Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 17-22
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101117

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 17-22
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101117

Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неоадъювантной регионарной химиотерапией

© Л.Г. СЕРОВА, Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ, А.В. БОЙКО, Л.В. ДЕМИДОВА, А.Г. РЕРБЕРГ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Повышение эффективности лечения местно-распространенного рака шейки матки путем применения внутриартериальной химиотерапии в неоадъювантном режиме с последующей химиолучевой терапией.

Материал и методы. Представлены 2-летние результаты исследования эффективности комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неоадъювантной регионарной химиотерапией. В обследование включено 25 пациенток с диагнозом рака шейки матки (IIB—IIIB (T2b—T3bN0(1)M0): из них с IIIB стадией 15 больных и с IIB стадией 10. Исследование выполнено в рамках клинического протокола, утвержденного на ученом совете ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» — филиал «НМИЦР» Минздрав России). Программа комбинированного лечения предусматривала проведение на первом этапе регионарной химиотерапии по схеме: внутриартериальное введение цисплатина в дозе 75 мг/м^2 и внутривенное введение 175 мг/м^2 паклитаксела, 2 курса с интервалом 21 день. На втором этапе лечения после двух курсов регионарной полихимиотерапии проводили сочетанную химиолучевая терапию: дистанционная IMRT лучевая терапия малого таза и зон регионарного метастазирования в СОД 48—50 Гр, режим фракционирования 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Во время дистанционного облучения в качестве радиомодификации применялся цисплатин в дозе 40 мг/м^2. Брахитерапию выполняли на 4—5-й неделе облучения в дни, свободные от дистанционного облучения. Режим фракционирования 4 фракции по 7 Гр до СОД 28 Гр (эквивалентно 40 Гр). При этом суммарные дозы курса сочетанной лучевой терапии составили в точке А 80—90 Гр, в точке В 60 Гр.

Результаты. Переносимость лечения оценивали на основании гематологической, неврологической токсичности на этапе химиолучевой терапии и после ее завершения. Лучевые реакции оценивали по шкале лучевых повреждений RTOG. Срок наблюдения составил 24 мес. Все пациентки полностью завершили программу лечения. Гематологическая и неврологическая токсичность, а также лучевые реакции после проведения комбинированного лечения были ограничены I и II степенью, что не потребовало увеличения интервалов между этапами лечения и перерывов в лечении. Полная резорбция опухоли отмечена у 21 (84%) больной, частичная — у 4 (16%) пациенток. При последующих наблюдениях ни в одном из 25 случаев не отмечено возобновления болезни в локорегионарной зоне. У больных с неполной регрессией в 2 наблюдениях выявлены метастазы в костях через 5 мес после лечения и в 1 случае — в надключичном лимфатическом узле. На данный момент все пациентки живы от 3 до 24 мес.

Заключение. Проведение неоадъювантной регионарной химиотерапии больным местно-распространенным раком шейки матки IIB—IIIB стадии позволяет добиться объективного ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1) и в последующем реализовать химиолучевой этап лечения до радикальных доз.

Ключевые слова: *рак шейки матки, лучевая терапия, регионарная химиотерапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Серова Л.Г. — https://orcid.org/0000-0001-8118-8540
Хмелевский Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-4880-0213
Бойко А.В. — https://orcid.org/0000-0003-1766-0059
Демидова Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-2104-0859
Рерберг А.Г. — https://orcid.org/0000-0001-8499-2876
Автор, ответственный за переписку: Серова Л.Г. — e-mail: lubaserovamed@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В., Демидова Л.В., Рерберг А.Г. Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неоадъювантной регионарной химиотерапией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):17–22. https://doi.org/10.17116/onkolog20221101117

Combination treatment option in conjunction with neoadjuvant regional chemotherapy for locally advanced cervical cancer

© L.G. SEROVA, E.V. KHMELEVSKY, A.V. BOIKO, L.V. DEMIDOVA, A.G. RERBERG

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To increase the efficiency of treatment for locally advanced cervical cancer, by using neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, followed by chemoradiotherapy.

