

Оценка эффективности неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки

О.А. Смирнова¹, Н.Э. Бондарев¹, Е.А. Ульрих^{1,2}, Н.А. Микая¹, А.С. Петрова¹, А.В. Абрамова¹, А.О. Иванцов¹, Т.В. Городнова¹, Е.А. Некрасова¹, О.Е. Лавринович¹, А.А. Сидорук¹, А.Ф. Урманчиева^{1,2}, 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: Ольга Алексеевна Смирнова ssmirnova.oa@gmail.com

Цель исследования — оценить результаты применения неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии у больных местно-распространенной формой рака шейки матки IB2–IIB стадии по классификации FIGO.

Материалы и методы. У пациенток, участвовавших в исследовании, были изучены эффективность и токсичность 3 циклов внутривенной дозоинтенсивной неоадъювантной химиотерапии по схемам AP (цисплатин 75 мг/м², доксорубицин 35 мг/м²) и TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²).

Результаты. В исследование было включено 105 первичных больных (75 — в группе AP, 30 — в группе TP) в возрасте 27–63 лет (средний возраст — 44 года) с верифицированным раком шейки матки (T1–2B0–2Nx–0M0). В группе AP хирургическое лечение выполнено в 88 % случаев (66 пациенток), в группе TP — в 80 % (24 пациентки). Прогрессирование заболевания было выявлено в 6 (8 %) случаях в группе AP и в 1 (3,3 %) случае в группе TP. В группе AP у 4 (2,8 %) пациенток был диагностирован рецидив заболевания, в группе TP рецидивов зарегистрировано не было. Дозоинтенсивный режим химиотерапии не привел к существенным осложнениям на лекарственном и хирургическом этапах.

Анализ результатов исследования показал, что дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия является эффективным методом с частотой объективного ответа 84 % (63 случая) в группе AP и 56,7 % в группе TP (17 случаев). Патоморфологический ответ опухоли в группе AP отмечался в 59 (78,7 %) случаях, из которых полный регресс опухоли (урCR) подтверждался у 7 (9,4 %) больных, в группе TP — в 19 (63,3 %) случаях, у 4 (13,4 %) больных регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом. Медиана наблюдения в группе AP составила 16,7 мес (от 3 до 29 мес), в группе TP — 9,1 мес (от 2,8 до 12,7 мес).

Заключение. Дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия может быть рассмотрена как альтернатива стандартному лечению местно-распространенного рака шейки матки, что требует дальнейшего изучения ввиду малого числа наблюдений.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неоадъювантная химиотерапия, цисплатин, патоморфологический ответ

Для цитирования: Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неоадъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):56–64.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64

Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer

O.A. Smirnova¹, N.E. Bondarev¹, E.A. Ulrikh^{1,2}, N.A. Mikaya¹, A.S. Petrova¹, A.V. Abramova¹, A.O. Ivantsov¹, T.V. Gorodnova¹, E.A. Nekrasova¹, O.E. Lavrinovich¹, A.A. Sidoruk¹, A.F. Urmanchieva^{1,2}, I.V. Berlev^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi 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

Objective: to assess the efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB2–IIB locally advanced cervical cancer.

Materials and methods. We evaluated the efficacy and toxicity of 3 cycles of intravenous dose-intensive neoadjuvant chemotherapy with either AP regimen (cisplatin 75 mg/m² and doxorubicin 35 mg/m²) or TP regimen (cisplatin 60 mg/m² and paclitaxel 60 mg/m²).

Results. The study included 105 patients (75 in the AP group and 30 in the TP group) aged between 27 and 63 years (mean age 44 years) with primary verified cervical cancer (T1–2B0–2Nx–0M0). Surgery was performed in 66 patients (88 %) from the AP group and 24 patients

(80 %) from the TP group. Six patients (8 %) receiving AP regimen and 1 patient (3.3 %) receiving TP regimen developed disease progression. Four women (2.8 %) from the AP group developed relapses, whereas none of the patients from the TP group had relapses. Dose-intensive chemotherapy did not cause any significant complications at both chemotherapeutic and surgical stages.

