

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97



Результаты применения интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IB2–IIB стадий

А.С. Мамонтова¹, О.А. Смирнова¹, А.О. Нюганен¹, А.В. Абрамова¹, С.С. Багненко¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2},
Е.А. Ульрих^{1,2}, А.В. Мищенко¹, И.В. Берлев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Анна Сергеевна Мамонтова a.petrova.05@gmail.com

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Применяемые стандартные методы лечения имеют ряд недостатков в отношении как местной и системной токсичности, так и рисков локального рецидива. С целью улучшения результатов лечения местно-распространенного РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bNOM (TNM) в нашем исследовании было предложено применение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в интенсифицированном режиме с последующей радикальной гистерэктомией при объективном клиническом ответе опухоли.

Цель исследования – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения местно-распространенного РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), определение непосредственной эффективности проводимой интенсифицированной НАХТ на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и выявление прогностических факторов ответа опухоли на химиотерапию.

Материалы и методы. С апреля 2016 г. по ноябрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в исследование было включено 120 пациенток с морфологически подтвержденным РШМ IB2–IIB стадий (FIGO). Из них 58 пациенткам было проведено 3 цикла интенсифицированной НАХТ по схеме AP (цисплатин 75 мг/м², доксорубин 35 мг/м²) и 62 пациенткам – по схеме TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²). Оценка эффекта интенсифицированной НАХТ выполнялась согласно критериям RECIST 1.1 по данным МРТ. Для определения наиболее значимых факторов прогноза, анализа выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионного анализа Кокса были набраны 2 ретроспективные группы больных: I группа – хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии (25 больных РШМ IB2–IB3 стадий (FIGO) в период с ноября 2009 г. по август 2019 г.), II группа – сочетанная химиолучевая терапия по радикальной программе (44 больных РШМ IIB стадии (FIGO) в период с января 2013 г. по июнь 2018 г.).

Результаты. Согласно критериям RECIST 1.1, в результате проведенной интенсифицированной НАХТ полный клинический ответ был выявлен у 12 (10,0 %) пациенток, частичный ответ – у 69 (57,5 %), стабилизация – у 35 (29,2 %), прогрессирование отмечалось у 4 пациенток (3,3 %). После проведенной НАХТ в интенсифицированном режиме ввиду объективного клинического ответа (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для IIA стадии по критериям RECIST 1.1) 99 (82,5 %) пациенткам было выполнено хирургическое лечение, 21 (17,5 %) пациентке ввиду отсутствия достижения объективного клинического ответа (стабилизация для IIB стадии по критериям RECIST 1.1 или прогрессирование) был проведен курс химиолучевой терапии по радикальной программе. За время наблюдения в живых остается 113 (94,2 %) пациенток. Летальность за 1-й год составила 1,7 % (2 случая). Было отмечено совпадение результатов полного ответа по данным МРТ с данными патоморфологического исследования в 11 (91,7 %) случаях из 12. Путем многофакторного анализа выявлено, что инвазия в параметральную клетчатку по данным гистологического исследования операционного материала является независимым прогностическим фактором рецидива. При сравнительной оценке кривых безрецидивной выживаемости между группами пациенток с РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), которые получали и не получали интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что безрецидивная выживаемость в группе с НАХТ была выше по сравнению с группой без НАХТ ($p = 0,03$, *log-rank*-критерий).

Выводы. Применение интенсифицированной НАХТ является эффективным методом лечения больных РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), позволяющим в большинстве случаев добиться ответа опухоли с последующим улучшением непосредственных и отдаленных результатов, и может быть рассмотрено как альтернатива стандартному лечению местно-распространенного РШМ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, интенсифицированная неоадьювантная химиотерапия, МРТ-оценка, патоморфологический ответ

Для цитирования: Мамонтова А.С., Смирнова О.А., Нюганен А.О. и др. Результаты применения интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IB2–IIB стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):85–97. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97

Results of dose-dense neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stages IB2–IIB cervical cancer

A.S. Mamontova¹, O.A. Smirnova¹, A.O. Nyuganen¹, A.V. Abramova¹, S.S. Bagnenko¹, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, E.A. Ulrich^{1, 2}, A.V. Mishchenko¹, I.V. Berlev^{1, 2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

Contacts: Anna Sergeevna Mamontova a.petrova.05@gmail.com

Background. Applied standard methods of cervical cancer (CC) treatment have several disadvantages in terms of local and systemic toxicity and the risks of local recurrence. Our study proposed the use of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in a dose-dense mode, followed by radical hysterectomy, in order to improve the results of treatment of locally advanced CC (IB2–IIB stages) (FIGO)/T1b2–2bNOMO (TNM).

Aim. Improvement of immediate and long-term results in treatment of locally advanced CC IB2–IIB stages (FIGO), determining the immediate effectiveness of dose-dense NACT, based on magnetic resonance imaging (MRI) data, and the identification of prognostic factors for tumor response to chemotherapy.

Materials and methods. Between April 2016 to November 2019 120 women with IB2–IIB stages (FIGO) were included in this study. Of these, 58 patients underwent 3 cycles of intensified NACT according to the AP scheme (cisplatin 75 mg/m², doxorubicin 35 mg/m²) and 62 patients underwent NACT according to the TR scheme (cisplatin 60 mg/m², paclitaxel 60 mg/m²). The assessment of the effect of intensified NACT was performed according to the RECIST 1.1 criteria according to MRI data. Also 2 retrospective groups of patients were recruited: group I – surgical treatment without preoperative chemotherapy (25 patients with IB2–IB3 stages (FIGO) from November 2009 to August 2019), group II – concurrent chemoradiotherapy (44 patients with stage IIB cervical cancer (FIGO) from January 2013 to June 2018).

Results. Complete clinical response was detected in 12 (10.0 %) patients, partial response – in 69 (57.5 %) patients, stable disease – in 35 (29.2 %) patients, progression was observed in 4 cases (3.3 %). After NACT in a dose dense mode, due to an objective clinical response (complete response, partial response and stable disease for stage IIA according to RECIST 1.1 criteria), 99 (82.5 %) patients underwent surgical treatment. For 21 (17.5 %) patients due to the absence achievement of objective clinical response (stable disease for stage IIB according to RECIST 1.1 criteria or progression), performed concurrent chemoradiotherapy. During the observation period, 113 (94.2 %) patients remained alive. Mortality for the first year was 1.7 % (2 cases). There was a coincidence of the results of a complete response according to MRI in 11 (91.7 %) cases out of 12 cases with the pathology data. According to multivariate analysis, it was revealed that parametrial invasion, according to the histological examination of the surgical material, is an independent prognostic factor for recurrence. According to comparative evaluation of disease-free survival curves between groups of IB2–IIB stages (FIGO) patients who received and did not receive dose-dense chemotherapy, it was found that disease-free survival in the group with NACT was higher compared to the group without NACT ($p = 0.03$, the *log-rank* criterion).

