

И.В. Берлев^{1,2}, Н.Э. Бондарев¹, А. Ф. Урманчиева^{1,2}, Н.А. Микая¹, А.В. Мищенко¹, А.С. Петрова¹, Т.Ю. Семглазова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, В.О. Баилык¹, Е.А. Ульрих^{1,2}, К.Д. Гусейнов¹, Е.Г. Бежанова^{1,2}, Г.Б. Мкртчян¹, Е.А. Некрасова¹, О.В. Смирнова¹

Дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург
²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

У 24 больных (средний возраст 48 лет) местно-распространенным раком шейки матки изучены эффективность и токсичность 3-х циклов неoadьювантной дозоинтенсивной химиотерапии цисплатином (75 мг/м²) и доксорубицином (35 мг/м²), вводимых внутривенно в первый день 2-х недельного цикла с поддержкой колониестимулирующими факторами. Важным критерием включения в настоящее исследование больных местно-распространенным РШМ (T1b2-2bN0-1M0) являлось отсутствие инфильтрации переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ-исследования. Объективный ответ на лечение зарегистрирован в 72,7% случаев. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае. Проведение неoadьювантной лекарственной терапии позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство 95,4% больным. Патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. У 9,1% полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). Дозоуплотненный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений на лекарственном и хирургическом этапах. Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия является высокоэффективным методом в лечении местно-распространенного рака шейки матки.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия, патоморфологический ответ, урCR

Рак шейки матки является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. На протяжении последних десятилетий средний возраст пациентов при выявлении рака шейки

матки (РШМ) расценивается по классификации ВОЗ как «молодой». При этом более половины больных РШМ при первичном обращении имеют местно-распространенную форму заболевания [1, 5, 7, 11]. Эти тенденции определяют возрастающее социальное значение рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости.

Химиолучевое лечение является ведущим методом оказания помощи больным местно-распространенным РШМ [3, 7, 8]. Тем не менее, последние 30 лет научных изысканий посвящены поиску новых подходов к терапии данной категории больных. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения неoadьювантной химиотерапии как вариант индукции комбинированного лечения местно-распространенного РШМ [1, 6, 9, 12]. Основой идеологического подхода использования химиотерапии в неoadьювантном режиме у больных местно-распространенным РШМ является стремление к редукции объема первичной опухоли с переводом ее из неоперабельной формы в операбельную, сохраняя при этом интактность тканей и анатомических структур таза для последующего радикального хирургического вмешательства. Преимуществами метода являются не только локорегионарный контроль над опухолью, но и системное воздействие на отдаленные очаги заболевания и постулируемая возможность дезактивации микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.

Цисплатин является препаратом выбора неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного РШМ ввиду его доказанной эффективности по частоте объективных ответов на лечение [3, 10, 14]. Показано, что комбинация неoadьювантной химиотерапии на основе платиносодержащих препаратов с последующим радикальным хирургическим вмешательством имеет лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ по сравнению с лучевой терапией как самостоятельным видом лечения.

В 1993 году Sardi с соавторами первыми предложили новый «быстрый» режим проведения неoadьювантной химиотерапии у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ заболевания на лечение при сравнительно неизменившемся профиле и уровне токсичности. Идея была подхвачена рядом исследовательских групп, которые изучили эффективность различных комбинаций химиопрепаратов в интенсивном режиме для лечения этой категории больных. В клинической практике укоренился новый термин «Dose-Dense Chemotherapy» — дозоинтенсивная (дозоуплотненная) химиотерапия. В проведенном в 2004 году мета-анализе было отмечено преимущество в выживаемости при уплотнении длительности циклов химиотерапии до 14 дней и увеличении дозоинтенсивности цисплатина на 25 мг/м² в неделю [15].