Our findings suggest that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is an effective method with an objective response rate of 84 % (63 cases) and 56.7 % (17 cases) in groups AP and TP respectively. Fifty-nine patients (78.7 %) receiving AP regimen had pathological response; of them, 7 participants (9.4 %) demonstrated pathological complete response (ypCR). In the TP group, 19 patients (63.3 %) had pathological response and 4 patients (13.4 %) had pathological complete response. Median follow-up time was 16.7 months (range: 3–29 months) in the AP group and 9.1 months (range: 2.8–12.7 months) in the TP group.

Conclusion. Dose-intensive neoadjuvant chemotherapy can be considered as an alternative to standard treatment of locally advanced cervical cancer; however, further studies are needed due to the small sample size in this study.

Key words: locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, pathological response

For citation: Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(4):56–64.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. По данным всемирной статистической службы GLOBOCAN РШМ занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований, уступая раку молочной железы, колоректальному раку и раку легких [1]. Отмечается увеличение числа случаев РШМ среди женщин моложе 30 лет; часто они имеют уже запущенные формы РШМ [1, 2]. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 г. заболеваемость РШМ увеличится на 50 %, достигнув более 1 млн новых случаев в год [1].

Лучевая терапия и хирургический метод лечения местно-распространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными [3]. Рецидив в зоне облучения возникает с частотой 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пролеченных больных [4]. У 70 % пациенток с III стадией РШМ, у 45 % со II стадией и у 24 % с I стадией имеет место диссеминация опухолевого процесса в первые 5 лет после радикального лечения [5].

Использование повышенных доз облучения приводит не только к уменьшению частоты прогрессирования, но и к лучевому повреждению тканей малого таза, что обуславливает высокую частоту развития постлучевых изменений и лимитирует продолжение терапии [3].

Последние десятилетия научные поиски посвящены разработке новых подходов к комбинированному лечению больных РШМ с включением различных вариантов неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Вопрос о применении НАХТ в комбинированном или комплексном лечении больных РШМ активно изучается в зарубежных клиниках. Данные кокреновского метаанализа, посвященного сравнению индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей операцией

и хирургического лечения на 1-м этапе при местно-распространенных формах РШМ, продемонстрировали увеличение общей выживаемости на 23 % ($p = 0,02$), а безрецидивной выживаемости – на 25 % ($p = 0,008$) в группе индукционной ХТ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты развития рецидивов и метастазирования в исследуемой группе [6].

Отечественный опыт использования НАХТ в лечении местно-распространенных форм РШМ невелик [7–9]. Несмотря на значительные темпы развития области применения НАХТ, ее роль остается спорной.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты применения дозоинтенсивной платиносодержащей НАХТ у больных местно-распространенной формой РШМ IB2–IIB стадии по классификации FIGO.

Материалы и методы

Одноцентровое нерандомизированное контролируемое проспективное исследование по изучению эффективности и токсичности НАХТ по схемам AP и TP в дозоинтенсивном режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных местно-распространенным РШМ начато в апреле 2016 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (протокол клинического испытания № 20). Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ Statistica for Windows v. 10.0 (StatSoft Inc., США).

С апреля 2016 г. в исследование были включены 105 первичных пациенток в возрасте от 19 до 70 лет с морфологически подтвержденным диагнозом РМШ IB2–IIB стадии по классификации FIGO (T1–2B0–2Nx–0M0 по классификации TNM), с функциональным статусом 0 баллов по шкале ECOG, без выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях.

На этапе отбора больным было проведено обследование, включавшее стандартные клинико-лабораторные анализы крови, мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, цистоскопию и фиброколоноскопию, электрокардиографию, эхокардиографию.

Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от схемы НАХТ и получили 3 цикла НАХТ в дозоинтенсивном режиме: 75 пациенток – по схеме AP (цисплатин 75 мг/м², доxorубинин 35 мг/м²), 30 пациенток – по схеме TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²). Внутривенное введение препаратов выполняли каждые 10–14 сут.

До начала и по завершении НАХТ проводили видеофиксацию состояния опухоли шейки матки с использованием специальной видеосистемы высокого разрешения Vitom (Karl Storz, Германия).

С целью оценки эффективности неoadъювантного лечения до начала лечения и через 2 нед после окончания курса НАХТ выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза, специализированную для шейки матки.

Планирование дальнейшего этапа лечения проводили после оценки результатов контрольных исследований по критериям RECIST 1.1.