Subjects and methods. The investigation enrolled 25 patients diagnosed with cervical cancer (IIB-IIIB (T2b-T3bN0(1)M0)), including 15 patients with Stages IIIB and IIB10. The combination treatment program provided regional chemotherapy at the first stage according to the following scheme: intra-arterial cisplatin 75 mg/m^2 and intravenous paclitaxel 175 mg/m^2; two cycles at an interval of 21 days. At the second stage of treatment, after the two cycles of regional combination chemotherapy, there was combined chemoradiotherapy involving external intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of the pelvis and regional metastatic areas; a cumulative focal dose (CFD) of 48—50 Gy; a fractionated daily 2 Gy dose 5 times a week. During teleradiotherapy, cisplatin at a dose of 40 mg/m^2 was used as a radiomodifying agent. Brachytherapy was performed at 4—5 weeks of irradiation on teleradiotherapy-free days. The fractionation mode included 4 fractions of 7 Gy each up to a CFD of 28 Gy (equivalent to 40 Gy). At the same time, the total doses of a combination radiotherapy cycle were 80—90 Gy at point A and 60 Gy at point B.
Results. Complete tumor resorption was observed in 21 (84%) patients, partial resorption was in 4 (16%) patients. During subsequent observations, none of the 25 cases showed a locoregional recurrence. At 5 months after treatment, patients with incomplete regression exhibited metastases in the bones in 2 cases and those in the supraclavicular lymph node in one case. At the moment, all the patients are 3-to-24-month survivors.
Conclusion. Neoadjuvant regional chemotherapy for patients with Stage IIB-IIIB locally advanced cervical cancer makes it possible to achieve an objective tumor response to treatment (RECIST 1.1) and subsequently to implement the chemoradiation stage of treatment up to radical doses.

Keywords: *cervical cancer, radiation therapy, regional chemotherapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Serova L.G. — https://orcid.org/0000-0001-8118-8540
Khmelevsky E.V. — https://orcid.org/0000-0002-4880-0213
Boiko A.V. — https://orcid.org/0000-0003-1766-0059
Demidova L.V. — https://orcid.org/0000-0002-2104-0859
Rerberg A.G. — https://orcid.org/0000-0001-8499-2876
Corresponding author: Serova L.G. — e-mail: Lubaserovamed@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Serova LG, Khmelevsky EV, Boiko AV, Demidova LV, Rerberg AG. Combination treatment option in conjunction with neoadjuvant regional chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(1):17–22. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221101117

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии и занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы. В возрастной группе 25—35 лет РШМ является самым распространенным злокачественным заболеванием и составляет 21—23% от всех впервые выявленных злокачественных гинекологических новообразований. Увеличение числа заболевших молодых женщин является тревожным фактом, так как данный контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть женского населения, но и активную в социальном отношении группу [1—3].

Поиски путей и методов повышения эффективности лечения местно-распространенного РШМ остается важнейшей социальной и медицинской проблемой и определяется растущими показателями заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста, высокой частотой выявления и неудовлетворительными результатами лечения местно-распространенных форм опухоли.

Безусловно, основным методом лечения при местно-распространенном РШМ является лучевая терапия. Однако нельзя не отметить, что при этом в 55—83,5% случаев РШМ осложняет кровотечение, в 10—11% случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий. В 5—29% наблюдений развитие опухолевого процесса сопровождается такими патологическими изменениями со стороны органов мочевыводящих путей, как гидронефроз, стриктура и фиброз мочеточников. Лечебные возможности лучевой терапии при местно-распространенном РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что к моменту начала лечения по мере увеличения объема первичного опухолевого очага неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения. Проведение сочетанной лучевой терапии с использованием повышенных доз облучения у больных местно-распространенным РШМ ведет к уменьшению частоты местного рецидивирования, но лучевое повреждение тканей и органов малого таза лимитирует дальнейшее увеличение дозы. Лучевая терапия недостаточно эффективно контролирует распространение метастазов в парааортальные забрюшинные лимфатические узлы, которые наблюдаются у 30% больных с местно-распространенным процессом, а также не влияет на увеличение количества отдаленных метастазов [4—6]. Таким образом, данные осложнения зачастую не позволяют проведение сочетанной лучевой терапии в полном объеме до радикальных доз, в связи с чем в настоящее время рассматривается вопрос о замене лучевого лечения в монорежиме на многокомпонентную терапию.