В литературе имеются данные о применении различных схем лекарственной терапии в дозоинтенсивном режиме. Обращают на себя внимание дуплеты на основе платины, применяемые в европейских клиниках в протоколах неoadьювантной химиотерапии перед выполнением органосберегающих операций. Схемы «цисплатин + ифосфамид» и «цисплатин + доксорубицин» с успехом применялись у больных начальными формами РШМ в неoadьювантном режиме с частотой ответа более 95% и уровнем токсичности, не приводившим к необходимости редукции доз препаратов или увеличении интервалов между циклами [16-18].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2016 году инициировано исследование по изучению эффективности и токсичности неoadьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин + доксорубицин» в дозоинтенсивном (дозоуплотненном) режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных IB2-IIIВ стадии местнораспространенного РШМ. Первичной конечной точкой исследования является оценка непосредственных результатов химиотерапии (частоты клинических ответов, частоты хирургического вмешательства, степени патоморфологического регресса опухоли и регионарных метастазов, профиля токсичности); вторичной конечной точкой — оценка безрецидивной и общей выживаемости больных местно-распространенным РШМ.

В данной работе основной акцент сделан на методологию первичного клинико-инструментального обследования пациентов, а также на мониторинг клинического и патоморфологического ответа на неoadьювантную химиотерапию по схеме «цисплатин + доксорубицин» (AP) в дозоинтенсивном режиме.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование. Перед включением в исследование все первичные пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом рак шейки матки IB2-IIIВ стадии (FIGO)/T1b2-2bN0-1M0 (TNM) подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Протокол клинического испытания одобрен этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основными критериями включения больных в исследование явились: возраст женщин не менее 18 лет; гистологически подтвержденный местнораспространенный процесс; функциональный статус по ECOG 0-1; отсутствие выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях; исходное значение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии — 50% и более. Важным критерием включения в настоящее исследование больных местнораспространенным РШМ являлось отсутствие инфильтра-



Рис. 1а. Sag T2-ВИ TSE в сагиттальной плоскости (TR=4860 мс., TE=87 мс., FoV=25x25 см., matrix=320x256, slice thickness=4 мм); стрелками обозначена опухоль шейки матки

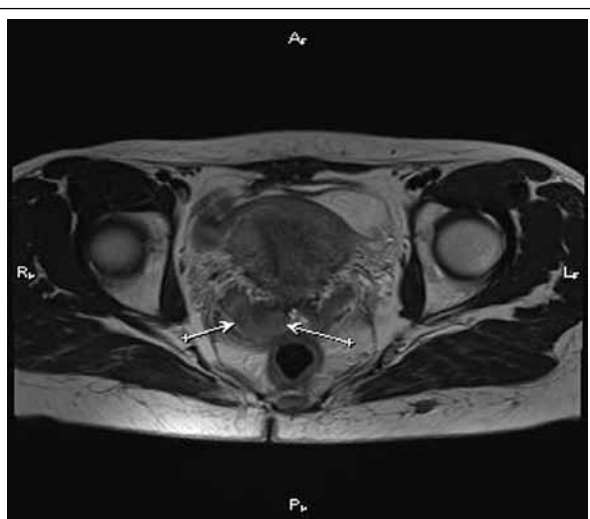


Рис. 1б. Ax T2-ВИ TSE в аксиальной плоскости (TR=6790 мс., TE=87 мс., FoV=28x28 см., matrix=320x256, slice thickness=4 мм.); стрелками обозначена опухоль шейки матки

ции переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ-исследования.

Методика первичного клинико-инструментального обследования пациентов. На основании клинико-инструментального обследования проводилось предоперационное стадирование. На этапе скрининга всем больным было проведено обследование, включая стандартные клинико-лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цистоскопию и фиброколоноскопию. До начала и в процессе лечения проводилась видеофиксация опухоли шейки матки с использованием видеосистемы высокого разрешения VITOM (Karl Storz, Германия).

Методика МРТ обследования пациентов. Всем пациентам с верифицированным раком шейки матки с целью оценки эффективности неoadъювантного лечения проводили магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Исследование выполнялось дважды: до начала лечения и через 2 недели после окончания курса неoadъювантной химиотерапии (непосредственно перед хирургическим вмешательством).