Conclusions. The use of dose-dense NACT is an effective treatment mode for patients with IB2–IIB CC (FIGO), which in most cases allows achieving a tumor response with subsequent improvement in immediate and long-term results and can be considered as an alternative to standard treatment for locally advanced CC.

Keywords: locally advanced cervical cancer, dose-dense neoadjuvant chemotherapy, MRI assessment, pathological response

For citation: Mamontova A.S., Smirnova O.A., Nyuganen A.O. et al. Results of dose-dense neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stages IB2–IIB cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):85–97. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, а плоскоклеточная карцинома является наиболее рас-

пространенным его подтипом [1]. Стадии IB2–IVA по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) считаются местно-распространенными. Лучевая терапия (ЛТ), по существующим

рекомендациям, является основным вариантом лечения, однако у пациенток с РШМ IB2–IIA стадий в качестве одного из методов лечения также может рассматриваться радикальное хирургическое вмешательство, а у пациенток с РШМ IIB стадии – неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующим радикальным хирургическим лечением [2].

В ряде опубликованных исследований было доказано, что применение химиотерапии с последующей ЛТ улучшает показатели выживаемости по сравнению с использованием только ЛТ [3, 4]. Эти результаты позволили включить применение сочетанной химиолучевой терапии (ХЛТ) в стандарты лечения. Однако у данного метода существует ряд недостатков. Так, в 25–40 % случаев даже после ХЛТ наблюдается рецидив заболевания, а у некоторых пациенток выявляются отдаленные метастазы, несмотря на отсутствие локального рецидива после ХЛТ [5, 6]. Кроме того, применение ХЛТ связано с выраженными ранними и долгосрочными нежелательными явлениями. Таким образом, существует потребность в дальнейшем улучшении результатов лечения. В настоящее время проводятся исследования, в которых применение ХЛТ дополняется иммунотерапией, что имеет свои предпосылки к улучшению результатов лечения [7].

По данным литературы, РШМ характеризуется высоким уровнем ответа на современную химиотерапию, включая препараты таксанов и платины. НАХТ имеет потенциал для устранения микрометастазов и может уменьшить риск отдаленного метастазирования в дополнение к снижению риска развития локального рецидива [8]. Согласно данным метаанализа, НАХТ с последующим хирургическим вмешательством улучшает результаты выживаемости по сравнению с ЛТ [9]. Существенным преимуществом применения НАХТ также является снижение рисков развития ранних и поздних осложнений.

Поиск эффективных и хорошо переносимых комбинаций препаратов инициировал оценку интенсифицированных режимов введения, которые показали многообещающие результаты с оптимальной частотой патологического ответа и благоприятным профилем токсичности по сравнению со стандартными комбинациями [10, 11].

Одним из главных предикторов прогноза и эффективности проводимой неоадьювантной терапии является регресс опухоли как по данным лучевых методов исследования, так и на основании микроскопического анализа лечебного патоморфоза. Ключевую роль в этом имеет клиническая оценка эффекта для определения групп пациентов, которым будет показано хирургическое лечение, и тех, кому будет показано проведение ЛТ.

Цель нашего исследования – выявление прогностических факторов, мониторинг эффективности про-

веденной терапии, а также оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы

Пациенты. В период с апреля 2016 г. по ноябрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в проспективное исследование последовательно было включено 120 пациенток (с 2016 г. до 2018 г. – 58 женщин в группу схемы AP, с 2018 г. по 2019 г. – 62 женщины в группу схемы TP) с морфологически подтвержденным РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bN0M0 (TNM), которые получили интенсифицированную НАХТ с последующим хирургическим лечением (в случае объективного ответа опухоли, подразумевающего полный регресс, частичный регресс и стабилизацию процесса для IIA стадии по критериям RECIST 1.1) или радикальной ХЛТ (в случае недостижения объективного ответа опухоли: стабилизация для IIB стадии по критериям RECIST 1.1 или прогрессирование) в суммарной очаговой дозе 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином в дозе 40 мг/м².

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет и моложе 70 лет; РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bN0M0 (TNM); морфологически подтвержденный диагноз заболевания (плоскоклеточный рак, аденокарцинома); оценка состояния пациентки 0–1 балл по шкале ECOG. До начала лечения были проведены необходимые лабораторные анализы, биопсия опухоли, электро- и эхокардиография, цистоскопия, фиброколоноскопия, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с контрастированием. До начала и по завершении НАХТ проведены видеофиксация опухоли шейки матки, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. Протоколы клинического исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрированы в единой базе клинических исследований.

Для оценки отдаленных результатов в нашем учреждении были набраны 2 проспективные группы пациенток:

1. 25 пациенток с диагнозом РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), получивших стандартное хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии в период с ноября 2009 г. по август 2019 г.
2. 44 пациентки с диагнозом РШМ IIB стадии (FIGO), которым проводилась ЛТ по стандартной программе в период с января 2013 г. по июнь 2018 г.

Магнитно-резонансная диагностика. С целью определения распространения опухоли шейки матки и оценки эффекта проведенной терапии всего было выполнено 240 МРТ с внутривенным контрастированием 120 пациенткам (до и после интенсифицированной НАХТ).

Первичная МРТ органов малого таза выполнялась не позднее чем за 4 нед до начала 1-го курса интенсифицированной НАХТ; повторное исследование выполнялось не позднее чем через 14 дней после завершения 3-го курса НАХТ.

Все исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 T MAGNETOM Aera (Siemens, Германия) с использованием поверхностной радиочастотной 16-канальной абдоминальной катушки (Body Coil). Каждое исследование выполнялось с внутривенным контрастированием, для которого применялись растворы неионных парамагнитных контрастных средств на основе солей гадолиния. Доза контрастного препарата рассчитывалась на основании массы тела пациентки (0,1 ммоль/кг), введение парамагнетика осуществлялось с помощью автоматического инжектора внутривенно болюсно.

Основой для протокола сканирования в нашем исследовании являлись рекомендации, утвержденные Европейским сообществом урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в 2020 г. [12]. В структуру каждого протокола были включены следующие импульсные последовательности:

изображения с низким разрешением (Localizer), обзорные T2-взвешенные изображения без подавления сигнала от жировой ткани, T1-взвешенные изображения, прицельные T2-взвешенные изображения (ориентированные строго перпендикулярно и параллельно длинной оси шейки матки), диффузионно-взвешенные изображения с использованием 2 b-факторов: 50 и 800, динамическое внутривенное контрастное усиление. С целью повышения диагностической эффективности метода при оценке первичной и резидуальной опухоли в протокол сканирования у 69 (57,5 %) пациенток были добавлены прицельные диффузионно-взвешенные изображения высокого разрешения, ориентированные строго перпендикулярно длинной оси шейки (b = 50 и 800). Общее время сканирования 1 пациентки составляло 25–30 мин.