Одним из возможных способов улучшения результатов лечения РШМ является полихимиотерапия (ПХТ) в неоадъювантном режиме, а также технологическое совершенствование базового лучевого метода на основе дифференцированного выбора параметров облучения и модификации радиочувствительности [7—10].

Материал и методы

Мы разработали метод комбинированного лечения местно-распространенного РШМ, который заключается в сочетании неоадъювантной регионарной химиотерапии с последующей сочетанной химиолучевой терапией. Исследование выполнено в рамках клинического протокола, утвержденного на ученом совете ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» — филиал «НМИЦР» Минздрава России.

В обследование включено 25 пациенток с диагнозом рака шейки матки (IIB-IIIB(T2b-T3bN0(1)M0): из них IIIB стадия была у 15 больных и IIB стадия — у 10.

Таблица 1. **Характеристика больных в зависимости от возраста**

Table 1. **Characteristics of patients according to age**

Возраст пациенток, годы	Количество пациенток
25—30	2 (8%)
31—35	6 (24%)
36—40	7 (28%)
41—45	5 (20%)
46—50	3 (12%)
Старше 50	2 (8%)
Всего	25 (100%)

Таблица 2. **Характеристика больных в зависимости от морфологического диагноза**

Table 2. **Characteristics of patients according to the morphological diagnosis**

Диагноз	Количество пациенток
Плоскоклеточный рак шейки матки	20 (80%)
Аденокарцинома шейки матки	5 (20%)
Всего	25 (100%)

Таблица 3. **Характеристика больных в зависимости от величины и формы роста опухоли**

Table 3. **Characteristics of patients according to the size and pattern of tumor growth**

Размер опухоли, см	Форма роста опухоли	
	эндофитная	экзофитная
2—4	3 (12%)	1 (4%)
4—6	5 (20%)	16 (64%)
Всего	8 (32%)	17 (68%)

Таблица 4. **Характеристика больных с IIIB стадией в зависимости от поражения групп лимфатических узлов**

Table 4. **Characteristics of patients with Stage IIIB according to the involvement of the groups of lymph nodes**

Группа лимфатических узлов	Количество пациенток
Тазовые (наружные, внутренние подвздошные и запирательные лимфатические узлы)	15 (100%)
Парааортальные	8 (53%)
Всего	15

Перед проведением лечения всем пациенткам проведен комплекс клинико-инструментальных методов обследования, которые включали следующие:

1) клинический анализ крови перед началом каждого курса химиотерапии и 1 раз в неделю между курсами химиотерапии, перед началом лучевой терапии;

2) биохимический анализ крови перед началом каждого курса химиотерапии и перед началом химиолучевой терапии;

3) определение онкомаркера SCC перед началом лечения, после проведения двух курсов ПХТ и перед химиолучевой терапией;

4) инструментальные методы исследования:

— ЭКГ перед началом химиотерапии и по показаниям ЭхоКГ,

— рентгенография легких или КТ легких до лечения,

— УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, регионарных зон перед началом лечения, после проведения двух курсов ПХТ, после химиолучевой терапии через 1,5 мес,

— МРТ органов брюшной полости и малого таза перед началом лечения и после двух курсов ПХТ, через 3 мес после химиолучевой терапии,

— ПЭТ-КТ перед началом лечения, после проведения двух курсов ПХТ, через 3 мес после химиолучевой терапии;

5) осмотр гинеколога перед каждым курсом лечения.

Возраст больных, вошедших в обследование, колебался от 25 до 56 лет, из них пациенток до 40 лет было 80% больных. Средний возраст составил 36±0,5 года **(табл. 1)**.

При морфологическом исследовании соскобов из цервикального канала и биоптатов шейки матки перед проведением комбинированного лечения у 20 пациенток диагностирован плоскоклеточный РШМ и у 5 — аденокарцинома **(табл. 2)**.

По форме роста опухоли у 8 (32%) пациенток диагностирована эндофитная опухоль и у 17 (68%) экзофитная форма роста опухоли. Величина опухоли более 4 см в диаметре отмечена у 21 (84%) пациентки, у 4 (16%) больных размер первичной опухоли был от 2 до 4 см **(табл. 3)**.