Исследование проводилось на МР-томографе MAGNETOM Aera (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с использованием поверхностной радиочастотной абдоминальной катушки (Body Coil). В специализированный протокол для шейки матки были включены следующие импульсные последовательности: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин эхо (TSE); данная ИП позволяла дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки. На сагиттальных (рис. 1а) и аксиальных срезах (рис. 1б) оценивались размеры опухолевого узла, распространение процесса на тело матки, своды и стенки влагалища, а также взаимоотношение опухоли со стенками прямой кишки и мочевого пузыря.

Кроме того, для более детальной оценки параметральной инвазии выполняли T2-тонкосрезовые изображения с высоким разрешением (3 мм.), ориентированные строго перпендикулярно и строго параллельно длинной оси шейки матки. Оценка состояния лимфатических узлов в зоне сканирования (от уровня бифуркации аорты до лонного сочленения с захватом паховой области) производилась преимущественно на аксиальных T1-ВИ и T2-ВИ. Кроме того, для лучшей визуализации лимфатических узлов в протокол были включены обзорные диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с значением b-факторов 50 и 800, ИКД карта.

Для оценки изменений опухоли на фоне проведенного лечения использовались прицельные ДВИ высокого разрешения (рис. 2а, 2б).

Для оценки изменения васкуляризации опухоли после завершения неoadъювантной химиотерапии применялась

методика внутривенного динамического контрастирования (дозировка — 0,2 ммоль/кг. массы тела), с интервалом сканирования 20-30 секунд (сагиттальные T1-ВИ с жироподавлением) и отсроченных сканов T1-взвешенной последовательности.

Методика неoadъювантной химиотерапии в дозоуплотненном режиме. Пациенты получали 3 цикла неoadъювантной полихимиотерапии в дозоинтенсивном режиме. Дуплет цисплатина (75 мг/м²) и доксорубицина (35 мг/м²) вводился внутривенно в первый день 2-х недельного цикла с поддержкой колониестимулирующими факторами. У 22 из 24 пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство. Выбор схем и программ противоопухолевого и сопроводительного лечения, выполнялся в соответствии с рекомендациями NCCN.

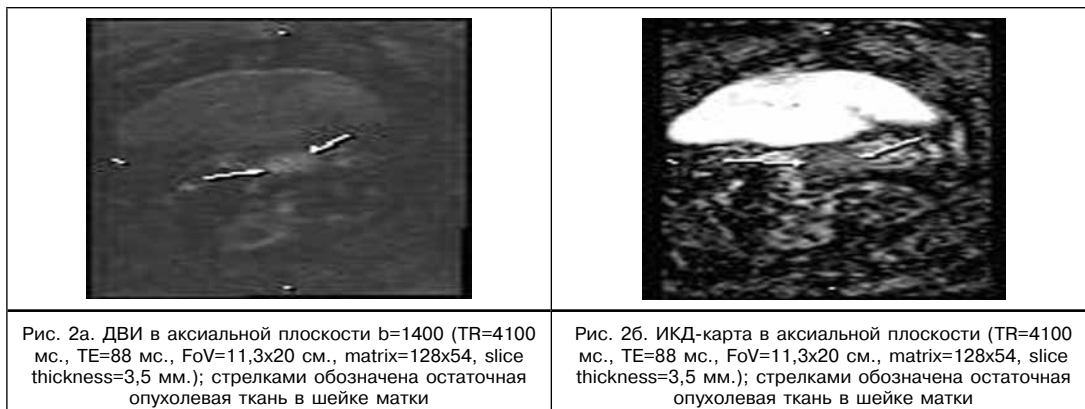
Токсический профиль химиотерапии оценивался с использованием общепринятых критериев NCIC-CTC на протяжении всего лечения.

