

Для цитирования: Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М., Серегин А.А., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неoadъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89
For citation: Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M., Seregin A.A., Aleshikova O.I., Ashrafyan L.A. Stage IB2–IIIB cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89

РАК ШЕЙКИ МАТКИ СТАДИЙ IB2–IIIB: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ, РАДИКАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОК

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, Ю.М. Крейнина², А.А. Серегин¹,
О.И. Алешикова², Л.А. Ашрафян¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4. E-mail: ovodenko_d@mail.ru¹
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, 17997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86²

Аннотация

Цель исследования – оценить результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадий IB2–IIIB, пролеченных с применением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций. **Материал и методы.** Исследованы отдаленные результаты лечения 173 пациенток с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB. Больным проводили неoadъювантную химиотерапию с применением внутривенной инфузии цитостатиков (n=106) и внутриартериального их введения в сочетании с эмболизацией артерий опухоли (n=67). При достижении резектабельности выполняли радикальные операции. Оценивали результаты безрецидивной выживаемости. **Результаты.** Радикальные операции после химиотерапии выполнены 160 (92,5 %) пациенткам. У 55 (34,4 %) больных не проводили адъювантную лучевую терапию. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 79,6 %. **Заключение.** Неoadъювантная химиотерапия при раке шейки матки стадий IB2–IIIB позволяет в ряде случаев достигнуть условий для выполнения радикальных операций. Применение комплексного лечения, включающего неoadъювантную химиотерапию с последующей радикальной операцией, может улучшить показатели безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, радикальная гистерэктомия, безрецидивная выживаемость, химиоэмболизация.

STAGE IB2–IIIB CERVICAL CANCER: NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY, RADICAL SURGERY AND PATIENT SURVIVAL

D.L. Ovodenko¹, G.N. Khabas¹, Yu.M. Kreinina², A.A. Seregin¹, O.I. Aleshikova²,
L.A. Ashrafyan¹

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia¹
4, Oparina street, 117997, Moscow, Russia. E-mail: ovodenko_d@mail.ru¹
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia²
86, Profsoyuznaya Street, 117997, Moscow, Russia²

Abstract

The aim of the study was to evaluate the five-year survival rate in patients with stage IB2–IIIB cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical surgery. **Material and Methods.** Long-term treatment outcomes were studied in 173 patients with histologically-verified stage IB2–IIIB cervical squamous cell carcinoma. The patients underwent neoadjuvant chemotherapy using intravenous infusion of cytostatic drugs (n=106) and intra-arterial infusion of cytostatic drugs in combination with embolization of tumor-feeding arteries (n=67). Patients with resectable tumors underwent radical surgery. Disease-free survival was assessed. **Results.** The median follow-up time was 66 months, and the maximum follow-up period was 144 months. 160 (92.5 %) patients underwent radical surgery after chemotherapy. 55 (34.4 %) patients did not receive adjuvant radiation therapy. The five-year disease-free survival rate was 79.6 %. **Conclusion.** For the group of patients with locally advanced cervical cancer, who achieved respectability following neoadjuvant chemotherapy, radical surgery could be performed. Chemotherapy followed by radical surgery can improve disease-free survival rates in patients with stage IB2–IIIB cervical cancer.

Key words: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radical hysterectomy, disease-free survival, chemoembolization.

Введение

Несмотря на достижения в области профилактики, скрининга, диагностики и лечения при раке шейки матки (РШМ), данное заболевание остается одной из важных проблем здравоохранения, представляя собой четвертую по распространенности злокачественную опухоль среди женщин в мире [1–3]. По оценкам Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), более 59 % случаев РШМ выявляются на стадиях IB2–IIIB [3–5]. До 1990-х гг. единственным возможным методом лечения таких пациенток оставалась лучевая терапия, позволяющая достигать стойкой ремиссии в 21–55 % случаев при РШМ различных стадий [6, 7].

Исследование химиотерапии в лечении больных раком шейки матки IB2–IIIB стадий проводится с 1990-х гг. [8–10]. Показано, что введение цитостатиков параллельно с облучением таза позволяет улучшить результаты лечения пациенток. До настоящего времени большинство международных онкологических сообществ рекомендует проведение химиолучевой терапии при местнораспространенном раке шейки матки [11, 12]. Несмотря на улучшение результатов лечения по сравнению с сочетанной лучевой терапией, рецидивы после химиолучевого лечения отмечались в 41–68 % в зависимости от стадии РШМ [13, 14]. Кроме того, с улучшением результатов лечения стала повышаться частота побочных эффектов облучения [15].

