



Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки

О. А. Смирнова¹, Н. Э. Бондарев¹, Н. А. Микая¹, Е. А. Ульрих^{1, 2}, А. Ф. Урманчиева^{1, 2}, И. В. Берлев^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: оценка непосредственных результатов применения неoadъювантной химиотерапии доксорубицином и цисплатином у больных местнораспространенной формой рака шейки матки (РШМ) IB2–IIB стадии.

Дизайн: одноцентровое нерандомизированное контролируемое проспективное исследование.

Материалы и методы. У 70 пациенток (средний возраст — 45 лет) с местнораспространенным РШМ были изучены эффективность и токсичность 3 циклов неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии цисплатином (75 мг/м²) и доксорубицином (35 мг/м²), вводимых внутривенно в первый день 2-недельного цикла.

Результаты. При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неoadъювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли зафиксирован у 5 (7,1%), а частичный ответ — у 53 (75,7%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (8,6%) случаях. Прогрессирование заболевания выявлено у 6 (8,6%) пациенток.

У 89,0% участниц, получивших неoadъювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III).

В исследуемой группе патоморфологический ответ различной степени выраженности на проводимую неoadъювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 82,9%. У 5 (7,1%) участниц полный клинический регресс подтверждался полным патоморфологическим ответом (ypCR). У 12 (17,1%) женщин морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение не было. Рецидив заболевания был диагностирован у одной (1,4%) пациентки с частичным регрессом РШМ спустя год после завершения лечения.

Дозоуплотненный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений на лекарственном и хирургическом этапах.

Заключение. Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия является эффективным методом и может быть альтернативой стандартного лечения местнораспространенного РШМ.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия, патоморфологический ответ, ypCR.

Direct Results of Neoadjuvant Dose-Intensive Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer

O. A. Smirnova¹, N. E. Bondarev¹, N. A. Mikaya¹, E. A. Ulrich^{1, 2}, A. F. Urmancheeva^{1, 2}, I. V. Berlev^{1, 2}

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, St. Petersburg

² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

Study Objective: Assessment of the direct results of neoadjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin for patients with locally advanced cervical cancer (CC), stage IB2–IIB.

Study Design: This was a single-center non-randomized controlled prospective study.

Materials and Methods: Seventy patients (average age 45 years) with locally advanced CC were studied for the efficacy and toxicity of three cycles of neoadjuvant dose-intensive chemotherapy using cisplatin (75mg/m²) and doxorubicin (35mg/m²) administered IV on day one of a two-week cycle.

Study Results: Pre-surgery assessment of the efficacy of the dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, using the RECIST 1.1. criteria, found complete tumor regression in five (7.1%) patients and partial response in 53 (75.7%) patients. Process stabilization was observed in six (8.6%) cases. Disease progression was detected in six (8.6%) patients.

Eighty-nine percent of the patients who had received dose-intensive neoadjuvant chemotherapy underwent surgery—total hysterectomy, two-sided adnexectomy, and pelvic lymphadenectomy (Piver III)—between two and three weeks after completing the systemic treatment.

In the group studied, pathomorphological response of various intensity to the dose-intensive neoadjuvant chemotherapy under the AP regimen occurred in 82.9% of the patients. Five (7.1%) patients experienced complete clinical regression, confirmed by pathological complete response (ypCR). The tumors of twelve (17.1%) of the women had no morphological response to the chemotherapy. Disease relapse was diagnosed in one (1.4%) patient with partial regression of CC one year after completion of treatment.

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Бондарев Николай Эдуардович — к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru (Окончание на с. 70.)



Dose-intensive chemotherapy did not result in a significant increase of the number of complications in either the therapy or the surgery stage.

Conclusion: Analysis of the direct results of this study demonstrated that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is an effective method, which may be an alternative to the traditional treatment for locally advanced cervical cancer.

Keywords: locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological response, ypCR.

Проблема рака шейки матки (РШМ) на протяжении многих лет продолжает оставаться в центре внимания зарубежных и отечественных онкологов. Отмечается нарастание распространенности РШМ среди женщин моложе 30 лет, нередко имеющих уже запущенные формы. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 г. заболеваемость РШМ увеличится на 50%, достигнув более 1 000 000 новых случаев в год [1].