На рис. 1 приведены томограммы пациентки с плоскоклеточным РШМ IB3 стадии (FIGO) с признаками частичного регресса как ответа на интенсифицированную НАХТ (критерии RECIST 1.1).

Результаты МРТ отражались в предложенном нами протоколе описания в виде текста и схематического изображения опухоли шейки матки, лимфатических узлов (рис. 2).

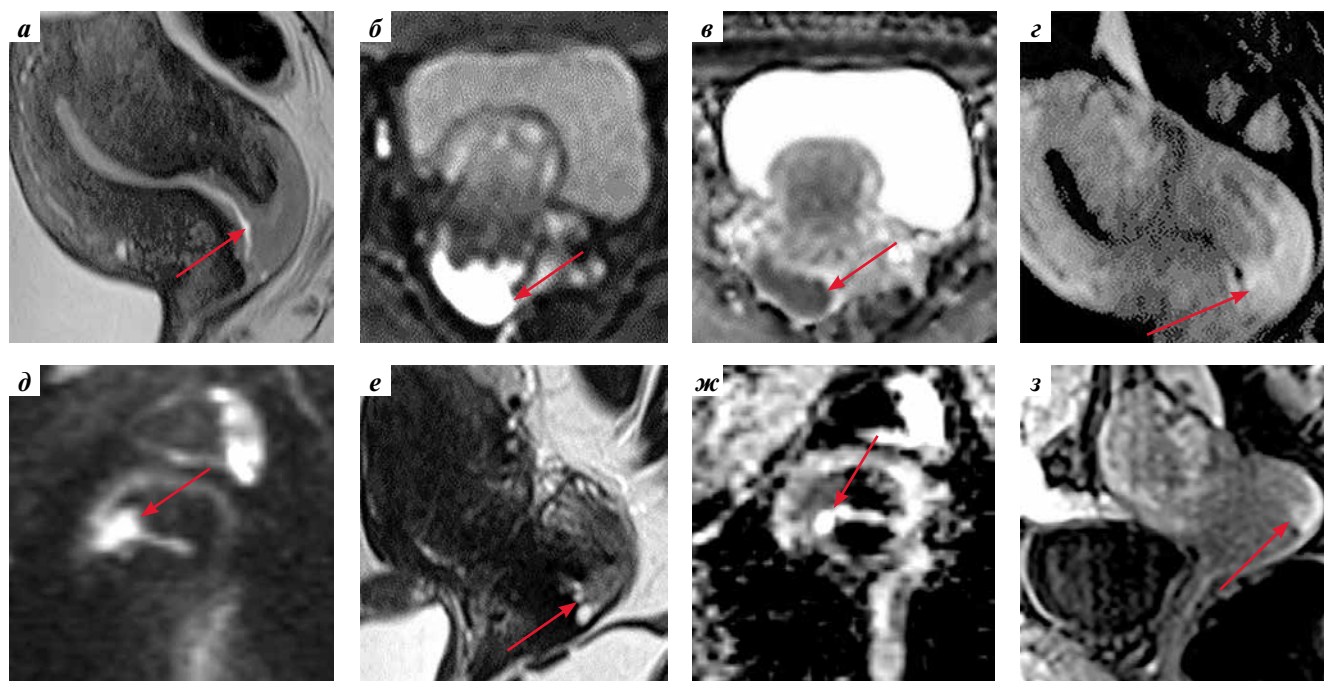


Рис. 1. Пациентка М., 39 лет. Частичный регресс опухоли шейки матки (RECIST 1.1): а–г — магнитно-резонансные томограммы рака шейки матки до начала лечения. Стрелками обозначена опухоль на T2-взвешенных изображениях (а), диффузионно-взвешенных изображениях (б), карте измеряемого коэффициента диффузии (в) и постконтрастном изображении (г); д–з — магнитно-резонансные томограммы частичного регресса опухоли (уменьшение размера >30 %). Стрелками обозначена остаточная опухолевая ткань, характеризующаяся повышенным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях (д) и диффузионно-взвешенных изображениях (е), пониженным МР-сигналом на карте измеряемого коэффициента диффузии (ж) и повышенным накоплением парамагнетика на постконтрастных изображениях (з)

Fig. 1. Patient М., 39 years old. Partial response of cervical tumor (RECIST 1.1): а–г — magnetic resonance images of cervical cancer before treatment. Arrows indicate the tumor on T2-weighted images (а), diffusion-weighted images (б), apparent diffusion coefficient images (в), and post-contrast images (г); д–з — magnetic resonance images of partial regression of the tumor (decrease in size >30 %). Arrows indicate residual tumor tissue characterized by increased magnetic resonance signal on T2-weighted images (д) and diffusion-weighted images (е), decreased magnetic resonance signal on the apparent diffusion coefficient image (ж), and increased accumulation of paramagnet on post-contrast images (з)

Лечение. В данное проспективное исследование последовательно было набрано 120 пациенток. Первая группа (58 пациенток), набранная в период с 2016 г. по 2018 г., получала НАХТ по схеме AP. Данная схема представляет собой комбинацию цисплатина и доксорубина — антрациклинового антибиотика, обладающего схожим с паклитакселом профилем безопасности и эффективности, также оказывающего противоопухолевое действие при плоскоклеточном раке других локализаций. Вторая группа (62 пациентки), набранная в период с 2018 г. по 2019 г., получала стандартную схему НАХТ при РШМ согласно отечественным (RUSSCO) и мировым (NCCN) рекомендациям: паклитаксел и цисплатин (схема TP). При схеме AP цисплатин вводился в дозе 75 мг/м², доксорубин — 35 мг/м²; при схеме TP цисплатин вводился в дозе 60 мг/м², паклитаксел — 60 мг/м². Введение препаратов осуществлялось внутривенно (в/в)

в интенсифицированном режиме с интервалом 10–14 дней в количестве 3 курсов на фоне корригирующей терапии, включавшей ондансетрон (24 в/в), дексаметазон (20 мг в/в), омепразол (20 мг в/в), супрастин (20 мг в/в) или димедрол (50 мг в/в). Сравнение применяемых режимов НАХТ между собой не входило в задачи нашего исследования.