Несмотря на появляющиеся новые данные, в настоящее время стратегия лечения больных РШМ IB2–IIIB стадий окончательно не определена. Группа отечественных авторов [16, 17], а также ряд зарубежных исследователей [18, 19] показали улучшение результатов лечения при применении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) с последующими радикальными операциями. Другие исследования (EORTC 55994) выявили более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости при использовании химиолучевой терапии. Не вызывает сомнения, что применение

химиотерапии в ряде случаев приводит к уменьшению локо-регионарного распространения опухоли. Ряд авторов указывает, что на эффект от лекарственного лечения могут влиять применяемые схемы химиотерапии, а также пути введения цитостатиков [20]. В некоторых исследованиях сообщается, что внутриартериальная НАХТ связана с более высокой частотой клинического ответа, чем внутривенная химиотерапия, что приводит к более благоприятному прогнозу выживаемости пациенток [21].

Таким образом, пока не определена роль неoadъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями и адъювантной лучевой терапией в лечении больных местнораспространенным РШМ. В исследованиях использовались разные схемы лекарственного воздействия, разные способы введения цитостатиков, хирургические доступы.

Цель исследования – оценить результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадий IB2–IIIB, пролеченных с применением неoadъювантной химиотерапии и радикальных операций.

Материал и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в котором проанализированы результаты лечения 173 пациенток. Критерием включения в исследование явился морфологически верифицированный плоскоклеточный рак шейки матки стадий IB2, IB3 и IIIB, пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. Амбулаторное и стационарное лечение проводили в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2007 по 2017 г. Пациенткам выполняли неoadъювантную химиотерапию с последующими радикальными операциями и/или химиолучевой терапией. Всем больным проведено комплексное обследование с использованием общеклинических, лабораторных и лучевых методов диагностики.

Стадирование рака шейки матки осуществляли на основании принятых классификаций (FIGO – классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, TNM [22–24]). Стадию определяли согласно критериям FIGO 2009 г., поскольку все пациентки были пролечены до появления классификации FIGO 2018 г. В исследованных группах больных отсутствовали значимые различия в возрастном составе, по индексу массы тела и стадиям рака шейки матки. Всем больным проводили комплексное лечение, включающее НАХТ с последующей радикальной операцией и/или химиолучевой терапией. В зависимости от способа неoadъювантной химиотерапии выделены 2 подгруппы:

– подгруппа 1: 106 пациенток, которым проведено 2 курса химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков: на фоне стандартной премедикации внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м². Затем внутривенно капельно вводили карбоплатин (AUC6). Повторный курс химиотерапии проводили по аналогичной схеме через 21 день;

– подгруппа 2: 67 больных, большинство из которых отмечали различной интенсивности кровянистые выделения из половых путей. После гемостатических и корригирующих мероприятий им проводили один курс химиотерапии по следующей схеме: первый день – внутривенная инфузия паклитаксела в дозе 175 мг/м² и карбоплатина – ½ AUC 6 на фоне стандартной премедикации и применения антиэметиков. Второй день – внутриартериальное введение карбоплатина в дозе ½ AUC 6 в сочетании с эмболизацией маточных артерий.

Оценку эффективности химиотерапии осуществляли через 2 нед после введения цитостатиков. Основным критерием ответа опухоли на лекарственную терапию считали изменение объема новообразования шейки матки, определенного по данным клинического обследования, УЗИ и МРТ. Использовали критерии эффективности химиотерапии системы RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (Eisenhauer E.A. et al., 2009).

При оценке непосредственной эффективности установлено, что при внутриартериальной химиотерапии максимальный эффект был получен после одного курса введения цитостатиков, поэтому от 2-го курса НАХТ решено было воздержаться, при достижении резектабельности пациенткам проводили радикальные операции. Критерием резектабельности считали достижение объема новообразований 50 см³ и менее.

Безусловно, оценка локо-регионарного распространения процесса и топографо-анатомических взаимоотношений органов и структур малого таза к моменту операции требует комплексного подхода, заключающегося в тщательном сопоставлении данных клинического обследования с информаци-

ей, полученной при УЗИ и МРТ. Окончательное решение о резектабельности принимает хирург при клиническом обследовании пациентки. В нашем исследовании опухоли шейки матки, объем которых после химиотерапии превышал 50 см³, как правило, характеризовались распространением процесса на парацервикальную клетчатку. При опухолях более 50 см³ в большинстве случаев проводили химиолучевую терапию.