На сегодняшний день лучевая терапия и хирургический метод лечения местнораспространенных форм РШМ более эффективны и считаются стандартными [2]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, проведение лучевой терапии в предоперационном периоде не является оптимальным, особенно при значительных размерах опухоли. Установлено, что по мере увеличения первичного опухолевого очага уменьшается показатель эффективности лучевого лечения [3]. Использование повышенных доз облучения снижает частоту прогрессирования, но в то же время приводит к повреждению тканей малого таза и смежных органов, что обуславливает высокую частоту развития постлучевых изменений и лимитирует дальнейшее увеличение дозы.

Применение неоадьювантной химиотерапии в комбинированном и комплексном лечении больных РШМ активно изучается в зарубежных клиниках. Обзор литературы показал, что в большинстве схем химиотерапии используется комбинация с цисплатином. Проведение трех курсов с коротким интервалом и интенсификацией дозы цисплатина рекомендовано как приемлемое при оценке профиля токсичности. Установлено также, что платиносодержащие режимы неоадьювантной химиотерапии обеспечивают преимущество при хирургическом лечении и способствуют профилактике лимфогенного метастазирования [4]. Данные последнего Кокрановского метаанализа, посвященного сравнению индукционной химиотерапии с последующей операцией и 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 химиотерапии. Кроме того, отмечена значимая тенденция к снижению частоты рецидивов и метастазов в исследуемой группе [5].

На сегодняшний день в России опыт применения неоадьювантной химиотерапии у больных РШМ стадии IB2–IIB невелик. С 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России инициировано исследование по изучению эффективности и токсичности неоадьювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных местнораспрост-

ранными формами РШМ. Конечными точками являются изучение конкурентных химиотерапевтических агентов в комбинации с цисплатином, проведение сравнительного анализа с аналогичной группой больных, получивших химиолучевое лечение по стандартной методике, оценка безрецидивной и общей выживаемости, статистическая обработка данных для подтверждения достоверности полученных результатов.

Задача настоящего этапа исследования — оценка непосредственных результатов химиотерапии: частоты клинических ответов, частоты хирургического вмешательства, степени патоморфологического регресса опухоли, профиля токсичности.

Цель исследования: оценка непосредственных результатов применения неоадьювантной химиотерапии доксорубицином и цисплатином у больных местнораспространенной формой РШМ IB2–IIB стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед включением в исследование все первичные пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом РШМ IB2–IIB стадии по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)/T1b2-2bN0M0 (TNM) подписывали информированное согласие. Протокол клинического испытания одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Основными критериями отбора больных в исследование стали возраст женщин не менее 18 лет; гистологически верифицированный РШМ; функциональный статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1; отсутствие выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях.

С июня 2016 по октябрь 2017 г. в исследование были включены 70 первичных пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного РШМ IB2–IIB стадии (FIGO)/T1b2-2bN0M0 (TNM). Средний возраст больных составил 45 (27–64) лет. Общее состояние до начала терапии было расценено как «0» (ECOG — V03).

Морфологические типы опухоли были представлены в соотношении: плоскоклеточный рак — 66 (94,3%), аденокарцинома — 4 (5,7%) наблюдения. Степень дифференцировки плоскоклеточного рака: высокодифференцированный — 7 (10,0%), умереннодифференцированный — 44 (62,9%), низкодифференцированный — 19 (27,1%). Аденокарцинома во всех 4 случаях была умеренной дифференцировки.

При первичном стадировании (FIGO) больные распределились следующим образом: IB2 — 19 (27,1%), IIA — 9 (12,9%), IIB — 42 (60,0%).

Микая Николай Александрович — к. м. н., заведующий хирургическим онкогинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Смирнова Ольга Алексеевна — врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: ssmirnova.oa@gmail.com

Ульрих Елена Александровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; врач-онколог научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Урманчеева Аделя Федоровна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@rion.spb.ru
(Окончание. Начало см. на с. 69.)

Всем пациенткам провели 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме AP в дозоинтенсивном режиме комбинацией цисплатина в дозе 75 мг/м² и доксорубина в дозе 35 мг/м². Внутривенное введение препаратов выполнялось каждые 10–14 дней три раза.