При объективном клиническом ответе опухоли (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для ПА стадии по критериям RECIST 1.1) через 14 дней после завершения 3-го интенсифицированного курса НАХТ пациенткам выполнялось хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии (III C1 тип по Piver) лапаротомным доступом. При подтверждении метастатического поражения лимфатических узлов выполнялась только тазовая и парааортальная лимфодиссекция как этап хирургического

ФИО:

Возраст:

Номер пациента:

Дата исследования:

Область исследования: ОРГАНЫ МАЛОГО ТАЗА (шейка матки)

Номер исследования:

Клинические данные:

Методика: Т2-ВИ, ДВИ, КУ

Цель исследования: оценка распространенности (первичное исследование)/оценка эффекта неoadъювантного лечения. Сравнение с г.

1. Локализация опухоли (передняя/задняя губа; опухоль полностью выполняет шейку матки)

Характер роста (экзофитный/эндофитный/смешанный)

Структура опухоли (однородная/неоднородная, с зонами некроза или изъязвлением)

Размеры опухоли (мм) (В × Ш × Д) (Ser. Im.)

Глубина стромальной инвазии (измерение в мм)

2. Распространение опухоли

Проксимально:

Распространение на тело матки (нет/есть)

Маточные трубы, яичники не вовлечены

Дистально:

Своды влагалища интактны/вовлечены/проследить отчетливо не удается (нельзя исключить инвазию)

Стенки влагалища (интактны/инвазия до уровня/3)

Мягкие ткани вульвы без особенностей

Параметрий:

– боковые параметрии

– передний и задний параметрии

– стенки таза

Распространение на другие органы:

– мочевого пузыря (поверхностная/глубокая инвазия, наличие внутрипросветного компонента, свищей) и уретра

– мочеточники (интактны/вовлечены/проходят по периферии)

– прямая кишка/петли тонкой кишки

Лимфатические узлы (размеры, контуры, структура (измененный/неизмененный/susp)/N1/N0/Nsusp; уровень по Querleu)

Поражение костей (есть/нет)

Свободная жидкость (есть/нет)**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МР-картина карциномы шейки матки/при оценке эффективности лечения (по шкале RECIST 1.1 с указанием процентов)

Рис. 2. Шаблон протокола описания магнитно-резонансного исследования при раке шейки матки

Fig. 2. Description template of the magnetic resonance examination for cervical cancer

стадирования. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов, а также факторов риска прогрессирования по данным послеоперационного патоморфологического исследования (параметральной и/или стромальной инвазии, положительного края резекции, размера опухоли >2 см) проводился курс дистанционной ЛТ в сочетании с внутривенной брахитерапией с источником иридия-192 в разовой очаговой дозе 10 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином (40 мг/м^2).

В случае прогрессирования или стабилизации процесса при сохраняющихся больших размерах опухоли, параметральной инвазии по данным МРТ и клинического осмотра (неоптимальный клинический ответ) пациентки получали курс дистанционной ЛТ в сочетании с внутривенной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m. Selectron-HDR с источником иридия-192 в разовой очаговой дозе 10 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином (40 мг/м^2). Схематический дизайн исследования представлен на рис. 3.

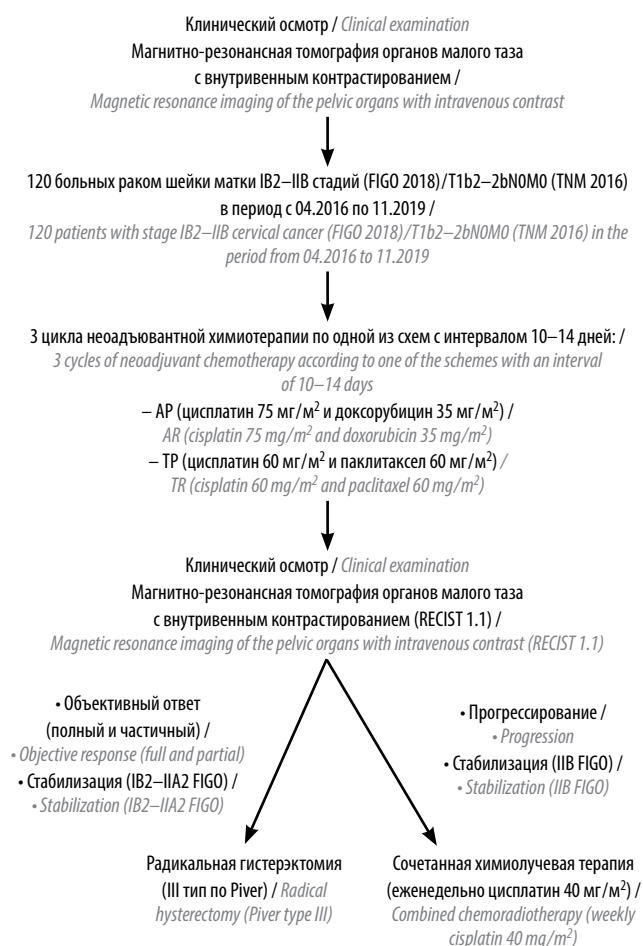


Рис. 3. Дизайн исследования

Fig. 3. Study design

Статистический анализ. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала лечения до даты наступления смерти или даты последнего контакта с пациенткой. Безрецидивная выживаемость (БРВ) определялась от момента завершения лечения до даты рецидива. Кривые ОВ и БРВ рассчитывались методом Каплана–Мейера, а статистические различия между каждой группой оценивались с помощью *log-rank*-критерия и критерия Гехана–Вилкоксона. Модели пропорциональных рисков Кокса были выполнены для оценки отношений рисков (ОР). $p < 0,05$ считались значимыми. Для статистического анализа использовалась версия SPSS 22.0.

Результаты

Непосредственные результаты. После проведенной интенсифицированной НАХТ из 120 пациенток, согласно критериям RECIST 1.1 по данным МРТ, полный клинический ответ был выявлен у 12 (10,0 %) пациенток, частичный ответ – у 69 (57,5 %), стабилизация – у 35 (29,2 %), прогрессирование отмечалось у 4 (3,3 %) пациенток.

Проведение интенсифицированной НАХТ по предложенным схемам не сопровождалось клинически значимыми отклонениями, которые могли бы повлиять на дальнейшее участие пациенток в исследовании [13].

После НАХТ в интенсифицированном режиме ввиду объективного клинического ответа 99 (82,5 %) пациенткам было выполнено хирургическое лечение, 21 (17,5 %) пациентке ввиду недостижения объективного клинического ответа был выполнен курс ХЛТ по радикальной программе, из них 6 пациенткам в связи с недостаточным ответом первичной опухоли и тазовой лимфаденопатией перед радикальным курсом ХЛТ было выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопической забрюшинной лимфодиссекции.