После неoadъювантной химиотерапии прооперированы 160 (92,4 %) пациенток. Операции выполняли в объеме расширенных экстирпаций матки III типа по классификации M.S. Piver et al. (Piver M.S. et al., 1974) или тип C2 по классификации Querleu-Morrow (D. Querleu et al., 2009).

После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы риска по развитию прогрессирования заболевания с использованием критериев RUSSCO [23, 24]. К группе высокого риска относили пациенток, у которых при гистологическом анализе выявляли опухолевые клетки в лимфатических узлах, параметриях или краях резекции операционных препаратов. В группу промежуточного риска включали больных, у которых наблюдались два фактора из следующих: размер первичной опухоли более 4 см, инвазия более 1/3 стромы шейки матки, метастазы в лимфатических и кровеносных сосудах. К группе низкого риска прогрессирования относили пациенток, у которых при гистологическом исследовании перечисленные выше факторы не выявлялись или выявлялся только один из них. Пациенткам, относившимся к группам высокого и промежуточного рисков, проводили адъювантную химиолучевую терапию, в группе низкого риска осуществляли динамическое наблюдение.

Показатели выживаемости рассчитывали с применением метода Каплана–Мейера. Безрецидивной выживаемостью считали период от даты констатации ремиссии до регистрации прогрессирования заболевания.

Результаты и обсуждение

В первой подгруппе больных, которым проводили 2 курса НАХТ с внутривенной инфузией цитостатиков, расширенные экстирпации матки выполнили в 101 (95,3 %) случае. Факторы высокого риска при патоморфологическом исследовании операционного материала были выявлены в 51 (50,5 %), промежуточного риска – в 18 (17,8 %), низкого риска – в 32 (31,7 %) случаях (табл. 2). Адъювантную химиолучевую терапию провели в 69 (68,3 %) наблюдениях. Без адъювантных методов лечения получили 32 (31,7 %) пациентки, из них РШМ IB2 стадии был диагностирован у 8 (66,6 %) больных, IIB – у 22 (32,8 %), IIIB – у 2 (11,8 %).

Во второй подгруппе (после одного курса НАХТ с внутриартериальным введением цитостатиков

Таблица 1/Table 1

Распределение пациенток по стадиям рака шейки матки
Distribution of patients by stages of cervical cancer

Стадия РШМ/ Stage of cervical cancer	Подгруппа 1/Subgroup 1 (n=106)	Подгруппа 2/Subgroup 2 (n=67)	Всего/Total (n=173)
IB2	12 (11,3 %)	17 (25,4 %)	29 (16,8 %)
IIВ	66 (62,3 %)	34 (50,7 %)	100 (57,8 %)
IIIВ	28 (26,4 %)	16 (23,9 %)	44 (25,4 %)

Таблица 2/Table 2

Факторы риска прогрессирования РШМ у первой подгруппы больных
Risk factors for progression in the first subgroup of patients with cervical cancer

Параметр/Parameter	IB2 (n=12)	IIВ (n=64)	IIIВ (n=25)	Всего/Total (n=101)
Метастазы в лимфатических узлах/Lymph node metastases	3 (25,0 %)	22 (34,4 %)	11 (44,0 %)	36 (35,6 %)
Поражение параметриев/Parametrial invasion	1 (8,3 %)	5 (7,8 %)	9 (36,0 %)	15 (14,9 %)
Опухоль в краях резекции влагалища/ Positive vaginal resection margins	-	-	-	-
Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки/ Tumor invasion to more than 1/3 the thickness of the cervix	2 (16,7 %)	2 (3,1 %)	3 (12,0 %)	7 (6,9 %)
Инвазия лимфатических и кровеносных сосудов/ Lymphatic and blood vessel invasion	4 (33,3 %)	12 (18,8 %)	10 (40,0 %)	26 (25,7 %)
Размер опухоли ≥ 4 см/Tumor size ≥ 4 cm	2 (16,7 %)	2 (3,1 %)	-	4 (4,0 %)

Таблица 3/Table 3

Факторы риска прогрессирования у прооперированных пациенток второй подгруппы
Risk factors for progression in patients of the second subgroup

