

# РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, А.Г. Рерберг, О.В. Чулкова, Х.Р. Мальцагова**

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** В настоящее время активно изучаются новые возможности в лечении рака шейки матки, в том числе неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия. Одной из основных составляющих эффективности данного метода введения химиопрепаратов является доставка лекарств непосредственно к опухоли. Цель исследования — оценка эффективности применения комбинированного введения химиопрепаратов в виде внутриартериальной суперселективной химиоинфузии препаратов платины с системным введением препаратов таксанового ряда и, как следствие, повышение резектабельности опухолевого процесса.

**Материалы и методы.** С декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. в отделении рентгенохирургии и гинекологии института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России проведено лечение 86 пациенток с диагнозом рак шейки матки (сT1b2N0M0 — сT3bN1M0) в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст — 38 лет). По данным морфологического исследования, у всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3. Всем пациенткам проведены 2 курса регионарной химиотерапии с использованием препаратов цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) внутриартериально, паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) системно на следующий день. Интервал между курсами составил 21 день.

**Результаты.** До начала лечения и после проведения двух курсов химиотерапии (регионарная химиотерапия — цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, системное введение — паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>) всем пациенткам проводилось обследование (магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, маркер SCC). Клинический ответ в виде снижения болевого синдрома, отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений из половых путей был отмечен у всех пациенток. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1.1. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 23 (27%) пациенток, частичная регрессия — у 40 (41%) больных, стабилизация опухолевого процесса — у 21 (24%) женщины. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у одной (1%) пациентки. Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 64 (75%) женщин, 21 (24%) больным проведена лучевая терапия, 1 (1%) пациентке в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких была реализована системная химиотерапия.

**Заключение.** На основании полученных результатов был сделан вывод, что внутриартериальная химиотерапия у больных с местно-распространенным раком шейки матки позволяет добиться объективного ответа у 95% пациенток. Таким образом, у большинства пациенток (75%) удалось реализовать хирургический этап лечения.

**Ключевые слова:** первично неоперабельный рак шейки матки, внутриартериальное введение препаратов платины, неoadъювантная химиотерапия, системное введение таксанов, комбинированное лечение.

## REGIONAL CHEMOTHERAPY: A CURRENT APPROACH IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

**A.D. Kaprin, E.G. Novikova, A.G. Rerberg, O.V. Chulkova, Ch.R. Maltsagova**

P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective of the study.** New possibilities in the treatment of cervical cancer, including neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, are currently being actively explored. A key component of the effectiveness of this chemotherapeutic agent administration method is the drug delivery directly to tumors. The objective is to evaluate the effectiveness of combined administration of chemotherapeutic agents in the form of intra-arterial superselective chemoinfusion of platinum preparations with systemic administration of taxane-based preparations, and consequently to increase resectability of tumor process.

**Materials and Methods.** 86 patients diagnosed with cervical cancer (cT1bN0M0 — cT3bN1M0) aged from 29 to 56 years (average age — 38 years) underwent treatment in the Department of Radiosurgery and Gynecology of P.A. Gertsen Institute — a branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from December 2015 to December 2018. According to morphological examination all women (100%) had squamous cell carcinoma G1–3. All patients received 2 sessions of regional chemotherapy using cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) intraarterially, paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) — given systemically the day after. The interval between treatment sessions was 21 days.

**Results.** All patients underwent examination (contrast material — enhanced pelvis MRI scan, SCC marker) before the beginning of the treatment and after receiving two sessions of chemotherapy (regional chemotherapy — cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, systemic administration of paclitaxel at a dose of 175 mg/m<sup>2</sup>). Clinical response manifested as the reduction of pain syndrome, absence of previously existing bloody discharge from genital tract was observed in all patients. Tumor response was evaluated based on RECIST 1.1 criteria. Complete tumor regression occurred in 23 (27%) patients, partial regression — in 40 (41%) patients, stabilization of tumor process — in 21 (24%) women. The progression of tumor process was identified in 1 (1%) patient. The objective response made it possible to perform surgical treatment in 64 (75%) women, to carry out radiation therapy in 21 (24%) patients, systemic chemotherapy was given to 1 (1%) patient due to the progression of tumor process manifested by lung metastasis.

