al. Оценивалась эффективность и профиль токсичности дозоинтенсивной НАХТ по схеме TP (паклитаксел в дозе 60 мг/м², цисплатин в дозе 60 мг/м² каждые 10 дней – 5 курсов) с последующей радикальной хирургией у 22 пациенток с местно-распространенным РШМ (IIA-IIIВ стадией).

Гематологическая токсичность 3-4 степени наблюдалась в 18% случаев. Операбельность составила 86,4%. Объективный ответ составил 52,6%: 26,3% – полный ответ, 26,3% – частичный ответ. Стабилизация наблюдалась у 47,4%. Случаев прогрессирования зарегистрировано не было. Патоморфологический ответ наблюдался в 57,9% случаев [70].

В таблице 8 представлены резюмированные данные опыта применения НАХТ с последующим хирургическим лечением в сравнении с операцией на первом этапе.

Таблица 8 – Неoadьювантная химиотерапия + хирургическое лечение в сравнении с операцией

Исследователь	Год	N больных	Режим	Стадия	ОВ	p
J.E. Sardi ⁸⁷	1997	210	PVВ Операция	IB	81% 8 лет 66% 8 лет	<0,05

Продолжение таблицы 8

Исследователь	Год	N больных	Режим	Стадия	ОВ	p
H.V. Cai ⁵⁴	2006	107	P+FU Операция	IB	84,6% 5 лет 75,9% 5 лет	0,0112
G. Eddy ¹⁴¹	2007	291	PV Операция	IB	63,3% 5 лет 60,7% 5 лет	–
H. Chen ⁶³	2008	144	PV+FU Операция	IB2-IB	71% 4 лет 58% 4 лет	0,041
N. Katsumata ¹¹⁷	2013	134	ВОМР Операция	IB2-IB	70% 5 лет 74% 5 лет	0,85
Примечание – В – Блеомицин; FU – Фторурацил; P – Цисплатин; V или O – Винкристин; M – Митомицин-С.						

В 2011г. опубликованы данные китайского ретроспективного исследования, цель которого состояла в сравнении ОВ пациентов местно-распространенным РШМ IB2-IB FIGO стадии, получавших НАХТ с последующей радикальной гистерэктомией с пациентами из группы радикальной хирургии и из группы конкурентной ХЛТ.

Произведен анализ данных 476 пациентов. В группе НАХТ+операция было 187 пациентов, 195 пациентов в группе хирургического лечения, 94 пациента в группе ХЛТ. Пациенты из группы НАХТ+операция получили 2-3 курса платиносодержащей ХТ с интервалом в 21 день (133 пациента – по схеме TP: паклитаксел (135-175 мг/м² Д1) и цисплатин (50 мг/м² Д2); 54 пациента по схеме – PVB (цисплатин (50 мг/м² Д2), винкристин (1 мг/м² Д1-2) и блеомицин (30 мг/м², 24-часовая инфузия).

Медиана наблюдения составила 82,8 месяца. Были оценены все факторы риска, которые могли повлиять на БРВ и ОВ.

Показатели 5-летней БРВ групп НАХТ+операция, операция и ХЛТ составляли 85%, 77,4% и 52,9% соответственно ($p>0,0001$), тогда как 5-летние показатели ОВ составляли 88,67%, 80,21% и 64,37%, соответственно ($p>0,0001$).

В группе НАХТ+операция отмечены значимо более высокие показатели выживаемости.

Показатели 5-летней БРВ для пациентов, получавших химиотерапию по схеме ТР, составила 90,5% в сравнении с 71,70% ($p>0,0001$) для пациентов, получавших химиотерапию по схеме РVВ; показатели 5-летней ОВ составляли 96,75% и 70,09% соответственно.

Таким образом, терапевтическая комбинация НАХТ с хирургическим лечением достоверно улучшает показатели ОВ и БРВ у больных РШМ IB2-IVB стадии. НАХТ по схеме ТР характеризуется значимо лучшими показателями выживаемости по сравнению с пациентами, у которых был выбран режим химиотерапии РVВ [133].

Robova et al. (2010) изучали различные химиотерапевтические схемы в зависимости от гистотипа опухоли. Исследование включало 141 пациента IB стадии (IB1: 30 пациентов, IB2: 111 пациентов). У пациентов с плоскоклеточным РШМ использовалась комбинация цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и ифосфамида в дозе 2 г/м^2 , у пациентов с аденокарциномой шейки матки – цисплатина в дозировке 75 мг/м^2 и доксорубицина в дозировке 35 мг/м^2 . Цикл НАХТ составлял 3 дня, а интервал 10-14 дней. Наиболее распространенной гематологической токсичностью была нейтропения. У 69,5% пациентов наблюдалось уменьшение размера опухоли более чем на 50%, а 11,3% демонстрировали полный патоморфологический регресс. Общая 5-летняя выживаемость составляла 80,6% [83, 134].

С целью оценки отдаленных результатов использования НАХТ в 2010 г. Mori и соавт. было исследовано 30 женщин, получивших 6 еженедельных курсов по схеме ТС. Общая 5-летняя выживаемость составила 81,8%. Существенной корреляции между выживаемостью и стадией процесса до начала лечения, а также гистотипом опухолевых клеток выявлено не было, тогда как изначальные

размеры опухоли и метастазы в лимфатические узлы отрицательно влияли на выживаемость [102].

В 2012 году японская группа исследователей сообщила о II фазе исследования НАХТ с применением иринотекана (в дозе 60 мг/м² Д1, Д8) и недаплатина (в дозе 80 мг/м² Д1) 1 раз в 21 день у пациентов IV2-IVB стадии РШМ.

Объективный ответ составил 75,8%. Данный показатель был аналогичен комбинации «цисплатин+иринотекан», поэтому проведение клинического испытания фазы III не планируется. Профиль токсичности трактовался как умеренный.

Гематологическая токсичность 3, 4 степени: нейтропения – 72,2%, лейкопения – 16,7%, анемия – 13,6%, тромбоцитопения – 7,6%, фебрильная нейтропения – 1,5%. Негематологическая токсичность 3, 4 степень: диарея 6,1%, тошнота 3%, анорексия 1,5%, рвота 1,5%, лихорадка 1,5%, аллергические реакции 1,5%. Также отмечено повышение АЛТ и АСТ на 1,5% [94, 115].

В 2012 г. Angioli et al. сообщили об эффективности и безопасности трех 21-дневных циклов НАХТ карбоплатином АUC6 и паклитакселом в дозе 175 мг/м² у 35 пациентов местно-распространенным РШМ. Частота объективного ответа составила 78,3% (43,5% полный ответ). Первичной конечной точкой исследования была оценка 10-летней ОВ пациентов с метастазами в лимфоузлах и пациентов с негативными лимфатическими узлами для определения прогностической роли участия лимфоузлов. Кроме того, анализировали влияние других неблагоприятных факторов, таких как гистотип, размер опухоли, параметральная инвазия. Вторую конечную точку оценивали в подгруппе пациентов с положительными лимфоузлами: количество положительных лимфатических узлов и сторона поражения. В подгруппе пациентов с положительными лимфатическими узлами ОВ составляла 63%, в случае с отрицательными – 75% (рисунок 11).

При многофакторном анализе было отмечено, что число пораженных узлов, параметральная инвазия и диаметр поражения являются значимыми факторами

при определении ОВ. Гистотип и сторона поражения лимфоузлов не связаны с показателями выживаемости [77, 98].

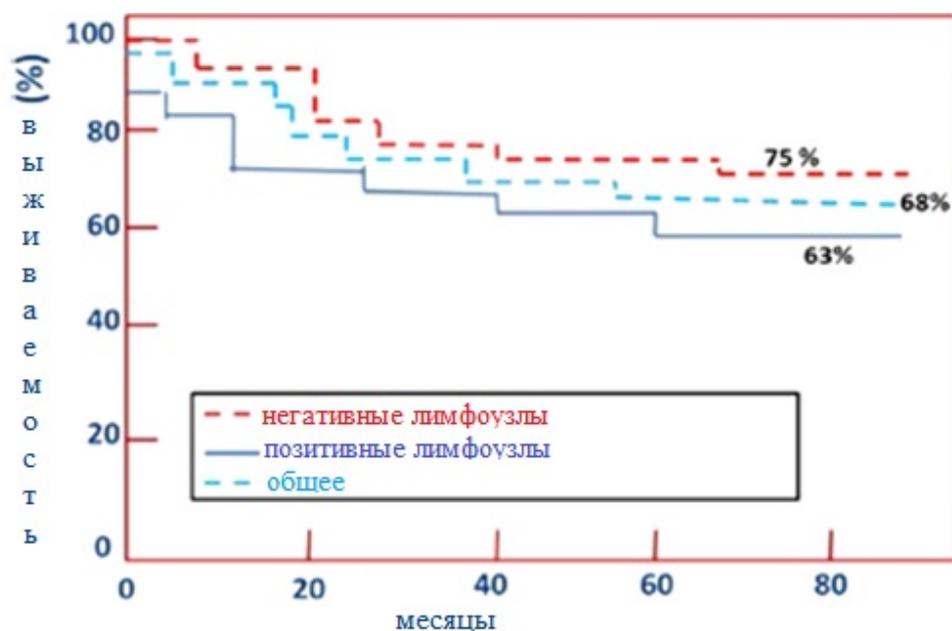


Рисунок 11 – Общая 10-летняя выживаемость больных местно-распространенным РШМ (Angioli R., 2016).

Также в 2012 г. были опубликованы данные кохрановского мета-анализа, посвященного сравнению индукционной ХТ с последующей операцией и хирургического лечения на первом этапе при местно-распространенных формах РШМ. В анализ включены 6 рандомизированных исследований общей численностью 1 078 больных. В группе индукционной ХТ ОВ была достоверно выше на 23% ($p=0,02$), а БРВ – на 25% ($p=0,008$). Отмечена тенденция к снижению частоты рецидивов и метастазирования при применении НАХТ. Также было показано, что частота появления метастазов в регионарных лимфатических узлах и инфильтрации параметриев достоверно ниже после индукционной ХТ ($p<0,0001$ и $p=0,002$ соответственно). При применении НАХТ не было отмечено влияния дозы цисплатина на показатели ОВ (≤ 25 мг/м² в неделю и >25 мг/м² в неделю), межкурсового интервала при ХТ (≤ 14 дней и >14 дней) и стадии заболевания (только IV или IV-IIIВ стадии) [95, 129].

В британском клиническом исследовании II фазы, опубликованном в 2013г., анализировался опыт 6 дозоинтенсивных курсов ХТ по схеме карбоплатин (AUC2) и паклитаксел в дозе 80 мг/м² 1 раз в 7 дней с последующей сочетанной ХЛТ. Авторы сообщали, что частота объективного ответа после НАХТ была 70%, а по завершении комбинированного лечения достигла 85%, при этом токсичность 3-4 степени выявлялась у 20% [48].

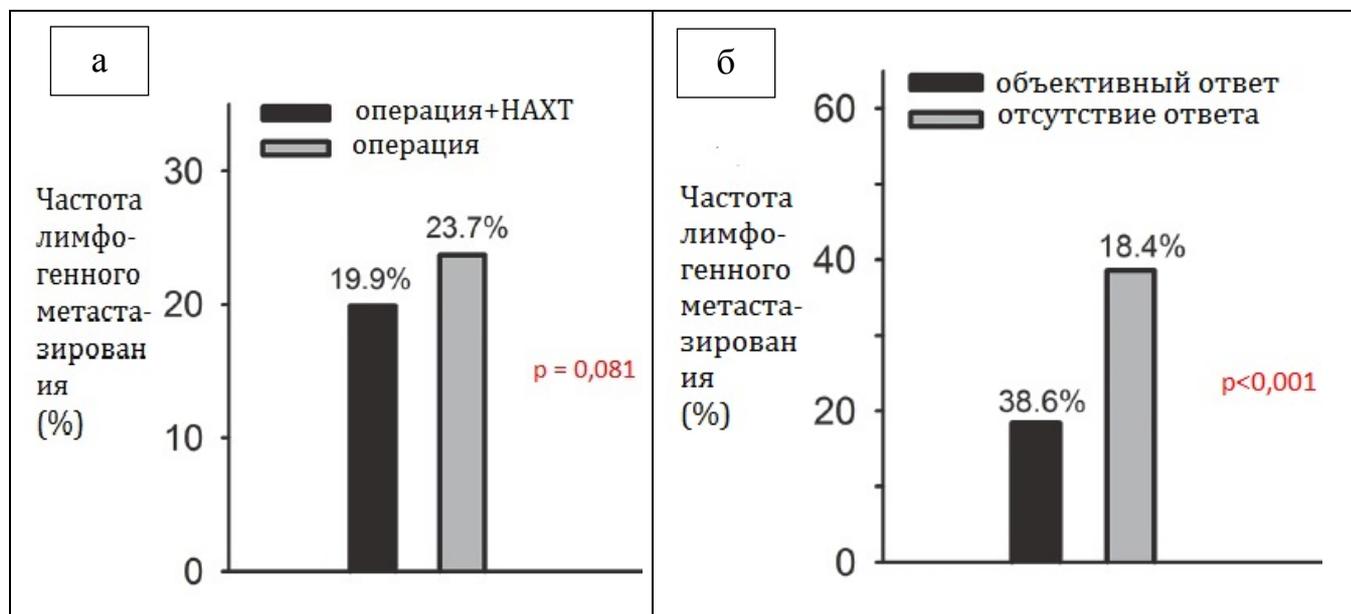
В 2014 г. опубликовано китайское ретроспективное исследование, посвященное оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии в зависимости от гистопита опухоли шейки матки. Анализу подвергались литературные источники PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Springerlink и CNKI за период с января 1987 года по сентябрь 2012 года на английском и китайском языках. Было отобрано 1559 случаев. При оценке непосредственных результатов НАХТ таких как полный и частичный ответ, достоверной разницы во влиянии гистотипа опухоли получено не было ($p > 0,05$).

При оценке 5-летней общей и безрецидивной выживаемости показатели были лучше среди плоскоклеточной формы опухоли ($p < 0,05$). Данная корреляция была особенно очевидна, когда анализ ограничивался пациентами IIВ FIGO стадии и выше, а IB-IIВ FIGO [132].

Метастазирование в лимфатические узлы является наиболее важным прогностическим фактором для больных РШМ. Оценке влияния НАХТ на топографические особенности лимфогенного метастазирования посвящено индийское исследование 2015 г.

Были проанализированы данные 3 527 пациентов IB1-IIВ FIGO стадий, которым была проведена радикальная операция±НАХТ. Сравнению подлежали пациенты с метастазами в лимфатические узлы: 167 случаев в хирургической группе и 140 случаев в группе комбинированного лечения (радикальная операция±НАХТ). При оценке частоты метастазирования среди исследуемых групп достоверной разницы выявлено не было ($p = 0,081$, рисунок 12, а). Частота метастазирования в лимфатические узлы была значительно ниже при наличии объективного ответа на НАХТ по сравнению с группой без ответа (18,4% против

38,6%, $p < 0,001$, рисунок 12, б). Частота метастазирования для каждой группы лимфатических узлов также снижалась в химиочувствительной группе, за исключением случаев поражения глубоких паховых и парааортальных групп лимфатических узлов.



а – частота лимфогенного метастазирования в исследуемых группах;

б – в зависимости от объективного ответа опухоли.

Рисунок 12 – Оценка частоты лимфогенного метастазирования (Hu, 2015).

Клинический ответ, глубина стромальной и параметральной инвазии, лимфоваскулярная инвазия, положительный край резекции влагалища и количество вовлеченных лимфатических узлов были независимыми факторами риска лимфогенного метастазирования, влияющими на частоту ОБ и БРВ у пациентов. Важно отметить, что по результатам исследования, именно глубокая стромальная и лимфоваскулярная инвазия, а не клинический ответ на НАХТ ассоциировались с поражением парааортальных лимфоузлов.

На основании полученных данных учеными были сделаны следующие рекомендации. Частота и топографическое распределение метастазов в лимфатических узлах не изменяются при использовании НАХТ. Отсутствие ответа на НАХТ обеспечивает более обширное лимфогенное поражение.

Стандартная и расширенная лимфаденэктомия должна выполняться у пациентов, получавших хирургическое вмешательство в комбинации с НАХТ, независимо от клинического ответа на химиотерапевтическое лечение [68].

В 2016 г. японскими учеными проведено исследование НАХТ при неплоскоклеточных формах РШМ. У 59 больных выполнялось три 21-дневных курса с использованием доцетаксела в дозе 60 мг/м² и карбоплатина АУС6. Частота ответа составила 69% (95% ДИ, 57-82%). Средняя продолжительность наблюдения составила 1 913 дней с интервалом в 145-2632 дня. Операбельность составила 96,1%. Общая 2-летняя выживаемость составила 81,8% для стадии IV2, 85,7% для стадии ПА2 и 92,6% для стадии ПВ. Наиболее частая гематологическая токсичность была нейтропенией 3 и 4 степени. Негематологическая токсичность была в основном 1 или 2 степени тяжести [100].

Корейское ретроспективное исследование было опубликовано в 2016 г. В исследование включались пациенты IV-ПВ стадией РШМ. Группу НАХТ+операция составили 85 пациентов, контрольную группу ХЛТ 358 пациентов. В исследуемой группе пациенты получали медианные 3 курса (от 1 до 8) химиотерапии на основе платины (от 75 до 100 мг/м²): монотерапия (n=12), винкристин (n=44), 5-фторурацил (n=7), этопозид (n=14), другие (n=8). Через 3 недели выполнялось хирургическое лечение, радикальное хирургическое вмешательство выполнено в 84,7% случаев. Полный ответ зарегистрирован в 22,6%. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 89,7%, 75,6% и 92,1% соответственно, что существенно не отличалось от контрольной группы 92,5%, 74% и 84,9%, соответственно (p>0,05). Исследователи считают, что комбинация НАХТ+операция не имеет терапевтических преимуществ перед стандартным лечением [50].

Наиболее достоверным показателем эффективности метода лечения являются данные о выживаемости больных. Китайское ретроспективное исследование посвящено изучению влияния клинического ответа после НАХТ на показатели выживаемости больных раком шейки матки.

В 2016 г. были изучены данные 853 больных. На основании многофакторного анализа Кокса выявлены прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на БРВ: клинический ответ, стадия FIGO, степень дифференцировки (G3 против G1), параметральная инфильтрация и метастатическое поражение лимфатических узлов (рисунок 13).

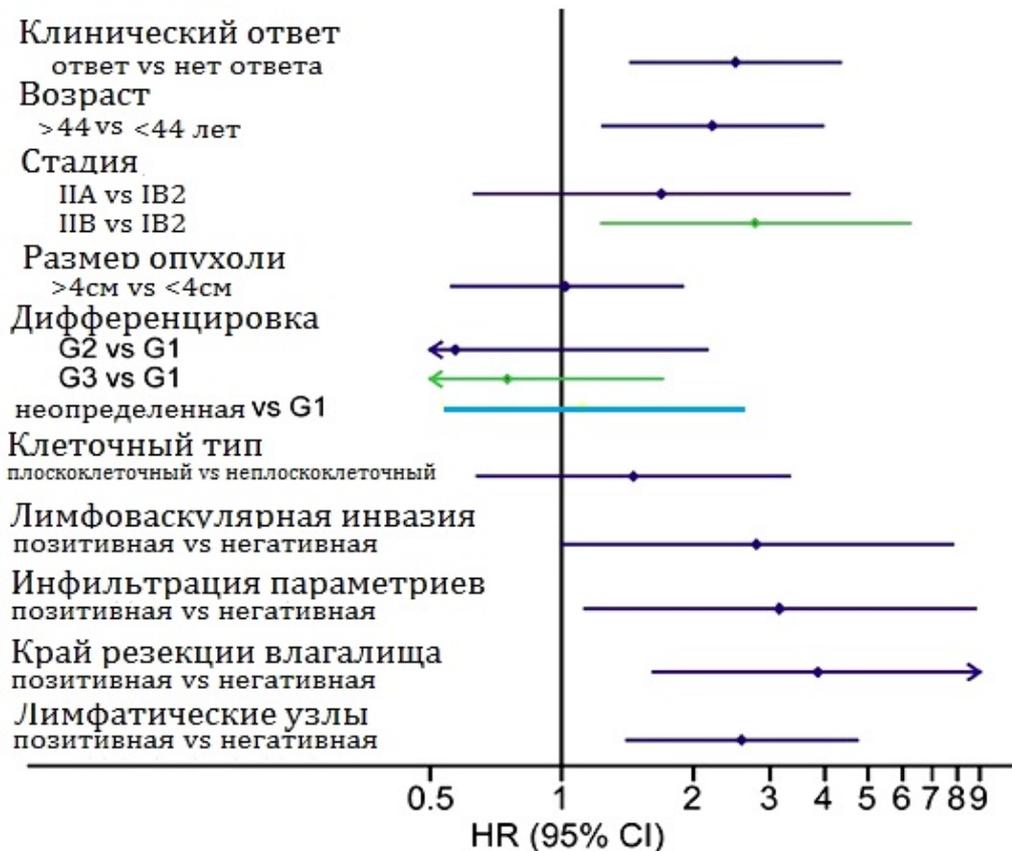


Рисунок 13 – Прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на БРВ (Li, 2016).

Log-rank тест показал, что БРВ у пациентов с объективным ответом опухоли по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, был значимо выше ($p=0,007$). Одномерная регрессия Кокса выявила, что клинический ответ был независимым показателем, связанным с выживаемостью пациентов (HR 1,83, 95% CI 1,18-2,85, $p=0,007$). В многомерной модели Кокса клинический ответ также сохранялся в качестве независимо значимого прогностического фактора (HR 1,59, 95% CI 1,01-2,50, $p=0,046$) [71].

В 2017 г. японские исследователи опубликовали данные применения дозоуплотненного режима ТР. Первичной конечной точкой была 2-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичными конечными точками были 2-летняя общая выживаемость, оценка нежелательных явлений, а также частота объективного и полного патоморфологического ответа.