Параметр/Parameter	IB2 (n=17)	IIВ (n=31)	IIIВ (n=11)	Всего/Total (n=59)
Метастазы в лимфатических узлах/Lymph node metastases	3 (17,7 %)	8 (25,8 %)	3 (27,3 %)	21 (35,6 %)
Поражение параметриев/Parametrial invasion	-	6 (19,4 %)	3 (27,3 %)	9 (15,3 %)
Опухоль в краях резекции влагалища/ Positive vaginal resection margins	-	-	-	-
Инвазия опухоли более чем на 1/3 толщины шейки матки/ Tumor invasion to more than 1/3 the thickness of the cervix	3 (17,7 %)	4 (12,9 %)	2 (18,2 %)	9 (15,3 %)
Инвазия лимфатических и кровеносных сосудов/ Lymphatic and blood vessel invasion	7 (41,2 %)	9 (29,0%)	9 (81,8 %)	25 (42,4 %)
Размер опухоли ≥ 4 см/Tumor size ≥ 4 cm	2 (11,8 %)	2 (6,5 %)	-	4 (6,8 %)

и эмболизацией артерий опухоли) радикальные операции выполнили у 59 (88,1 %) пациенток. При патоморфологическом исследовании операционного материала факторы высокого риска прогрессирования выявлены в 23 (39,0 %), промежуточного риска – в 13 (22,0 %), низкого – в 23 (39,0 %) случаях (табл. 3). Адьювантную лучевую/химиолучевую терапию пациенткам данной группы провели в 36 случаях (61,0 %). Без адьювантных методов лечение получили 23 (39,0 %) пациентки, из них РШМ IB2 стадии был у 11 (64,7 %) больных, IIВ – у 11 (32,4 %), IIIВ – у 1 (6,3 %).

Таким образом, у 55 (34,4 %) больных РШМ IB2–IIIВ стадии, прооперированных после неоадьювантной химиотерапии, при патоморфологическом исследовании не определялись факторы высокого и среднего риска, в связи с чем им не про-

водили адьювантное облучение малого таза. Частота факторов риска была примерно одинаковой среди больных, при лечении которых использовали различные пути введения цитостатиков.

Медиана наблюдения составила 66 мес, максимальный срок наблюдения – 144 мес. В первой подгруппе больных раком шейки матки IB2–IIIВ стадии получены следующие результаты; при РШМ IB2 стадии рецидив заболевания отмечен в 1 (8,3 %) случае, при IIВ стадии – в 9 (13,6 %), при IIIВ – в 5 (17,9 %) наблюдениях. Кумулятивная безрецидивная выживаемость составила 90,0 %, 82,1 % и 74,2 % соответственно (рис. 1). У больных второй подгруппы при РШМ IB2 стадии рецидив заболевания развился в 1 (5,9 %) случае, при IIВ стадии – в 4 (11,8 %), при IIIВ стадии – в 3 (18,8 %) наблюдениях. У 5 больных рецидивы возникали

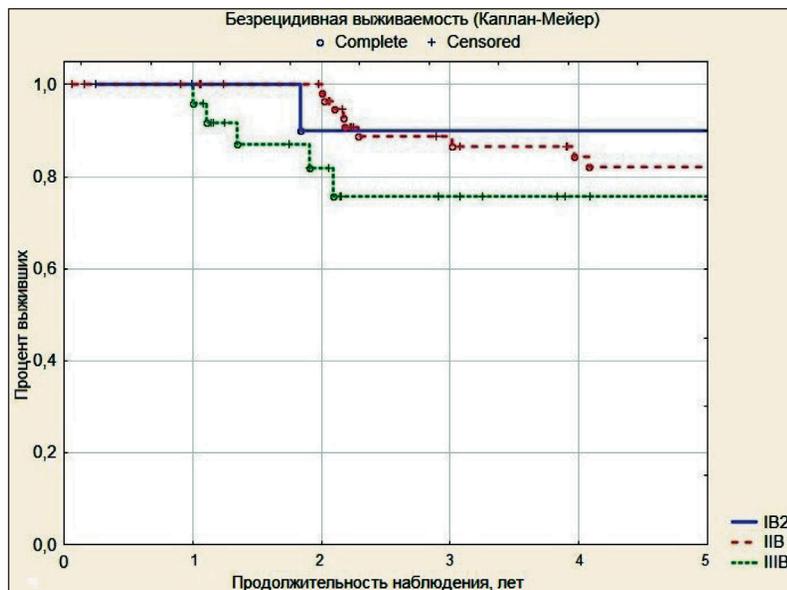


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки первой подгруппы
 Fig. 1. Disease-free survival of cervical cancer patients of the first subgroup