**Conclusion.** Based on the results, it has been concluded that intra-arterial chemotherapy given to patients with locally-advanced cervical cancer permits to achieve objective response in 95% of patients. As a result, it was possible to proceed to the surgical phase of treatment and the majority of patients (75%) underwent surgical procedure.

**Keywords:** primary inoperable cervical cancer, intra-arterial administration of platinum preparations, neoadjuvant chemotherapy, systemic administration of taxanes, combined treatment.

### Введение

За последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости раком шейки матки. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс., в России — до 15 тыс. новых случаев рака шейки матки. В структуре смертности среди опухолей женской половой сферы рак шейки матки занимает третье место. Частота III–IV стадий составляет 32,45%. Летальность на первом году с момента установления диагноза — 17% [1–4].

Максимальные уровни заболеваемости фиксируются в группе женщин 45–55 лет. Однако отмечается существенный прирост заболеваемости у женщин молодого возраста [3, 13]. Около 38% больных поступают в лечебные учреждения с местно-распространенными или генерализованными формами опухолевого процесса [1–5]. У 70–80% больных инвазивным раком шейки матки диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20% — аденокарцинома и у 10% — низкодифференцированный рак [3, 4, 9]. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1% [1, 3, 9].

Местно-распространенный рак шейки матки характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость

у данной группы больных не превышает 50% в случае регионарного распространения процесса и составляет не более 8–17% при наличии отдаленных метастазов [2, 4, 5, 9, 13, 21]. Неуклонный рост запущенности рака шейки матки, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин социально активного возраста (35–55 лет) диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения.

Основными методами лечения больных инвазивными формами рака шейки матки являются хирургический, комбинированный методы и лучевая терапия [2–4]. Пятилетняя выживаемость пациенток I стадии составляет 76–97,5%, II стадии — 9–12% [2, 3, 7]. Хирургическое лечение предполагает выполнение расширенной экстирпации матки (операция Вертгейма), а комплексное помимо лучевой терапии дополняется неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапией [2, 16, 17]. Таким образом, представляется актуальным поиск возможностей повышения резектабельности первичного лечения больных с местно-распространенным процессом IB2–IIIb стадии, а именно усовершенствование метода лекарственной терапии.

Одним из возможных способов повышения результатов лечения инвазивного рака шейки матки является применение высокотехнологического метода — суперселективной внутриартериальной химиотерапии [6, 9, 14, 15, 19]. В России данная методика пока не стандартизирована и продолжает совершенствоваться.

Отечественные и зарубежные работы, посвященные изучению эффективности неoadьювантной внутриартериальной суперселективной химиоинфузии, доказали обоснованную эффективность методики, что отражается в уменьшении частоты метастазирования и повышении показателей безрецидивной продолжительности жизни [14, 15, 20, 21].

На основании экспериментальных исследований было показано, что направленная внутриартериальная доставка цитостатиков обеспечивает повышение локальной концентрации их в опухоли более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией [10–12, 14]. Во время суперселективной внутриартериальной химиотерапии поток крови вытесняется и замещается инфузионной жидкостью. Благодаря этому исключаются контакт и процесс специфического связывания цитостатиков с белками плазмы крови, что обуславливает эксклюзивный химиотерапевтический эффект первого прохождения препарата и экстракции его в опухоль [12, 14]. После внутриартериального введения химиопрепарата отмечается периваскулярный некроз в опухоли. Особенно важной патоморфологической характеристикой эффективности внутриартериальной химиотерапии является гибель опухолевых микроэмболов в венозных и лимфатических сосудах — зонах потенциального метастазирования. Вместе с этим периваскулярный некроз приводит к повышению проницаемости микрососудистого русла для химиопрепаратов [1, 6].

Клиническим результатом внутриартериальной химиотерапии является девитализа-

ция ткани опухоли, индукция клинической ремиссии в виде уменьшения массы и объема новообразования. Нельзя не отметить лечебный эффект в пораженных лимфатических узлах. Полученный эффект позволяет повторно оценивать распространенность опухолевого процесса и пересматривать резектабельность опухоли в пользу выполнения хирургического лечения.