Фракция снижения левого желудочка по Симпсону оценивалась до начала лечения и после 3-х циклов химиотерапии. Под кардиотоксичностью понимали снижение контрактильной функции миокарда, подтвержденное эхографией и проявляющееся снижением фракции выброса левого желудочка более чем на 10% ниже нормы или на 20% ниже исходной перед началом лечения.

Методика хирургического вмешательства. Через 8 недель от начала лечения эффект терапии оценивался клинически, повторно выполнялись видеофиксация состояния опухоли шейки матки и магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием. В сроки 8-10 недель от начала неoadъювантной полихимиотерапии в дозоинтенсивном режиме больным выполнялось хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки (Piver III) с двухсторонней тазовой лимфодиссекцией (уровень лимфодиссекции 2). Операции выполнялись лапаротомным доступом. Операционный материал доставлялся в патоморфологическую лабораторию.

Патоморфологическая оценка опухоли на неoadъювантную химиотерапию. Материалом патологоанатомического исследования служили консультативные (готовые гистологические препараты, парафиновые блоки), биопсийные препараты нативных опухолей шейки матки до начала неoadъювантного химиотерапевтического лечения, а также операционный материал (хирургические препараты), полученный в процессе хирургического вмешательства после завершения лекарственной терапии.

Макроскопическое исследование и вырезка операционного материала проводились по усовершенствованной методике. После удаления макропрепарат поступал патологу в абсолютно интактном виде. Исследование операционного материала было направлено не только на



изучение параметров опухоли, степени ее распространения, изменений на фоне неoadъювантного лечения, но и на прицельное изучение состояния параметриев и оценку хирургического края резекции. Для этого перед подготовкой к фиксации края резекции параметриев и влагалища циркулярно окрашивались гистологической краской. После завершения окрашивания макропрепарат вскрывался по передней поверхности продольно и раскальывался на планшетке для подробного макрокопического исследования и описания. Затем препарат подвергался предварительной фиксации в забуференном 10% растворе формалина.

После фиксации макропрепарата приступали к собственно вырезке, которая заключалась в заборе необходимых для исследования фрагментов ткани. При этом акцент делался на тотальное исследование шейки матки вместе с параметриями и влагалищем. Для этого шейку матки отсекали на уровне нижнего маточного сегмента, затем отделяли макрокопически интактное влагалище со стороны эктоцервикса. Шейка матки вырезалась продольно по направлению от цервикального канала с захватом окрашенного края параметрия и стенки влагалища с толщиной среза не более 2 мм. Срезы раскладывались по кассетам, подвергались суточной фиксации с дальнейшей проводкой и последующей окраской полученных гистологических препаратов по общепринятым методикам.

При микроскопическом исследовании определялся гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, оценивались глубина инвазии опухоли в строму шейки матки и распространение опухоли в параметрий и/или влагалище, наличие лимфоваскулярной инвазии как в сосудах глубоких слоев шейки матки, так и в сосудах параметриев. В обязательном порядке рассчитывался процент некроза опухолевых клеток.

Патоморфологическая оценка опухоли на неoadъювантную химиотерапию определялась изменениями опухоли на клеточном уровне и могла проявляться дистрофией, апоптозом опухолевых клеток, формированием полей некроза, стромальными изменениями в виде очагов фиброза и склероза, которые составляли «опухолевое ложе». Кроме того, в зоне резидуальной опухоли могли встречаться вторичные изменения, такие как воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов. В комплексной оценке патоморфологического ответа учитывались данные клинико-инструментального обследования. Результаты исследования оформлялись в виде протоколов.

Результаты и обсуждение

С июня по октябрь 2016 года в исследование были включены 24 первичные пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом местно-распространенного рака шейки матки IB2-IIIВ стадии (FIGO)/T1b2-2bN0-1M0 (TNM). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Общее состояние больных до начала терапии было расценено как «0» (ECOG-WHO).