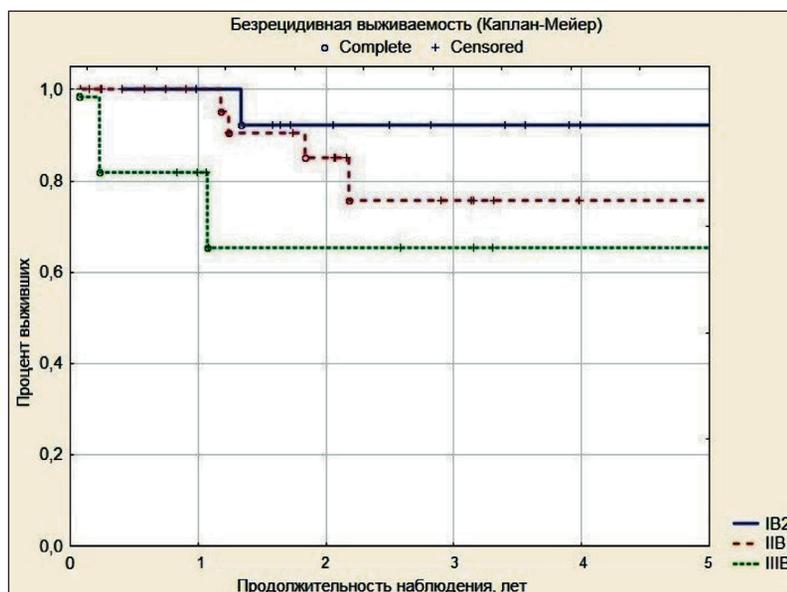


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость во второй подгруппе больных раком шейки матки (Каплан-Мейер)
 Fig. 2. Disease-free survival of cervical cancer patients of the second subgroup (Kaplan-Meier)

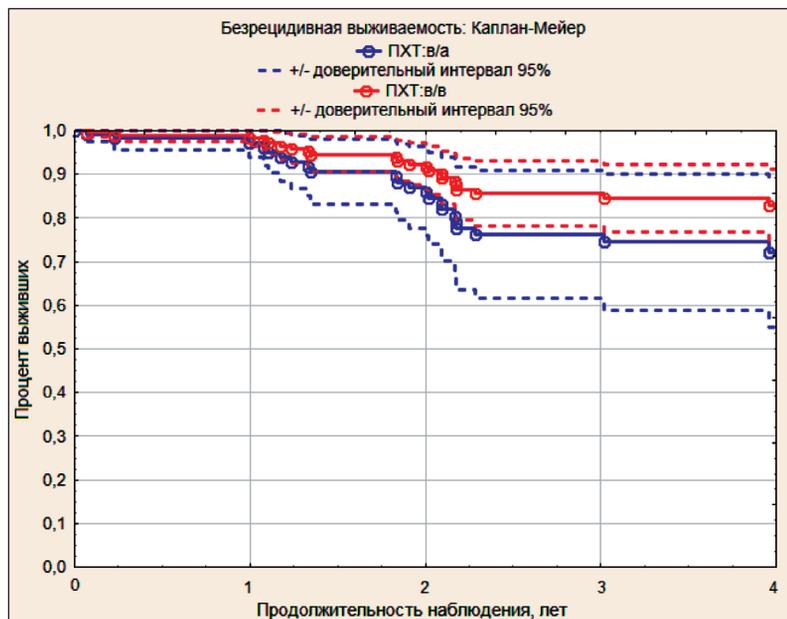


Рис. 3. Сравнение безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки IB2-IIIb стадии (Каплан-Мейер)
 Fig. 3. Comparison of disease-free survival of patients with stage IB2-IIIb cervical cancer (Kaplan-Meier)

в течение первого года, у 3 – в течение второго года после окончания терапии. Кумулятивный показатель безрецидивной выживаемости в данной группе при РШМ IB2 стадии составил 92,6 %, при IIВ – 76,9 %, при IIIВ – 68,2 % (рис. 2).