Степень повреждающего действия цитостатика (лечебный патоморфоз) определяли морфологическим методом, с оценкой общей структуры РШМ, соотношения паренхимы, стромы и некроза, глубины и распространенности инвазии, состояния хирургического края резекции (параметриев, влагалища). За полный патоморфологический ответ принимали полное отсутствие инвазивной опухоли в образце.

Результаты

Наиболее часто в обеих группах диагностировался умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, превалировала стадия IIВ по классификации FIGO (62,7 и 63,3 % соответственно). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У 3 (4 %) больных из группы AP и 1 (3,3 %) больной из группы TP выявлены первично-множественные опухоли. Спектр полинеоплазий представлен лимфогранулематозом, раком щитовидной железы, внутрипротоковой папиллярной муцинозной карциномой поджелудочной железы, пигментной меланомой. У 2 (2,7 %) больных из группы AP и у 1 (3,3 %) больной из группы TP выявлены первично-множественные синхронные опухоли (пигментная меланома, рак щитовидной железы, внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома поджелудочной железы), у 1 (1,3 %) пациентки из группы AP – первично-множественная метакронная опухоль (лимфогранулематоз).

Таблица 1. Характеристика больных местно-распространенным раком шейки матки ($n = 105$)

Table 1. Characteristics of patients with locally advanced cervical cancer ($n = 105$)

Показатель Parameter	Группа AP ($n = 75$) AP group ($n = 75$)	Группа TP ($n = 30$) TP group ($n = 30$)
Средний возраст, лет (диапазон) Mean age, years (range)	44 (27–63)	39,9 (28–59)
Стадия по классификации FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):		
IB2	19 (25,3)	8 (26,7)
IIA1	4 (5,3)	2 (6,7)
IIA2	5 (6,7)	1 (3,3)
IIВ	47 (62,7)	19 (63,3)
Плоскоклеточный рак, n (%): Squamous cell carcinoma, n (%):	71 (94,6)	24 (80,0)
G ₁	7 (9,3)	2 (6,7)
G ₂	44 (58,7)	18 (60,0)
G ₃	20 (26,7)	4 (13,3)
Аденокарцинома, n (%): Adenocarcinoma, n (%):	4 (5,3)	6 (20,0)
G ₁	0	2 (6,7)
G ₂	4 (5,3)	2 (6,7)
G ₃	0	2 (6,7)
Первично-множественные опухоли, n (%): Multiple primary tumors, n (%):		
синхронные synchronous	3 (4,0)	1 (3,3)
метакронные metachronous	1 (1,3)	0

Данные о профиле токсичности НАХТ представлены в табл. 2, оценку проводили согласно общей терминологии критериев для обозначения нежелательных явлений (СТСАЕ 4.03).

В группе AP оценена токсичность 226 курсов НАХТ у 75 больных, в группе TP – 90 курсов НАХТ у 30 больных. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной и обратимой, в большинстве случаев проявлялась в виде анемии и лейкопении I–II степени.

Негематологическая токсичность в обеих группах в основном была представлена эметогенной токсичностью I степени и кожной алопецией I–II степени. Кожная алопеция встречалась достоверно чаще в группе AP (60,2 % против 12,5 % соответственно, $p = 0,0001$). Аллергических и неврологических реакций зафиксировано не было.

При анализе анемии достоверно чаще отклонения выявлялись в группе AP (23,4 % против 21,1 % соответственно, $p = 0,0005$, критерий Манна–Уитни). Лейкопения также встречалась достоверно чаще

Таблица 2. Сравнительный анализ токсичности по числу курсов химиотерапии в исследуемых группах
Table 2. Comparative analysis of toxicity according to the number of chemotherapy courses in the groups studied