Аналізу подвергнуты данные 63 пациентов IB2, IIA2 или IIB стадией РШМ, получивших лечение за период с 2009-2012 гг. В исследовании наиболее часто встречалась IIB стадия (у 34 (66,7%) пациентов). Все пациенты получили 3 цикла ХТ препаратами цисплатин в дозе 75 мг/м² день 1 в комбинации с паклитакселом в дозе 80 мг/м² дни 1, 8 и 15 с интервалом в 21 день. В адьювантном режиме пациенты получали еще 2 цикла того же химиотерапевтического режима.

Показатели объективного и полного патоморфологического ответа составили 94% и 28% соответственно. При средней медиане наблюдения 58 месяцев показатели дву- и пятилетней выживаемости без прогрессирования составлял 88,2%, дву- и пятилетние показатели ОВ – 94,1% и 88,2% соответственно. Наиболее частыми проявлениями токсичности были нейтропения (34%), тошнота (12%), потеря аппетита (10%), усталость (6%) и анемия (6%). Фебрильная нейтропения встречалась редко (2%). Заключение исследования стали резюмированные данные о том, что дозоуплотненный режим ТР характеризуется хорошими показателями выживаемости и является приемлемой опцией для пациентов с местно-распространенным раком шейки матки [61].

В 2017 г. опубликовано бельгийское исследование I. Vergote et al. В проспективный анализ включено 36 больных с РШМ IB1-IIB стадии, которые получили 9-недельный дозоуплотненный курс ХТ по схеме ТС (средняя недельная доза паклитаксела 60 мг/м², карбоплатин АUC 2,7). Патоморфологический ответ определялся как полное исчезновение опухоли (полный ответ) или остаточное заболевание со стромальной инвазией менее 3 мм (частичный ответ 1). Субоптимальный ответ – остаточная опухоль с инвазией более 3 мм (Частичный ответ 2).

Объективный ответ в исследуемой группе составил 89%. Патоморфологический ответ составил 50%. Гематологическая токсичность была приемлемой. Общая 5-летняя выживаемость составила 70,8%.

Таким образом, комбинация паклитаксела и карбоплатина в еженедельном режиме приводила к высокой частоте объективного ответа и приемлемому профилю токсичности [103].

В октябре 2018 г. подведены итоги итальянского исследования II фазы по оценке эффективности и токсичности дозоуплотненного еженедельного режима неoadьювантной химиотерапии у больных РШМ IV2-IVB стадией: паклитаксел в дозе 80 мг/м² и карбоплатин AUC 2 в количестве 9 циклов. Было исследовано 23 случая: у 20 пациентов зафиксирован объективный ответ, и они были подвергнуты хирургическому вмешательству, 3 больным с отсутствием эффекта на НАХТ была проведена ХЛТ.

Полный патоморфоз отмечен у четырех (20%) пациенток, инвазия параметрия у двух (10%) пациенток, метастазы во влагалище у одной (5%) пациентки, лимфоваскулярная инвазия с положительными краями еще в одном (5%) случае. Несмотря на то, что у 7/20 пациентов были рентгенологические признаки поражения лимфатических узлов при клинической диагностике до начала лечения, только у одного пациента было выявлено метастическое поражение после НАХТ+операции. Пять (25%) пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами были подвергнуты адьювантной лучевой терапии таза. Период наблюдения составил 16 месяцев. Местный рецидив заболевания зарегистрирован у 2 (9%) пациентов. На момент последнего наблюдения признаков заболевания нет в 21 случае, в 2 случаях отмечается прогрессирование заболевания [46].

В феврале 2018 г. было опубликовано индийское одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00193739) сравнения НАХТ+операция с последующей радикальной операцией и стандартной ХЛТ среди 633 пациентов

с плоскоклеточным РШМ IB-IIВ FIGO стадии (316 пациентов в группе НАХТ и 317 пациентов в группе ХЛТ).

Все пациенты из исследуемой группы получили три цикла НАХТ с применением паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели, стандартная ЛТ сопровождалась радиосенсебилизацией (цисплатин в дозе 40 мг/м² один раз в неделю в течение 5 недель). Пациенты в неоадьювантной группе получали послеоперационную адьювантную ЛТ / ХЛТ при наличии факторов риска (гистологически подтвержденном метастатическом поражении лимфатических узлов, позитивном крае хирургической резекции и/или параметральной инвазии). Первичной конечной точкой исследования была оценка БРВ, вторичные конечные точки включали оценку ОВ и профиля токсичности.

Среднее время наблюдения составило 58,5 месяцев. В исследуемой группе 5-летняя БРВ составила 69,3% по сравнению с 76,7% в контрольной группе ($p=0,38$), 5-летние показатели ОВ были практически сопоставимы 75,4% и 74,7% соответственно ($p=0,87$). Отсроченная токсичность через 24 месяца или позже после завершения лечения в исследуемой группе по сравнению со стандартной химиолучевой группой была 2,2% против 3,5% соответственно при оценке гастроинтестинальных показателей, 1,6% против 3,5% соответственно для мочеполовой токсичности и 12,0% против 25,6% соответственно при оценке влагалищных эпителиитов [84]. Выводы, которые делают авторы: сочетанная цисплатинсодержащая ХЛТ демонстрирует лучшие показатели БРВ по сравнению с НАХТ с последующей радикальной операцией при местно-распространенном РШМ [91].

Также в 2018 г. резюмировано египетское исследование, целью которого была оценка эффективности НАХТ+операция при местно-распространенном раке шейки матки. В данное проспективное исследование были включены 37 пациенток с IB-IIIВ стадией РШМ. Проводилось 3 курса по схеме ТР (цисплатина в дозе 75 мг/м² (или карбоплатин АUC 5) и паклитаксел 175 мг/м²) с интервалом в 21 день. Оценка эффекта проводилась с помощью МРТ малого таза по критериям RECIST 1.1 через 2 недели после окончания третьего цикла.

Среди 37 пациентов, у 29 пациентов (78,4%) зафиксирован объективный ответ (ПО+ЧО). Полный ответ был обнаружен у 7 (18,9%) пациентов, у 22 (59,5%) пациентов – частичный ответ, у 8 (21,6%) пациентов – стабилизация заболевания, случаев прогрессирования заболевания не было. Операбельность составила 54,1% (20/37 пациентов). Ученые пришли к выводу, что НАХТ является эффективным и приемлемым вариантом лечения при местнораспространенного РШМ [90].

В 2019 г. опубликовано тайваньское исследование, посвященное сравнению двух лечебных тактик у больных РШМ IB2 FIGO стадии: ХЛТ и комбинации радикальной операции±НАХТ. С января 2002 года по июль 2016 года в исследование была включена 91 пациентка. Медиана наблюдения составила 63,3 месяца для группы ХЛТ, 83,5 месяца для группы радикальной операции±НАХТ. Общая 5-летняя выживаемость для группы ХЛТ составляли 80,1% против группы радикальной операции±НАХТ 94,1% ($p=0,197$), БРВ 5-летняя выживаемость соответственно 79,5% против 79,3% ($p=0,401$).

При оценке прогностических факторов, влияющих на показатели ОВ, значимых корреляций выявлено не было. Возраст старше 48 лет, а также неплоскоклеточный гистотип обеспечивал достоверно худшие показатели БРВ [69].

Отечественный опыт использования НАХТ в лечении РШМ невелик. В 2007 г. опубликовано исследование, выполненное в Российском научном центре рентгенорадиологии, г. Москва. Исследованы данные 58 пациенток с местнораспространенным РШМ (IIB-IIIВ стадии). Всем пациенткам на I этапе лечения проводилась НАХТ по схеме паклитаксел в дозе 135 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5 1 раз в 21 день. При технической возможности на II этапе выполнялась операция в объеме гистерэктомии III типа модификация Вертгейма – Мейгса. Целью исследования было получить объективные критерии эффективности НАХТ

После двух курсов НАХТ редукция объема первичной опухоли при II стадии составила 41,7%, при III стадии - 52,5%. Отмечено снижение уровня онкомаркера SCC (после 1-го курса: с 6,3 нг/мл до 3,0 нг/мл для II стадии, с 14,6

нг/мл до 5,0 нг/мл для III стадии). Различия в темпах уменьшения онкомаркера на фоне ПХТ в группе пациентов с метастазами в лимфоузлы и без не выявлены.

В связи с разнородностью полученных данных и малого числа наблюдений изменения уровня онкобелка E7 к вирусу папилломы человека серотипа 16 прогнозировать эффективность НАХТ с его помощью было невозможно.

Операбельность составила 89,7%, 10,3% больных в связи с неэффективностью I этапа лечения проведена ХЛТ.

Степень лекарственного патоморфоза опухоли оценивали согласно классификации Е.Ф. Лушникова [29]. Лечебный патоморфоз в опухоли разной степени выраженности отмечен в 76,9% наблюдений, в лимфоузлах – в 84,6% наблюдений. Отмечена прямая зависимость лечебного патоморфоза в лимфоузлах и в опухоли ($p < 0,05$), что подтверждает положительное влияние ХТ на регионарные метастазы.

Наличие экспрессии p53 сочеталось со слабым лечебным патоморфозом и, наоборот, ее отсутствие сопровождалось значительным ответом опухоли. Экспрессия p16 отмечена во всех случаях. Низкий уровень экспрессии ЦОГ-2 коррелировал с высокой степенью патоморфологического ответа, а его высокая экспрессия с низкой степенью ответа и/или наличием участков продолженного роста опухоли.

Токсические реакции используемого режима ХТ не превышали 1-2 степень по шкале ВОЗ и не влияли на сроки выполнения хирургического лечения [38].

В 2012 г. опубликованы новые данные исследования, продолженного в Российском научном центре рентгенорадиологии, г. Москва, по изучению возможностей современных УЗ-технологий для объективной оценки эффективности проводимой лекарственной терапии. Были проанализированы данные 86 больных (58 больных РШМ ПВ-ШВ стадий и 28 больных раком яичников ПА-IV стадий). Всем пациенткам в исследуемых группах на первом этапе комплексного лечения проводилась 2 курса НАХТ по схеме TP, при технической возможности на II этапе выполнялась операция в объеме гистерэктомии III типа модификация Вертгейма – Мейгса. Уменьшение объема

опухоли шейки матки после 1 курса НАХТ не менее чем на 46% и после 2-х курсов НАХТ более чем на 50%. Хирургическое лечение было проведено 52 (90%) больным раком шейки матки. Полный регресс опухоли, а также прогрессирование заболевания после 2-х курсов НАХТ не отмечено ни в одном наблюдении. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью лекарственного патоморфоза и объемом опухолевого очага, снижением интенсивности его васкуляризации [2].

В 2016 г. данное исследование продолжено в группе 126 больных местнораспространенным РШМ ПВ-ПВ стадии. НАХТ проводилась по схеме TP: 2 курса с интервалом в 21 день (паклитаксел в дозе 135 мг/м² (103 больных) или доцетаксел в дозе 75 мг/м² (23 больных). На второй день химиотерапии внутривенно капельно вводили цисплатин в дозе 75 мг/м² (59 больных) или карбоплатин AUC5. Всем больным до начала лечения и после НАХТ выполнено ультразвуковое исследование (B-режим, дуплексное сканирование), исследован уровень онкомаркера плоскоклеточного рака SCC в крови. Показано, что уменьшение объема шейки матки более чем на 30% после первого курса химиотерапии и на 50% после 2 курса говорит о высокой химиочувствительности опухоли. По результатам исследования динамика уровня онкомаркера SCC не может рассматриваться, как самостоятельный критерий оценки эффективности НАХТ.

Операбельность составила 91,3% (в объеме расширенной экстирпации матки с придатками по модификации Вертгейма-Мейгса), в 8,7% случаев в связи с неэффективностью первого этапа лечения была проведена ХЛТ [8].

В 2015 г. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва, представил данные о применении индукционной ХТ у 43 больных РШМ IB2-2BN0-1M0 стадий. На I этапе всем больным проводилось три 21-дневных курса ХТ комбинацией паклитаксел в дозе 175 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м². На II этапе, через 3 недели после окончания ХТ, больным выполнялась операция в объеме расширенной экстирпации матки (тип III). На III этапе, по показаниям (гистологически подтвержденное наличие метастазов в регионарных

лимфатических узлах, опухоли в крае резекции и/или опухолевой инфильтрации параметриев) проводилась ХЛТ.

Объективный ответ составил в 88,4% (полный регресс – 32,6%, частичный регресс – 55,8%, стабилизация – 11,6%). Хирургическое лечение выполнено 90,7%.

Длительность наблюдения за больными после окончания лечения варьирует от 28 до 103 месяцев. Тридцать шесть пациенток (83,7%) живы без признаков прогрессирования заболевания. В течение периода наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 5 больных (11,6%) в сроки от 2 до 20 мес. после окончания лечения. Местное прогрессирование опухоли в шейке матки (после ХЛТ) и в параметральной клетчатке выявлено у 2 больных. Регионарное прогрессирование в тазовых лимфатических узлах выявлено у 1 больной. Отдаленные метастазы в поясничных, надключичных лимфатических узлах и мягких тканях ягодичной области выявлено у 3 пациенток. Четыре пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания, 1 больная жива с признаками болезни. Одна пациентка умерла от интеркуррентного заболевания. Одна больная выбыла из-под наблюдения [34, 35].

В 2017 г. опубликовано многоцентровое отечественное пилотное исследование типа «случай–контроль», в которое была включена 81 больная местнораспространенным РШМ II-IIIВ стадии FIGO. Исследованным больным проводили 1 курс НАХТ по схеме карбоплатин AUC 6 и паклитаксел в дозе 175 мг/м². Эффективность лечения определяли через 2 недели по критериям RECIST. При достаточной резорбции новообразования выполняли хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки River III. При сохранении параметральных инфильтратов или больших размеров опухоли шейки матки пациентки направлялись на ХЛТ по радикальной программе.

Полный регресс опухоли отмечен у 4 (4,9%) пациенток, частичный – у 77 (95,1%). Прогрессирования заболевания после курса НАХТ не отмечено. Операбельность составила 92,6% (75 пациенток) [27].

Многочисленные текущие рандомизированные исследования пытаются определить, может ли ХТ с последующей операцией стать достойной альтернативой стандартному химиолучевому лечению (таблица 9) [64].

Таблица 9 – Текущие исследования по неоадьювантной химиотерапии РШМ

Локализация, группа	Номер исследования	Статус	N	Окончание	Стадия	Режим НАХТ
Nadu, India*	NCT01917695*	Фаза III	130	2018 Август	IB2-IBB	P/T x 3
Thai GOG	NCT01000415	Фаза III	824	2018 Июнь	IB2-IBB	P/G x 3
EORTC-55994*	NCT00039338*	Фаза III	686	2019 Июль	IB2-IBB	P x 3
Guangdong, China	NCT02595554	Фаза III	220	2020 Декабрь	IBB	P/T x 3
Guangdong, China CSEM GOG-005B	NCT03308591	Фаза III	800	2020 Декабрь	IB2-IB2	Платино-содержащая ХТ x 2
Cancer Research UK, London	NCT01566240	Фаза III	770	2021 Сентябрь	IB2-IVa	C/T x 6
Charite University, Berlin, Germany*	NCT02422563*	Фаза III	534	2025 Октябрь	IB2-IBB	Dose-dense TP or TTP x 3
Примечание – P – Цисплатин; G – Гемцитабин; I – Ифосфамид; C – Карбоплатин; T – Паклитаксел; * – оценка качества жизни.						

Во всех этих исследованиях используются платиносодержащие комбинации НАХТ, большинство из них включают таксаны в терапевтическом режиме.

Важно отметить, что три из текущих исследований (NCT01917695, NCT00039338, NCT02422563) оценивают качество жизни пациентов.

Для объективной оценки эффективности комбинированного лечения (НАХТ+операция) в сравнении со стандартной конкурентной ХЛТ при местно-распространенном РШМ было проведено рандомизированное исследование EORTC 55994, включавшее лечение больных РШМ IB2, ПА>4 см и ПВ стадий. Набор завершен в 2014 г., и всеми онкогинекологами с нетерпением ожидаются результаты данного исследования.

Кроме того, начато рандомизированное исследование III фазы INTERLACE Trial (NCT01566240), направленное на оценку эффективности неoadъювантной еженедельной химиотерапии больным с местно-распространенным РШМ до конкурентной ХЛТ.

Таким образом, несмотря на значительные темпы развития области применения НАХТ, ее роль остается недостаточно изученной и может быть оценена на основании клинического исследования.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

За период с апреля 2016 г. в исследование были включены 105 первичных пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного РШМ IB2-IVB стадии (FIGO)/T1B2-2BNX/0M0 (TNM).

Общее состояние всех больных до начала терапии было расценено как «0» по шкале ECOG.

Средний возраст больных в группе «цисплатин и доксорубицин» составил 44 года (27-63), в группе «цисплатин и паклитаксел» 39,9 лет (28-59).

При первичном стадировании (FIGO) больные распределились следующим образом: в группе AP IB2 – 19 (25,3%), ПА1 – 4 (5,3%), ПА2 – 5 (6,7%), IVB – 47 (62,7%). В группе TP IB2 – 8 (26,7%), ПА1 – 2 (6,7%), ПА2 – 1 (3,3%), IVB – 19 (63,3%).

В обеих группах превалировала IVB FIGO стадия (рисунок 14).

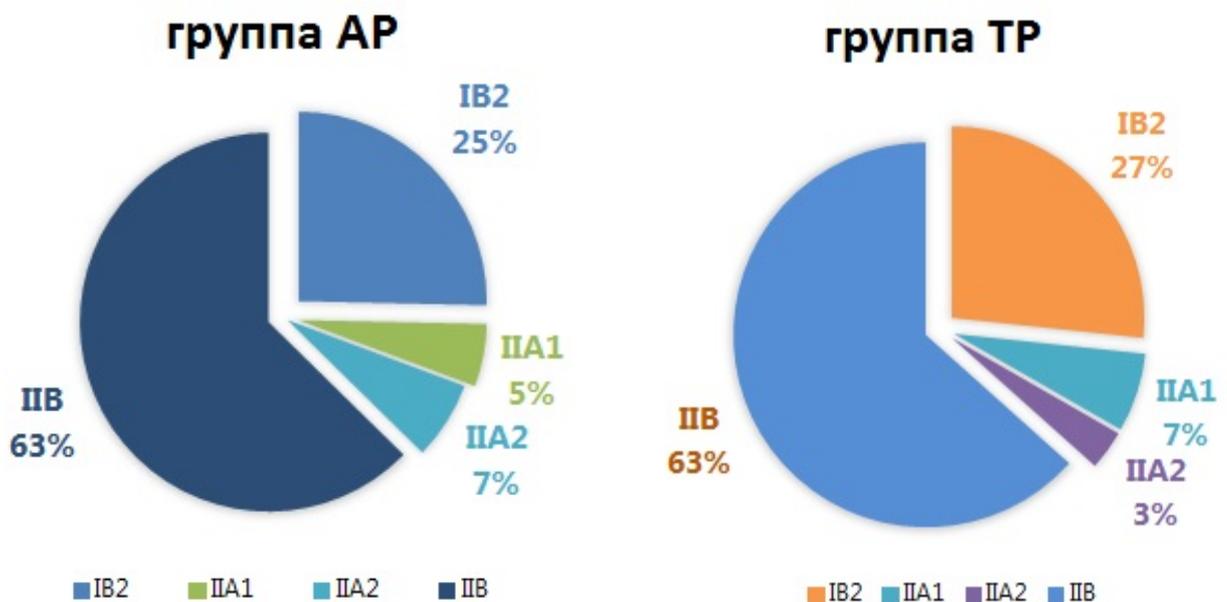


Рисунок 14 – Распределение больных РШМ по стадиям заболевания (FIGO) в исследуемых группах.

Морфологические типы опухоли были представлены в следующем соотношении: в группе АР плоскоклеточный рак – в 71 (94,6%), аденокарцинома – в 4 (5,3%) наблюдениях; степень дифференцировки плоскоклеточного рака распределилась следующим образом: высокодифференцированный – 7 (9,3%), умереннодифференцированный – 44 (58,7%), низкодифференцированный – 20 (26,7%), аденокарцинома во всех случаях (5,3%) была умеренной дифференцировки.

В группе ТР плоскоклеточный рак – в 24 (80,0%), аденокарцинома – в 6 (20,0%) наблюдений; степень дифференцировки плоскоклеточного рака распределилась следующим образом: высокодифференцированный – 2 (6,7%), умереннодифференцированный – 18 (60,0%), низкодифференцированный – 4 (13,3%), аденокарцинома в 2 случаях (6,7%) была умеренной дифференцировки, в 2 случаях (6,7%) высокой и в 2 случаях (6,7%) низкой дифференцировки соответственно.

Наиболее часто в обеих группах встречался умереннодифференцированный плоскоклеточный рак (рисунок 15).

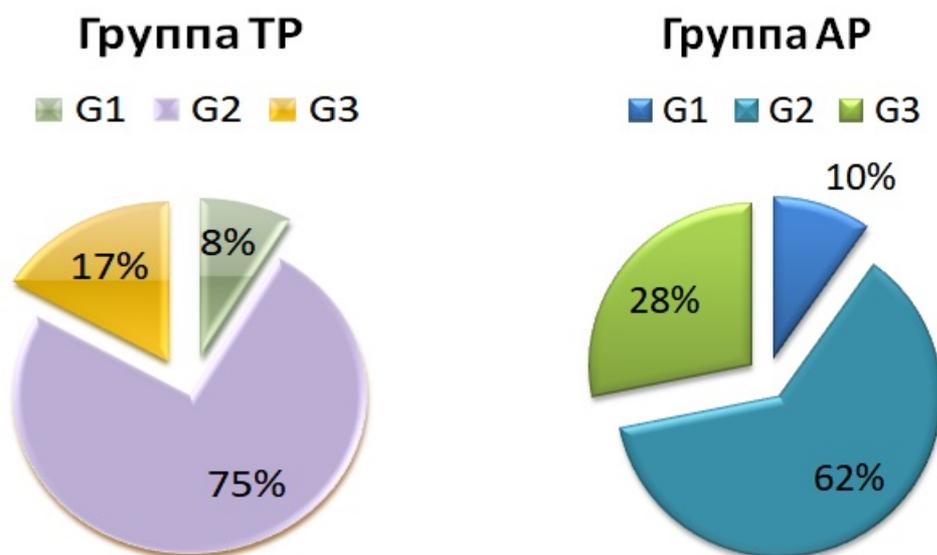


Рисунок 15 – Степень дифференцировки опухоли по группам.