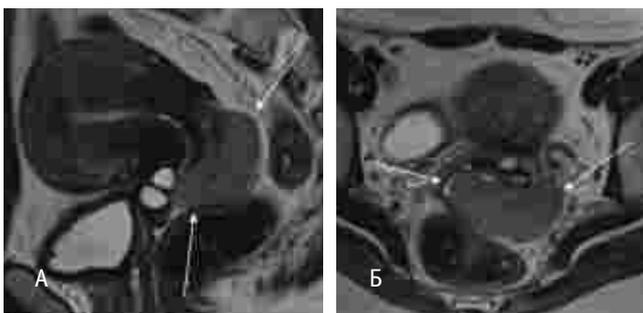
На этапе отбора всем больным было проведено обследование, включающее стандартные клинико-лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цистоскопию и фиброколоноскопию. До начала и в процессе лечения осуществлялась видеофиксация опухоли шейки матки с использованием видеосистемы высокого разрешения VITOM (Karl Storz, Германия).

МРТ органов малого таза проводилась на этапе отбора и через 2 недели после окончания курса неoadъювантной химиотерапии, непосредственно перед хирургическим вмешательством. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл 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 (ИП) турбо-спин-эхо (turbo-spin-echo); данная ИП позволяла дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки. На сагиттальных (рис. 1А) и аксиальных срезах (рис. 1Б) оценивали размеры опухолевого узла, распространение процесса на тело матки, своды и стенки влагалища, а также взаимоотношение опухоли со стенками прямой кишки и мочевого пузыря.

Для более детальной оценки параметральной инвазии получали T2-тонкосрезовые изображения с высоким разрешением (3 мм), ориентированные строго перпендикулярно (рис. 2А) и строго параллельно длинной оси шейки матки (рис. 2Б).

Состояние лимфатических узлов в зоне сканирования (от уровня бифуркации аорты до лонного сочленения с захватом паховой области) определяли преимущественно на аксиальных T1-ВИ (рис. 3А) и T2-ВИ (рис. 3Б).

Рис. 1. T2-взвешенные изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо: А — в сагиттальной плоскости (TR — 4860, TE — 87, FOV — 25 × 25 см, МТХ — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки; Б — в аксиальной плоскости (TR — 6790, TE — 87, FOV — 28 × 28 см, МТХ — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки. *Здесь и далее в статье фото авторов*



Кроме того, для лучшей визуализации лимфатических узлов получали обзорные диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с значением b-факторов 50 и 800, карта ИКД (измеряемый коэффициент диффузии).

Для оценки изменения васкуляризации опухоли на фоне химиотерапии применялась методика динамического внутривенного контрастирования (доза — 0,2 мл/кг веса), с интервалом 20–30 с (сагиттальные T1-ВИ с жироподавлением) и отсроченных сканов T1-взвешенной последовательности.

Магнитно-резонансными критериями полного регресса опухоли в результате лечения (рис. 4) являлись отсутствие участков повышенного магнитно-резонансного сигнала на T2-ВИ (рис. 4Г), полное исчезновение гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (b = 800) (рис. 4Д), отсутствие участков более раннего

Рис. 2. T2-взвешенные изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо, с высоким разрешением: А — в аксиальной плоскости (TR — 5000, TE — 96, FOV — 20 × 20 см, МТХ — 320 × 256, ST — 3 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки; Б — в коронарной плоскости (TR — 5300, TE — 96, FOV — 20 × 20 см, МТХ — 320 × 256, ST — 3 мм), стрелками обозначена опухоль шейки матки