Вид токсичности Toxicity	Группа AP (226 курсов химиотерапии) AP group (226 chemotherapy courses)	Группа TP (90 курсов химиотерапии) TP group (90 chemotherapy courses)	Вид токсичности Toxicity	Группа AP (226 курсов химиотерапии) AP group (226 chemotherapy courses)	Группа TP (90 курсов химиотерапии) TP group (90 chemotherapy courses)
Тошнота, <i>n</i> (%): Nausea, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III	63 (27,9) 0 0	32/90 (35,5) 0 0	Тромбоцитопения, <i>n</i> (%): Thrombocytopenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	6 (2,6) 0 0 0	0 0 0
Рвота, <i>n</i> (%): Vomiting, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III	47 (20,8) 0 0	18 (20,0) 0 0	Повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, <i>n</i> (%): Elevated levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	13 (5,7) 2 (0,9)	1 (1,1) 0
Анемия, <i>n</i> (%): Anemia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	35 (15,5) 18 (7,9) 0 0	15 (16,7) 4 (4,4) 0 0	Повышение уровня билирубина, <i>n</i> (%): Elevated level of bilirubin, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	1 (0,4) 0	0 0
Лейкопения, <i>n</i> (%): Leukopenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	50 (22,1) 16 (7,0) 0 0	9 (10,0) 1 (1,1) 0 0	Повышение уровня креатинина, <i>n</i> (%): Elevated level of creatinine, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	5 (2,2) 0	1 (1,1) 0
Нейтропения, <i>n</i> (%): Neutropenia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II III степени grade III IV степени grade IV	39 (17,2) 18 (7,9) 3 (1,3) 0	9 (10,0) 3 (3,3) 0 0	Кожная алопеция, <i>n</i> (%): Alopecia, <i>n</i> (%): I степени grade I II степени grade II	49 (21,7) 87 (38,5)	24 (10,7) 4 (1,8)

в группе AP (29,1 % против 11,1 % соответственно, $p = 0,0005$, критерий Манна–Уитни), как и нейтропения (26,4 % против 13,3 % соответственно, $p = 0,0009$, критерий Манна–Уитни) (рис. 1).

На фоне проведенного лечения объективный ответ по критериям RECIST 1.1. у больных из группы AP

составил 84 % (63 случая). Полный регресс опухоли был зафиксирован у 8 (10,7 %) больных, частичный ответ – у 55 (73,3 %), стабилизация процесса – у 6 (8 %), прогрессирование заболевания – у 6 (8 %).

У пациенток, получивших курсы НАХТ по схеме TP, клинический ответ распределился следующим

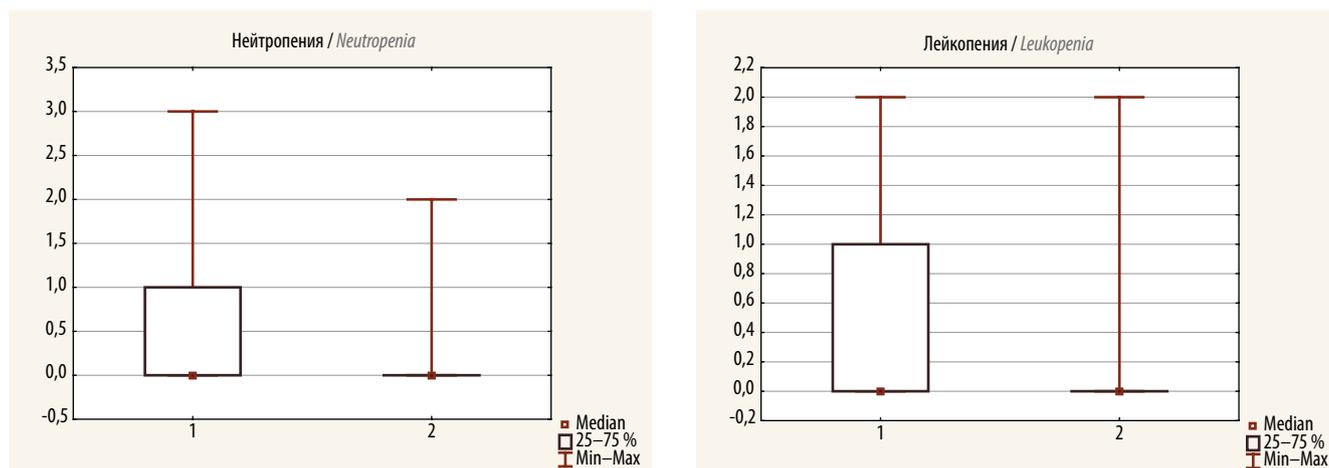


Рис. 1. Сравнительный анализ лейко- и нейтропении в исследуемых группах по числу курсов химиотерапии: 1 – группа AP; 2 – группа TP
Fig. 1. Comparative analysis of leuko/neutropenia according to the number of chemotherapy courses in the groups studied: 1 – AP group; 2 – TP group

образом: полный регресс опухоли был зафиксирован у 2 (6,7%), частичный ответ – у 15 (50%), стабилизация процесса – у 12 (40%), прогрессирование заболевания – у 1 (3,3%).