Распределение пациенток в зависимости от Т-категории в результате проведенного лечения представлено на рис. 4. В данной диаграмме отсутствуют данные урТ-категории 21 пациентки, которые ввиду неоптимального клинического ответа были направлены на ХЛТ.

При анализе полученных данных в результате интенсифицированной НАХТ выявлено уменьшение доли пациенток с T1b2- и T2b-стадиями суммарно на 65,5 % (72 пациентки) (так называемый даунстайджинг), что связано с уменьшением размеров и степени распространенности первичной опухоли.

Согласно данным патоморфологического исследования операционного материала опухоль шейки матки чаще была представлена плоскоклеточным раком – у 70 (70,7 %) пациенток, аденокарцинома была выявлена у 18 (18,2 %) пациенток. При определении степени дифференцировки опухоли преобладал

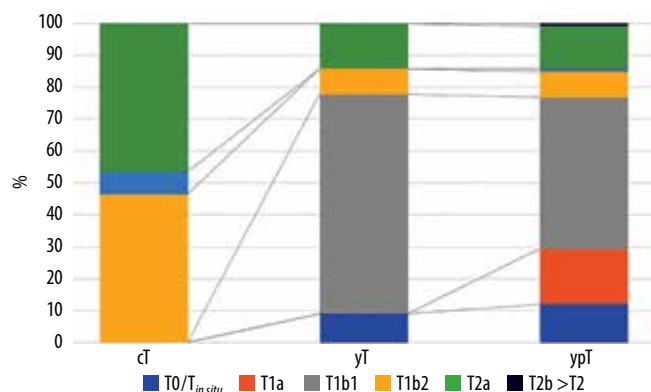


Рис. 4. Распределение пациенток по T-категории в результате проведенного лечения

Fig. 4. Patients distribution by T-category as a result of the treatment

умереннодифференцированный рак (G₂) – 61 (61,7 %) случай, высокодифференцированный рак (G₁) определялся у 13 (13,1 %) пациенток, низкодифференцированный рак (G₃) – у 14 (14,1 %). Полный ответ на лечение был выявлен у 11 (11,1 %) пациенток.

У всех пациенток, получивших хирургическое лечение, была оценена степень патоморфологического регресса опухоли в ответ на проведенную НАХТ в интенсифицированном режиме:

- у 12 (12,1 %) пациенток определялись морфологические признаки полного ответа (8 (66,7 %) пациенток с РШМ IB2-стадии, 1 (8,3 %) пациентка с РШМ IB3-стадии (FIGO) и 3 (25,0 %) пациентки с РШМ IIB-стадии);
- у 73 (73,7 %) пациенток определялись морфологические признаки частичного ответа;
- у 14 (14,1 %) пациенток морфологических признаков ответа первичной опухоли выявлено не было.

Из всех 99 прооперированных пациенток по данным патоморфологического исследования у 15 (15,15 %) были выявлены вторично измененные тазовые лимфатические узлы, что в большинстве случаев объяснялось наличием микрометастазов, не определяемых при МРТ.

Значимых осложнений в ходе хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде выявлено не было.

Отдаленные результаты. Период наблюдения больных – с апреля 2016 г. по сентябрь 2020 г. Медиана срока наблюдения за исследуемой популяцией на момент проведения анализа составила 31 мес.

При анализе БРВ пациенток выявлено, что 1- и 2-летняя БРВ составила 92,5 и 90,84 %, а 3- и 4-летняя – 89,17 и 87,5 % соответственно. Медиана срока наблюдения за БРВ пациенток составила 28,5 мес. При изучении БРВ больных РШМ в зависимости от сроков наблюдения методом Каплана–Мейера был получен следующий график (рис. 5).

Прогрессирование в 1-й год наблюдения зарегистрировано у 9 из 15 больных: в виде локорегионарного

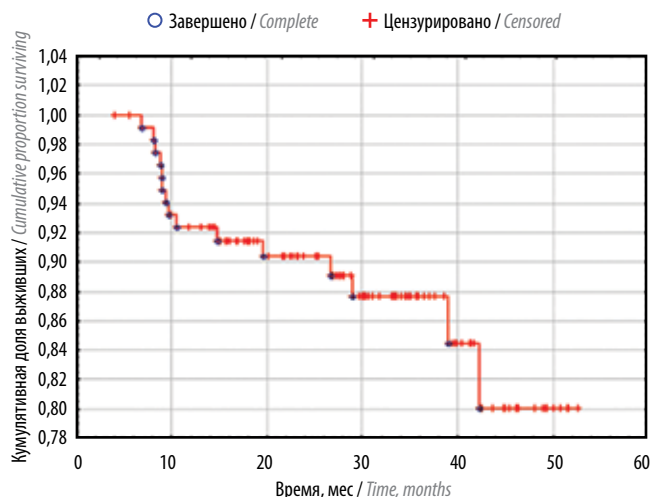


Рис. 5. График безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру в группе пациенток, получивших интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию

Fig. 5. Curve of disease-free survival according to Kaplan–Meier in the group of patients, who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy

рецидива – 8 случаев (4 – с узлом в культе влагалища, 2 – с поражением регионарных лимфатических узлов, 2 – с локорегионарным рецидивом), в виде появления отдаленных очагов – 1 случай.

В процессе наблюдения из 120 больных 113 (94,17 %) пациенток живы. Летальность за 1-й год составила 1,7 % (2 случая), при этом 1 (0,83 %) пациентка умерла от причины, не связанной с прогрессированием основного заболевания. Показатели 1- и 2-летней ОВ составили 98,3 и 95,84 % соответственно; показатель 3-летней ОВ – 94,2 %. Медиана срока наблюдения за ОВ составила 31 мес. При изучении ОВ больных РШМ в зависимости от сроков наблюдения методом Каплана–Мейера был получен следующий график (рис. 6).

Анализ факторов прогноза БРВ. В качестве предполагаемых предикторов, которые могут быть связаны с наступлением рецидива, был отобран ряд МР-факторов, полученных до и после интенсифицированной НАХТ, а также патоморфологические критерии. Для оценки БРВ в зависимости от значений различных факторов прогноза у больных РШМ, а также для определения наиболее значимых факторов были проведены анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионный анализ Кокса.