Морфологические типы опухоли были представлены в следующем соотношении: плоскоклеточный рак – 21 (87,5%), аденокарцинома – 2 (8,3%) наблюдений, аденосквамозный рак – 1 (4,2%). Степень дифференцировки плоскоклеточного рака распределилась следую-

щим образом: высокодифференцированный – 7 (29,2%), умереннодифференцированный – 12 (50%), низкодифференцированный – 5 (20,8%). Аденокарцинома была представлена умереннодифференцированной формой в одном и низкодифференцированными формами – в 2 случаях (8,3%).

При первичном стадировании (FIGO) больные распределились следующим образом: IB2 – 5 (20,8%), IIA2 – 2 (8,3%), IIВ – 12 (50%), IIIВ – 5 (20,8%).

Таблица 1. Характеристика пациенток с местно-распространенным РШМ (n=24)

Возраст, годы (медиана, диапазон)		48 (30 – 66)
Стадия FIGO		
Ib2		5 (20,8%)
IIa2		2 (8,3%)
IIb		12 (50%)
IIIb		5 (20,8%)
	T1b1N1M0	1
	T1b2N1M0	1
	T2bN1M0	3
Дифференцировка		
G1		7 (29,2%)
G2		12 (50%)
G3		5 (20,8%)
Гистотип		
Плоскоклеточный рак		21 (87,5%)
Аденокарцинома		2 (8,3%)
Аденосквамозный рак		1 (4,2%).

Три цикла неoadъювантной дозоинтенсивной полихимиотерапии по схеме AP получили 22 из 24 (92%) пациенток. Две больные прервали химиотерапевтическое лечение (по причине гиперчувствительности к одному из препаратов у одной больной, тромбозу легочной артерии после проведения 2-го цикла химиотерапии – у второй). После дообследования диагноз ТЭЛА был снят; тем не менее, больная была исключена из исследования в виду нарушения режима лечения. Обе пациентки в последующем получили альтернативный вид химиолучевой терапии.

У остальных 22 больных при проведении неoadъювантной химиотерапии клинически значимых осложнений по шкале токсичности NCI-CTC отмечено не было. Данные о профиле токсичности дозоинтенсивного режима AP представлены в табл. 2.

Таблица 2. Токсичность дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии (n=24)

Показатель	п больных, %
Гематологическая токсичность	
Нейтропения I-II	8 (33,3%)
Анемия I	9 (37,5%)
Тромбоцитопения	-
Негематологическая токсичность	
Тошнота I-II	18 (75,0%)
Рвота I-II	14 (58,3%)
Алопеция I-II	21 (87,5%)
Гепатотоксичность (повышение трансаминаз II-III ст.)	1(4,2%)
Кардиотоксичность (ухудшение процессов реполяризации миокарда)	1 (4,2%)

Циклы химиотерапии проводились на фоне поддержки колониестимулирующими факторами, поэтому проявления нейтропении были клинически не значимы и характеризовались токсичностью I-II степени.

Исследуемый режим химиотерапии сочетался с умеренным эметогенным эффектом (тошнотой I-II степени у 75% больных, рвотой I-II степени у 58,3% больных).

У 2-х больных (8,4%) проведение очередного цикла химиотерапии было отложено (по причине гепатотоксичности II-III степени у 1-й больной и ухудшением процессов реполяризации миокарда – у другой) и возобновлено после проведения симптоматического лечения больным. Клинически значимого снижения фракции левого желудочка не было отмечено ни у одной больной.

При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли был зафиксирован у 2 (9,1%), а частичный ответ — у 14 (63,6%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (27,3%) случаях. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае (табл. 3).

Всем 22 пациентам, получившим неоадьювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двухсторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Р1ver III). У одной больной 35 лет была выполнена двухсторонняя тубэктомия с транспозицией яичников. В 4 (18%) случаях тазовая лимфаденэктомия была дополнена парааортальной лимфодиссекцией.