Объективный ответ в группе AP составил 84% против 56,7% в группе TP ($p = 0,0049$, двусторонний критерий Фишера) (табл. 3).

В группе AP хирургическое лечение выполнено у 66 (78,7%) больных из 75: оптимальные циторедуктивные операции в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III) выполнены у 59 (78,7%) пациенток, неоптимальные – у 1 (1,3%), у 6 (8%) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования с последую-

щей химиолучевой терапией (ХЛТ), 9 (12%) пациенткам без хирургического стадирования была назначена ХЛТ.

В группе TP оптимальные циторедуктивные операции в объеме радикальной экстирпации матки, двусторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III) выполнены у 23 (76,7%) пациенток из 30, у 1 (3,3%) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования с последующей ХЛТ, 6 (20%) пациенткам без хирургического стадирования была назначена ХЛТ.

В группе AP 15 больным проведен радикальный курс сочетанной ХЛТ, в качестве радиосенсибилизатора использовался цисплатин в дозе 40 мг/м² еженедельно: 6 (8%) пациенткам со стабилизацией опухолевого

Таблица 3. Клиническая эффективность схем неoadъювантной химиотерапии по сравнительным данным магнитно-резонансной томографии
Table 3. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy regimens evaluated by magnetic resonance imaging

Показатель Parameter	Группа AP (75 пациенток), n (%) AP group (75 patients), n (%)	Группа TP (30 пациенток), n (%) TP group (30 patients), n (%)	p, двусторонний критерий Фишера p, two-sided Fisher's exact test
Полный ответ Complete response	8 (10,7)	2 (6,7)	0,7207
Частичный ответ Partial response	55 (73,3)	15 (50,0)	0,0379
Объективный ответ (полный ответ + частичный ответ) Objective response (complete response + partial response)	63 (84,0)	15 (56,7)	0,0049
Стабилизация Stabilization	6 (8,0)	12 (40,0)	0,0002
Прогрессирование Progression	6 (8,0)	1 (3,3)	0,6701

Таблица 4. Патоморфологический ответ первичной опухоли на химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии рака шейки матки по классификации FIGO

Table 4. Pathological response of the primary tumor to chemotherapy according to the initial FIGO stage of cervical cancer

Стадия по классификациям FIGO, TNM FIGO stage and TNM stage	Группа AP (n = 75) AP group (n = 75)				Группа TP (n = 30) TP group (n = 30)			
	Число больных Number of patients	Патоморфологический ответ Pathological response			Число больных Number of patients	Патоморфологический ответ Pathological response		
		полный complete	неполный partial	отсутствует no response		полный complete	неполный partial	отсутствует no response
IB2 (T1B2Nx,0M0)	19	3	14	2	8	2	4	2
IIA1 (T2A1Nx,0M0)	4	0	2	0	2	0	1	1
IIA2 (T2A2Nx,0M0)	5	0	3	1	1	0	0	0
IIB (T2BNx,0M0)	47	4	33	4	19	2	10	2

процесса, 6 (8 %) пациенткам с прогрессированием заболевания, а также 1 (1,3 %) пациентке из группы полного регресса, 2 (2,7 %) пациенткам из группы частичного регресса в связи с отказом от радикального хирургического лечения.

В группе TP 7 больным проведен радикальный курс сочетанной ХЛТ: 4 (13,3 %) пациенткам со стабилизацией опухолевого процесса, 1 (3,3 %) пациентке с прогрессированием заболевания, а также 2 (6,7 %) пациенткам из группы частичного регресса в связи с отказом от радикального хирургического лечения.

В исследуемых группах больных патоморфологический ответ был представлен как полный, неполный и отсутствие ответа. В группе AP неполный регресс опухоли на проведенное лечение встречался в 1,4 раза достоверно чаще, чем в группе TP (69,3 % против 50 % соответственно, $p = 0,062$). При сравнении частоты полных патоморфозов значимых различий в группах не выявлено (9,4 % против 13,3 % соответственно, $p > 0,05$) (табл. 4).