При исследовании базы данных в однофакторных моделях БРВ пациенток по Каплану–Мейеру после лечения по поводу РШМ IB2 – IIB стадий (FIGO) порогового уровня значимости ($p < 0,05$) достигли следующие параметры:

1. Клинический ответ опухоли (по критериям RECIST 1.1). Наиболее часто рецидив заболевания встречался в группе с прогрессированием процесса после НАХТ – у 3 (75 %) из 4 пациенток; при

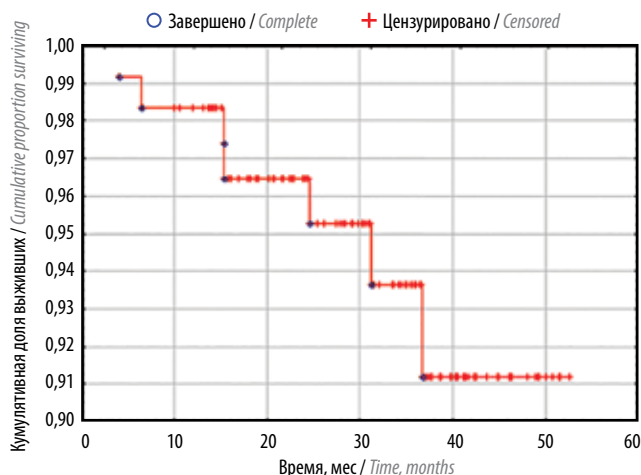


Рис. 6. График общей выживаемости по Каплану–Мейеру в группе пациенток, получивших интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию

Fig. 6. Curve of overall survival according to Kaplan–Meier in the group of patients, who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy

этом в группе полного ответа (12 пациенток) рецидива заболевания зарегистрировано не было. В группе с частичным ответом прогрессирование было выявлено у 7 (10,1 %) из 69 пациенток, а в группе с признаками стабилизации процесса — у 5 (14,3 %) из 35.

2. Распространение на стенки влагалища (верхние две трети) после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ. Согласно полученным данным, БРВ была выше в группе пациенток, у которых отсутствовали признаки инвазии стенки влагалища по данным МРТ, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий).
3. Отек параметральной клетчатки после НАХТ. БРВ была выше в группе пациенток, у которых отсутствовали признаки отека параметральной клетчатки по данным МРТ, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал ($p = 0,014$, *log-rank*-критерий).
4. Размер опухоли и глубина стромальной инвазии. Максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был больше, чем в группе без рецидива (медиана размера составляла 33 и 22 мм соответственно). Глубина стромальной инвазии в группе больных с рецидивом была больше, чем в группе пациенток без рецидива (медиана глубины составляла 14 и 9 мм соответственно).
5. Тип лечения после интенсифицированной НАХТ (хирургическое лечение/ХЛТ). Согласно полученным данным, БРВ была выше в группе пациенток, которым после интенсифицированной НАХТ было проведено хирургическое лечение, в сравнении с группой пациенток, которые были направлены на ЛТ ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий).

6. Параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования. БРВ была выше ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий) в группе пациенток, у которых по данным патоморфологического исследования отсутствовала параметральная инвазия, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал.

Размер опухоли по данным патоморфологического исследования. Максимальный размер резидуальной опухоли в группе пациенток с рецидивом был значительно больше, чем в группе пациенток без рецидива (медиана размера составляла 30 и 17 мм соответственно).

При анализе влияния качественных и количественных факторов, полученных до начала интенсифицированной НАХТ по данным МРТ, ни один из рассматриваемых показателей не оказал значимого влияния на рецидив заболевания ($p > 0,05$).

При оценке БРВ пациенток для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса (табл. 1).

Исходя из данных таблицы, при анализе БРВ с применением регрессии Кокса у пациенток после проведенного лечения РШМ статистическую значимость сохранил фактор «параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования». Согласно результатам, наличие или отсутствие параметральной инвазии по данным патоморфологического исследования независимо связано с БРВ ($p = 0,03$): пациентки с параметральной инвазией имели риск рецидива в 5,876 раза выше (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,19–29,0), чем пациентки без выявленной параметральной инвазии.

Сравнительная оценка БРВ между группами, получавшими и не получавшими интенсифицированную НАХТ. Для сравнительной оценки БРВ был проведен анализ между группами пациенток с РШМ IB2, IB3 и IV стадий (FIGO), получивших интенсифицированную НАХТ ($n = 109$ (61,2 %)), и пациентками, которым было проведено только хирургическое или химиолучевое лечение по стандартной программе ($n = 69$ (38,8 %)) в период с ноября 2009 г. по июнь 2018 г. Общее число больных составило 178.

В группе пациенток без интенсифицированной НАХТ было выявлено 20 (29,0 %) случаев рецидива, в группе с интенсифицированной НАХТ — 14 (12,8 %). Группы по данному показателю значительно различались ($p = 0,008$, критерий χ^2). Распределение пациенток с рецидивом и без рецидива в зависимости от интенсифицированной НАХТ представлено в табл. 2.

При анализе БРВ пациенток, не получавших интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что 1- и 2-летняя БРВ составила 84,1 и 75,4 %, 3- и 4-летняя — 75,4 и 73,9 % соответственно. Медиана срока наблюдения за БРВ составила 24 мес. Согласно полученным

Таблица 1. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов при оценке безрецидивной выживаемости

Table 1. Cox regression analysis of prognostic factors in the assessment of disease-free survival

Параметр Parameter	B	SE	B 95 % нижн. B 95 % low.	B 95 % верхн. B 95 % up.	t-зна- чение t-value	Wald- тест Wald test	p	OR RR	OR 95 % нижн. RR 95 % low.	OR 95 % верхн. RR 95 % up.
Лечение Treatment	−1,203	0,850	−2,869	0,462	−1,416	2,005	0,157	0,300	0,057	1,588
Размер опухоли после НАХТ Tumor size after NACT	0,016	0,045	−0,073	0,105	0,343	0,118	0,731	1,016	0,929	1,110
Клинический ответ Clinical response	0,061	0,514	−0,948	1,069	0,118	0,014	0,906	1,063	0,388	2,913
Размер опухоли по данным пато- морфологического исследования Tumor size according to pathomorphological examination	0,020	0,036	−0,050	0,091	0,559	0,313	0,576	1,020	0,951	1,095
Стромальная инва- зия после НАХТ Stromal invasion after NACT	0,067	0,080	−0,089	0,224	0,848	0,719	0,396	1,070	0,915	1,251
Распространение на стенки влагалища после НАХТ Vaginal wall invasion after NACT	−0,818	0,794	−2,375	0,738	−1,030	1,062	0,303	0,441	0,0930	2,092
Отек параметраль- ной клетчатки после НАХТ Parametrial edema after NACT	−0,380	0,736	−1,823	1,062	−0,517	0,267	0,605	0,684	0,161	2,893
Параметральная инвазия по данным патоморфологичес- кого исследования Parametrial invasion according to pathomorphological examination	1,771	0,815	0,174	3,368	2,173	4,722	0,030	5,876	1,190	29,030
$\chi^2 = 25,634$; $df = 8$; $p = 0,00122$										

Примечание. B — коэффициент регрессии; SE — стандартная ошибка среднего; B 95 % нижн. — нижний 95 % доверительный интервал для коэффициента B; B 95 % верхн. — верхний 95 % доверительный интервал для коэффициента B; p — достигнутый уровень значимости; OR — относительный риск; OR 95 % нижн. — нижний 95 % доверительный интервал относительного риска; OR 95 % верхн. — верхний 95 % доверительный интервал относительного риска; НАХТ — неоадьювантная терапия.