У 3 больных (4%) из группы АР и 1 больной (3,3%) из группы ТР выявлены первично-множественные опухоли. Спектр полинеоплазий был представлен

лимфогранулематозом, раком щитовидной железы, IPMN поджелудочной железы, пигментной меланомой. У 2 больных (2,7%) из группы AP и у 1 больной (3,3%) из группы TP диагностированы первично-множественные синхронные опухоли, у оставшейся пациентки (1,3%) из группы AP – первично-множественные метасинхронные опухоли. Синхронные опухоли представлены пигментной меланомой, раком щитовидной железы, IPMN поджелудочной железы, метасинхронная – лимфогранулематозом.

В таблице 10 представлена сводная характеристика исследуемых групп по спектру полинеоплазий.

Таблица 10 – Характеристика пациенток местно-распространенным РШМ (n=105)

Группа AP (n=75)			Группа TP (n=30)		
Возраст, годы (медиана, диапазон)	44 (27-63)		Возраст, годы (медиана, диапазон)	39,9 (28-59)	
Стадия FIGO	n	%	Стадия FIGO	n	%
IB2	19	25,3	IB2	8	26,7
IIA1	4	5,3	IIA1	2	6,7
IIA2	5	6,7	IIA2	1	3,3
IIB	47	62,7	IIB	19	63,3
Плоскоклеточный рак	71	94,6	Плоскоклеточный рак	24	80,0
G1	7	9,3	G1	2	6,7
G2	44	58,7	G2	18	60,0
G3	20	26,7	G3	4	13,3
Аденокарцинома	4	5,3	Аденокарцинома	6	20,0
G1	0	0	G1	2	6,7
G2	4	5,3	G2	2	6,7
G3	0	0	G3	2	6,7
ПМО			ПМО		
Синхронные	3	4	Синхронные	1	3,3
Метасинхронные	1	1,3	Метасинхронные	0	0

Больные разделены на 2 группы в зависимости от схемы неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии (АР: цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубин в дозе 35 мг/м² и ТР: цисплатин в дозе 60 мг/м², паклитаксел в дозе 60 мг/м²).

Исследуемые группы однородны по возрасту, стадии заболевания, числу ПМО, сопутствующей патологии (p=0,65, критерий Краскела-Уоллиса, рисунок 16, таблица 11).

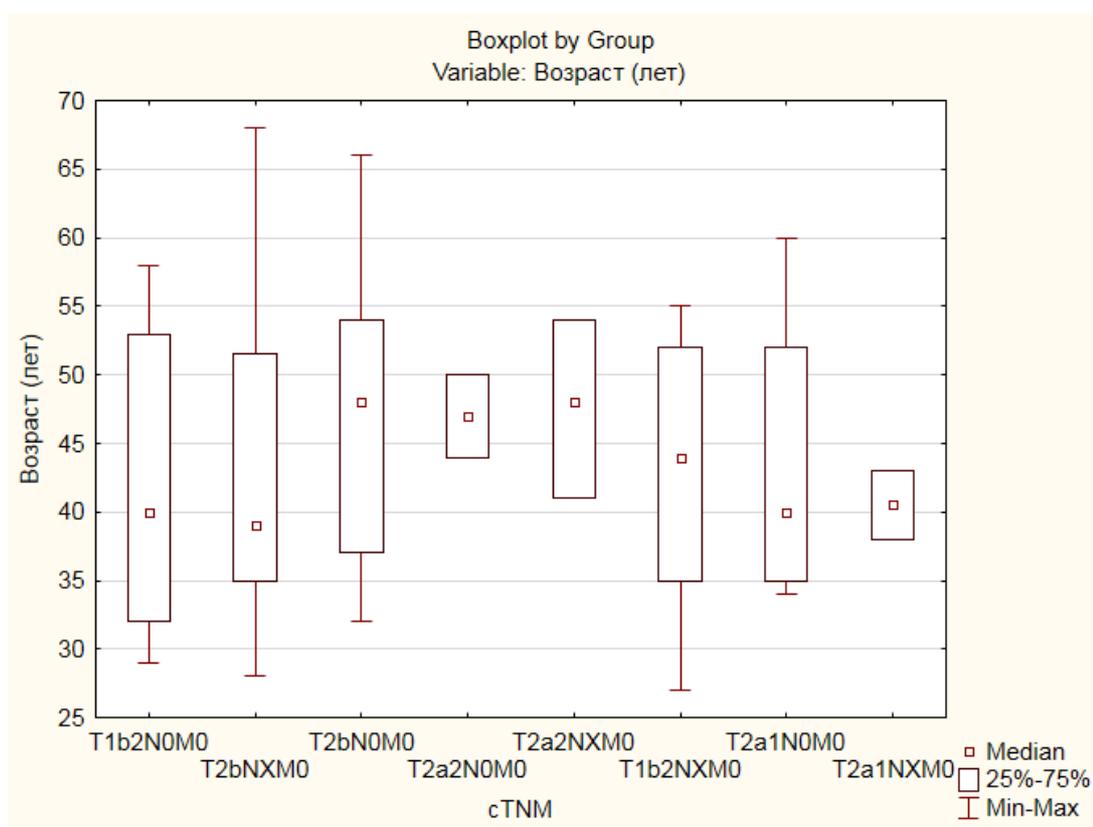


Рисунок 16 – Характеристика исследуемых групп по возрасту и стадиям заболевания.

Таблица 11 – Сопутствующая патология у пациенток исследуемых группах

Нозология	АР	ТР
Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, недостаточность клапанов)	26 (34,7%)	13 (43,3%)
Заболевания дыхательной системы	7 (9,3%)	3 (10%)

Продолжение таблицы 11

Нозология	АР	ТР
Гастроинтестинальные и панкреатобилиарные заболевания (язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, ДЖВП, ЖКБ, хронический холецистит, хронический панкреатит)	29 (38,7%)	8 (26,7%)
Заболевания почек и мочевыводящих путей (цистит, хронический пиелонефрит, МКБ)	4 (5,3%)	1 (3,3%)
Сахарный диабет	2 (2,6%)	1 (3,3%)
ВБВНК	18 (24%)	10 (33,3%)

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ клинической эффективности неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии

На фоне проведенного дозоинтенсивного лечения объективный ответ на основании критериев RECIST 1.1 у больных из группы AP составил 84% (63 случаев). Полный регресс опухоли был зафиксирован у 10,7% (8 больных), частичный ответ – у 73,3% (55 больных), стабилизация процесса была отмечена в 8,0% (6 больных), прогрессирование заболевания выявлено у 8,0% (6 больных).

У пациентов, получивших интенсифицированные курсы НАХТ по схеме TP, клинический ответ по распределению следующим образом: полный регресс опухоли был зафиксирован у 6,7% (2 больных), а частичный ответ – у 50% (15 больных), стабилизация процесса была отмечена в 40% (12 больных), прогрессирование заболевания выявлено у 3,3% (1 больной).

Объективный ответ в группе AP составил 84% против 56,7% в группе TP ($p=0,0049$, двусторонний критерий Фишера).

Всем пациенткам было проведено 3 цикла НАХТ в дозоинтенсивном режиме: 75 пациенткам по схеме AP (цисплатин 75 мг/м², доксорубицин 35 мг/м²) и 30 пациенткам по схеме TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²). Внутривенное введение препаратов выполнялось каждые 10-14 суток.

В исследуемых группах выявлены различия в клинической эффективности схем химиотерапии при оценке степени регресса опухоли по критериям RECIST 1.1 ($p=0,016$, критерий Манни-Уайта, рисунок 17).

В группе AP частичный и объективный ответ встречался достоверно чаще в сравнении группой TP ($p=0,0379$ и $p=0,0049$ соответственно, двусторонний

критерий Фишера). В группе ТР стабилизация опухолевого процесса встречалась в 5 раз чаще в сравнении с группой АР ($p=0,0002$).

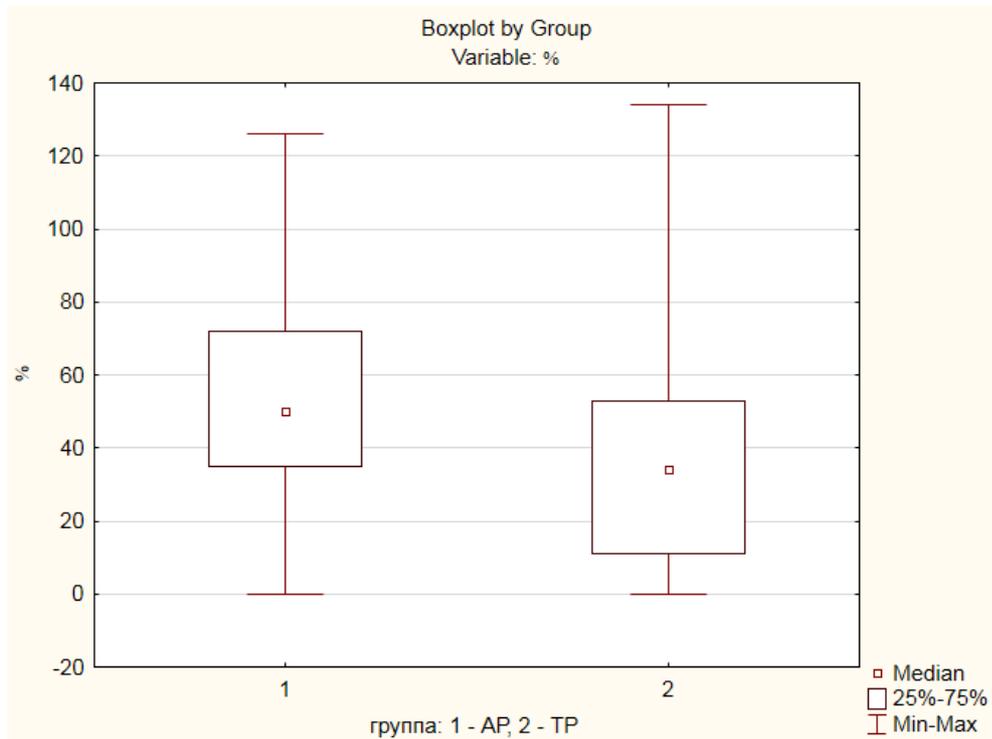


Рисунок 17 – Клиническая эффективность дозоинтенсивных схем химиотерапии при оценке по критериям RECIST 1.1.

В таблице 12 представлены данные объективного ответа в группах неoadьювантной дозоинтенсивной химиотерапии.

Таблица 12 – Клиническая эффективность исследуемых схем химиотерапии

Показатель	АР n=75, %	ТР n=30, %	p,
Полный ответ (ПО)	8 (10,7%)	2 (6,7%)	0,7207
Частичный ответ (ЧО)	55 (73,3%)	15 (50,0%)	0,0379
Объективный ответ (ПО+ЧО)	63 (84%)	15 (56,7%)	0,0049
Стабилизация	6 (8,0%)	12 (40,0%)	0,0002
Прогрессирование	6 (8,0%)	1 (3,3%)	0,6701

3.2 Анализ результатов хирургического лечения

Исследуемые группы не различались по частоте и объему хирургического лечения.

В группе AP хирургическое лечение выполнено у 66 (88%) больных из 75: оптимальные циторедуктивные операции в объеме радикальной экстирпации матки (R0), двухсторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III) выполнены у 59 пациенток (78,7%), неоптимальные (R1) – у 1 пациентки (1,3%), у 6 пациенток (8,0%) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования с последующей химиолучевой терапией, у 9 (12,0%) пациенток без хирургического стадирования была проведена химиолучевая терапия.

В группе TP оптимальные циторедуктивные операции (R0) выполнены у 23 пациенток (76,7%) из 30, неоптимальных вмешательств не было, у 1 пациентки (3,3%) как этап хирургического стадирования с последующей химиолучевой терапией, 6 (20%) пациенткам без хирургического стадирования была выполнена химиолучевая терапия (рисунок 18).

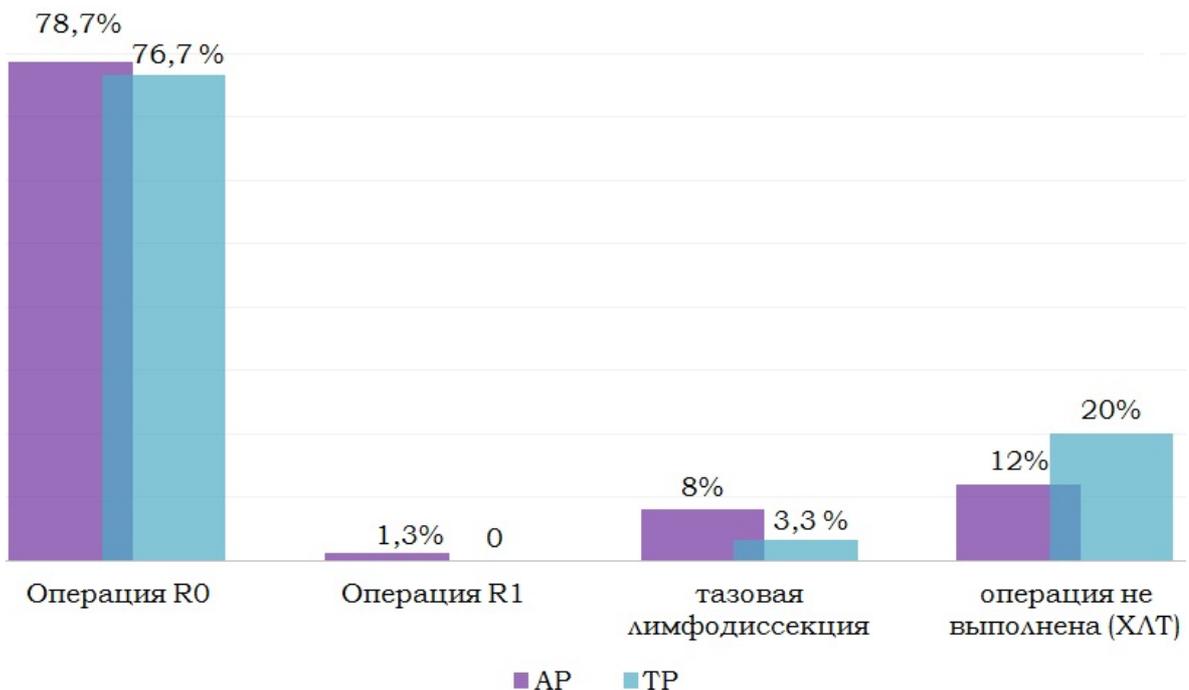


Рисунок 18 – Циторедуктивные операции в исследуемых группах.

Проведен анализ дальнейшего лечения пациентов в зависимости от ответа RECIST 1.1.

В случае полного ответа 7 (9,4%) пациенткам из группы AP выполнено радикальное хирургическое лечение, в одном (1,3%) случае в связи с отказом пациентки от оперативного лечения был проведен курс сочетанной ХЛТ; в группе TP 2 (6,7%) пациенткам с полным регрессом опухоли выполнено радикальное хирургическое лечение.

В группе частичного ответа 53 (70,7%) больным, получившим курс НАХТ по схеме AP, было выполнено радикальное хирургическое лечение. В двух (2,7%) случаях в связи с отказом пациенток от радикального хирургического лечения был проведен курс сочетанной ХЛТ, одной из них предварительно выполнена лапароскопическая тазовая лимфодиссекция.

В случае полного ответа 2 (6,7%) пациенткам в группе TP выполнено радикальное хирургическое лечение

Из 14 больных группы TP в случае частичного регресса, 12 (40%) пациенток радикально прооперированы, 2 (6,7%) больным в связи с отказом от радикального хирургического лечения был проведен курс сочетанной ХЛТ.

В группе AP всем 6 (8,0%) пациенткам со стабилизацией опухолевого процесса и всем 6 (8,0%) больным с прогрессированием заболевания был проведен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии (ХЛТ): в качестве радиосенсибилизатора использовался цисплатин в дозе 40 мг/м² еженедельно. В связи с преимущественным ростом тазовых лимфоузлов 4 больным из группы прогрессирования перед радикальным курсом ХЛТ было выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопической тазовой лимфодиссекции.

В группе TP при стабилизации опухолевого процесса 4 (13,3%) пациенткам был проведен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии, 8 (26,7%) пациенткам выполнено радикальное хирургическое лечение.

Единственной пациентке (3,3%) с прогрессированием заболевания из группы TP был проведен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии.

3.3 Анализ степени патоморфологического ответа опухоли

Степень патоморфологического ответа опухоли в группе AP оценена у 66 больных (60 пациентов после радикальной гистерэктомии RIVER III, 6 пациентов после тазовой лимфодиссекции) и составила 89,4%. Полный регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (ypCR) у 7 (10,6%) пациенток.

В группе TP патоморфологический ответ опухоли оценен у 24 больных (23 пациента после радикальной гистерэктомии RIVER III, 1 пациент после тазовой лимфодиссекции) составил 79,2%. У 4 (16,7%) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом.

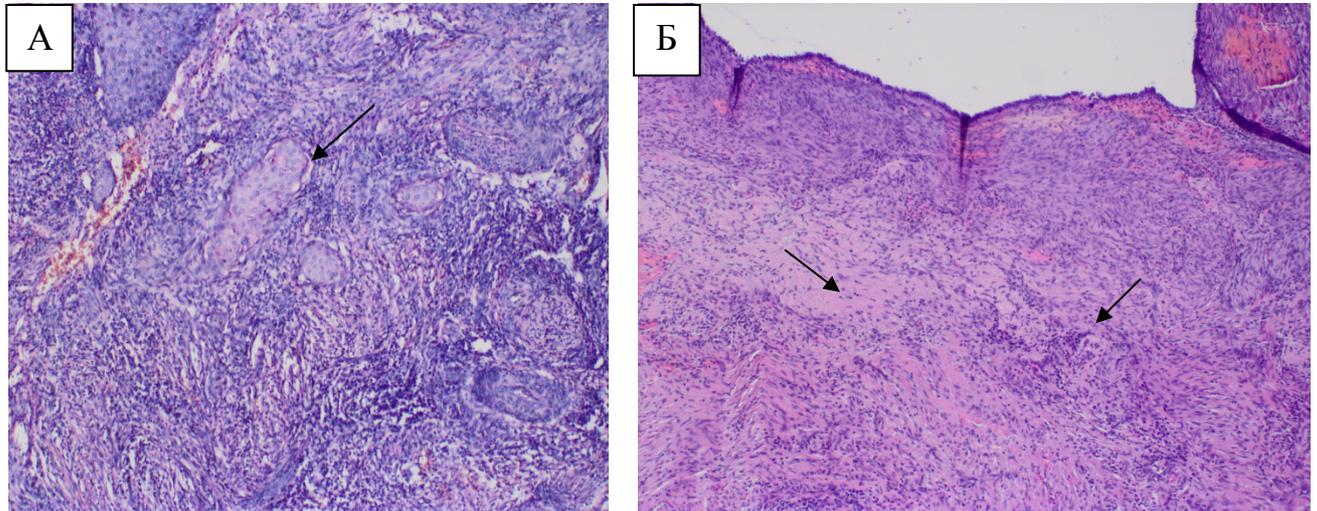
При морфологическом исследовании опухоль наиболее часто была представлена умеренно дифференцированным плоскоклеточным раком.

В таблице 13 представлены данные о морфологическом строении первичной опухоли шейки матки.

Таблица 13 – Гистотип и степень дифференцировки первичной опухоли

AP (n=75)		TP (n=30)	
Плоскоклеточный рак	71 (94,6%)	Плоскоклеточный рак	24 (80,0%)
G1	7 (9,3%)	G1	2 (6,7%)
G2	44 (58,7%)	G2	18 (60,0%)
G3	20 (26,7%)	G3	4 (13,3%)
Аденокарцинома	4 (5,3%)	Аденокарцинома	6 (20,0%)
G1	0	G1	2 (6,7%)
G2	4 (5,3%)	G2	2 (6,7%)
G3	0	G3	2 (6,7%)

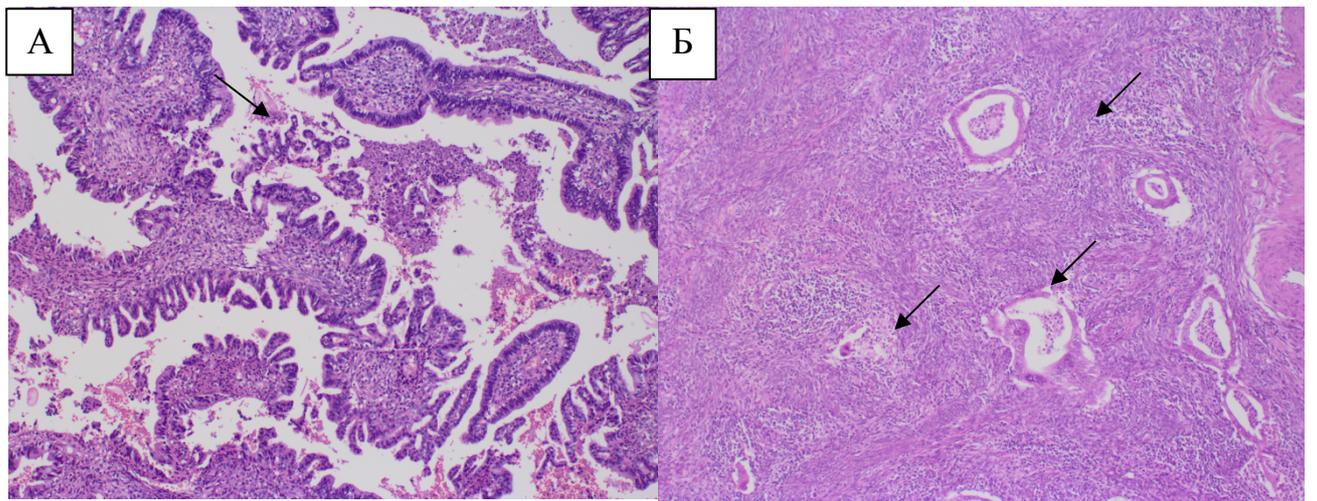
В исследуемых группах больных патоморфологический ответ опухоли в ответ на проводимую неoadъювантную дозоуплотненную химиотерапию был дифференцирован на полный, неполный и отсутствие ответа (рисунки 19, 20, 21).