### Цель работы

Основной задачей данного исследования является оценка эффективности и безопасности применения комбинированного введения химиопрепаратов в виде внутриартериальной суперселективной химиоинфузии препаратов платины с системным введением препаратов таксанового ряда.

### Материалы и методы

С декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. в отделении рентгенохирургии и гинекологии института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России было проведено лечение 86 пациенток с диагнозом рак шейки матки в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст — 38 лет). По стадиям опухолевого процесса больные распределились следующим образом: IB стадия (cT1b2N0M0) — 6 (7%), IIA стадия (cT2aN0M0) — 13 (15,2%), IIIB стадия (cT2bN0M0) — 45 (52,3%), IIIV стадия (cT3bN0M0) — 22 (25,5%). Всем пациенткам в плане диагностических мероприятий до начала лечения проводились: цитологическое исследование, кольпоскопия, биопсия шейки матки и цервикогистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием, МРТ и УЗИ органов брюшной полости и малого таза, компьютерная томография (КТ) органов грудной полости для исключения метастатического поражения легких; определялся маркер SCC. По совокупности этих методов представлялась возможность установить диагноз и определить

Таблица 1

Характеристика больных

Возраст, лет	До 30	31–35	36–40	41–46	46–50	Старше 50
Количество больных (n)	13	16	11	8	12	26

Характеристика опухоли

Гистологический тип опухоли	Плоскоклеточный рак		
	G1	G2	G3
Количество больных (n)	3 (3,5%)	43 (50%)	40 (46,5%)

стадию опухолевого процесса рака шейки матки в 98–100% случаев. У всех пациенток было проведено гистологическое исследование с целью верификации диагноза рака шейки матки. У всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3. Высокодифференцированный рак выявлен у 3 (3,5%) женщин, умеренно дифференцированный — у 43 (50%) пациенток, низкодифференцированный — у 40 (46,5%) больных (табл. 2).

Общее состояние пациенток по шкале ECOG оценивалось как 1–2. Клинически I стадия рака шейки матки проявлялась сукровичными выделениями из половых путей, вследствие чего диагноз был установлен как случайная находка при плановом осмотре у гинеколога по месту жительства. При II стадии женщины отмечали периодические кровянистые выделения из половых путей, боли в нижних отделах живота. III стадия опухолевого процесса характеризовалась периодическими рецидивирующими кровотечениями из половых путей (более выраженными, чем при II стадии), более сильными болями в нижних отделах живота, нарушениями мочеиспускания. При дополнительных методах обследования объем опухоли, по данным МРТ и УЗИ,

при IV2 стадии заболевания составил от 50,8 до 63 см<sup>3</sup>, при IIA стадии — от 66 до 172 см<sup>3</sup>, при IIIB стадии — от 93 до 154 см<sup>3</sup>, при IIIV стадии — от 75,5 до 123,5 см<sup>3</sup> (табл. 3). При КТ легких, УЗИ и МРТ органов брюшной полости и парааортальных зон отдаленного метастазирования не выявлено. Таким образом, у всех пациенток зарегистрирован местнораспространенный процесс.

Критериями включения больных в данное исследование являлись:

- гистологическая верификация диагноза рака шейки матки;
  - размер опухоли;
  - стадия процесса;
  - отсутствие в анамнезе неoadьювантного лечения;
  - отсутствие сопутствующей патологии, препятствующей проведению данного вида лечения;
  - гематологические показатели:
    - гемоглобин >9 г/дл;
    - абсолютное число нейтрофилов (АЧН) >1000/мкл;
    - число тромбоцитов >100 000 в 1 мкл.
- Противопоказаниями к проведению регионарной химиотерапии были:
- неoadьювантное лечение с наличием

Динамика объема опухоли

Стадия (n = 86)	Средний объем первичной опухоли по данным МРТ, см <sup>3</sup>	
	до лечения	после лечения
IV2 стадия (n = 6) T1b2N0M0	56,9 (экзофитный компонент)	9
IIA стадия (n = 13) T2aN0M0	64,5	14
IIIB стадия (n = 45) T2bN0M0	54,6	10,8
IIIV стадия (n = 22) T2N1M0	99,5	13,4

в анамнезе какого-либо новообразования (помимо основного заболевания);

- сердечно-сосудистые заболевания, требующие постоянного мониторинга и корректирующей терапии;
  - активный вирусный гепатит, острое или хроническое заболевание печени;
  - гастродуоденальная язва в острой фазе;
  - неконтролируемый сахарный диабет;
  - острое или хроническое заболевание почек;
  - сопутствующая активная и/или неконтролируемая инфекция;
  - тяжелые системные заболевания.
- В данном исследовании всем пациенткам после ангиографической диагностики и определения сосудистого бассейна опухоли выполнялась внутриартериальная суперселективная инфузия препаратами платины.