Таблица 3. Клинический ответ на химиотерапевтическое лечение (n=22)

Показатель	п пациентов, %
Полный регресс (ПР)	2 (9,1%)
Частичный ответ (ЧО)	14 (63,6%)
Объективный ответ (ПР+ЧО)	16 (72,7%)
Стабилизация	6 (27,3%)
Прогрессирование	-

Как видно из табл. 4, при выполнении хирургического этапа лечения интраоперационные осложнения в виде ранения мочеточника возникли в 2 (9,1%) случаях; вмешательства были дополнены ушиванием или резекцией мочеточника с установкой стента. Интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси и/или свежезамороженной плазмы потребовалась также 2 (9,1%) пациентам.

В послеоперационном периоде осложнения хирургического лечения развились у 8 (32%) больных: у 7 – атония мочевого пузыря, у 1 – гематома малого таза (табл. 4).

Таблица 4. Осложнения хирургического лечения (n=22)

Осложнения	п больных, %
Интраоперационные	
Ранение мочеточника	2 (9,1%)
Послеоперационные	
Атония мочевого пузыря	7 (31,8%)
Гематома малого таза	1 (4,5%)

При морфологическом исследовании операционного материала (n=22) установлено, что хирургические вмешательства носили радикальный характер в подавляющем большинстве случаев – 21 (95,4%). В одном случае был выявлен положительный край резекции бокового параметрия.

В исследуемой группе больных патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности в ответ на проводимую неоадьювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 40,9%. У 2 пациентов (9,1%) полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). У 13 (59,1%) больных морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5. Патоморфологический ответ на химиотерапевтическое лечение (n=22)

Патоморфологический ответ в опухоли	п больных	%
полный (урCR)	2	9,1
различной степени выраженности	7	31,8
отсутствует	13	59,1

Из 5 пациентов IV2 стадии РШМ в 1 случае зафиксирован полный регресс опухоли, в 2 случаях – частичный регресс опухоли, в оставшихся 2 случаях – стабилизация заболевания. При этом у 1 больной со стабильными размерами опухоли, но с отсутствием признаков патоморфологического ответа, был выявлен метастаз в регионарном лимфатическом узле.

У 2 пациентов со IIA2 стадией заболевания был отмечен частичный регресс первичной опухоли; тазовые лимфоузлы оказались интактными.

В подгруппе больных IIB стадией (n=12) заболевания в 1-м случае зафиксирован полный регресс опухоли. У 2-х больных зарегистрирован значимый патоморфологический ответ — остаточная опухоль была представлена фокусами плоскоклеточного рака. Во всех 3-х случаях лимфоузлы были интактны. У других 4 больных этой подгруппы, несмотря на уменьшение размеров первичной опухоли, были выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах. У оставшихся 3-х больных IIB стадией РШМ отмечено уменьшение размеров первичной опухоли в рамках стабилизации при отсутствии метастазов в лимфоузлах. В случае аденосквамозного РШМ метастатическое поражение лимфоузлов носило двухсторонний характер.

Из 5 пациентов с IIIB стадией заболевания в 3 случаях был отмечен частичный регресс первичной опухоли, из них в 2 случаях – с негативными лимфоузлами таза. У остальных 2 больных отмечена стабилизация процесса; при этом гистологически подтверждено поражение лимфоузлов метастазами; в обоих случаях первичная опухоль была представлена аденокарциномой.

Всем больным после хирургического вмешательства было запланировано проведение адъювантного лучевого лечения. Больной, хирургическое вмешательство которой оказалось нерадикальным, до облучения было проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме ТС.

При продолжающемся наблюдении до января 2017 года случаев прогрессии заболевания в исследуемой группе зарегистрировано не было.

В последние десятилетия стратегия использования неадъювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством у больных местно-распространенным РШМ постепенно становится достойной альтернативой химиолучевому лечению. Во многих публикациях отмечена достаточно высокая эффективность новой модальности комбинированного лечения [1, 6, 11, 13]. Тем не менее, в настоящий момент невозможно сделать окончательные выводы о наиболее адекватном варианте индукционной лекарственной терапии.