а – до лечения, стрелками указана опухоль; б – после лечения, стрелками отмечен фиброз, лимфоидная инфильтрация стромы, отсутствие атипических клеток.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

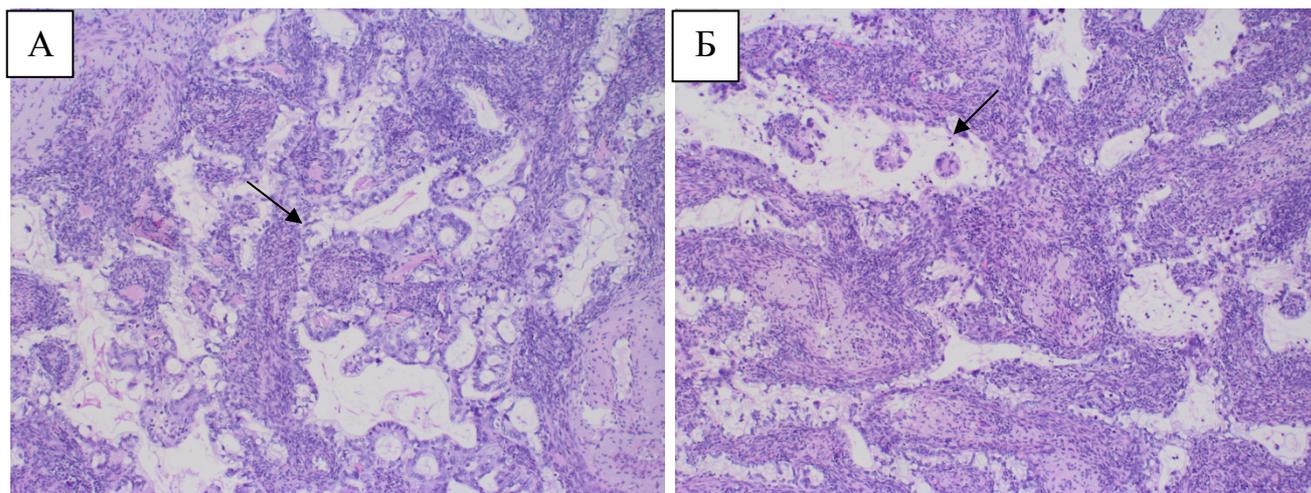
Рисунок 19 – Полный патоморфологический регресс умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака.



а – до лечения; стрелками указана опухоль; б – после лечения, на стрелке опухолевые железы с дистрофией и апоптозом клеток, фиброз, лимфоидная инфильтрация стромы.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

Рисунок 20 – Неполный патоморфологический регресс высокодифференцированной эндоцервикальной аденокарциномы.



а – до лечения; стрелками указана опухоль; б – после лечения, стрелками указана опухоль.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

Рисунок 21 – Высокодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома без признаков лечебного патоморфоза.

В группе больных, получивших интенсифицированную НАХТ по схеме АР, патоморфологический ответ оценен у 66 больных (60 пациентов после радикальной гистерэктомии RIVER III, 6 пациентов после тазовой лимфодиссекции) и составил 89,4%. У 7 (10,6%) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR).

В группе ТР патоморфологический ответ опухоли оценен у 24 больных (23 пациента после радикальной гистерэктомии RIVER III, 1 пациент после тазовой лимфодиссекции) составил 79,2%. У 4 (16,7%) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом.

У 7 (10,6%) больных из группы АР морфологических признаков ответа первичной опухоли на дозоинтенсивное химиотерапевтическое лечение выявлено не было. У 9 пациенток из группы АР патоморфологический ответ не оценивался в связи с проведением радикального курса ХЛТ.

У 5 (20,8%) больных из группы ТР патоморфологический ответ отсутствовал. В связи с проведением курса конкурентной ХЛТ у 6 пациенток

из группы TP патоморфологический ответ не оценивался.

В таблице 14 рассмотрена корреляция между степенью патоморфоза и стадией FIGO. Полный ответ в исследуемых группах наблюдался только при стадиях IB2, IIB FIGO.

Таблица 14 – Патоморфологический ответ первичной опухоли на дозоинтенсивное химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии FIGO

Стадия FIGO, TNM	AP (n=66)			TP (n=24)		
	число больных	патоморфологический ответ		число больных	патоморфологический ответ	
IB2 (T1B2NX,0M0)	19	полный	3	8	полный	2
		неполный	14		неполный	4
		отсутствует	2		отсутствует	2
IIA1 (T2a1NX,0M0)	2	полный	0	2	полный	0
		неполный	2		неполный	1
		отсутствует	0		отсутствует	1
IIA2 (T2a2NX,0M0)	4	полный	0	0	полный	0
		неполный	3		неполный	0
		отсутствует	1		отсутствует	0
IIB (T2BNX,0M0)	41	полный	4	14	полный	2
		неполный	33		неполный	10
		отсутствует	4		отсутствует	2

У всех пациенток с прогрессированием и рецидивом заболевания после дозоинтенсивной НАХТ по схеме AP морфологический тип опухоли был представлен низкодифференцированным плоскоклеточным раком. В группе TP у единственной пациентки с прогрессированием морфологический тип опухоли был представлен умереннодифференцированным плоскоклеточным раком.

На рисунке 22 представлена степень морфологического регресса опухоли в исследуемых группах. В группе AP неполный регресс опухоли на проведенное

лечение встречался в 1,2 раза чаще, чем в группе ТР (78,8% против 62,5% соответственно, $p=0,001$).

При анализе частоты полных патоморфозов значимых различий между группами выявлено не было (10,6% против 16,7% соответственно, $p>0,05$).

При анализе оптимального (полный + неполный) патоморфологического ответа в группе АР ответ на проведенное лечение встречался чаще, чем в группе ТР (89,4% против 79,2% соответственно, $p=0,08$).

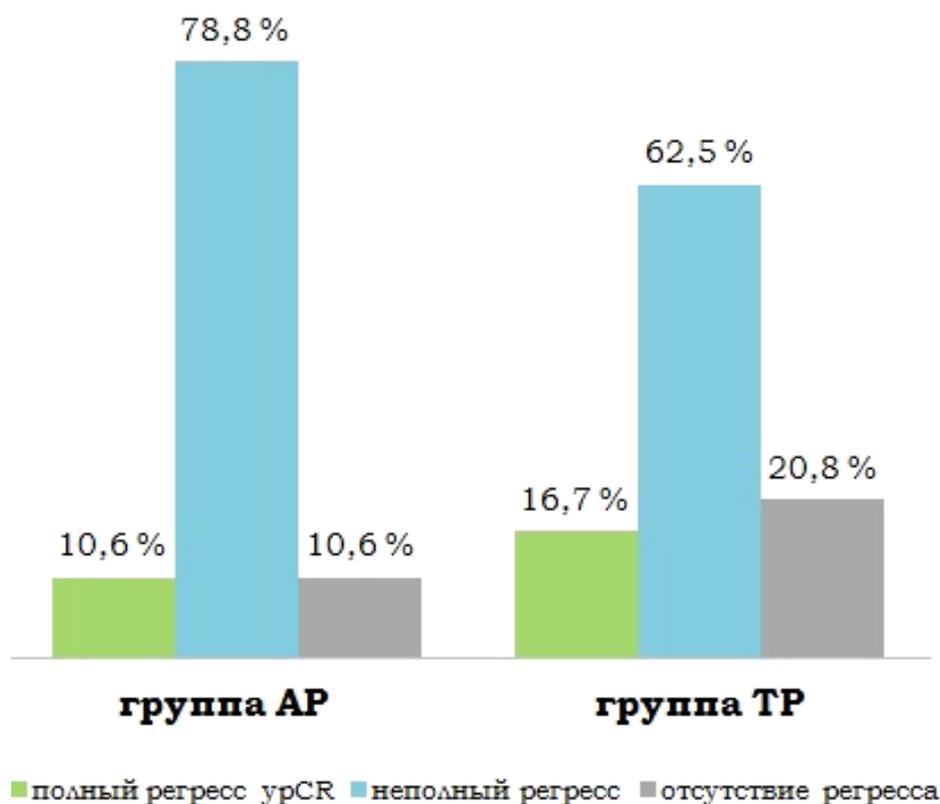


Рисунок 22 – Патоморфологический регресс опухоли в ответ на проводимую неоадьювантную дозоуплотненную химиотерапию в исследуемых группах.

Пациентам из обеих групп проводилось послеоперационное лечение: при негативных лимфатических узлах после радикального хирургического вмешательства был проведен курс дистанционной конформной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 46-50 Гр на малый таз и тт В, при выявлении метастатического поражения – проводилась сочетанная ХЛТ

(ДЛТ в сочетании с внутрисполостной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR, с источником Иридия-192, РОД 10 Гр, СОД 40 Гр на фоне радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

3.4 Анализ токсичности неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии

В группе АР проанализирована токсичность 226 курсов НАХТ среди 75 пациентов. Гематологическая токсичность была умеренной и обратимой, наиболее часто проявлялась в виде анемии и лейкопении 1 и 2 степени (рисунок 23).

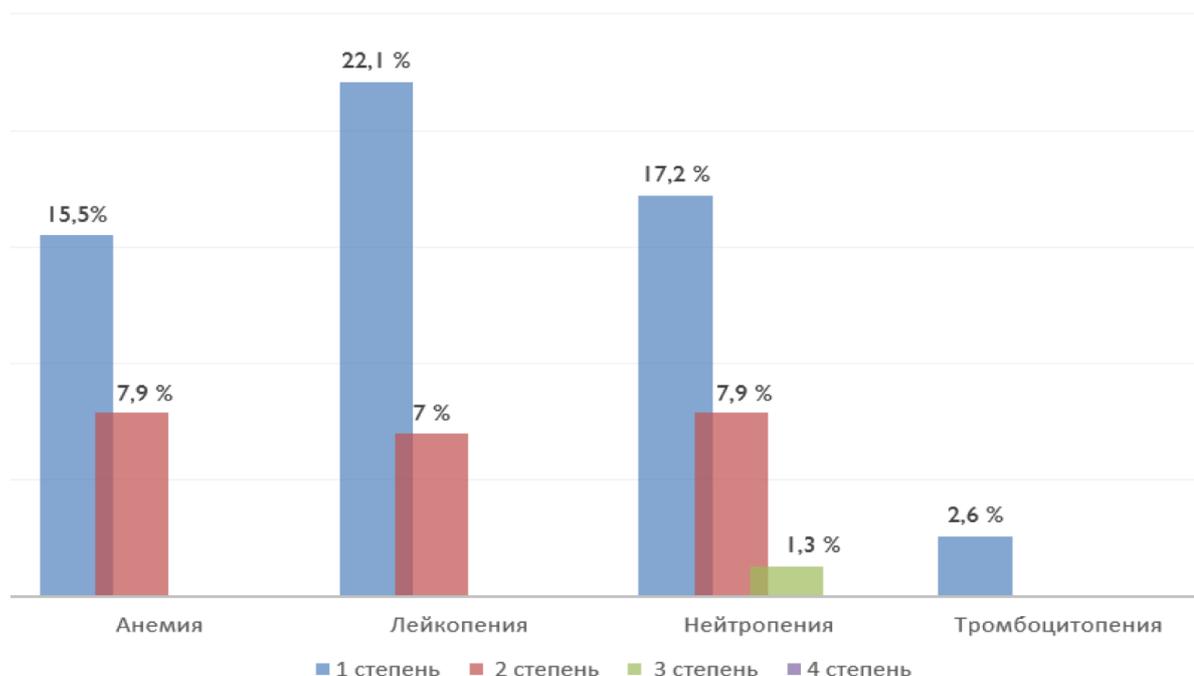


Рисунок 23 – Гематологическая токсичность по числу курсов интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии в группе АР (n=226).

Нейтропения 3 степени была выявлена у 1,3% больных. Случаев фебрильной нейтропении выявлено не было.

В группе ТР анализирована токсичность 90 курсов НАХТ среди 30 пациентов. Гематологическая токсичность во всех случаях была умеренно выраженной и обратимой, наиболее часто была представлена анемией и

лейкоцитопенией 1 и 2 степени (рисунок 24). Случаев тромбоцитопении, а также токсичности 3,4 степени выявлено не было.

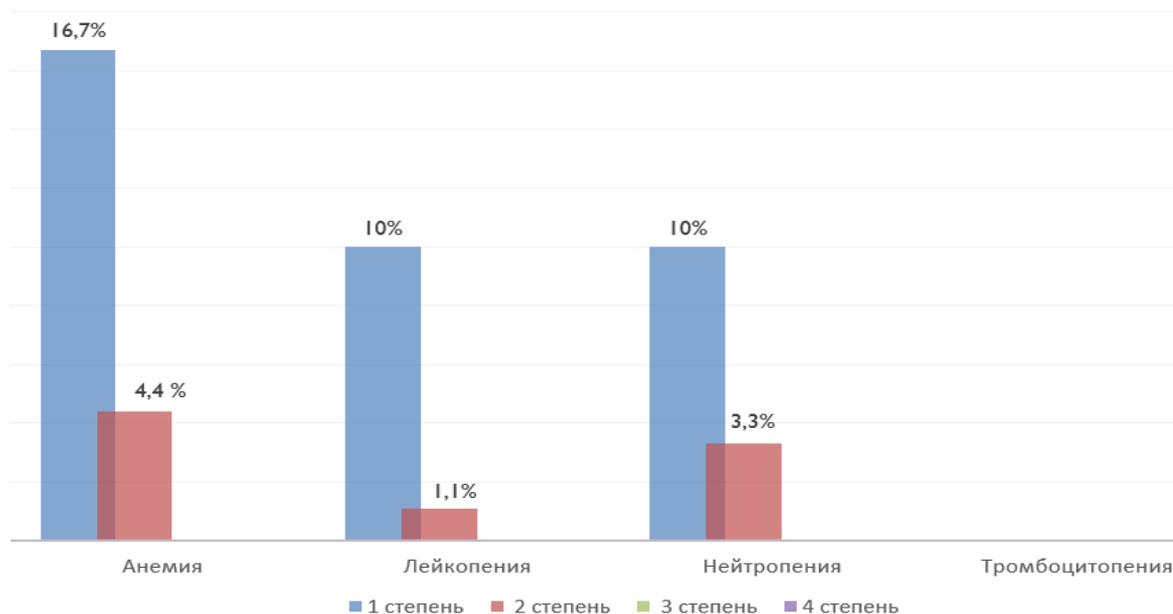


Рисунок 24 – Гематологическая токсичность по числу курсов интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии в группе ТР (n=90).

Анализ гематологической токсичности в исследуемых группах представлен на рисунке 25, таблица 15.

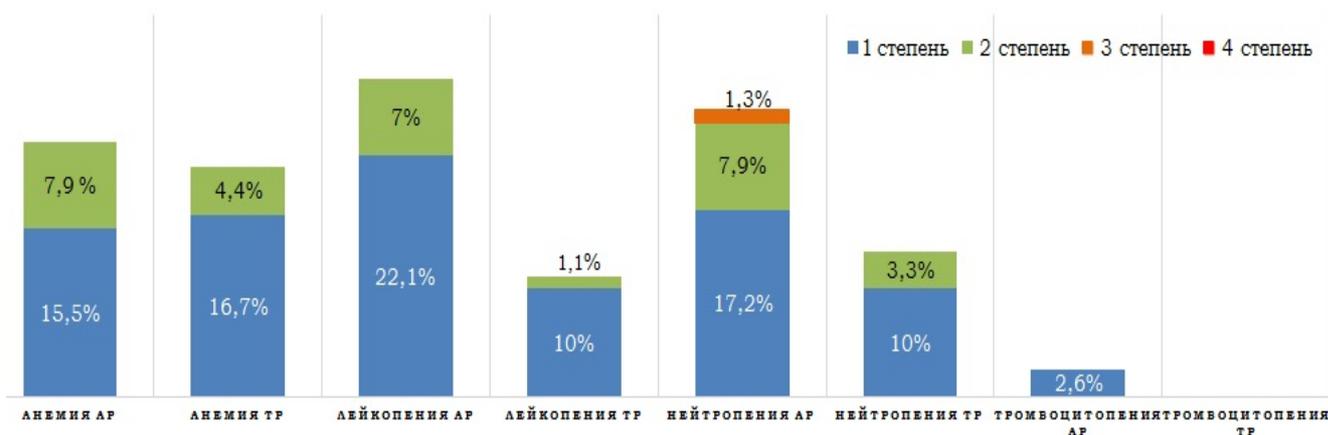


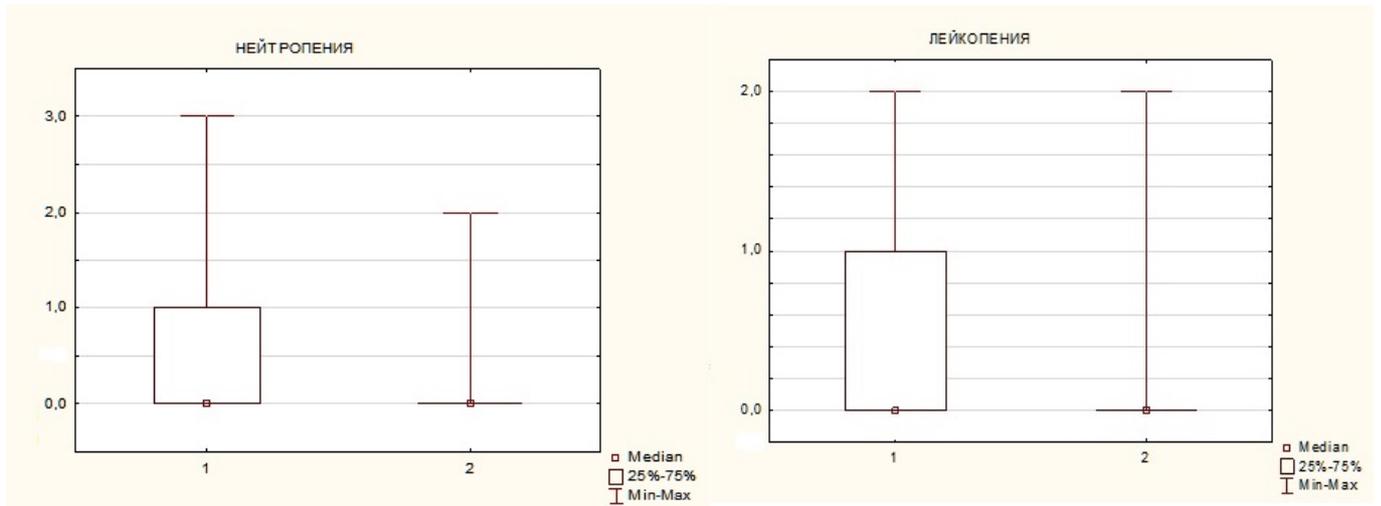
Рисунок 25 – Гематологическая токсичность по числу курсов интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии в исследуемых группах (n=316).

Таблица 15 – Анализ гематологической токсичности по числу курсов интенсифицированной химиотерапии в исследуемых группах

Число курсов химиотерапии	АР абс. (%)	ТР абс. (%)	p
	226 (100%)	90 (100%)	
Анемия			0,56
1 степень	35/226 (15,5%)	15/90 (16,7%)	
2 степень	18/226 (7,9%)	4/90 (4,4%)	
3 степень	0	0	
4 степень	0	0	
Лейкопения			0,0005
1 степень	50/226 (22,1%)	9/90 (10,0%)	
2 степень	16/226 (7,0%)	1/90 (1,1%)	
3 степень	0	0	
4 степень	0	0	
Нейтропения			0,009
1 степень	39/226 (17,2%)	9/90 (10,0%)	
2 степень	18/226 (7,9%)	3/90 (3,3%)	
3 степень	3/226 (1,3%)	0	
4 степень	0	0	
Тромбоцитопения			0,18
1 степень	6/226 (2,6%)	0	
2 степень	0	0	
3 степень	0	0	
4 степень	0	0	

При анализе анемии отклонения чаще выявлялись в группе АР (23,4% против 21,1% соответственно, $p=0,56$, критерий Манни-Уайта).

Лейкопения также встречалась достоверно чаще в группе АР (29,1% против 11,1% соответственно, $p=0,0005$, критерий Манни-Уайта), нейтропения диагностировалась значимо чаще в группе АР (26,4% против 13,3% соответственно, $p=0,009$, критерий Манни-Уайта, рисунок 26).



1 – AP; 2 – TP.

Рисунок 26 – Анализ лейконейтропении в исследуемых группах по числу курсов интенсифицированной химиотерапии.

Негематологическая токсичность в основном проявлялась эметогенной токсичностью 1 степени, кожной алопецией 1, 2 степени (рисунки 27, 28). Токсичность 3 степени не регистрировалась.