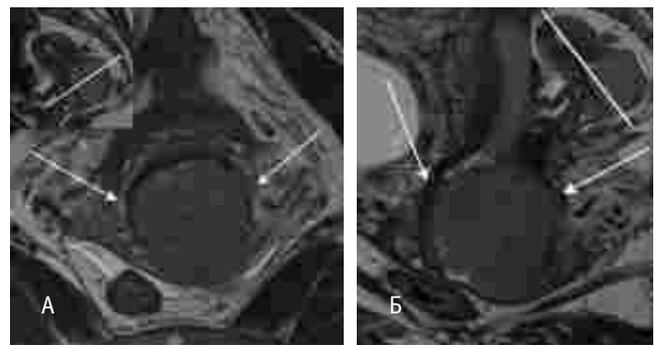
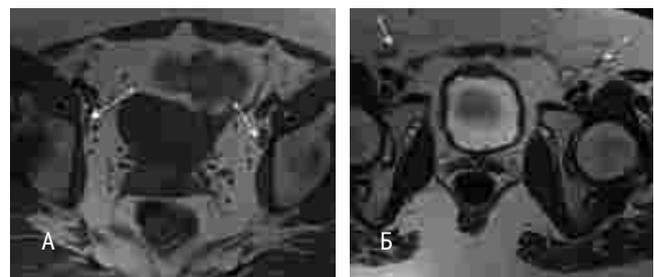


Рис. 3. Изображения, полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин-эхо (TSE): А — T1-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 783, TE — 20, FOV — 28 × 28 см, МТХ — 320 × 240, ST — 4 мм), стрелками обозначены наружные подвздошные лимфатические узлы неизменной структуры; Б — T2-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 6790, TE — 87, FOV — 28 × 28 см, МТХ — 320 × 256, ST — 4 мм), стрелками обозначены паховые лимфатические узлы неизменной структуры



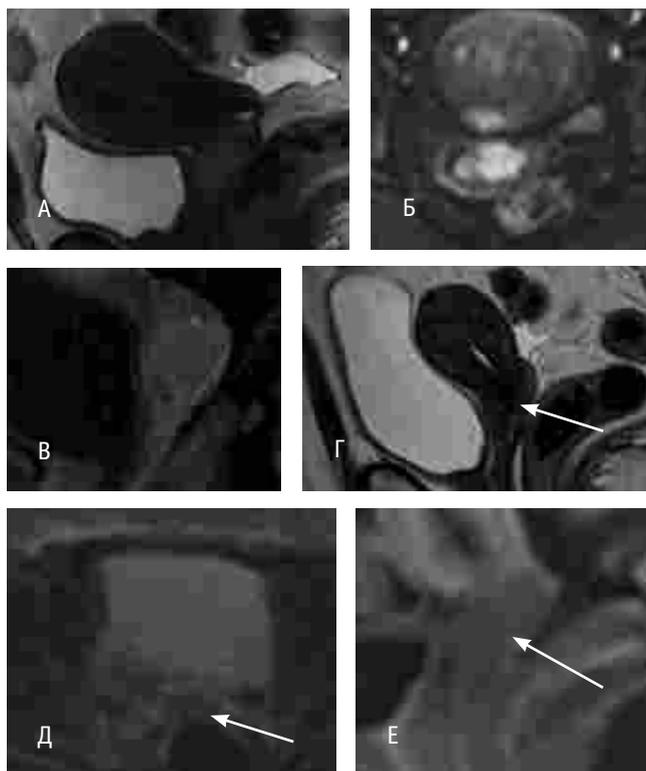
накопления парамагнетика при динамическом контрастировании в области ранее выявляемого образования (рис. 4Е).

Для оценки лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиотерапии проводилось сравнительное исследование первичного консультативного и биопсийного материала пациенток до лекарственного лечения с операционным материалом, полученным в результате хирургического вмешательства.

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 маркировались гистологической краской, после чего препарат вскрывался продольно по передней поверхности. Далее производилось макроскопическое описание органа, препарат раскладывался на планшете и заливался забуференным 10%-ным раствором формалина для предварительной фиксации.

По истечении суток производилась вырезка препарата. Шейка матки, параметрии и манжета влагалища исследовались тотально. Для получения наиболее репрезентативных срезов шейку матки отделяли от тела на уровне нижнего

Рис. 4. Пациентка П., 49 лет, с магнитно-резонансными признаками полного ответа на неоадьювантную химиотерапию: А, Б, В — до начала лечения; Г, Д, Е — после окончания курса неоадьювантной химиотерапии, стрелками указана область ранее определяемой опухоли на T2-взвешенном изображении, диффузионно-взвешенном изображении (b = 800) и постконтрастной серии



маточного сегмента, затем со стороны эктоцервикса отсекалась часть стенки влагалища без макроскопических признаков поражения опухолью. Шейка матки вырезалась продольно с захватом окрашенного края параметрия и стенки влагалища, с направлением разреза от цервикального канала. Толщина среза не превышала 2 мм. Готовые фрагменты раскладывались по кассетам и после фиксации в течение суток отправлялись в проводку и окраску гистологических препаратов по классическому варианту.