Note. B — regression coefficient; SE — standard error; B 95 % low. — lower 95 % confidence interval for coefficient B; B 95 % up. — upper 95 % confidence interval for coefficient B; p — achieved level of significance; RR — relative risk; RR 95 % low. — lower 95 % confidence interval of relative risk; RR 95 % up. — upper 95 % confidence interval of the relative risk; NACT — neoadjuvant chemotherapy.

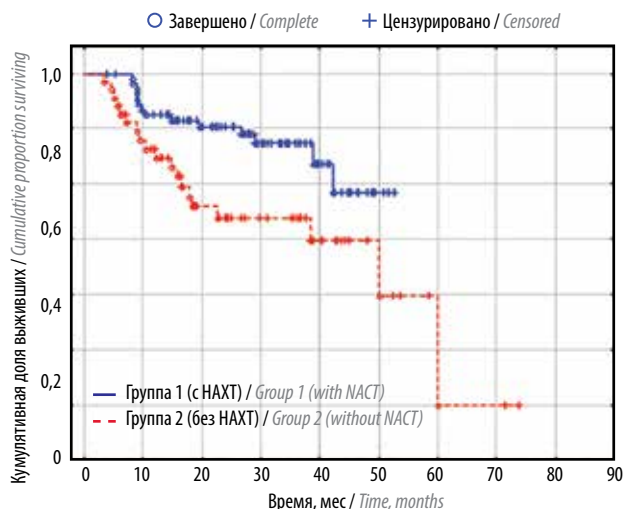


Рис. 7. Кривые безрецидивной выживаемости в группах пациенток, получивших и не получивших интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) (стадии IB2, IB3 и IIB, FIGO)

Fig. 7. Curves of relapse-free survival in groups, who received and did not receive dose-dense neoadjuvant chemotherapy (NACT) (IB2, IB3 and IIB stages, FIGO)

данным, при сравнении кривых БРВ было выявлено, что БРВ пациенток в группе с НАХТ была выше ($p = 0,03$, \log -rank-критерий) по сравнению с группой пациенток без НАХТ (рис. 7).

Обсуждение и выводы

Выбор оптимального варианта лечения пациенток с РШМ стадий IB2–IIB на сегодняшний день является дискуссионным вопросом ввиду отсутствия четких данных о наибольшей эффективности применяющихся методик. В клинических рекомендациях ESMO, NCCN, ESGO и AOP рекомендовано применение 3 вариантов лечения пациенток с IB2–IIB стадиями заболевания. Первым является ХЛТ по радикальной программе [3, 14]. Вторым вариантом лечения рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) [15]. Третьим вариантом рекомендовано применение неоадьювантной ХТ на основе препаратов платины и таксанов с последующей расширенной экстирпацией матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) и послеоперационной дистанционной ЛТ (по показаниям) [16–18].

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, посвященных выявлению преимуществ и недостатков применяющихся методик. В исследовании III фазы (NCT00193739) в период с сентября 2003 г. по февраль 2015 г. 633 женщинам с плоскоклеточным РШМ стадий IB2, IIA или IIB (FIGO) были назначены 3 курса НАХТ паклитакселом и карбоплатином 1 раз в 21 день с последующей радикальной гистерэктомией или стандартной ХЛТ. По сравнению со стандартной ХЛТ пациентки, получавшие НАХТ с последующим

хирургическим вмешательством, характеризовались худшей 5-летней БРВ – 69,3 % против 76,7 % соответственно (ОР 1,38; 95 % ДИ 1,02–1,87) [19]. Следует отметить, что в данное исследование было включено 179 пациенток со стадией IIB, и при анализе было выявлено, что разница в показателях выживаемости в первую очередь связана именно с этой подгруппой. Пятилетняя ОВ была сходной между 2 группами – 75,4 % против 74,7 % соответственно (ОР 1,025; 95 % ДИ 0,75–1,40). Отсроченная токсичность через 2 года после завершения лечения или позже была хуже в группе, получавшей ХЛТ, по сравнению с группой, получавшей НАХТ, и включала осложнения со стороны колоректальной области (3,5 % против 2,2 % соответственно), мочевой системы (3,5 % против 1,6 %) и вагинальные осложнения (25,6 % против 12,0 %).

По предварительным результатам отдельного исследования III фазы (EORTC 55994) в период с мая 2002 г. по июнь 2014 г., среди 620 больных РШМ стадий IB2–IIB (FIGO) у тех, кто был рандомизирован для получения НАХТ с последующим хирургическим вмешательством, наблюдались показатели 5-летней ОВ, сопоставимые с таковыми у пациенток, получавших ХЛТ, – 72 % против 76 % (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,65–0,15). Преимущества в группе НАХТ с последующим хирургическим вмешательством были показаны для IB2-стадии. Преимущества в группе ХЛТ были продемонстрированы для группы пациентов старше 50 лет с РШМ IIB-стадии. В то время как непосредственная токсичность \geq III–IV степени была выше при неоадьювантной терапии с последующим хирургическим вмешательством (41 и 23 % соответственно), долгосрочная токсичность в этой группе была менее частой по сравнению с ХЛТ (15 % против 21 %) [20].

Следует также отметить и отсутствие консенсуса по поводу выбора схемы и режима НАХТ. После работы [9], в которой впервые было показано преимущество интенсифицированного режима на основе цисплатина, в многочисленных последующих работах доказывается высокий уровень патоморфологического ответа на фоне приемлемой переносимости, однако достоверного улучшения отдаленных результатов отмечено не было [21, 22].

В нашем проспективном исследовании были выбраны 2 схемы НАХТ: AP (цисплатин 75 мг/м² и доксорубицин 35 мг/м²) и TP (цисплатин 60 мг/м² и паклитаксел 60 мг/м²). Пациентки получали НАХТ внутривенно в интенсифицированном режиме с интервалом 10–14 дней в количестве 3 курсов на фоне корректирующей терапии, включавшей гидратационную нагрузку (4,0–4,5 л), ондансетрон (24 мг в/в), дексаметазон (20 мг в/в), ранитидин (50 мг в/в), супрастин (20 мг в/в). В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику эметогенной токсичности. Лейконеитропения II и III степени корректировалась

введением препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. При достижении абсолютного числа нейтрофилов $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ введение препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора отменяли.