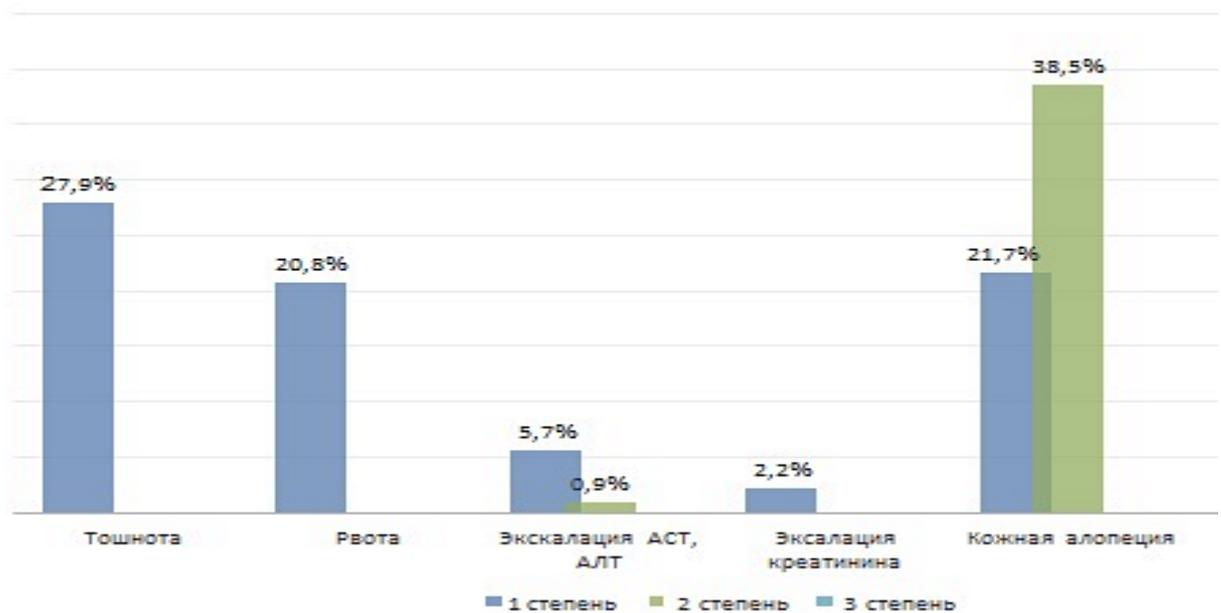


Рисунок 27 – Негематологическая токсичность по числу курсов неoadьювантной интенсифицированной химиотерапии в группе AP (n=226).

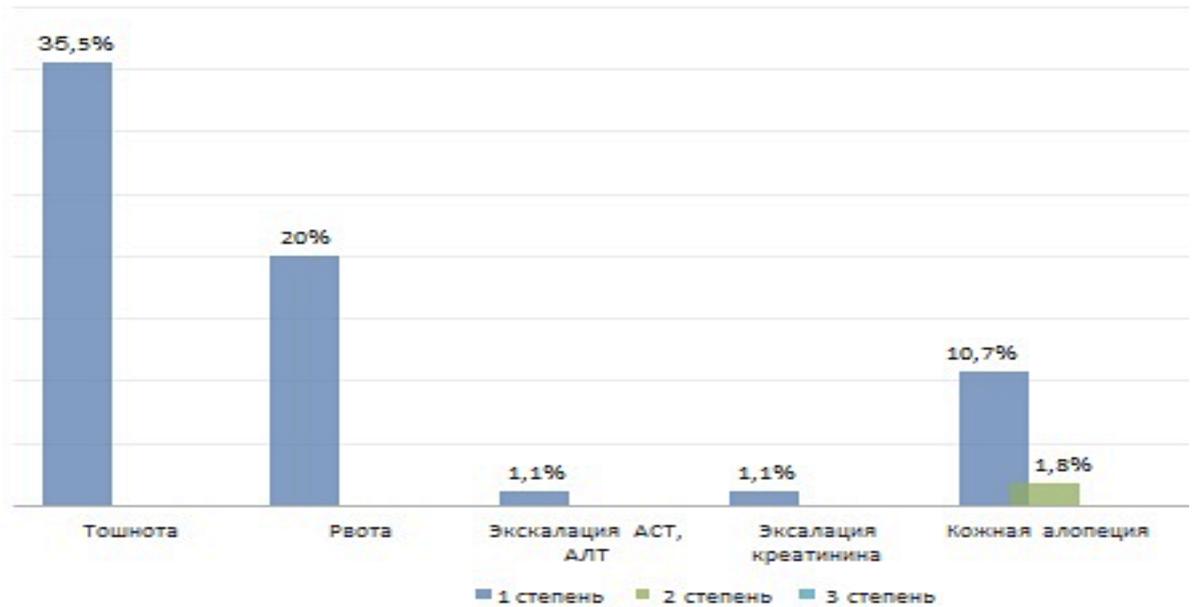
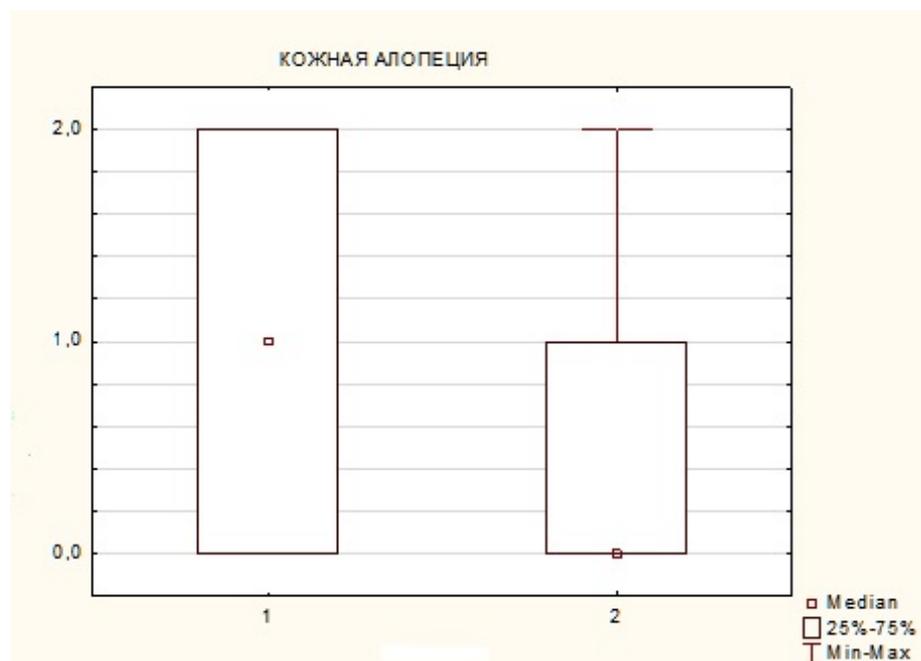


Рисунок 28 – Негематологическая токсичность по числу курсов неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии в группе ТР (n=90).

Кожная алопеция встречалась достоверно чаще в группе АР (60,2% против 12,5% соответственно, $p=0,0000$, критерий χ^2), рисунок 29.



1 – АР; 2 – ТР.

Рисунок 29 – Анализ кожной алопеции в исследуемых группах.

Сравнение негематологической токсичности 1, 2 степени в исследуемых группах представлено на рисунке 30, таблице 16.

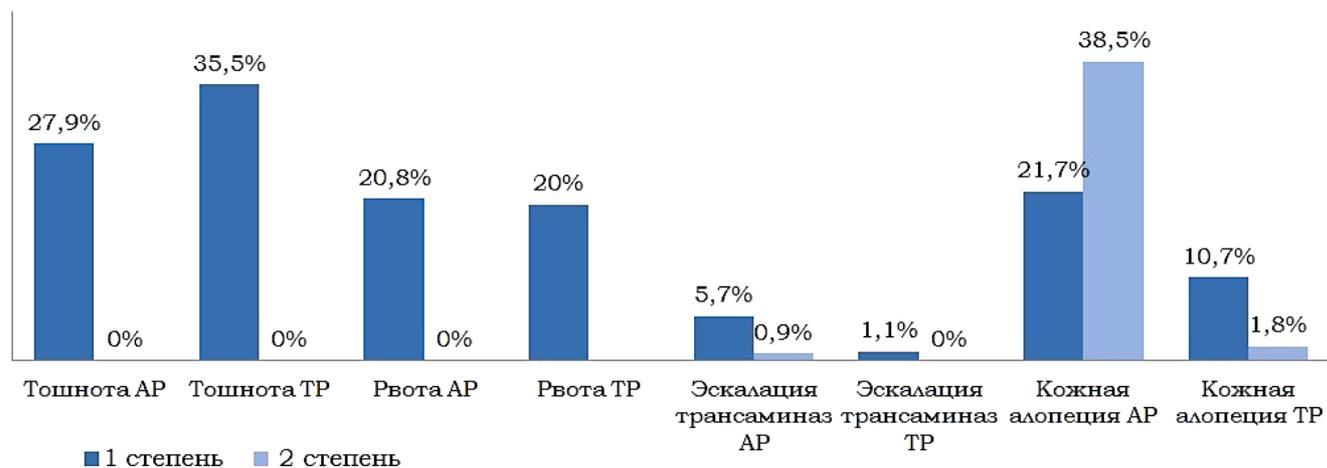


Рисунок 30 – Негематологическая токсичность 1, 2 степени по числу курсов интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии в исследуемых группах (n=316).

Таблица 16 – Анализ негематологической токсичности по числу курсов химиотерапии в исследуемых группах

Число курсов химиотерапии	AP	TP	p
	абс. (%)	абс. (%)	
	226 (100%)	90 (100%)	
Тошнота			0,187
1 степень	63/226 (27,9%)	32/90 (35,5%)	
2 степень	0	0	
3 степень	0	0	
Рвота			0,011
1 степень	47/226 (20,8%)	18/90 (20%)	
2 степень	0	0	
3 степень	0	0	
Диарея			0
1 степени	0	0	

Продолжение таблицы 16

Число курсов химиотерапии	АР	ТР	p
	абс. (%)	абс. (%)	
	226 (100%)	90 (100%)	
Эскалация АЛТ, АСТ			
1 степень	13/226 (5,7)	1/90 (1,1%)	0,042
2 степень	2/226 (0,9)	0	
Эскалация ЩФ 1 степени	0	0	0
Эскалация билирубина			
1 степень	1/226 (0,4)	0	0,53
2 степень	0	0	
Эскалация ЛДГ 1 степени	0	0	0
Эскалация креатинина			
1 степень	5/226 (2,2%)	1/90 (1,1%)	0.51
2 степень	0	0	
Аллергические реакции	0	0	0
Неврологические реакции	0	0	0
Кожная алопеция			
1 степень	49/226 (21,7)	24/90 (10,7)	0,0000
2 степень	87/226 (38,5)	4/90 (1,8)	

При сопоставлении гастроинтестинальной токсичности в исследуемых группах рвота 1 степени, гепатотоксичность (повышение уровня АЛТ и АСТ) встречались достоверно чаще в группе АР ($p < 0,05$).

Не выявлены статистические различия в тошноте, повышении уровня билирубина.

Случаев повышения уровня ЩФ, ЛДГ не выявлено. При анализе нефротоксичности достоверной разницы в группах интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии не получено ($p > 0,05$).

В исследуемых группах случаи изменения режима введения цитостатиков (редукция доз, удлинение интервала между курсами химиотерапии) не выявлены. Лейкоцитопения 2, 3 степени корректировалась введением Г-КСФ (Лейкостим (Filgrastimum) 300 мкг/мл подкожно), дальнейшее измерение количества нейтрофилов в периферической крови проводили ежедневно. При достижении абсолютного числа нейтрофилов $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ отменяли введение Г-КСФ

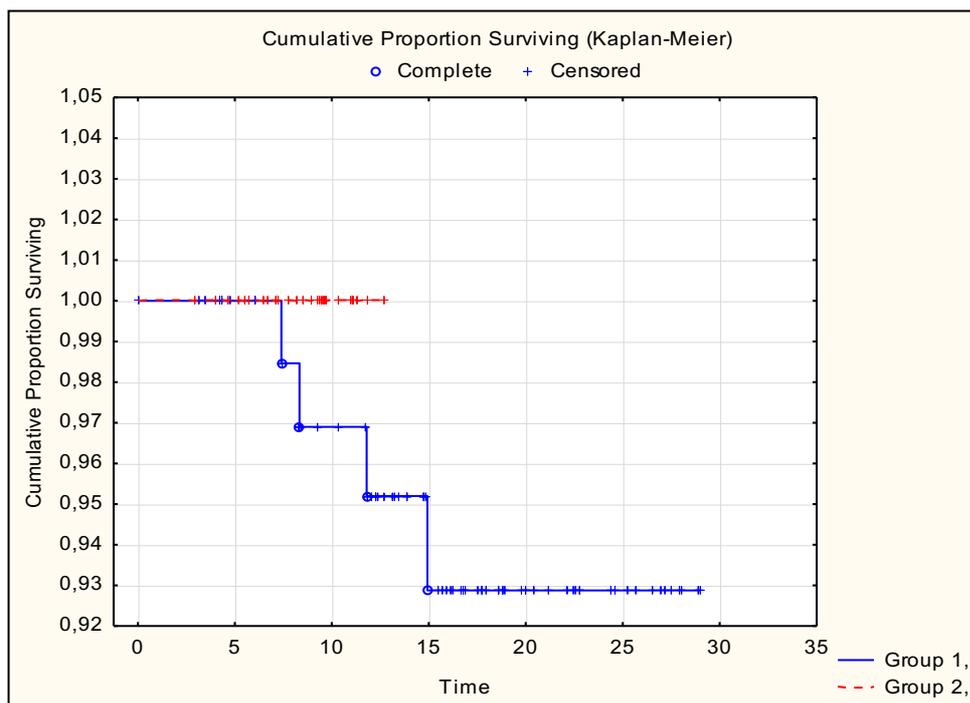
3.5 Анализ непосредственных результатов лечения

Показатели безрецидивного периода исследованы у всех пациенток ($n=105$). За период наблюдения в группе АР зарегистрировано 4 случая рецидивов, 2 летальных исхода. В группе ТР рецидивов и летальных исходов не было (рисунок 31).

Период наблюдения составил 16,7 месяцев (от 3 до 29 месяцев) в группе АР, в группе ТР – 9,1 месяцев (от 2,8 до 12,7 месяцев).

Наиболее часто рецидив заболевания был выявлен в сроки до 12 месяцев после завершения лечения (таблица 17).

При анализе рецидивов по анатомической локализации с равной частотой встречалось солитарное поражение культи вагины (2 больных, 2,7%) и регионарных лимфоузлов (2 больных, 2,7%).



1 – AP; 2 – TP.

Рисунок 31 – Безрецидивная выживаемость у больных в исследуемых группах.

Таблица 17 – Безрецидивный период у больных в исследуемых группах

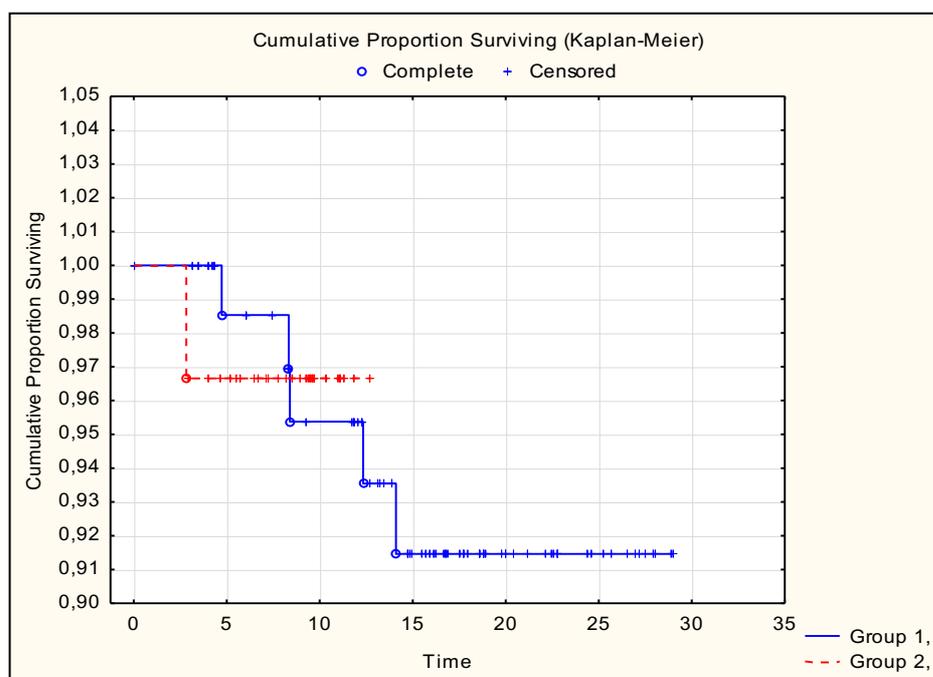
Время возникновения рецидива	AP n=75 (100%)		TP n=30 (100%)	
	абс.	%	абс.	%
<6 месяцев	0	0	0	0
6-12 месяцев	3	4	0	0
12-24 месяца	1	1,3	0	0
>24 месяцев	0	0	0	0

За период наблюдения в группе AP зарегистрировано 6 случаев прогрессирования заболевания: через 2 месяца (в виде появления отдаленных метастатических очагов), через 4,7 месяцев (в виде увеличения регионарных лимфатических узлов, канцероматоза брюшины), через 6,1 месяцев (в виде

продолженного роста первичной опухоли, появления отдаленных метастатических очагов), через 8,3 месяцев (в виде появления опухолевого узла в культе вагины, отдаленных метастатических очагов), через 8,4 месяцев (в виде регионарной лимфаденопатии), через 9 месяцев (в виде появления отдаленных метастатических очагов).

За период наблюдения в группе ТР зарегистрирован 1 случай прогрессирования заболевания: через 2,8 месяцев. (в виде продолженного роста первичной опухоли).

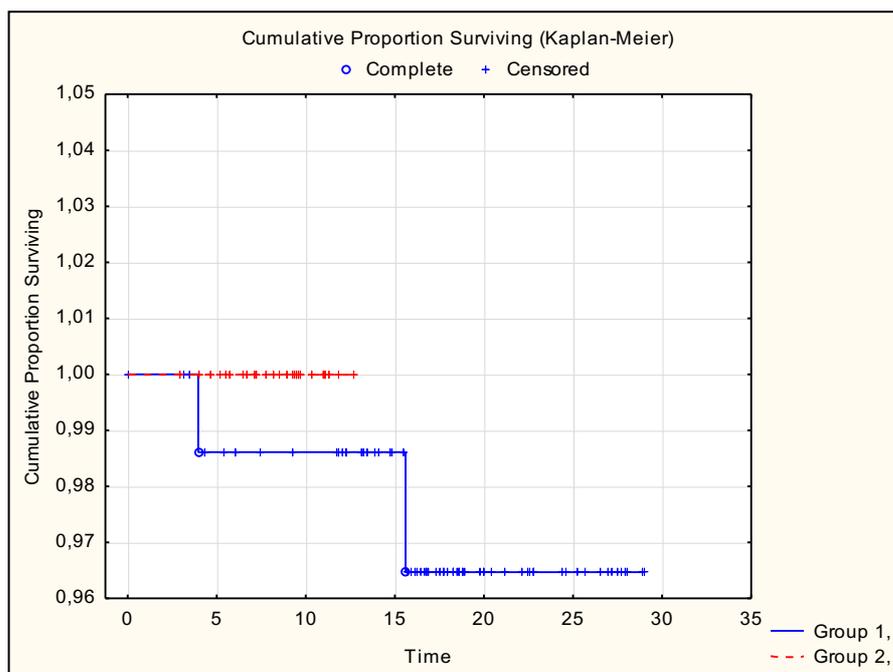
Данные о выживаемости без прогрессирования по группам представлены на рисунке 32.



1 – AP; 2 – ТР.

Рисунок 32 – Выживаемость без прогрессирования у больных в исследуемых группах.

Общая выживаемость оценена у всех больных. Время наблюдения за пациентками в группе AP составило 16,7 месяцев (от 3 до 29 месяцев), в группе ТР – 9,1 месяцев (от 2,8 до 12,7 месяцев) (рисунок 33).



1 – AP; 2 – TP.

Рисунок 33 – Общая выживаемость пациентов в исследуемых группах.

По всем показателям выживаемость больных составляет более 90%. Исследуемые группы неразличимы по общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования (Log-Rank Test, $p > 0,05$).

В группе «цисплатин и доксорубин» ОВ составляет – $96 \pm 2,5\%$, БРВ – $91,4 \pm 4,6\%$, ВБП – $92,8 \pm 3,4\%$.

В группе «цисплатин и паклитаксел» ОВ и БРВ составляет – 100%, ВБП $96,6 \pm 3,2\%$.

Проанализированы факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода.

За период наблюдения суммарно в исследуемых группах зарегистрировано 7 случаев прогрессирования, 4 рецидива и 2 летальных исхода. В виду малой событийности однофакторный анализ выполнен совместно в исследуемых группах.

При анализе гистологического типа опухоли, в исследовании превалировал плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки.

Значимых корреляций между гистотипом и выживаемостью получено не было (таблица 18, рисунки 34, 35, 36). При аденокарциноме отмечены лучшие показатели ОВ, БРВ, ВБП ($p > 0,05$).

Таблица 18 – Показатели выживаемости больных РШМ IV2-IVB стадии в зависимости от гистотипа (%)

Выживаемость	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	p
ОВ	98,9±1,1	100	0,7306
БРВ	95,6±2,5	100	0,6232
ВБП	95,1±2,4	100	0,4759

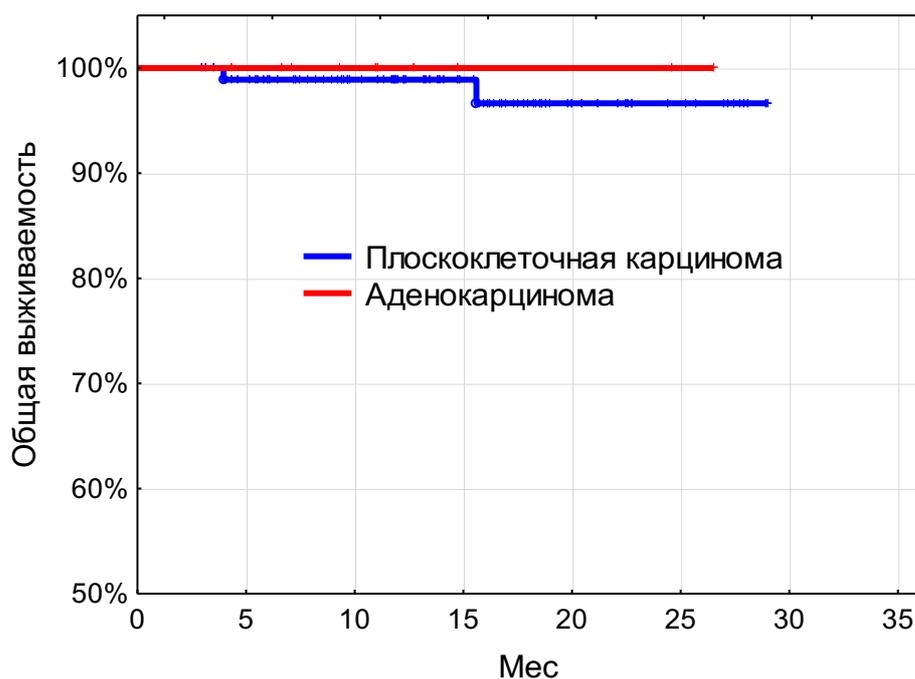


Рисунок 34 – ОВ больных РШМ IV2-IVB в зависимости от гистотипа.