Основными клиническими проявлениями у всех пациенток являлись кровотечение из половых путей и/или контактные кровянистые выделения, а также болевой синдром в виде тянущих болей в нижних отделах живота и в поясничной области.

У всех 15 больных с IIIB стадией заболевания отмечается метастатическое поражение лимфатических узлов: из них у 7 пациенток только тазовой группы лимфатических улов и у 8 тазовой и парааортальной групп. Таким образом, у 53% больных с IIIB стадией заболевания диагностируется поражение парааортальных лимфатических узлов **(табл. 4)**.

У 15 больных из 25 с IIIB стадией отмечен гидронефроз почек: из них у 9 (60%) односторонний процесс и у 6 (40%) двусторонний. Перед началом проведения лечения у 10 (67%) пациенток выполнено стентирование мочеточников с одной или двух сторон, у 3 (20%) — пункционная нефростома и у 2 (13%) — стентирование мочеточника с одной стороны и пункционная нефростома с другой **(табл. 5)**.

Неоадъювантная регионарная химиотерапия проведена по оригинальной методике, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена: доступ по методу Селдингера — пунктируется подмышечная артерия (допустим доступ через бедренную артерию), устанавливается интродюссер. По проводнику диагностический катетер Vertebral вводится в устье маточной артерии бассейна внутренней подвздошной артерии. Выполняется суперселективная установка катетера в зону интереса. Селективная ангиография, подтверждение селективности установки катетера. Цисплатин в дозе 75 мг/м^2 растворяется в 400 мл раствора 0,9% NaCl. Через систему «Инфузомат» проводится суперселективная химиоинфузия со скоростью 3—4 мл/мин (200 мл). Далее катетер выводится из внутренней подвздошной артерии и устанавливается по аналогичной методике в контралатеральную артерию. Через систему «Инфузомат» выполняется суперселективная химиоинфузия со скоростью 3—4 мл/мин (200 мл). Удаляется катетер и интродюссер, осуществляется мануальный гемостаз и накладывается давящая асептическая повязка. В комбинации с внутриартериальным введением цисплатина выполняется внутривенное

Таблица 5. **Характеристика больных с IIIB стадией, осложненной гидронефрозом, и пути его разрешения**
Table 5. **Characteristics of patients with Stage IIIB complicated by hydronephrosis and ways of its resolution**

Локализация процесса	Путь разрешения гидронефроза		
	стентирование мочеточников	нефростома	стентирование мочеточников + нефростома
Односторонний	7 (47%)	2 (13%)	—
Двусторонний	3 (20%)	1 (7%)	2 (13%)
Всего	10 (67%)	3 (20%)	2 (13%)

Таблица 6. **Снижение размеров опухоли после проведения двух курсов регионарной химиотерапии в зависимости от стадии заболевания**
Table 6. **Tumor size reduction after two regional chemotherapy cycles according to the stage of the disease**

Стадия заболевания	Размер опухоли, см		
	до 2	2—4	более 4
IIB	3 (12%)	1 (4%)	—
IIIB	2 (8%)	11 (44%)	8 (32%)
Всего	5 (20%)	12 (48%)	8 (32%)

Таблица 7. **Резорбция опухоли после проведения химиолучевой терапии в зависимости от стадии заболевания**
Table 7. **Tumor resorption after chemoradiotherapy according to the stage of the disease**

Стадия заболевания	Резорбция опухоли	
	полная	частичная
IIB	10 (40%)	—
IIIB	11 (44%)	4 (16%)
Всего	21 (84%)	4 (16%)

введение паклитаксела в дозе 175 мг/ м^2 в 1 день. Руководствуясь международными исследованиями, были проанализированы и выделены следующие преимущества регионарной химиотерапии: усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее общей токсичности, периваскулярный некроз в участках опухоли, что приводит к повышению проницаемости микрососудистого русла для химиопрепаратов, исключение контакта и процесса специфического связывания цитостатиков с белками плазмы крови, все вышесказанное обусловливает химиотерапевтический эффект первого прохождения препарата и экстракции его в опухоль.