При сравнительной оценке кривых БРВ между группами пациенток с РШМ IB2 и IIB стадий (FIGO), которые получали и не получали интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что БРВ в группе с НАХТ была выше ($p = 0,03$) по сравнению с группой без НАХТ.

Результаты применения предоперационной химиотерапии, по данным нашего исследования, оценивались по критериям RECIST 1.1: из 99 пациенток в группе НАХТ + хирургическое лечение у 88 (87,9 %) был выявлен частичный ответ, у 12 (12,1 %) — полный ответ. Те пациентки (21 женщина), которые не достигли оптимального ответа, получили в последующем радикальную ХЛТ.

Критерии полного патоморфологического регресса по данным литературы являются более «строгими», чем по данным методов лучевой диагностики. Частота ответа на НАХТ при оценке по критериям RECIST 1.1. варьирует от 48,4 до 93,0 %, а в исследованиях, оценивающих регресс по данным патоморфологического исследования, — от 27,6 до 30,6 % [23, 24]. В нашем исследовании было отмечено совпадение результатов полного ответа по данным МРТ с данными патоморфологического исследования в 11 (91,7 %) случаях из 12.

Также в нескольких статьях указано, что лекарственный патоморфоз был индикатором благоприятного прогноза [24, 25].

В опубликованных работах показано, что применение НАХТ способно снизить степень распространённости опухолевого процесса и объем опухолевой

ткани. В нашем исследовании был проведен многофакторный анализ, который показал, что инвазия в параметральную клетчатку по данным гистологического исследования операционного материала является независимым прогностическим фактором ($p = 0,03$). Неблагоприятными факторами, по данным исследований, являются наличие лимфоваскулярной инвазии, наличие метастатически пораженных тазовых лимфатических узлов, а также положительные края резекции. Оценка этих факторов в нашем исследовании также проводилась, однако значимых различий получено не было, что может быть обусловлено малой выборкой групп и адекватно проведенным хирургическим лечением (положительный край резекции был выявлен у 1 из 99 пациенток).

В нашем исследовании есть некоторые ограничения: ввиду проспективности и одноцентрового характера мы включили в исследование небольшое число пациенток, возможно недостаточное для выявления до начала лечения групп с предполагаемым будущим частичным или полным патоморфологическим ответом на НАХТ. Работы с большими размерами выборки и многоцентровыми проспективными рандомизированными исследованиями необходимы для дальнейшего определения роли предоперационной адъювантной терапии.

Таким образом, основой для применения интенсифицированной НАХТ с последующим хирургическим вмешательством является высокая частота частичного либо полного ответа опухоли на проведенную химиотерапию. В соответствии с проведенным анализом отдаленных результатов и БРВ в группах пациенток, получавших и не получавших интенсифицированную НАХТ, данный метод может являться вариантом терапии у больных местно-распространенным РШМ IB2—IIB стадий (FIGO).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2021;71:209–9. DOI: 10.3322/caac.21660
2. NCCN. Cervical Cancer. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
3. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. 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;18:1606–13. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606
4. Lukka H., Hirte H., Fyles A. et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer — a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14(3):203–12. DOI: 10.1053/clon.2002.0076
5. Lind H., Waldenstro A.-C., Dunberger G. et al. Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2011;105:737–45. DOI: 10.1038/bjc.2011.315
6. Einhorn N., Tropé C., Ridderheim M. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). *Acta Oncol* 2003;42(5–6):546–56. DOI: 10.1080/02841860310014660
7. Odiase O., Noah-Vermillion L., Simone B. et al. The incorporation of immunotherapy and targeted therapy into chemoradiation for cervical cancer: a focused review. *Front Oncol* 2021;11:663749. DOI: 10.3389/fonc.2021.663749
8. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic

- Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.17
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470–86. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8
10. Torfs S., Cadron I., Amant F. et al. Evaluation of paclitaxel/carboplatin in a dose dense or weekly regimen in 66 patients with recurrent or primary metastatic cervical cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1332–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.006
11. Gadducci A., Cosio S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research. *Anticancer Res* 2020;40(9):4819–28. DOI: 10.21873/anticancer.14485
12. Manganaro L., Lakhman Y., Bharwani N. et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021;31(10):7802–16. DOI: 10.1007/s00330-020-07632-9
13. Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка интенсифицированных режимов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки. *Фарматека* 2019;(12):37–43.
Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Evaluation of intensified neoadjuvant chemotherapy regimens for locally advanced cervical cancer. *Farmateka* 2019;(12):37–43. (In Russ.)
14. Datta N.R., Stutz E., Gomez S. et al. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(2):411–37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037
15. Bjurberg M., Holmberg E., Borgfeldt C. et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):229–36. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.022
16. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochr Dat Syst Rev* 2012;12:CD007406. DOI: 10.1002/14651858.CD007406.pub3
17. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013;108:1957–63. DOI: 10.1038/bjc.2013.179
18. Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:115–24. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.09.003
19. Gupta S., Maheshwari A., Parab P. et al. 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. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548–55. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985
20. Kenter G., Greggi S., Vergote I. et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2–IIB cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019;37S:ASCO #5503.
21. Ferrandina G., Corrado G., Vitranò G. et al. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:431–8. DOI: 10.1007/s00280-018-3742-1
22. Di Martino G., Lissoni A.A., Ferrari D. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in cervical cancer: efficacy on pathological response. *Anticancer Res* 2021;41(1):497–502. DOI: 10.21873/anticancer.14800
23. Ye Q., Yuan H.X., Chen H.L. et al. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(11):1887–98. DOI: 10.1007/s00432-013-1509-y
24. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–IIB cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2013;132(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010
25. Sun H., Huang K., Tang F. et al. Adjuvant chemotherapy after surgery can improve clinical outcomes for patients with IB2–IIB cervical cancer with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. *Sci Rep* 2018;8(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-24413-z

Вклад авторов

А.С. Мамонтова, О.А. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.О. Нюганен: получение данных для анализа, консультативная помощь;
А.В. Абрамова: обзор публикаций по теме статьи;
С.С. Багненко: консультативная помощь;
А.Ф. Урманчева, Е.А. Ульрих, А.В. Мищенко, И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.S. Mamontova, O.A. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.O. Nyuganen: obtaining data for analysis, consultative assistance;
A.V. Abramova: reviewing of publications of the article's theme;
S.S. Bagnenko: consultative assistance;
A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrikh, A.V. Mishchenko, I.V. Berlev: developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Мамонтова / A.S. Mamontova: <https://orcid.org/0000-0001-5829-6578>
О.А. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>
А.О. Нюганен / A.O. Nyuganen: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>
С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
А.Ф. Урманчева / A.F. Urmancheeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
А.В. Мищенко / A.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics.

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.