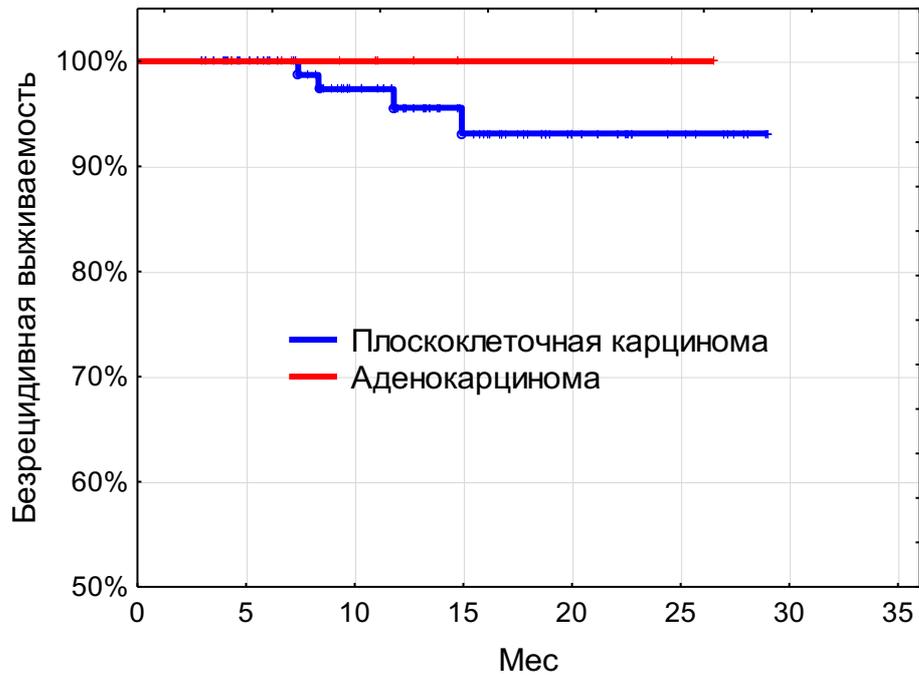


Рисунок 35 – БРВ больных РШМ IV2-IVB стадии в зависимости от гистотипа.

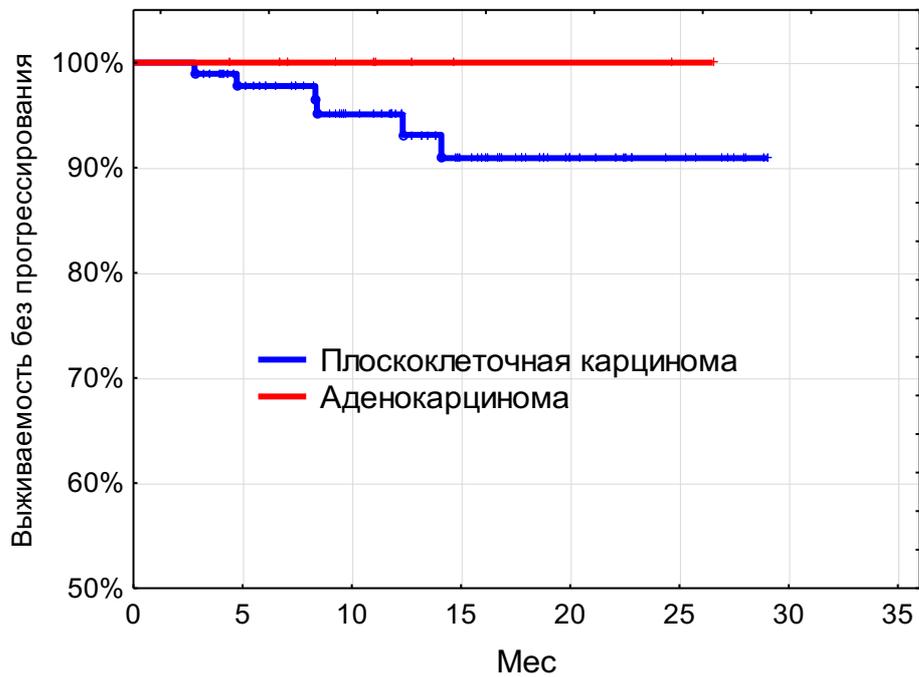


Рисунок 36 – ВБП больных РШМ IV2-IVB стадии в зависимости от гистотипа.

Низкодифференцированный рак шейки матки характеризовался худшими показателями выживаемости ($p > 0,05$), таблица 19. Во всех случаях прогрессирования, кроме одного и всех случаях рецидива заболевания

морфологический тип опухоли был представлен низкодифференцированным плоскоклеточным раком.

Таблица 19 – Показатели выживаемости больных РШМ IV2-IVB стадии в зависимости от степени дифференцировки (%)

Выживаемость	G1	G2	G3	p
ОВ	100	100	95,5±4,4	>0,05
БРВ	100	97,8±2,2	86,7±8,8	>0,05
ВБП	100	96,9±2,2	77,9±11,8	>0,05

Высокодифференцированный (G1) РШМ ассоциируется со 100% показателями выживаемости, в то время как для низкодифференцированных (G3) опухолей выживаемость не превышает 77% (рисунки 37, 38, 39).

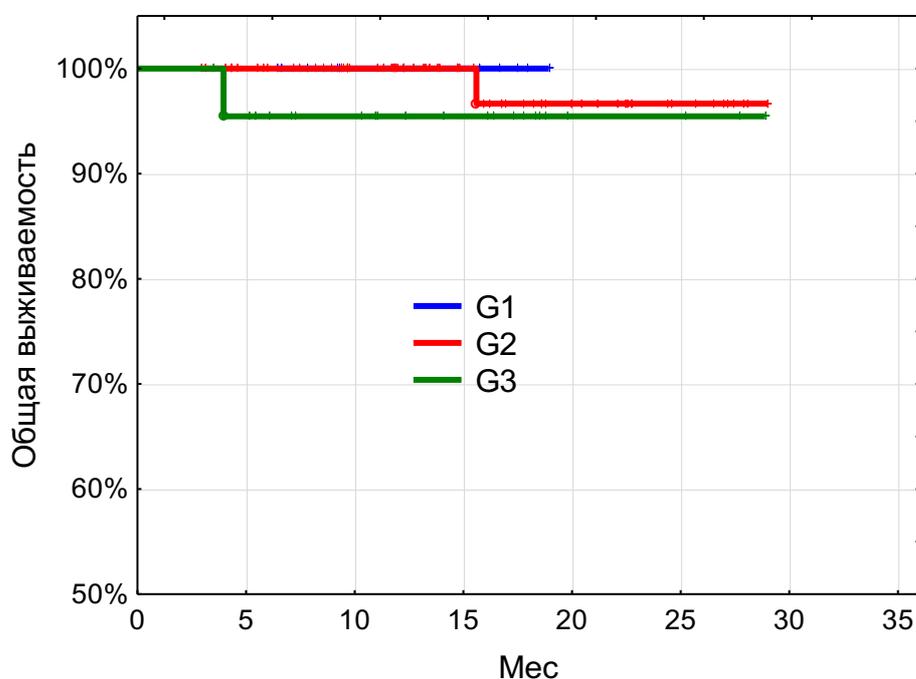


Рисунок 37 – ОВ больных РШМ IV2-IVB стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

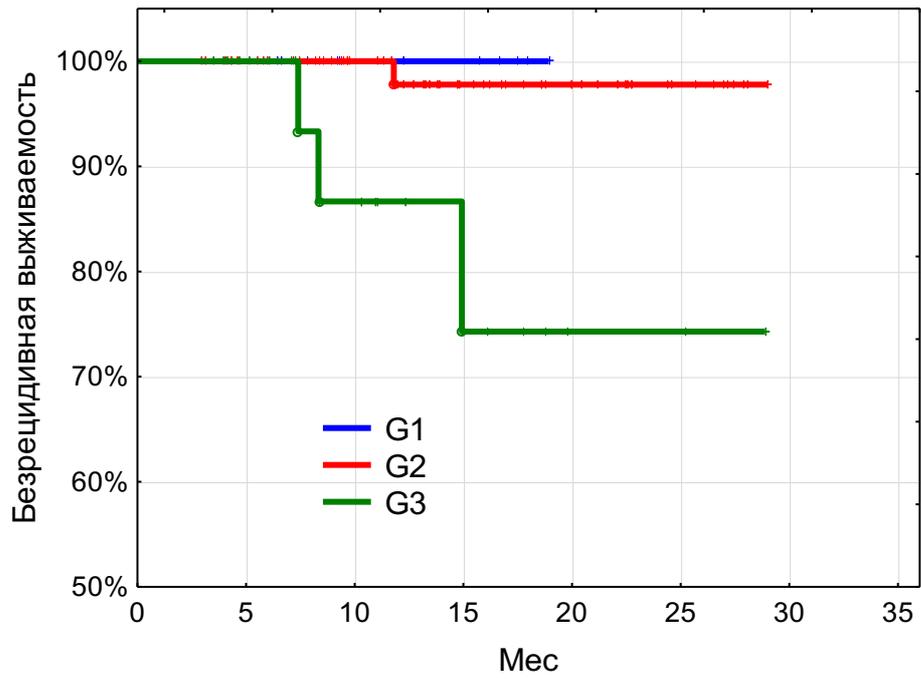


Рисунок 38 – БРВ больных IB2-IIВ стадии
в зависимости от степени дифференцировка опухоли.

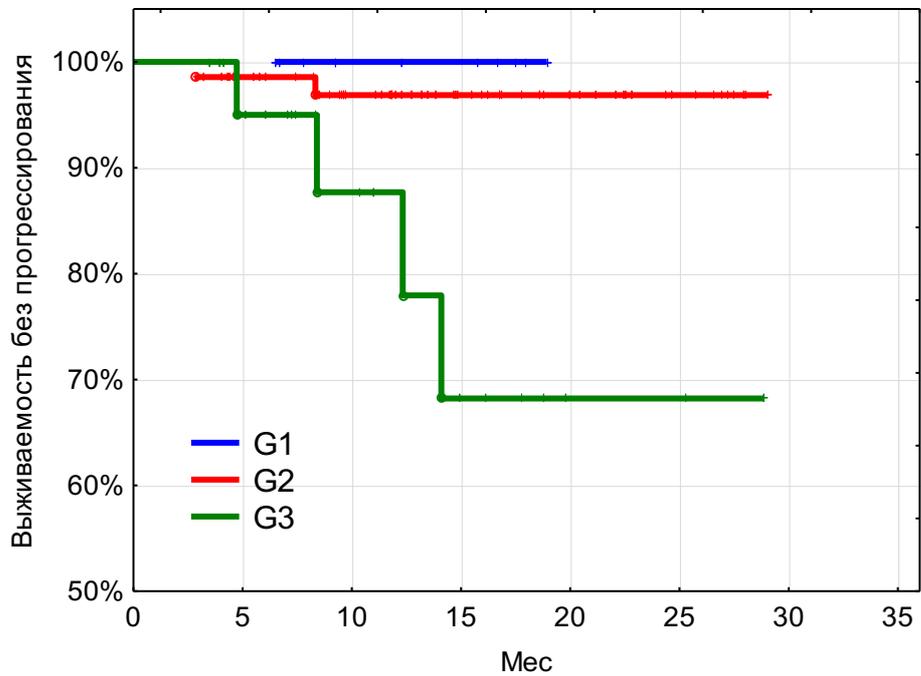


Рисунок 39 – ВБП больных РШМ IB2-IIВ стадии
в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

При оценке влияния клинической стадии FIGO более высокие показатели выживаемости были характерны для IB2-IIA стадии ($p>0,05$, таблица 20), рисунок 40.

Таблица 20 – Показатели выживаемости больных РШМ в зависимости от стадии FIGO (%)

Выживаемость	IB2	IIA	IIIB	p
ОВ	100	100	95±3,7	>0,05
БРВ	91,2±5,5	83,3±5,2	100	>0,05
ВБП	91,7±8	90±9,5	91,5±4	>0,05

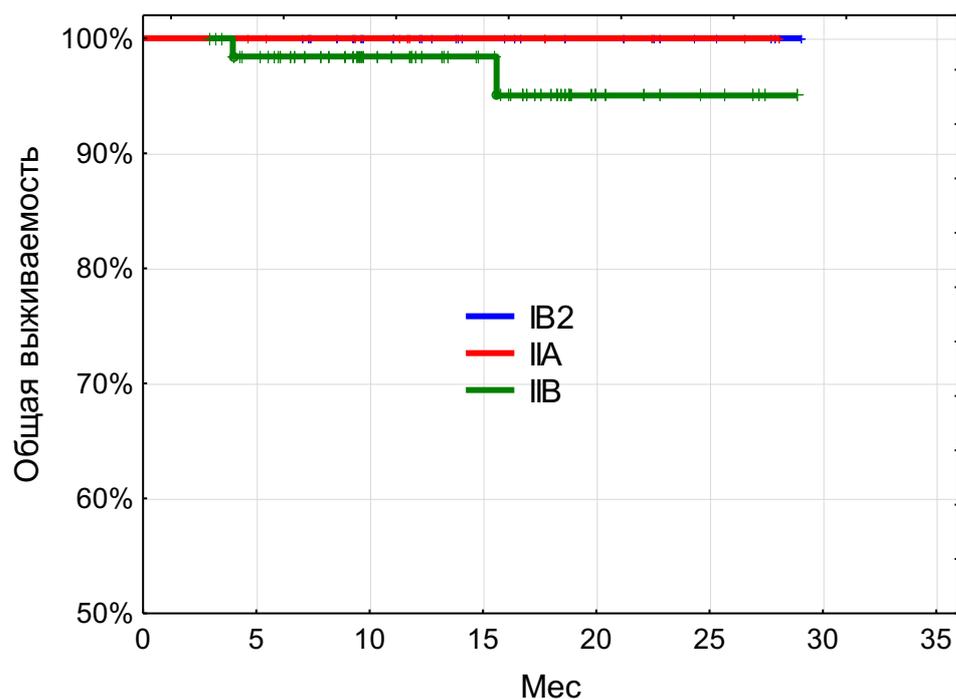


Рисунок 40 – ОВ больных РШМ в зависимости от стадии FIGO.

Ответ на проведенное системное лечение по критериям RECIST 1.1 также не оказал достоверного влияния на частоту возникновения рецидива заболевания ($p=0,363$, рисунок 41). Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациентов ($p>0,05$, таблица 21).

Таблица 21 – Показатели выживаемости больных РШМ IB2-IVB стадии в зависимости от клинического ответа (%)

Выживаемость	Полный ответ	Неполный ответ	p
ОВ	100	98,4±1,6	>0,05
БРВ	100	94,1±3,3	>0,05
ВБП	100	93,3±3,9	>0,05

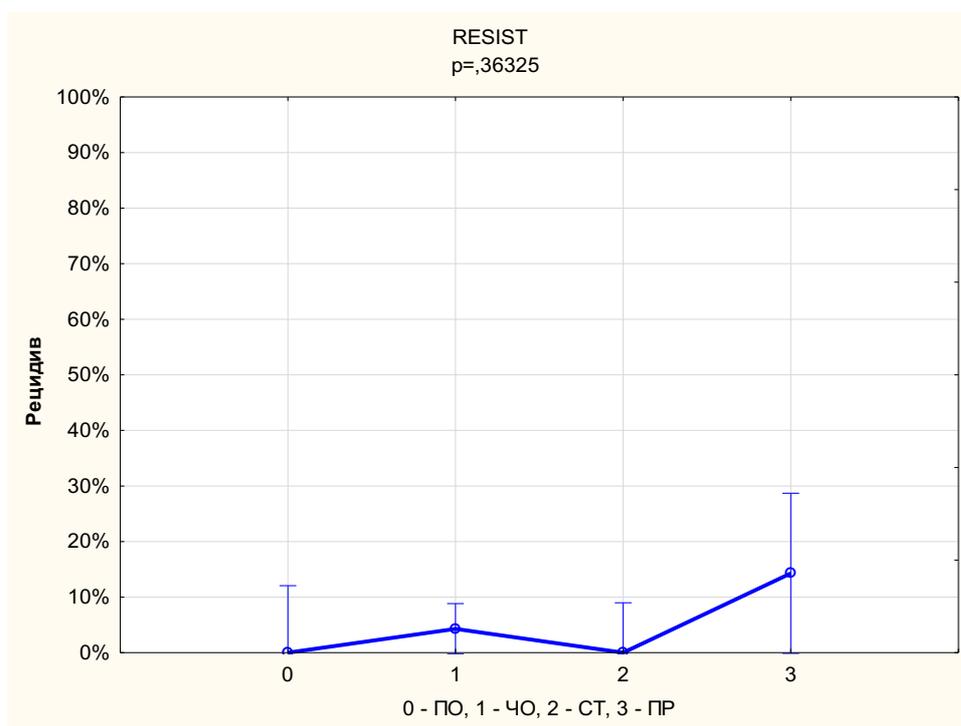


Рисунок 41 – Риск возникновения рецидива РШМ в зависимости от клинического ответа.

В результате исследования показано, что продолжительность безрецидивного периода пациентов не зависела от патоморфологического ответа (рисунок 42).

При оценке влияния объема оперативного вмешательства на риск возникновения рецидива заболевания значимых различий получено не было. ($p > 0,05$, рисунок 43).

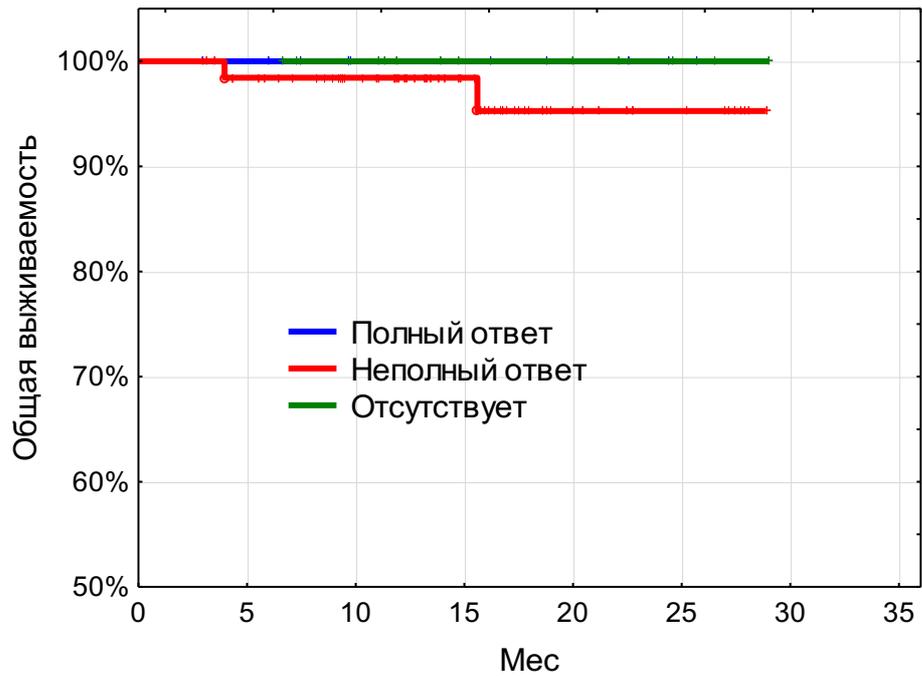


Рисунок 42 – ОВ больных РШМ IV2-IV стадии в зависимости от патоморфологического ответа.

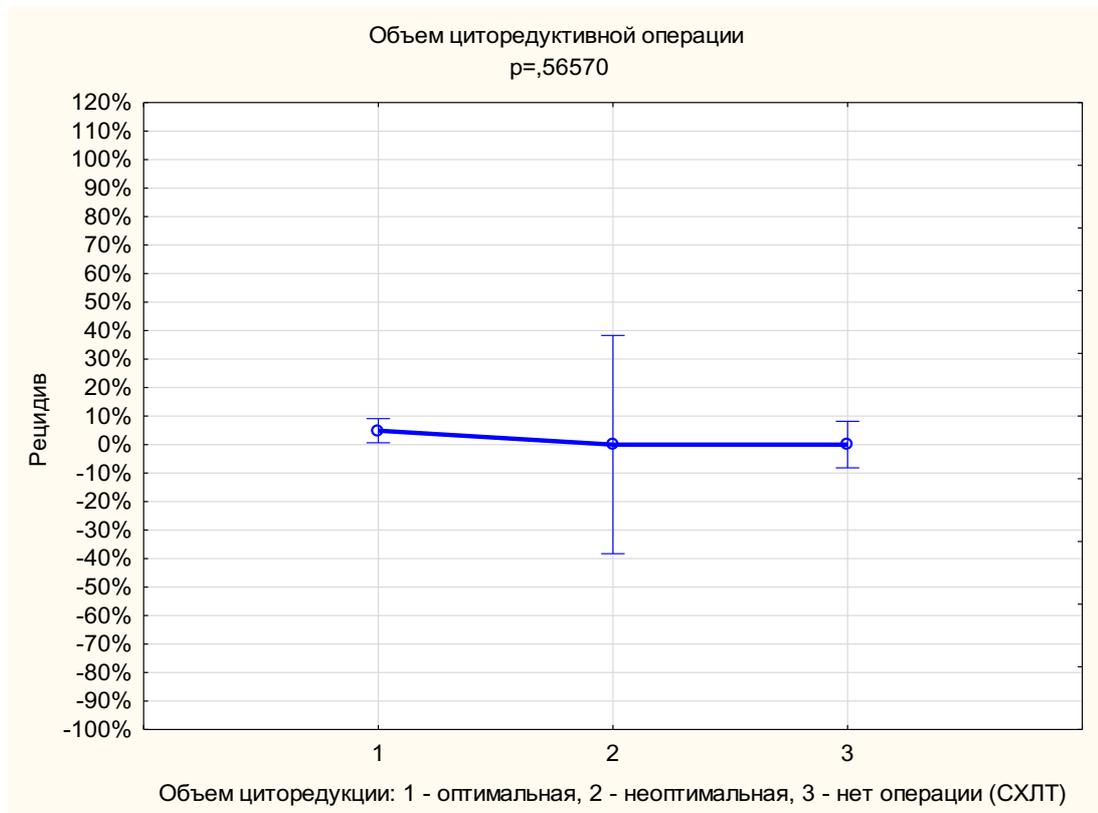


Рисунок 43 – Влияние объема хирургического вмешательства на риск возникновения рецидива заболевания.