На втором этапе лечения после двух курсов регионарной полихимиотерапии (РПХТ) проведена сочетанная химиолучевая терапия: дистанционная IMRT-лучевая терапия малого таза и зон регионарного метастазирования в СОД 48—50 Гр, режим фракционирования 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Во время дистанционного облучения в качестве радиомодификации применялся препарат цисплатин в дозе 40 мг/м^2. Брахитерапия проводилась на 4—5-й неделе облучения в дни, свободные от дистанционного облучения. Режим фракционирования 4 фракции по 7 Гр до СОД 28 Гр (эквивалентно 40 Гр). Суммарные дозы от курса сочетанной лучевой терапии: в точке А 80—90 Гр, в точке В 60 Гр. Планируемый объем облучения включает непосредственно первичную опухоль, параметральную область, крестцово-маточные связки, оптимальный отступ от края первичной опухоли не менее 3 см с учетом уровня опухолевого поражения влагалища, группу тазовых лимфатических узлов, а также всех остальных региональных лимфатических узлов. При отсутствии выявленного метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов после первичного комплексного обследования в объем облучения должны быть включены группа наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлов. В случае диагностирования метастатического поражения подвздошных и/или парааортальных лимфатических узлов рекомендовано применение расширенных границ области облучения, верхняя граница поля должна достигать уровня L_I—L_{II} позвонков, или с учетом уровня поражения группы парааортальных лимфатических узлов, соответственно верхняя граница поля может достигать уровня Th_{XII}. Увеличение суммарных доз на область региональных лимфатических узлов в случае их поражения допустимо дополнительно в пределах 10—15 Гр в виде локального буста [3]. Лучевая терапия проводится по методике IMRT, VMAT-планирования, которая имеет следующие преимущества: повышение эффективности (выбор оптимальных параметров облучения), снижение токсичности (максимальная защита критических органов и здоровых тканей), что позволяет снизить риск лучевого повреждения, обеспечивая высокое качество жизни, возможны локальная эскалация дозы, более безопасное расширение объема облучения на парааортальную область и весь малый таз.

Результаты и обсуждение

Оценку непосредственного результата лечения проводили после двух курсов химиотерапии, а также через 3 мес после окончания комбинированного лечения. В план обследования входили клинико-инструментальные методы обследования, которые включали: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, онкомаркер SCC или CA-125 (в зависимости от гистологической структуры опухоли), УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, регионаных зон, МРТ органов брюшной полости и малого таза, КТ органов грудной полости, ПЭТ-КТ.

После проведения двух курсов РПХТ у 17 (68%) пациенток отмечено снижение размеров опухоли на 50% и у 8 (32%) — стабилизация опухолевого процесса **(табл. 6)**.

У 15 пациенток с IIIB стадией заболевания после двух курсов РПХТ по данным ПЭТ-КТ (SUV) отмечено отсутствие накопления радиофармпрепарата в ранее метастатически измененных лимфатических узлах или уменьшение в размерах и снижение SUV метастазов измененных тазовых и парааортальных лимфтических узлов. У 7 (47%) из 15 пациенток с ранее измененными только тазовыми лимфатическими узлами отмечено уменьшение их разме-

Таблица 8. **Оценка токсичности после комбинированного лечения**
Table 8. **Assessment of toxicity after combination treatment**

Степень и вид токсичности	Регионарная химиотерапия +сочетанная лучевая терапия	
	Гематологическая токсичность	
	I степень	II степень
Лейкопения	8 (32%)	—
Анемия	3 (12%)	—
	Неврологическая токсичность	
	I степень	II степень
Нейропатия	5 (20%)	—
	Лучевые реакции	
	I степень	II степень
Энтероколит	17 (68%)	3 (12%)
Ректит	12 (48%)	2 (8%)
Цистит	10 (40%)	2 (8%)
Тошнота, рвота	15 (60%)	2 (8%)

ров на 50% и отсутствие накопления радиофармпрепарата. У 8 (53%) из 15 пациенток с ранее измененными тазовыми и парааортальными лимфатическими узлами отмечено уменьшение размеров на 50% парааортальных и отсутствие накопления радиофармпрепарата в тазовых лимфатических узлах у 3 (20%) больных, а также уменьшение размеров на 50% тазовых и парааортальных лимфатических узлов у 3 (33%) пациенток.