Подбор оптимальных препаратов, их комбинаций, режимов введения и дозировок, требует продолжения накопления клинических данных и их анализа.

В настоящее время в лечении больных РШМ наиболее эффективной показала себя схема TTP при 3-недельном режиме введения. Тем не менее, при высоком уровне оптимального патоморфологического ответа в 48%, это лечение сопровождалось развитием выраженных токсических реакций [15]. Возможным решением в преодолении высокой токсичности, но при сохранении эффективности лечения, являются уменьшение количества препаратов в схеме и интенсификация режима введения.

Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неадъювантная химиотерапия является высокоэффективным методом в лечении местнораспространенного РШМ. При использовании схемы AP клинический ответ на лечение выявлен в 72,7% случаев. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае. Проведение неадъювантной лекарственной терапии позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство 95,4% больным. Патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. У 9,1% полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (ypCR). Дозоинтенсивный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений ни на этапе лекарственного лечения, ни на этапе хирургического вмешательства.

Важным аспектом планирования комбинированного лечения является отбор пациентов [1, 2, 5]. Применение МР-исследования позволило адекватно клинически стадировать больных с учетом местного распространения первичной опухоли и вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов. По нашему убеждению, хирургический этап лечения должен быть изначально исключен у больных РШМ с патологическими изменениями в области переднего и переднебоковых параметриев, так как радикализм операции в этом случае представляется сомнительным при возрастающем риске возникновения интра- и послеоперационных осложнений. В настоящем исследовании доказана обоснованность подобного подхода к отбору пациентов. Положительный край резекции параметрия гистологически был выявлен лишь в одном случае.

МР-оценка состояния регионарных лимфоузлов представляет собой определенные сложности. В исследуемой группе у 5 (22,7%) больных метастатическое поражение лимфоузлов было выявлено лишь при гистологическом исследо-

вании, что заставило послеоперационно изменить стадию заболевания на IIIВ. С этой позиции дискуссионным остается вопрос о регрессе метастазов в региональных лимфоузлах в ответ на химиотерапию. В настоящем исследовании у 2 пациентов с клинической IIIВ стадией заболевания после проведения неoadъювантного лечения метастазы в региональных лимфатических узлах гистологически обнаружены не были. Возможно, усовершенствование методики МРТ при обследовании больных РШМ позволит в дальнейшем повысить точность оценки состояния параметриев и специфичности изменений в регионарных лимфатических коллекторах.

Обращает на себя внимание различие в частоте клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантное лечение. Клинический объективный ответ на лечение выявлен в 72,7% случаев, тогда как патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. В настоящий момент не существует общепризнанной системы оценки патоморфологического ответа в опухоли и регионарных лимфатических узлах в ответ на неoadъювантную химиотерапию у больных РШМ. Применяемые в практике системы оценок не позволяют исключить погрешности, в том числе, связанной с элементом субъективизма.

При проведении исследования с целью объективизации определения степени патоморфологического ответа в опухоли и в лимфатических узлах у больных местно-распространенным РШМ были определены 3 возможных варианта:

- полный патоморфологический ответ (*ypCR*) — отсутствие опухолевых элементов в материале,
- отсутствие патоморфологического ответа — при отсутствии объективных изменений в опухолевой ткани после лекарственной терапии;
- патоморфологический ответ различной степени выраженности — без какой-либо градации.

Даже при таком упрощении прямой корреляционной зависимости между изменениями объема первичной опухоли, динамикой состояния регионарных лимфоузлов и патоморфологическим ответом опухоли на лечение выявлено не было.

В ряде публикаций было отмечено, что степень патоморфологического ответа опухоли является важной прогностической составляющей для пациента [8, 11, 14, 15]. Разработка методики объективной оценки патоморфологического ответа опухоли и в лимфатических узлах является одной из задач дальнейших мультидисциплинарных исследований.