В результате исследования показано, что клиническая эффективность НАХТ не влияла на продолжительность безрецидивного периода. Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациентов, однако значимых различий получено не было. Низкодифференцированный рак характеризуется худшими показателями БРВ и ВБП в сравнении с другими гистотипами ($p>0,05$).

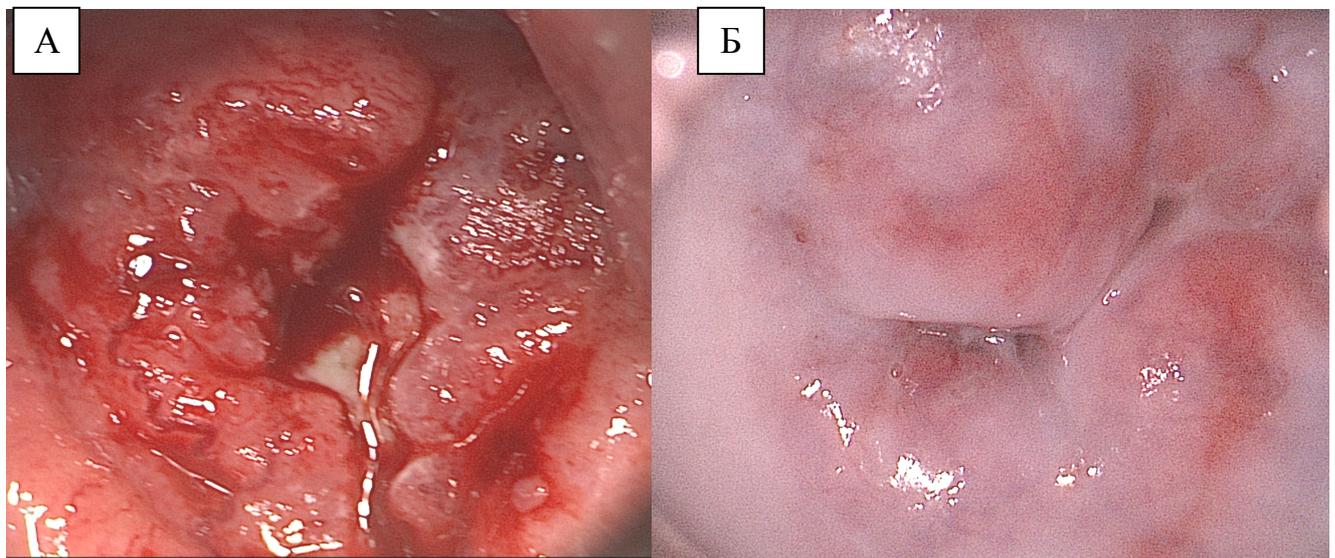
Объем хирургического лечения, степень патоморфологического регресса опухоли не оказывали влияние на выживаемость больных ($p>0,05$).

Пример клинического случая

Пациентка Г., 54 лет в октябре 2016г обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с жалобами на кровянистые выделения из половых путей периодического характера, боли внизу живота без иррадиации.

В анамнезе у пациентки 4 беременности, двое родов, два аборта. Семейный онкологический анамнез отягощен: у матери в 78 лет диагностирован рак толстой кишки.

При первичном осмотре в зеркалах слизистая влагалища не изменена, на шейке матки определяется экзофитная опухоль 4х4,5 см в диаметре, контактно кровоточит (рисунок 44). При ректовагинальном осмотре матка не увеличена, ограничено подвижна за счет инфильтрации параметриев с обеих сторон, не достигающей до стенки таза. Придатки матки не увеличены.



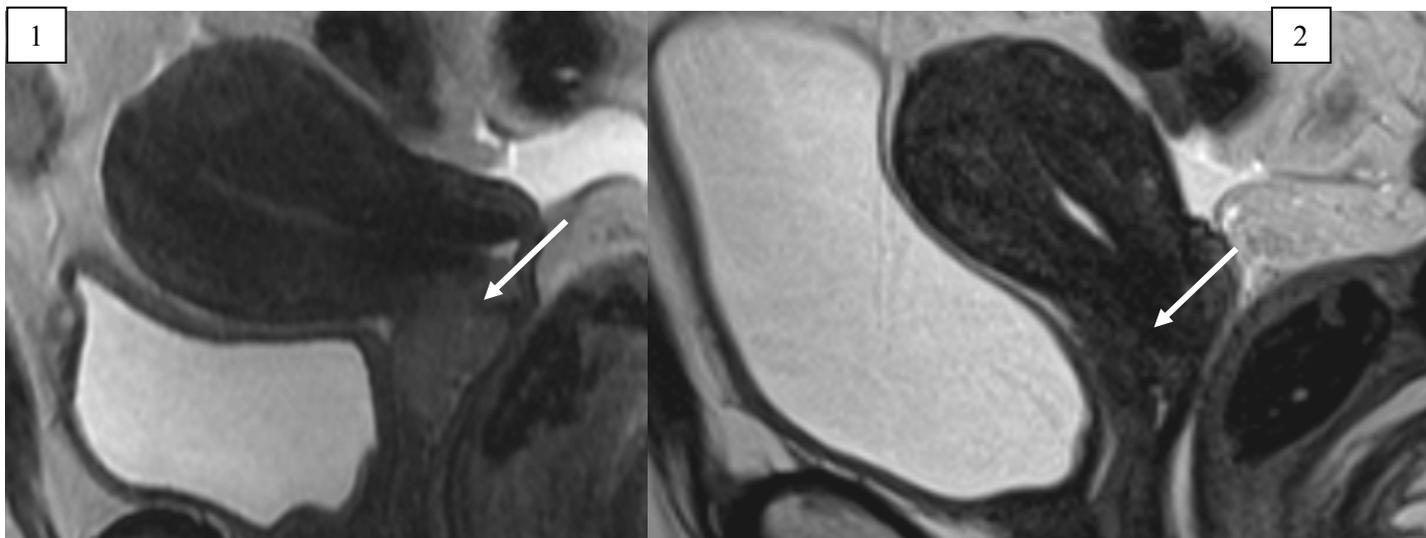
а – до начала лечения;

б – после 3 курсов дозоинтенсивной НАХТ.

Рисунок 44 – Опухоль шейки матки.

Выполнена биопсия опухоли шейки матки, гистологически верифицирован умеренно дифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак.

По данным МР-томограмм малого таза с контрастированием: шейка матки деформирована, представлена опухолевым образованием с нечеткими неровными контурами, общими размерами 49x40мм, накапливающим контрастный препарат. Цервикальный канал прослеживается фрагментарно. Опухолевые изменения распространяются до уровня внутреннего зева; дистально пролабируют в полость влагалища. Отмечаются признаки распространения процесса на параметрий с двух сторон. Структурно измененных, увеличенных лимфатических узлов в зоне исследования не определяется. По данным КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием патологических изменений не выявлено (рисунок 45).



(1) до начала лечения

(2) после 3 курсов химиотерапии по схеме AP

Рисунок 45 - МРТ органов малого таза

Установлен клинический диагноз рак шейки матки IIb стадии (cT2bN0M0).

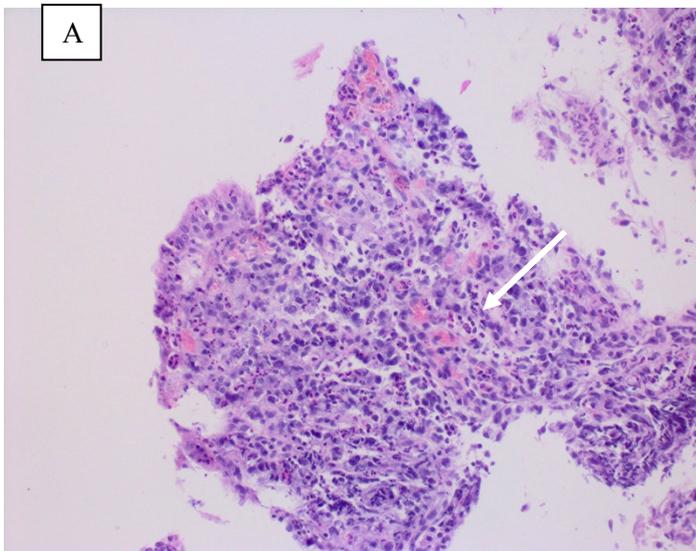
В неoadьювантном режиме больной проведено 3 курса дозоинтенсивной химиотерапии по схеме AP (цисплатин в дозе 75 мг/м² и доксорубицин в дозе 35 мг/м²) с интервалом в 10 дней. Показатели токсичности не превышали 1-2 степени.

При контрольном обследовании через 12 дней после окончания третьего курса интенсифицированной НАХТ зарегистрирован полный клинический регресс опухоли.

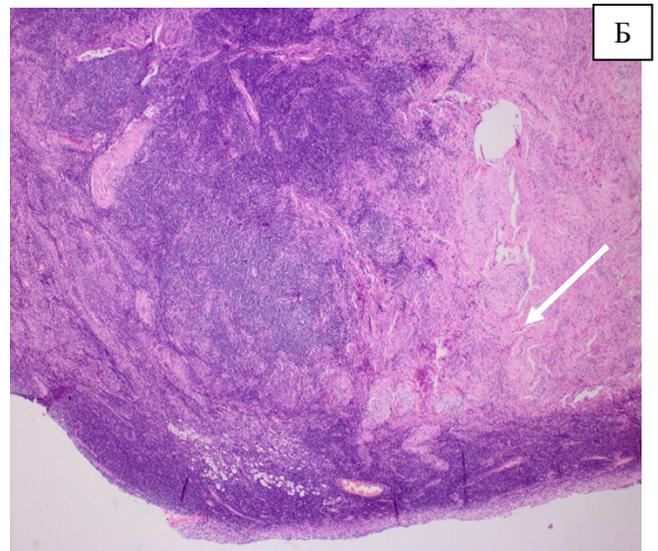
По данным МРТ малого таза с контрастированием: шейка матки размерами 31x34 мм. МР-сигнал от шейки матки достаточно однородный, участков патологического неоднородно повышенного МР-сигнала не выявлено. Узловых образований не отмечено. Цервикальный канал прослеживается. Параколюпиум, параметрии не изменены. Увеличенных регионарных лимфатических узлов в зоне сканирования не выявлено

Хирургическое лечение выполнено через 14 дней после завершения курса интенсифицированной НАХТ по схеме AP в объеме радикальной экстирпации матки (R0), двухсторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III).

При патоморфологическом исследовании выявлен полный регресс опухоли (рисунок 46).



а – до лечения; стрелками указана опухоль; Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$.



б – после лечения, опухолевые клетки не обнаружены очаговый фиброз, кровоизлияния выраженным гранулематозным воспалением; Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$.

Рисунок 46– Полный патоморфологический регресс умеренной дифференцированной плоскоклеточной неороговевающей карциномы.

На настоящий момент период наблюдения за пациенткой составляет 23 месяца. Пациентка жива, без признаков прогрессирования заболевания.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С конца прошлого века началась эра лекарственной терапии в лечении рака шейки матки. Мнение о недостаточной химиочувствительности РШМ начало меняться с появлением препаратов из группы платины и таксанов, варьируя от монотерапии до комбинированной полихимиотерапии [73, 106]. Достоверно известно, что при добавлении в комбинацию препаратов платинового ряда частота ремиссии увеличивается и составляет от 39 до 53% [17, 136].

Исследования многих авторов подтверждают, что применение НАХТ позволяет переводить неоперабельную опухоль местно-распространенного РШМ в операбельную, открывая перспективу нового варианта комбинированного лечения и, повышая тем самым показатели общей и безрецидивной выживаемости [70, 98, 127].

В настоящем нерандомизированном клиническом исследовании изучали два терапевтических подхода, использующих в НАХТ в дозоинтенсивном режиме для местно-распространенного исходно неоперабельного РШМ.

За период с апреля 2016 г. по октябрь 2018 г. в анализ включено 105 первичных больных с верифицированным РШМ (сT1B2Nx/0M0 – сT2BNx/0M0).

Превалировала ПВ стадия, подтверждая литературные данные о высокой частоте местно-распространенного рака шейки матки [18, 139].

Пациенты с ПМО составляли 4,8% (5 случаев), что коррелирует пулом пациентов с первично-множественными опухолями на конец 2015 г. (4,3%) в России [21].

Соотношение опухолевых гистотипов соответствовало данным литературы: плоскоклеточный рак встречался в 95 (90,5%) случаях, аденокарцинома в 10 случаях (9,5%) [21, 33].

Средний возраст пациенток был 44 (27-63) года и оказался ниже, общероссийского показателя в 2017г для пациентов РШМ (51,9 лет). Среди исследуемых стадий группы по возрасту не различались ($p=0,65$ Критерий Краскелла-Уоллиса). Данные сведения имеют высокое социальное значение в системе здравоохранения и соотносятся с данными литературы об «омоложении» опухоли данной локализации [21, 32, 139].

Разработка новых схем и методов максимально радикального лечения крайне важна в связи с молодым возрастом больных с уже запущенными формами рака шейки матки. Положительным моментом является отсутствие выраженной сопутствующей патологией у данной когорты и, соответственно, большие терапевтические резервы [1].

В диссертационном исследовании анализировали схемы неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии местно-распространенного РШМ для оценки эффективности лекарственных комбинаций и их режима введения, в основе выступала как клиническая оценка, так и патоморфологическое исследование опухоли.

Неoadъювантная дозоинтенсивная химиотерапия показывает видимые результаты лечения пациентов местно-распространенным РШМ, обеспечивая возможность выполнения радикального хирургического лечения у больных с первично неоперабельной опухолью шейки матки. При этом нет данных за увеличение частоты и выраженности интра- и послеоперационных осложнений, что демонстрировалось и в нашем исследовании [88, 108, 135].

Выбор схемы химиотерапии на сегодняшний день осуществляется эмпирически, данные о чувствительности и резистентности опухоли к лечению зачастую противоречивы.

Наиболее активным препаратом считается цисплатин, с частотой клинического ответа не менее 20% при РШМ [62, 99, 118]. Высокой эффективностью (от 17%, в ряде случаев достигая 40-50%) при лечении пациентов с местно-распространенным РШМ обладают противоопухолевые

препараты из группы таксанов (паклитаксел), значимые результаты продемонстрированы при их совместном применении с цисплатином [47, 92].

Высокую частоту ответа при РШМ также показывает и доксорубицин (20%). Наиболее серьезным побочным эффектом является кардиотоксичность [65]. В нашем исследовании данный профиль токсичности не был выявлен.

Важным аспектом является также интенсивность введения и доза препарата. В 1990 году J.E. Sardi с соавторами первыми предложили новый «быстрый» режим проведения НАХТ у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ при сравнительно неизменившемся профиле и уровне токсичности. В клинической практике укоренился новый термин «Dose-Dense Chemotherapy» – дозоинтенсивная (дозоуплотненная) химиотерапия [87, 97]. При таком пути введения показано достоверное повышение показателей выживаемости при проведении курсов ХТ с интервалами менее 14 дней ($p=0,005$) или еженедельном применении цисплатина в дозе более 25 мг/м^2 в неделю ($p=0,002$) [92, 97].

Нами был выбран цисплатин, как основной агент химиотерапевтических комбинаций с доксорубицином или паклитакселом в интенсифицированном режиме. Интенсификация НАХТ с сокращением интервала между циклами до 2 недель в сравнении со стандартным промежутком в 21 день позволяет практически в 1.5 раза сократить сроки проведения неoadьювантной терапии, что представляется немаловажным аспектом.

Важным дозолимитирующим фактором при использовании препаратов платины является кумулятивная нефротоксичность, которая зависит от введенной дозы (из расчета цисплатина в дозе 100 мг/м^2 составляет 75-80%) [85, 125]. При дозировке цисплатина из расчета 20 мг/м^2 наблюдается снижение почечного кровотока [79], гипомагниемия, гипокальцемия и гипокалиемия [74, 78].

В диссертационном исследовании токсичность оценивалась по числу курсов химиотерапии. Уровень токсичности был низким, случаев фебрильной нейтропении, кумулятивной токсичности выявлено не было. В большинстве

случаев токсичность была умеренной и обратимой и проявлялась в виде 1 и 2 степени, что коррелирует с данными литературы [75, 91].

В обеих группах отмечалась нулевая медиана, что означает, что более половины проведенных курсов химиотерапии не сопровождались токсическими явлениями.

Анализ изучаемых схем неoadьювантной химиотерапии выявил статистически значимые различия в более высокой токсичности в группе AP в сравнении с группой TP.

Анемия 1 степени достоверно чаще выявлялась в группе AP (23,4% против 21,1% соответственно, $p=0,0005$, критерий Манни-Уайта).

Лейкопения и нейтропения 1, 2 степени встречались достоверно чаще в группе AP (29,1% и 26,4% против 11,1% и 13,3% соответственно, $p=0,0005$, критерий Манни-Уайта). В исследовании Н. Robova наиболее распространенной гематологической токсичностью была нейтропения [83, 134].

Негематологическая токсичность наиболее часто была выражена эметогенным профилем 1 степени, кожной алопецией 1, 2 степени. Токсичности 3 степени выявлено не было.

Кожная алопеция встречалась достоверно чаще в группе AP (60,2% против 12,5% соответственно, $p=0,0000$), что является проявлением токсичности со стороны кожных покровов, патогномичной для доксорубицина [75].

Согласно мировым данным проведение 3 курсов НАХТ вне зависимости от схемы химиотерапии считается оптимальным по эффективности для достижения клинического регресса опухолевого процесса при приемлемом профиле токсичности. Что и наблюдалось в нашем исследовании. По литературным данным при проведении более 4 курсов химиотерапии выявлено незначительное повышение клинической эффективности лечения в сравнении, однако в 56% диагностируется нейтропения 3 и 4 степени [77, 102, 116].

Одним из ведущих аспектов является поиск прогностических факторов эффективности лечения. Многими авторами отмечена связь степени клинического

регресса опухоли, как прогностического фактора безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ [50, 84].

У большинства больных опухоль удалось перевести в операбельное состояние после проведения интенсифицированных режимов неoadъювантной химиотерапии. Частота объективного ответа у больных из группы AP составила 84% (у 63 пациенток) и 56,7% в группе TP (у 17 пациенток). В исследовании Н. Robova [83] данный показатель составил 78,8%, в то время, как D.C. Park с соавт. продемонстрировали 90,7% [109, 116].

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований неoadъювантных дозоинтенсивных химиотерапевтических режимов «паклитаксел и цисплатин» и «доксорубин и цисплатин» и дают представление об эффективности и переносимости данных комбинаций в уплотненном режиме при химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки [103, 113, 130].

Степень патоморфоза опухоли после неoadъювантной химиотерапии по данным литературы может являться прогностическим фактором БРВ и ОВ пациентов [112].

Общепринятой системы оценки патоморфологического регресса шейки матки после НАХТ не существует. Кроме того, градация степеней регресса существенно варьирует у разных исследователей [104, 111].

Мы предполагаем, что для сравнения эффективности разных схем неoadъювантной терапии РШМ в качестве суррогатного маркера мы можем использовать также частоту патоморфологических ответов.

В исследовании полный патоморфологический регресс опухоли отмечен в обеих схемах НАХТ: в группе AP составил 10,6% (у 7 из 66 больных), в группе TP составил 16,7% (у 4 из 24 больных).

Неполный патоморфологический ответ встречался достоверно чаще в группе AP, чем в группе TP (78,8% против 62,5% соответственно, $p=0,001$).

В мета-анализе Zhu et al. (2018) частота клинического ответа составила от 58,49% до 86,54%, а частота патологического ответа составила от 7,5% до 78,81%. Результаты исследования показали, что клинический и патоморфологический

регресс оказывали влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости [50].

В диссертационном исследовании безрецидивный период у пациенток в группе AP составил 15,9 мес., в группе TP 9,1 мес, общая выживаемость больных в группе AP – 16,7 мес, в группе TP – 9,1 мес. При оценке влияния схемы неoadьювантной химиотерапии на ближайшие результаты значимых различий в показателях выживаемости в исследуемых группах получено не было.

Таким образом, полученные нами данные дают представление об эффективности и переносимости химиотерапевтических комбинаций с сокращенными интервалами между введениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки находится на IV месте в структуре онкологической заболеваемости и I месте среди опухолей генитального тракта в репродуктивном периоде. В мире ежегодно регистрируется до 529 800 случаев рака шейки матки, что составляет 9% всех случаев ЗНО среди женщин [139].

По данным ракового регистра Российской Федерации за период 2007-2017 год отмечен прирост стандартизированных показателей заболеваемости РШМ на 25% [21].

По данным EUROCORE-5 общая пятилетняя выживаемость больных РШМ составляет 63% [57].

Вопрос о лечении РШМ в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий. Учитывая более молодой возраст пациентов по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, более автономное и агрессивное течение в отличие от гормонозависимых опухолей, необходим максимально радикальный подход.