Клинический ответ в виде отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений из половых путей и снижения болевого синдрома отмечен у всех пациенток после 2-го курса регионарной ПХТ.

После проведения сочетанной химиолучевой терапии отмечена регрессия опухоли в 84% случаев и частичная регрессия в 16% **(табл. 7)**.

Период наблюдения составил за больными в среднем 24 мес. В целом при наблюдении ни в одном из 25 случаев не отмечено возобновления болезни в локорегионарной зоне. У больных с неполной регрессией в 2 наблюдениях выявлен метастаз в костях через 5 мес после лечения и в 1 случае — в надключичном лимфатическом узле. За время наблюдения все пациентки живы.

После завершения комбинированного лечения была проведена оценка переносимости данного варианта комбинированного лечения. Гематологическая и неврологическая токсичность после проведения неоадъювантной химиотерапии ограничена I и II степенью, а лучевые реакции (энтероколит, ректит, цистит, тошнота и рвота) после проведения лучевой терапии по шкале лучевых повреждений RTOG ограничены I и II степенью выраженности **(табл. 8)**.

Заключение

Проведение неоадъювантной регионарной химиотерапии больным местно-распространенным раком шейки матки IIB-IIIB стадии позволяет добиться объективного ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1) и в последующем реализовать химиолучевой этап лечения до радикальных доз. Гематологическая и неврологическая токсичность после проведения неоадъювантной химиотерапии ограничена I и II степенью, что не требовало увеличения сроков начала лучевой терапии. Лучевые реакции по шкале лучевых повреждений RTOG ограничены I и II степенью выраженности, что не приводит к перерыву в лучевой терапии.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Е.В. Хмелевский, А.В. Бойко, Л.В. Демидова
Сбор и обработка материала — Е.В. Хмелевский, А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Л.Г. Серова, А.Г. Рерберг
Статистическая обработка данных — Л.Г. Серова, А.Г. Рерберг
Написание текста — А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Л.Г. Серова
Редактирование — Л.Г. Серова
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ашрафян Л.А. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2002;3(3):146-155.
Ashrafjan LA. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(3):146-155. (In Russ.).
2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Минкина Г.Н., Роговская С.И. *Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей*. М. 2007.
Kulakov VI, Prilepskaya VN, Minkina GN, Rogovskaya S.I. *Profilaktika raka sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei*. M. 2007. (In Russ.).
3. Каприн А.Д., Костин А.А., Хмелевский Е.В., ред. *Стандарты лучевой терапии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
Kaprin AD, Kostin AA, Khmelevskii EV, eds. *Standarty luchevoi terapii*. M.: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
4. Gadducci A, Barsotti C, Laliscia C, Cosio S, Fanucchi A, Tana R, Fabrini MG. Dose-dense paclitaxel- and carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery or concurrent chemo-

radiotherapy in cervical cancer: A preliminary analysis. *Anticancer Res.* 2017;37(3):1249-1255. https://doi.org/10.21873/anticancer.11441

5. Yang Z, Chen D, Zhang J, Yao D, Gao K, Wang H, Liu C, Yu J, Li L. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A randomized multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):231-239. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.027
6. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, Scambia G, De Felice F. Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2020;83:101945. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101945
7. Переводчикова Н.И., ред. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.* 2-е изд. М.: Практическая медицина; 2005. Perevodchikova NI, ed. *Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevanii.* 2nd ed. M.: Prakticheskaia meditsina; 2005. (In Russ.).
8. 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 TS, Gawade R, Kembhavi 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):1548-1555. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985
9. da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, Aranha AS, Dias Genta MLN, Miranda VC, de Freitas D, Abdo Filho E, Ferreira PAO, Machado KK, Scaranti M, Carvalho HA, Estevez-Diz MDP. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3124-3131. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00674
10. Ferrandina G, Palluzzi E, Gallotta V, Gambacorta MA, Autorino R, Turco LC, Macchia G, Cosentino F, Gui B, Mattoli MV, Ronzino G, Valentini V, Scambia G. Neo-adjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(7):1062-1068. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.019

Поступила 09.09.2021
Received 09.09.2021
Принята в печать 11.10.2021
Accepted 11.10.2021