Результаты лечения всех исследованных больных, которым проводили НАХТ с последующими радикальными операциями, представлены на рис. 3. Рецидивы заболевания отмечены у 23 (13,3 %) больных. Более чем у половины (53,6 %) из них изначально определяли рак шейки матки IIIВ стадии. У 20 (87,0 %) пациенток рецидивы заболевания отмечались после адъювантной лучевой терапии, что свидетельствует о том, что при патоморфологическом исследовании у всех были выявлены те или иные факторы риска прогрессирования заболевания.

После НАХТ не удалось достигнуть резектабельности опухолевого процесса у 13 больных раком шейки матки. Из них 5 (4,7 %) пациенткам проводили 2 курса неoadъювантной химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков, 8 (11,9 %) – внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию сосудов опухоли. Этим больным после лекарственного лечения был проведен курс

химиолучевой терапии. Среди исследованных пациенток мы не выявили достоверных различий в безрецидивной выживаемости при использовании как внутривенного, так и внутриартериального введения цитостатиков ($p=0,27208$, Log-Rank test).

Заключение

У больных раком шейки матки IB2–IIIВ стадий, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с радикальными операциями, способ введения цитостатиков не влиял на количество выявленных факторов риска прогрессирования заболевания при патоморфологическом исследовании. Анализ литературы показал, что при сочетанной лучевой терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РШМ IB2–IIIВ стадий варьирует в зависимости от стадии заболевания, в среднем составляя около 50 % [25]. При комплексном лечении, включающем неoadъювантную химиотерапию с радикальными операциями, показатель пятилетней безрецидивной выживаемости составляет 79,6 %. В нашем исследовании почти 35 % пациенток не проводили адъювантную лучевую терапию, что позволяет сохранить возможность ее применения при рецидиве заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L., Chidambaram P., Chung M., Sripipatana A., Lin S.C. Challenges and Opportunities to Improve Cervical Cancer Screening Rates in US Health Centers through Patient-Centered Medical Home Transformation. *Adv Prev Med.* 2015; 2015: 182073. doi: 10.1155/2015/182073.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
- Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P., Beller U., Creasman W.T., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov; 95 Suppl 1: S43–103. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
- Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., Del Carmen M.G., Yang J., Seagle B.L., Alexander A., Barber E.L., Rice L.W., Wright J.D., Kocherginsky M., Shahabi S., Rauh-Hain J.A. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15; 379(20): 1905–1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923.
- Vordermark D. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016; 39(9): 516–20. doi: 10.1159/000448902.
- Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018 Sep; 30(5): 323–329. doi: 10.1097/CCO.0000000000000471.
- Rose P.G. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Jan; 38(2): 270–8. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00352-5.
- Nakao Y., Hashiguchi M., Nishiyama S., Aihara S., Iwasaka T., Yokoyama M. Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Bulky Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Nov; 27(9): 1943–1948. doi: 10.1097/IGC.0000000000001094.
- Zou W., Han Y., Zhang Y., Hu C., Feng Y., Zhang H., Wang J. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2–IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Nov 14; 14(11): e0225264. doi: 10.1371/journal.pone.0225264.
- Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R., Chon H.S., Chu C., Clark R., Cohn D., Crispens M.A., Damast S., Dorigo O., Eifel P.J., Fisher C.M., Frederick P., Gaffney D.K., Han E.,

- Huh W.K., Lurain J.R., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhyudov L., Fader A.N., Remmenga S.W., Reynolds R.K., Tillmanns T., Ueda S., Wyse E., Yashar C.M., McMillian N.R., Scavone J.L. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan; 17(1): 64–84. doi: 10.6004/jncn.2019.0001.
- Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N.; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(suppl_4): iv72–iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220.
- Yang S., Gao Y., Sun J., Xia B., Liu T., Zhang H., Li Q., Xiao M., Zhang Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma. *Tumour Biol.* 2015 Jun; 36(6): 4349–56. doi: 10.1007/s13277-015-3074-2.
- Gupta S., Maheshwari A., Parab P., Mahantshetty U., Hawaldar R., Sastri Chopra S., Kerkar R., Engineer R., Tongaonkar H., Ghosh J., Gulia S., Kumar N., Shylasree T.S., Gawade R., Kumbhavi Y., Gaikar M., Menon S., Thakur M., Shrivastava S., Badwe R. 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.
- Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009; 10(2): 117–123. [Maksimov S.Ya. Primarily multiple tumors of the organs of the reproductive system. *Practical Oncology.* 2009; 10(2): 117–123. (in Russian)].
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадий. Российский онкологический журнал. 2007; 3: 21–25. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Dobrovolskaya N.Yu. Surgical stage as one of the main components in the treatment of cervical cancer stages IIb–IIIb. *Russian Journal of Oncology.* 2007; 3: 21–25. (in Russian)].
- Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Вашакмадзе С.Л., Мякова А.А., Моцкобили Т.А. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIb–IIIb стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 76–81. [Ashrafyan L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Vashakmadze S.L., Myakova A.A., Motzkobili T.A. Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (stages IIb–IIIb). *Tumors of female reproductive system.* 2015; 2: 76–81. (in Russian)].