В группе больных, получивших НАХТ по схеме AP, патоморфологический ответ оценен у 66 больных (60 пациенток после радикальной гистерэктомии (River III), 6 – после тазовой лимфодиссекции) и составил 78,7 %. У 7 (9,4 %) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR).

В группе больных, получивших НАХТ по схеме TP, патоморфологический ответ опухоли оценен у 24 больных (23 пациентки после радикальной гистерэктомии (River III), 1 – после тазовой лимфодиссекции) и составил 63,3 %. У 4 (13,4 %) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом.

У 7 (9,3 %) больных из группы AP морфологических признаков ответа первичной опухоли выявлено не было, у 9 (12 %) пациенток патоморфологический ответ не оценивали в связи с проведением курса радикальной ХЛТ.

У 5 (16,7 %) больных из группы TP патоморфологический ответ отсутствовал, у 6 (20 %) пациенток патоморфологический ответ не оценивали в связи с проведением курса конкурентной ХЛТ.

У всех пациенток с прогрессированием и рецидивом заболевания после НАХТ по схеме AP морфологический тип опухоли был представлен низкодифференцированным плоскоклеточным раком, а в группе TP у пациентки с прогрессированием – умеренно дифференцированным плоскоклеточным раком.

Пациенткам из обеих групп проводилось послеоперационное лечение: при отрицательных лимфатических узлах после радикального хирургического вмешательства проводили стандартный курс дистанционной конформной лучевой терапии, при выявлении метастатического поражения – сочетанную ХЛТ.

Показатели безрецидивного периода проанализированы у всех пациенток ($n = 105$). За период наблюдения в группе AP зарегистрировано 4 случая рецидива и 2 летальных исхода. В группе TP рецидивов и летальных исходов не отмечено (рис. 2). Медиана наблюдения в группе AP составила 16,7 мес (от 3 до 29 мес), в группе TP – 9,1 мес (от 2,8 до 12,7 мес).

По всем показателям выживаемость больных составляет более 90 %. Исследуемые группы неразличимы по показателям общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования (\log -rank-тест, $p > 0,05$) (см. рис. 2, 3).

Проанализированы факторы, оказывающие влияние на длительность безрецидивного периода, ввиду

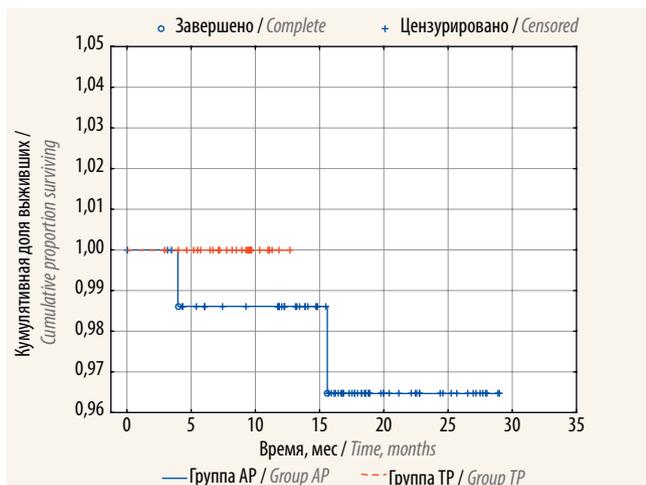


Рис. 2. Общая выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 2. Overall survival of patients in the groups studied

малой событийности однофакторный анализ выполнен совместно в исследуемых группах. Клинический ответ, объем хирургического лечения, степень патоморфологического регресса не оказывали значимого влияния на выживаемость больных. Более высокие показатели выживаемости были характерны для больных РШМ IB2–IIA стадии по классификации FIGO ($p > 0,05$). Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациенток, однако значимых различий получено не было. Низкодифференцированный рак характеризовался худшими показателями выживаемости, не превышая 77 % в данном исследовании.

Обсуждение

Выполненное нами исследование показало, что дозоинтенсивная НАХТ является высокоэффективным методом лечения местно-распространенного РШМ, обеспечивая возможность выполнения радикального хирургического лечения у больных с первично неоперабельной опухолью шейки матки без увеличения частоты и выраженности интра- и послеоперационных осложнений.