Достижения современной лекарственной терапии по созданию цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым последовательным введением противоопухолевых препаратов привели к новой волне использования лекарственных средств.

Таким образом, выполненное исследование позволяет персонифицировать тактику ведения пациенток с ранними стадиями рака шейки матки, улучшить отдаленные результаты лечения, новая концепция химиотерапии, возможно, изменит результаты лечения больных к лучшему, что особенно важно у пациенток репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1. на интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию у больных в группе «цисплатин и доксорубицин» составил 84%, в группе «цисплатин и паклитаксел» 56,7% ($p=0,0049$).
2. Использование неоадьювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме обеспечило возможность выполнения хирургического вмешательства в 80% случаев в группе «цисплатин и доксорубицин» и 76,7% случаев в группе «цисплатин и паклитаксел» ($p>0,05$).
3. Оптимальный (полный + неполный) патоморфологический регресс опухоли в группе «цисплатин и доксорубицин» зафиксирован в 89,4%, в группе «цисплатин и паклитаксел» 79,2% ($p=0,08$). Неполный регресс составил 78,8% против 62,5% соответственно ($p=0,001$).
4. Гематологическая токсичность при использовании неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии была умеренной и обратимой. В группе AP в 23,4% была представлена анемией, в 29,1% лейкопенией и в 26,4% нейтропенией, в группе TP в 21,1%, 11,1% и 13,3% соответственно. Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было.
5. Негематологическая токсичность при использовании неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии регистрировалась 1-2 степени, характеризовалась эметогенным эффектом в 48,7% в группе AP и в 55,5% в группе TP, кожной алопецией в 60,2% в группе AP и в 12,5% в группе TP. Аллергических и неврологических реакций зафиксировано не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Неoadъювантная платиносодержащая дозоинтенсивная химиотерапия характеризуется высокой эффективностью и может быть использована в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки IB2-IIВ FIGO стадии.
- Дозоуплотненный режим химиотерапии не приводит к периоперационным осложнениям, обеспечивая высокие показатели операбельности, и может быть рекомендован больным местно-распространенным раком шейки матки IB2-IIВ FIGO стадии.

Результаты диссертационной работы могут лечь в основу планирования многоцентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности комбинированной платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки для получения данных со значимым доказательным уровнем для последующей индивидуализации лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AP	– схема химиотерапии, комбинация цисплатина и доксорубицина
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВБВНК	– варикозная болезнь вен нижних конечностей
ВГН	– верхняя граница нормы
ВПЧ	– вируса папилломы человека
ГБ	– гипертоническая болезнь
Г-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДЖВП	– дискинезия желчевыводящих путей
ЖКБ	– желчекаменная болезнь
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
МКБ	– мочекаменная болезнь
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МХТ	– монокимиотерапия
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ПМО	– первично-множественные опухоли
ПО	– полный ответ
ПР	– прогрессирование
ПХТ	– полихимиотерапия
РМЖ	– рак молочной железы
РШМ	– рак шейки матки
РЯ	– рак яичника

СТ	– стабилизация
ТР	– схема химиотерапии, комбинация цисплатина и паклитаксела
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФГДС	– фиброгастродуоденоскопия
ФКС	– фиброколоноскопия
ХЛТ	– конкурентная химиолучевая терапия
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	– химиотерапия
ЦОГ-2	– циклооксигеназа -2
ЧО	– частичный ответ
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа
ESGO	– European Society of Gynaecological Oncology – Европейское общество гинекологической онкологии
ESMO	– European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии
EUROCARE	– EUROPEAN CANCER REGISTRY – Европейский раковый регистр
FDA	– Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FIGO	– International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация гинекологии и акушерства
GLOBOCAN	– Global Cancer Observatory – Глобальная онкологическая обсерватория
GOG	– Gynecological Oncology group – Гинекологическая онкологическая группа
IP	– схема химиотерапии, комбинация ифосфамида и цисплатина
IPMN	– Intraductal papillary mucinous neoplasm – Внутрипротоковые папиллярно-муцинозные опухоли

- NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
– общая терминология критериев побочных эффектов
- RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
– Критерии оценки ответа при солидных опухолях
- SCC – онкомаркер плоскоклеточного рака
- SNAP – Studio Neo-Adjuvante Portio – Итальянское исследование по изучению неoadъювантной химиотерапии
- TC – схема химиотерапии, комбинация таксанов и карбоплатина
- TIP – схема химиотерапии, комбинация паклитаксела, ифосфамида и цисплатина
- TNM – международная классификация стадий ЗНО (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis)
- VBP – схема химиотерапии, комбинация цисплатина, винкристина и блеомицина
- урCR – полный патоморфологический ответ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алёшикова, О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IВ-IIIВ стадий) / О.И. Алёшикова // Рос. онкол. журн. – 2007. – № 3. – С. 21-25.
2. Ашрафян, Л.А. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников [Электронный ресурс] / Л.А. Ашрафян // Вестн. РНЦРР МЗ РФ. – 2012. – № 12. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/lustik2_v12.htm.
3. Березовская, О.Л. Анализ эффективности эндолимфатической антибиотико и химиотерапии / О.Л. Березовская // Клиническая лимфология и эндоэкология: сб. докл. и тез. II Рос. конф. с международным участием. – Анапа, 1999. – С. 130.
4. Бохман, Я.В. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы / Я.В. Бохман // Вопр. онкологии. – 1997. – Т. 43, № 1. – С. 39-46.
5. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии : монография / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
6. Важенин, А.В. Особенности многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки с применением индукционной полихимиотерапии / А.В. Важенин // Очерки лучевой терапии рака шейки матки. – Челябинск, 2002. – С. 144-202.
7. Васильева, Ю.А. Оптимизация методов лечения рака шейки матки у больных молодого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Васильева Ю.А. – Ростов н/Д., 1998. – 23 с.
8. Вашакмадзе, С.Л. Возможности современной ультразвуковой диагностики в оценке эффекта неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого

- рака шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Вашакмадзе С.Л. – М., 2016. – 22 с.
9. Винокуров, В.Л. Эффективность рентгено-эндоваскулярных вмешательств в лечении больных далеко зашедшим раком шейки матки / В.Л. Винокуров // Проблемы современной онкологии : материалы IV Всерос. съезда онкологов. – Ростов н/Д., 1995. – Т. 2. – С.489-490.
 10. Вишневская, Е.Е. Рак шейки матки / Е.Е. Вишневская. – Минск, 1987. – 236 с.
 11. Вишневская, Е.Е. Справочник по онкогинекологии / Е.Е. Вишневская. – Минск: «Беларусь», 1994. – С. 103-114.
 12. Возный, Э.К. Паклитаксел (таксол): новые возможности. Еженедельный режим введения / Э.К. Возный // Современ. онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 163-166.
 13. Гарин, А.М. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеменированных или местнораспространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными / А.М. Гарин // Современ. онкология. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 14-17.
 14. Грабова, А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию / А.Н. Грабова // Клини. онкология. – 2012. – Т. 2, № 6. – С. 138-143.
 15. Гусейнов, К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2-III стадий : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Гусейнов К.Д. – СПб., 2003. – 116 с.
 16. Демидова, Л.В. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки / Л.В. Демидова // Актуальные вопросы медицинской радиологии : материалы межрегионарной конф. – Челябинск, 1997. – С. 91-92.
 17. Добренский, А.М. Сравнение эффективности трех программ химиолучевого лечения рака шейки матки II-IV клинической стадии : автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.19 / Добренский А.М. – М., 2004. – 18 с.
 18. Доброхотова, Ю.Э. Комплексное лечение дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции / Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. – 2015. – № 1. – С. 8-12.

19. Жаринов, Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Жаринов Г.М. – Л., 1993. – 20 с.
20. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – С. 4-221.
21. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – С. 4-240.
22. Киселева, Е.С. Рак пищевода. Лучевая терапия злокачественных опухолей : рук. для врачей / Е.С. Киселева, Е.С. Зиминая. – М.: Медицина, 1996. – С. 193-208.
23. Лавникова, Г.А. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли / Г.А. Лавникова // Мед. радиология. – 1978. – № 3. – С. 6-9.
24. Лавникова, Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли : метод. рекомендации / Г.А. Лавникова. – М., 1979. – 13 с.
25. Лавникова, Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г.А. Лавникова // Вестн. АМН СССР. – 1976. – № 6. – С. 13-19.
26. Лалианци, Э.И. Клинико-популяционная оценка эффективности оказания помощи онкогинекологическим больным : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Лалианци Э.И. – СПб., 2014. – 24 с.
27. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия после химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки / Д.Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 11-15.

28. Лушников, Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей / Е.Ф. Лушников // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – 560 с.
29. Лушников, Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Е.Ф. Лушников. – М.: Медицина, 1977. – 328 с.
30. Лушников, Е.Ф. Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах / Е.Ф. Лушников // Вестн. АМН СССР. – 1976. – № 6. – С. 7-12.
31. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Ч. I. / В.М. Мерабишвили; под ред. Ю.А. Щербука. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 332 с.
32. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 3 / В.М. Мерабишвили. – СПб., 2017. – С. 10-203.
33. Мировая статистика здравоохранения 2010 год / ВОЗ. – Женева, 2010. – С. 102-109.
34. Морхов, К.Ю. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки / К.Ю. Морхов // Практик. онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 93-100.
35. Морхов, К.Ю. Индукционная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки / К.Ю. Морхов // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 208-213.
36. Новик, В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) / В.И. Новик // Вопр. онкологии. – 1990. – Т. 36, № 12. – С. 1411-1418.
37. Новикова, Л.А. Рак шейки матки / Л.А. Новикова // Клиническая онкология. – Т. II. – М., 1971. – С. 388-421.
38. Оценка лекарственного патоморфоза и иммуногистохимических параметров в качестве факторов прогноза при комплексном лечении местнораспространённого рака шейки матки / Л.А. Ашрафян [и др.] // Новые

- технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы XXII Междунар. конгр. курсом эндоскопии. – М., 2009. – С. 463-470.
39. Павлов, А.С. Рак шейки матки / А.С. Павлов. – М.: Медицина, 1983. – 160 с.
 40. Паяниди, Ю.Г. Рак шейки матки в России. Пути профилактики / Ю.Г. Паяниди // Вестн. РОНЦ им Н.Н. Блохина. – 2015. – Т. 26, № 1. – С. 33-42.
 41. Паяниди, Ю.Г. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста / Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 35-42.
 42. Саевец, В.В. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли / В.В. Саевец // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 40-45.
 43. Сидоренко, Ю.С. Аутогемохимиотерапия – альтернативный путь в биотерапии злокачественных опухолей / Ю.С. Сидоренко // Вопр. онкологии. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 15-17.
 44. Урманчеева, А.Ф. Микроинвазивный рак шейки матки / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих // Журн. акуш. и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 2. – С. 65-71.
 45. Шишова, М.И. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки III стадии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Шишова М.И. – Ростов н/Д., 2002. – 25 с.
 46. A phase II study: dose-dense carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer / V. Loizzi [et al.] // J. Chemotherapy. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 247-252.
 47. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation / A. Duenas-Gonzalez [et al.] // Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 14, № 8. – P. 1278-1284.

48. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer / M. McCormack [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 2464-2469.
49. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin(R)) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer / N. Manci [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122, № 2. – P. 285-290.
50. Acquired treatment response from neoadjuvant chemotherapy predicts a favorable prognosis for local advanced cervical cancer: A meta-analysis / Y. Zhu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – P. 17.
51. All cancers Source: Globocan 2018 [Electronic resource] / International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. – Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/643-russian-federation-factsheets.pdf> (accessed: 18.10.2018).
52. Arab, M. Comparison of crude and age-specific incidence rates of breast, ovary, endometrium and cervix cancers in Iran, 2005 / M. Arab, G. Noghabaei, S.N. Kazemi // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 2461-2464.
53. Bogaerts New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247.
54. Cai, H.B. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer / H.B. Cai, H.Z. Chen, H.H. Yin // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 315-323.
55. Cancer facts & figures 2015 [Electronic resource] / American Cancer Society. – Atlanta, 2015. – P. 1-56. – Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>.
56. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 6. – P. 1374-1403.
57. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study / R. Angelis [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 23-34.

58. Carcinoma of the Cervix Uteri / M. Quinn [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95. – P. 43-103.
59. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor – experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy / M. Friedlander [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1983. – Vol. 16, № 2. – P. 275-281.
60. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma / H.M. Keys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1154-1161.
61. Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study / M. Tanioka [et al.] // *Med. Oncol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 134.
62. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group / T. Thigpen [et al.] // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 899-903.
63. Clinical efficacy of modified pre-operative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: Randomized study / H. Chen [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110, № 3. – P. 308-315.
64. ClinicalTrials.gov [Electronic resource] / U.S. National Library of Medicine. – Available at: <https://clinicaltrials.gov> (accessed: 18.06.2018).
65. Comparison of the therapeutic effects of adriamycin alone versus Adriamycin plus vincristine versus adriamycin plus cyclophosphamide in the treatment of advanced carcinoma of the cervix / H.J. Wallace [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – Vol. 62, № 10. – P. 1435-1441.
66. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery / W.A. Peters [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 8. – P. 1606-1613.
67. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1144-1153.

68. Could the Extent of Lymphadenectomy Be Modified by Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer? A Large-Scale Retrospective Study / T. Hu [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123539.
69. Definite chemoradiotherapy is a competent treatment option in FIGO stage IB2 cervical cancer compared with radical surgery D/L neoadjuvant chemotherapy / H.Y. Hsieh [et al.] // J. Formosan Med. Association. – 2019. – Vol. 118. – P. 99e108.
70. Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery in Locally Advanced Cervical Cancer: A Phase II Study / P. Benedetti-Panici [et al.] // Oncology. – 2015. – Vol. 89, № 2. – P. 103-110.
71. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer / X. Li [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 52, № 7. – P. 87485-87495.
72. Edwards, C.M. Chemotherapy induced emesis-mechanisms and treatment; a review / C.M. Edwards // J. Rad. Soc. Med. – 1988. – Vol. 81, № 11. – P. 658-662.
73. Eifel, P. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer. An update of radiation therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01 / P. Eifel // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 5. – P. 872-880.
74. Elevated serum iron levels following administration of cisplatin / G. Kletter [et al.] // Oncology. – 1988. – Vol. 45, № 6. – P. 421-423.
75. Esserman, L.J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs / L.J. Esserman, J. Woodcock // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 23. – P. 2608-2609.
76. Expression of DNA damage response proteins and complete remission after radiotherapy of stage IB-IIA of cervical cancer / C. Beskow [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 94, № 11. – P. 1683-1689.
77. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study / R. Angioli [et al.] // Tumour Biol. – 2014. – Vol. 35. – P. 2741-2746.

78. Fillastre, J.P. Cisplatin nephrotoxicity / J.P. Fillastre, G. Raguenez-Viotte // *Toxicol. Lett.* – 1989. – Vol. 46, № 1-3. – P. 163-175.
79. Fink, U. Chemotherapie bei der multidisziplinären Behandlung local fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich / U. Fink // *Preoper. antineoplast. Chemother.* – München, 1988. – P. 13-25.
80. Global Cancer Statistics, 2018 / F. Bray [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol.68, № 6. – P. 394-424.
81. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) / C. Allemani [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 977-1010.
82. Guido, R. Secondary prevention of cervical cancer part 2: initial management of abnormal cervical cancer screening test / R. Guido // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 57, № 2. – P. 292-301.
83. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer / H. Robova [et al.] // *Gynecologic. Oncology.* – 2013. – Vol. 128. – P. 49-53.
84. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix / G.C. Alfsen [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 2471-2483.
85. Kaizer, H.E. Spreading on the coelomic (peritoneal, pleural and pericardial) surface / H.E. Kaizer // *Local Invas. And Spread Cancer.* – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989. – P. 30-37.
86. Lara, P.C. Cisplatin-ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB cervical uterine squamous-cell carcinoma / P.C. Lara, J.L. Garcia-Puche, V. Pedraza // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1990. – Vol. 26, Suppl. – P. S36-38.
87. Longterm follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results / J. Sardi [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 67, № 1. – P. 61-69.

88. Markman, M. Chemoradiation in the management of cervix cancer: current status and future directions / M. Markman // *Oncology*. – 2013. – Vol. 84, № 4. – P. 246-250.
89. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study / P. Benedetti-Panici [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 179-188.
90. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery in Treatment of Locally Advanced Cervical Carcinoma / M.F. Fatma [et al.] // *Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1523.
91. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial / S. Gupta [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 16. – P. 1548-1555.
92. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials / Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration // *Eur. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 39, № 17. – P. 2470-2486.
93. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer reduces surgical risks and lymph-vascular space involvement / Y. Wang [et al.] // *Chin J. Cancer*. – 2011. – Vol. 30, № 9. – P. 645-654.
94. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / T. Iwata [et al.] // *Chin J. Cancer Res*. – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 235-240.
95. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update / M. Lapresa [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1171-1181.
96. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: A randomized controlled trial / J. Sardi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1998. – Vol. 8. – P. 441-450.
97. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri / J. Sardi [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol. 38, № 3. – P. 486-493.

98. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer / R. Angioli [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 2. – P. 290-296.
99. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer / L. Ryzewska [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2012. – Iss. 12. – P. CD007406.
100. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and carboplatin followed by radical hysterectomy for stage IB2, IIA2, and IIB patients with non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix / M. Shimada [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 1128-1135.
101. Neoadjuvant cisplatin and etoposide followed by radical hysterectomy for stage 1B-2B cervical cancer / J.H. Bae [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 111, № 3. – P. 444-448.
102. Neoadjuvant Weekly Carboplatin and Paclitaxel Followed by Radical Hysterectomy for Locally Advanced Cervical Cancer Long-Term Results / T. Mori [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 611-616.
103. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel-Carboplatin Is Effective in Stage IYII Cervical Cancer / R. Salihi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1256-1260.
104. Optimal pathological response indicated better long-term outcome among patients with stage IB2 to IIB cervical cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy / K. Huang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 28278.
105. Osman, M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review / M. Osman // *Oncology Reviews.* – 2014. – Vol. 8. – P. 250.
106. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results / G. Ferrandina [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 518-523.

107. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study / W.P. Mcguire [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14, № 3. – P. 792-795.
108. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505 / R. Kitagawa [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – № 33, № 19. – P. 2129-2135.
109. Park, D.C. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results / D.C. Park, M.J. Suh, S.G. Yeo // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 943-947.
110. Pathologic complete remission after preoperative high-dose-rate brachytherapy in patients with operable cervical cancer: preliminary results of a prospective randomized multicenter study / J. Vizkeleti [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 247-256.
111. Pathologic response rate after concomitant neo-adjuvant radiotherapy and chemotherapy for adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective multicentric study / O. Poujade [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 815-820.
112. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 164-172.
113. Patients treated with neoadjuvant chemotherapy + radical surgery + adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcomes, survival and prognostic factors in a single-center 10-year follow-up / D. Luvero [et al.] // Med. Oncol. – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 110.
114. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1137-1143.
115. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage Ib2 to IIb, cervical

- squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065) / S. Yamaguchi [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 487-493.
116. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer / D.C. Park [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 59-63.
117. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2 and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) / N. Katsumata [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108, № 10. – P. 1957-1963.
118. Powers, W.E. Biologic basis of preoperative radiation treatment / W.E. Powers, L.A. Palmer // *Am. J. Obstet. Gynaec.* – 1966. – Vol. 95. – P. 99.
119. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 / E.P. Mamounas [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3960-3966.
120. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study / D.H. Moore [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 44-49.
121. Radiotherapie per-operatoire (RPO) dans les cancer gynecologiques evolues et recudivants / R. Martinez-Monde [et al.] // *Lyon. Chir.* – 1994. – Vol. 90, № 4. – P. 252.
122. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study / C.W. Whitney [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, № 5. – P. 1339-1348.
123. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study / G.A. Omura [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15, № 1. – P. 165-171.

124. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study / A. Buda [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 18. – P. 4137-4145.
125. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study / P. Bonomi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3, № 8. – P. 1079-1085.
126. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials / Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 35. – P. 5802-5812.
127. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? / H. Robova [et al.] // *Curr. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 446.
128. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients / L. Gong [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 722-728.
129. Saikat, D. Locally Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix: Current Issues in Developing Countries and Future Research Das / D. Saikat // *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.* – 2015. – Vol. 6. – P. 5.
130. Survival benefits of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radiotherapy in locally advanced chemoresistant cervical cancer / Y.S. Choi [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 683-689.
131. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study / M. Sant [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51. – P. 2191-2205.
132. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer / L. He [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 419-425.

133. The Long-Term Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy Compared with Radical Surgery Alone or Concurrent Chemoradiotherapy on Locally Advanced-Stage Cervical Cancer / M. Yin [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 92-99.
134. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer / H. Robova [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Suppl. 2. – P. 42-46.
135. The safety and efficacy of preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / D. He [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 14693-14700.
136. The toxicity and long-term efficacy of nedaplatin and paclitaxel treatment as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / M. Yin [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 105. – P. 206-211.
137. Thomas, G.M. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy / G.M. Thomas // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1198-1200.
138. Tierney, J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials / J.F. Tierney, C. Vale, P. Symonds // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39. – P. 2470-2486.
139. Torre, L.A. Global Cancer in Women: Burden and Trends / L.A. Torre // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 444-457.
140. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2– IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy / E. Vizza [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 364-369.
141. Treatment of («bulky») stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of Gynecologic Oncology Group / G.L. Eddy [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106, № 2. – P. 362-369.

142. Two-year survival: preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib and II with bulky tumor / D.S. Kim [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 33, № 2. – P. 225-230.
143. Value of Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging in the Detection of Pathologic Complete Response in Cervical Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Retrospective Observational Study / A. Jalaguier-Coudray [et al.] // *Radiology.* – 2017. – Vol. 284, № 2. – P. 432-442.
144. Wiebea, E. Cancer of the cervix uteri. Figo cancer report / E. Wiebea, L. Denny, G. Thomas // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 119. – P. 100-109.