18. Angioli R., Plotti F., Luvero D., Aloisi A., Guzzo F., Capriglione S., Terranova C., De Cicco Nardone C., Benedetti-Panici P. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Tumour Biol.* 2014 Mar; 35(3): 2741–6. doi: 10.1007/s13277-013-1361-3.

19. Li X., Huang K., Zhang Q., Shen J., Zhou H., Yang R., Wang L., Liu J., Zhang J., Sun H., Jia Y., Du X., Wang H., Deng S., Ding T., Jiang J., Lu Y., Li S., Wang S., Ma D. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer. *Oncotarget.* 2016 Dec 27; 7(52): 87485–87495. doi: 10.18632/oncotarget.11460.

20. He D., Duan C., Chen J., Lai L., Chen J., Chen D. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Sep 15; 8(9): 14693–700.

21. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Матыевич О.П. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(1): 44–48. [Kosenko I.A., Litvinova T.M., Matylevich O.P. New opportunities for surgical treatment of patients with initially unresectable uterine cervix cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(1): 44–48. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-44-48

22. Bhatta N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 22–36. doi: 10.1002/ijgo.12611.

23. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Крикунова Л.И., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Телетаева Г.М., Урманчева А.Ф., Тюляндина А.С. Практические рекомендации по

лекарственному лечению рака шейки матки. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Москва: RUSSCO, 2016. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. RUSSCO. 2019; 9(#3s2): 203–217. [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Krikunova L.I., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Teletaeva G.M., Uрманчева А.Ф., Tyulyandina A.S. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. Moscow: RUSSCO, 2016. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. RUSSCO. 2019; 9(# 3s2): 203–217. (in Russian)].

24. Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2018. 17 р. [Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Khokhlova S.V. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cervical cancer. Moscow, 2018. 17 p. (in Russian)].

25. Chopra S., Gupta M., Mathew A., Mahantshetty U., Engineer R., Lavanya G., Gupta S., Ghosh J., Thakur M., Deodhar K., Menon S., Rekhi B., Bajpai J., Gulia S., Maheshwari A., Kerkar R., Shylasree T.S., Shrivastava S.K. Locally advanced cervical cancer: A study of 5-year outcomes. *Indian J Cancer.* 2018 Jan-Mar; 55(1): 45–49. doi: 10.4103/ijc.IJC_428_17.

Поступила/Received 10.08.2020
Принята в печать/Accepted 20.01.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оводенко Дмитрий Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением по клинической работе отделения инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: d_ovodenko@orapina4.ru. ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Хабас Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Сергеев Александр Александрович, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Алешикова Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», директор института онкогинекологии и маммологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Оводенко Дмитрий Леонидович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, написание черновика рукописи, написание статьи.

Хабас Григорий Николаевич: анализ научной работы.

Крейнина Юлия Михайловна: написание черновика рукописи.

Сергеев Александр Александрович: статистическая обработка, написание черновика рукописи.

Алешикова Ольга Ивановна: написание черновика рукописи.

Ашрафян Лев Андреевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry L. Ovodenko, MD, PhD, Head of Clinical Medicine Department, Oncologist of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Grigory N. Khabas, MD, PhD, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Yulia M. Kreinina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Innovative Technologies for Cancer Radiochemotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Alexander A. Seregin, MD, Postgraduate, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Olga I. Aleshikova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cancer Prevention, Diagnosis and Treatment, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology (Moscow, Russia).

Lev A. Ashrafyan, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitry L. Ovodenko: study conception and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript, writing of the manuscript.

Grigory N. Khabas: study supervision.

Yulia M. Kreinina: drafting of the manuscript.

Alexander A. Seregin: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Olga I. Aleshikova: drafting of the manuscript.

Lev A. Ashrafyan: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.