Выбор схемы ХТ 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 [6, 10]. Высокой эффективностью (от 17 %, в ряде случаев до 40–50 %) при лечении пациенток с местно-распространенным РШМ обладают противоопухолевые препараты из группы таксанов (паклитаксел), значимые результаты продемонстрированы при их совместном применении с цисплатином [11, 12].

Частота ответа РШМ при использовании доксорубицина по данным GOG составляет 20 %. Наиболее серьезным побочным эффектом является кардиоток-

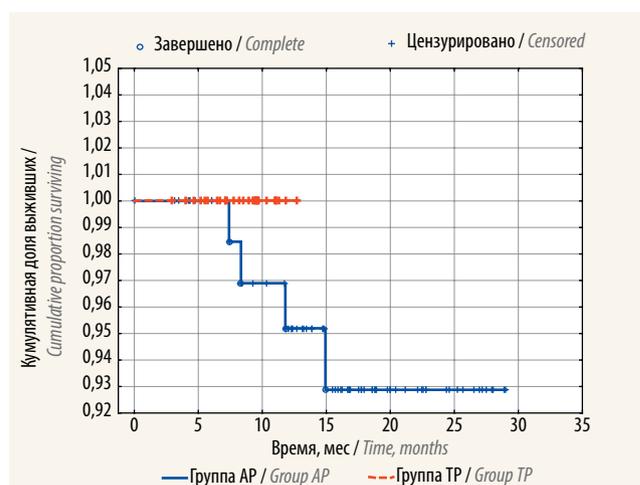


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 3. Relapse-free survival of patients in the groups studied

сичность [13]. В нашем исследовании данный профиль токсичности не был отмечен.

Важными аспектами являются также интенсивность введения и доза препарата. В 1990 г. J. Sardi и соавт. первыми предложили новый «быстрый» режим проведения НАХТ у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ при сравнительно неизменившихся профиле и уровне токсичности [14].

Сопоставление данных исследования с данными литературы при анализе необходимого числа курсов НАХТ показало, что проведение 3 курсов НАХТ оптимально для достижения клинического регресса опухоли при приемлемом профиле токсичности. Токсичность оценивали по числу курсов НАХТ. В большинстве случаев токсичность была умеренной (токсичность I–II степени) и обратимой, что коррелирует с данными литературы [15, 16]. Кумулятивной токсичности выявлено не было. В обеих группах отмечалась нулевая медиана, что означает, что более 50 % проведенных курсов ХТ не сопровождалось токсическими явлениями.

Объективный ответ на НАХТ у больных составил 56,7–84,0 % в зависимости от режима НАХТ. В исследовании Н. Robova и соавт. [17] данный показатель составил 78,8 %, в то время как D.C. Park и соавт. продемонстрировали 90,7 % [18, 19].

Частота радикального хирургического вмешательства варьировала от 76,7 до 78,7 % для групп TP и AP соответственно. Полный патоморфологический регресс выявлен в 9,4–13,4 % случаев.

Степень патоморфологического регресса опухоли после НАХТ, по данным литературы, может являться важным прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости больных, однако в нашем исследовании данной корреляции выявить не удалось, вероятно, ввиду малой событийности.

Также оценивали влияние схемы НАХТ на ближайшие результаты. Значимых различий в показателях выживаемости в исследуемых группах получено не было.

Низкодифференцированный рак характеризовался худшими показателями безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования в сравнении с другими гистологическими типами ($p > 0,05$).

Заключение

Рак шейки матки – высокоагрессивная злокачественная опухоль женской половой системы, занимающая 1-е место по встречаемости в репродуктивном возрасте. Это 2-й наиболее часто диагностируемый рак и 3-я причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями [1, 2].

На текущий момент тактика ведения пациенток с местно-распространенным РШМ заключается в проведении курса радикальной ХЛТ [3, 11]. Несмотря на доказанную эффективность, результаты лечения остаются неудовлетворительными, более 25 %

женщин умирают от прогрессирования заболевания на 1-м году после лечения, рецидив в зоне облучения возникает в 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пациенток [5, 19].