При микроскопическом исследовании определялись гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, оценивались глубина инвазии опухоли в строму шейки матки и распространение опухоли в параметрий и/или влагалище. Дополнительно рассчитывался процент некротизированных опухолевых клеток, определялось наличие лимфоваскулярной инвазии в сосудах всех исследованных слоев стенки шейки матки и параметриев.

Оценка патоморфологического ответа после неоадьювантной химиотерапии производилась на основании анализа цитологических характеристик, таких как дистрофия, апоптоз, некроз опухолевых клеток. Изменения стромального компонента были представлены фиброзом и склерозом стромы опухоли, формирующими опухолевое ложе, в котором могут присутствовать воспалительная инфильтрация, поля пенистых макрофагов, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скопления гемосидерофагов.

Для полноценной комплексной оценки патоморфологического ответа опухоли на химиотерапию использовались данные клинико-инструментальных методов исследования. Результаты исследования оформлялись в виде протоколов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о профиле токсичности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии представлены в таблице 1, оценка проводилась согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03.

При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли был зафиксирован у 5 (7,1%), а частичный ответ — у 53 (75,7%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (8,6%) случаях. Прогрессирование заболевания выявлено у 6 (8,6%) пациенток.

У 89,0% участниц, получивших неоадьювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель

Таблица 1

Токсичность дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии (n = 70)

Показатели	Количество больных	
	абс.	%
Гематологическая токсичность:		
• лейкопения I–II степени	61	87,1
• анемия I степени	35	50,0
• тромбоцитопения	6	8,6
Негематологическая токсичность:		
• тошнота I–II степени	54	77,1
• рвота I–II степени	30	42,9
• гепатотоксичность	15	21,4
• алопеция I–II степени	65	92,9

Патоморфологический ответ на химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии заболевания

TNM	Патоморфологический ответ	Число больных
IB2 (n = 19)	Полный	3
	Неполный	13
	Отсутствует	3
IIA (n = 9)	Полный	0
	Неполный	7
	Отсутствует	2
IIB (n = 42)	Полный	4
	Неполный	31
	Отсутствует	7

после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III).

Всем пациенткам со стабилизацией опухолевого процесса и двум с прогрессирующим заболеванием был проведен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии (цисплатин 40 мг/м²): дистанционная конформная лучевая терапия на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 40 Гр на тт.А и 50 Гр на тт.В; внутрисполостная лучевая терапия на брахитерапевтическом аппарате «Микроселектрон ВМД» РОД 7 Гр, до СОД 28 Гр на тт.А.

Остальным четырем больным из группы прогрессирующего заболевания было выполнено хирургическое лечение.

При морфологическом исследовании операционного материала установлено, что хирургические вмешательства носили радикальный характер в подавляющем большинстве случаев — 61 (87,1%). В одном (1,4%) случае был обнаружен положительный край резекции бокового параметрия и влагалища.

В исследуемой группе патоморфологический ответ различной степени выраженности на проводимую неоадьювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 82,9%. У 5 (7,1%) участниц полный клинический регресс подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). У 12 (17,1%) женщин морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение не было.

У всех пациенток с прогрессирующим заболеванием диагностирован низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Патоморфологический ответ в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице 2.

Всем больным после хирургического вмешательства была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 46–50 Гр на малый таз.

Больная, хирургическое вмешательство у которой оказалось нерадикальным, до сочетанной лучевой терапии получила 2 цикла полихимиотерапии по схеме ТС.

При продолжающемся наблюдении до января 2018 г. у 94,3% пролеченных больных подтверждена ремиссия заболевания. Продолжают химиотерапевтическое лечение 4 (5,7%) женщины с прогрессией опухоли с генерализацией процесса. При дооперационной оценке по шкале RECIST 1.1 у данных больных зафиксированы рост первичного очага и/или увеличение тазовых лимфоузлов. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III). В послеоперационном материале — опухоль без признаков патоморфологического ответа на лечение.