В целом, непосредственные результаты использования дозоинтенсивной неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шей-

ки матки дают основания рассматривать этот вариант лечения как перспективный в плане дальнейших научных разработок. Полученный опыт определил основные направления совершенствования методики — мультидисциплинарный поиск наилучших комбинаций и режимов неoadъювантной лекарственной терапии, совершенствование методик мониторинга осложненного заболевания и их коррекция, методология клинического и патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию, что, в конечном счете, позволит значительно улучшить результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии) // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — № 4. — С. 63-71.
2. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb-IIIb стадии // Рос. онкол. журн. — 2007. — № 3. — С. 21-25.
3. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3. — № 3. — С. 2011-2019.
4. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н. Роль химиотерапии в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — Т. 17. — № 1. — С. 61-63.
5. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и др. Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчеевой и др. — СПб., 2008. — С. 142-147.
6. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3. — С. 30-36.
7. Новикова Е.Г. Опухоли женских половых органов / Новикова Е.Г., В.А. Антипов, О.В. Чулкова и др. // Онкология. Национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН Н.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 812-827.
8. Саевец В.В., Важенина А.В., Жарова А.В. и др. Особенности многокомпонентного лечения местнораспространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3. — С. 40-45.
9. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия с включением гемцитабина в лечении местнораспространенного рака шейки матки // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21. — № 2. — С. 75-81.
10. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — Т. 56. — № 2. — С. 18-24.
11. Gong L., Zhang J.-W., Yin R.-T. et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Sur-

- gery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 722-728.
12. Panici P.B., Greggy S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 179-188.
 13. Panici P.B., Zullo M.A., Muzii L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 467-470.
 14. Panici P.B., Bellati F., Pastore M. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – Issue 1. – Suppl. P. S20-S22.
 15. Panici P.B., Palaia I., Marchetti C. et al. Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery in Locally Advanced Cervical Cancer: A Phase II Study // *Oncology.* – 2015. – № 89. – P. 103-110.
 16. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 192-200.
 17. Robova H., Pluta M., Hrehorcak M. et al. High dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1367-1371.
 18. Robova H., Rob L., Halaska M.J. et al. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery // *Curr. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 17. – Iss. 5. – P. 446-450.

Поступила в редакцию 22.02.2017 г.

I.V. Berlev^{1,2}, N.E. Bondarev¹, A.F. Urmancheeva^{1,2}, N.A. Mikaya¹, A.V. Mishchenko¹, A.S. Petrova¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.S. Artemieva¹, V.O. Bashlyk¹, E.A. Ulrikh^{1,2}, K.D. Guseinov¹, E.G. Bezhanova^{1,2}, G.B. Mkrtychyan¹, E.A. Nekrasova¹, O.V. Smirnova¹

Dose-intensive neoadjuvant chemotherapy in combined treatment for locally advanced cervical cancer: the experience and perspectives

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²I.I. Mechnikov North-West State Medical University
 St. Petersburg

In 24 patients (mean age 48 years) with locally advanced cervical cancer there were studied the efficacy and toxicity of 3 cycles of neoadjuvant dose-intensive chemotherapy with cisplatin (75 mg/m²) and doxorubicin (35 mg/m²) administered intravenously on the first day of a two-week cycle with the support of colony-stimulating factors. An important criterion for the inclusion in this study of patients with locally advanced cervical cancer (T1b2-2bN0-1M0) was the absence of infiltration of the anterior parameters according to the gynecological examination and MRI studies. An objective response to treatment was registered in 72.7% of cases. Progression of the disease was not detected in any case. Conducting neoadjuvant drug therapy allowed performing radical surgical intervention in 95.4% of patients. The pathomorphological response of tumor of varying severity was 40.9%. In 9.1% complete clinical regression of tumor was confirmed by a complete pathomorphological response (CR). The dose-intensive regimen of chemotherapy did not lead to a significant increase of complications on the drug and surgical stages. An analysis showed that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is a highly effective method in treatment for locally advanced cervical cancer.

Key words: locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological response, CR