Долгое время РШМ считался химиорезистентной опухолью. С конца 1980-х годов основные исследования посвящены изучению роли различных вариантов НАХТ в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного РШМ.

Результаты исследования свидетельствуют о клинической значимости дозоинтенсивной НАХТ в лечении РШМ, расширяют перспективы лечения данной патологии.

Результаты работы могут служить основанием для планирования рандомизированного проспективного исследования по изучению эффективности и токсичности комбинированной платиносодержащей НАХТ у больных местно-распространенным РШМ с целью получения данных со значимым доказательным уровнем для последующей индивидуализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A. Global Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;0:1–31.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Ros-sii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
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(8):1606–13. PMID: 10764420. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
4. Важенин А.В. Особенности многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки с применением индукционной полихимиотерапии. Очерки лучевой терапии рака шейки матки. Челябинск, 2002. С. 144–2002. [Vazhenin A.V. Multicomponent treatment of advanced cervical cancer using induction polychemotherapy. Radiation therapy of cervical cancer. Chelyabinsk, 2002. P. 144–2002. (In Russ.)].
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 463 с. [Bokhman Ya.V. Gynecological oncology: a guideline. Leningrad: Meditsina, 1989. 463 p. (In Russ.)].
6. 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. PMID: 23235641. DOI: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.
7. Саевец В.В. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли. Злокачественные опухоли 2014;3:40–5. [Saevets V.V. Multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer according to the histological structure of the tumor. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2014;3:40–5. (In Russ.)].
8. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местно-распространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2013;2(56): 18–24. [Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2013;2(56):18–24. (In Russ.)].
9. Вашакмадзе С.Л. Возможности современной ультразвуковой диагностики в оценке эффекта неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Vashakmadze S.L. Ultrasound diagnostics in assessing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
10. Thigpen T. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer 1981;48:899–903.
11. 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(17):2470–86. PMID: 14602133.
12. Dueñas-Gonzalez A., López-Graniel C., González-Enciso A. et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. Ann Oncol 2003;14(8):1278–84. PMID: 12881393.
13. Vizza E., Pellegrino A., Milani R. et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2–IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol 2011;37(4):364–9. PMID: 21194881. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.12.001.
14. Sardi J., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990;38(3):486–93. PMID: 1699851.

15. Esserman L.J., Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA* 2011;306(23):2608–9. PMID: 22187281. DOI: 10.1001/jama.2011.1837.
16. 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. PMID: 29432076. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
17. Robova H., Rob L., Halaska MJ. et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):49–53. PMID: 23063763. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2012.10.002.
18. Park D.C., Kim J.H., Lew Y.O. et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):59–63. PMID: 14751139.
19. Park D.C., Suh M.J., Yeo S.G. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):943–7. PMID: 19574789. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a23c2e.

Вклад авторов

О.А. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Н.Э. Бондарев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
 Е.А. Ульрих: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
 Н.А. Микая: получение данных для анализа;
 А.С. Петрова: написание текста рукописи;
 А.В. Абрамова: обзор публикаций по теме статьи;
 А.О. Иванцов: получение данных для анализа;
 Т.В. Городнова: получение данных для анализа;
 Е.А. Некрасова: получение данных для анализа;
 О.Е. Лавринович: получение данных для анализа;
 А.А. Сидорук: получение данных для анализа;
 А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
 И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

O.A. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 N.E. Bondarev: developing the research design, article writing;
 E.A. Ulrikh: developing the research design, scientific editing;
 N.A. Mikaya: obtaining data for analysis;
 A.S. Petrova: article writing;
 A.V. Abramova: reviewing of publications of the article's theme;
 A.O. Ivantsov: obtaining data for analysis;
 T.V. Gorodnova: obtaining data for analysis;
 E.A. Nekrasova: obtaining data for analysis;
 O.E. Lavrinovich: obtaining data for analysis;
 A.A. Sidoruk: obtaining data for analysis;
 A.F. Urmancheeva: developing the research design, scientific editing;
 I.V. Berlev: developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>
 Н.А. Микая / N.A. Mikaya: <https://orcid.org/0000-0002-5401-899X>
 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.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 30.11.2018. **Принята к публикации:** 25.12.2018.

Article received: 30.11.2018. **Accepted for publication:** 25.12.2018.