Рецидив РШМ был диагностирован у одной (1,4%) пациентки с частичным регрессом заболевания спустя год после завершения лечения. На настоящий момент она получает химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65(2): 87–108.
2. Peters W. A. 3rd, Liu P. Y., Barrett R. J. 2nd, Stock R. J., Monk B. J., Berek J. S. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(8): 1606–13.
3. Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Урманчиева А. Ф., Моисеенко В. М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения. *Вопр. онкологии* 2007; 53(5):

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия стратегия использования неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством у больных местнораспространенным РШМ постепенно становится достойной альтернативой химиолучевому лечению. Во многих публикациях отмечена достаточно высокая эффективность нового варианта комбинированного лечения [6–10].

Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что при использовании неоадьювантной химиотерапии по схеме AP у больных РШМ IB2–IIB стадии клинический ответ на лечение составил 83,0%, патоморфологический ответ различной степени выраженности — 82,9%. Дозоинтенсивный режим химиотерапии характеризовался приемлемым профилем токсичности, его использование не привело к существенному росту частоты возникновения хирургических осложнений. Применение МРТ позволило адекватно клинически стадировать больных с учетом местного распространения первичной опухоли и вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты дают основания рассматривать неоадьювантную химиотерапию у больных местнораспространенным раком шейки матки как эффективный метод, который может быть достойной альтернативой стандартного лечения. В настоящий момент невозможно сделать окончательные выводы о наиболее адекватном варианте индукционной лекарственной терапии. Подбор оптимальных препаратов, их комбинаций, режимов введения и дозировок требует продолжения накопления клинических данных. Проведение сравнительного анализа со стандартным методом лечения данной категории больных необходимо для подтверждения достоверности полученных результатов.

- 717–21. [Ul'rikh E. A., Tambieva Z. A., Uрманчиева А. Ф., Моисеенко В. М. Kachestvo zhizni bol'nykh rakom sheiki matki I, II stadii posle radikal'nykh metodov lecheniya. *Vopr. onkologii* 2007; 53(5): 717–21. (in Russian)]
4. Lee S.-J., Kim J.-H., Yoon J.-H., Lee K.-H., Park D.-Ch., Kim Ch.-J. et al. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer: rationale and evolving data. In: Markman M. M., ed. *Neoadjuvant chemotherapy — increasing relevance in cancer management. InTech*; 2013: 88–98.
5. Rydzewska L., Tierney J., Vale C. L., Symonds P. R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD007406.

6. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Добровольская Н. Ю., Чазова Н. Л. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии). Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 4: 63–71. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovol'skaya N. Yu., Chazova N. L. Diagnosticheskie kriterii i faktory prognoza effektivnosti neoad'yuvantnoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki (IIb–IIIb stadii). Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2007; 4: 63–71. (in Russian)]
7. Меньшенина А. П., Моисеенко Т. И., Ушакова Н. Д. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 30–6. [Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D. Vozmozhnosti optimizatsii predoperatsionnoi polikhimioterapii u bol'nykh invazivnym rakkom sheiki matki. Zlokachestvennye opukholi. 2014; 3: 30–6. (in Russian)]
8. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. Сиб. онкол. журн. 2013; 56(2): 18–24. [Churuksaeva O. N., Kolomiets L. A. Neoad'yuvantnaya khimioterapiya pri lechenii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki. Sib. onkol. zhurn. 2013; 56(2): 18–24. (in Russian)]
9. Benedetti Panici P., Palaia I., Marchetti C., Ruscito I., Fischetti M., Musella A. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology*. 2015; 89(2): 103–10.
10. Robova H., Rob L., Halaska M. J., Pluta M., Skapa P. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery. *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17(5): 446–50. 

Библиографическая ссылка:

Смирнова О. А., Бондарев Н. Э., Микая Н. А., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доxorубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 69–74.

Citation format for this article:

Smirnova O. A., Bondarev N. E., Mikaya N. A., Ulrich E. A., Urmancheeva A. F., Berlev I. V. Direct Results of Neoadjuvant Dose-Intensive Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in Combination Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 69–74.