### Методика лечения

Под местной анестезией (Sol. Novocaini 0,5% — 20 мл) проводится катетеризация по методу Сельдингера, подмышечная артерия (допустим доступ через бедренную артерию), устанавливается интродюссер. Под рентгеноскопическим контролем катетер устанавливали в проксимальный отдел внутренней подвздошной артерии с одной из сторон и выполняли ангиографию с последовательным введе-

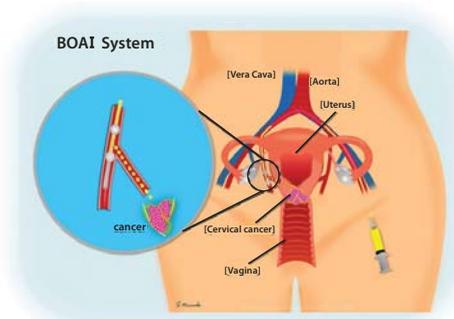


Рис. 1. Схема введения химиопрепаратов

нием по ходу операции 20 мл 60–76% урографина или ультрависта-300 (до 40–80 мл) для оценки анатомических особенностей внутренних подвздошных сосудов, кровоснабжения матки и степени васкуляризации опухоли (рис. 1). С помощью проводника со слегка изогнутым кончиком катетер устанавливали в маточной артерии с последующей химиоинфузией препаратом цисплатин в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> со скоростью 5 мл/мин (рис. 2). Аналогичную манипуляцию осуществляли с контралатеральной стороны. Выполняли серию снимков. При контрольной ангиографии определяли обрыв или сужение законтрастированного ствола маточной артерии, свидетельствующий об эффективности эндоваскулярного вмешательства. По завершении эмболизации катетер удаляли и осуществляли

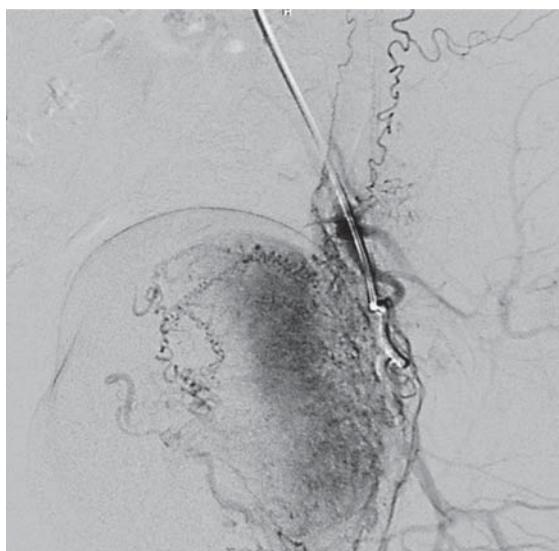
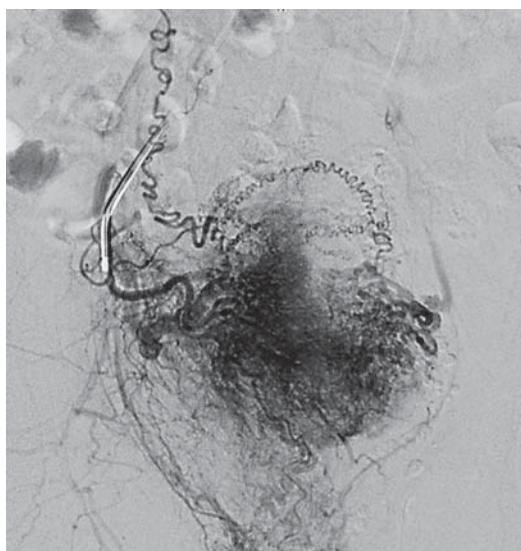
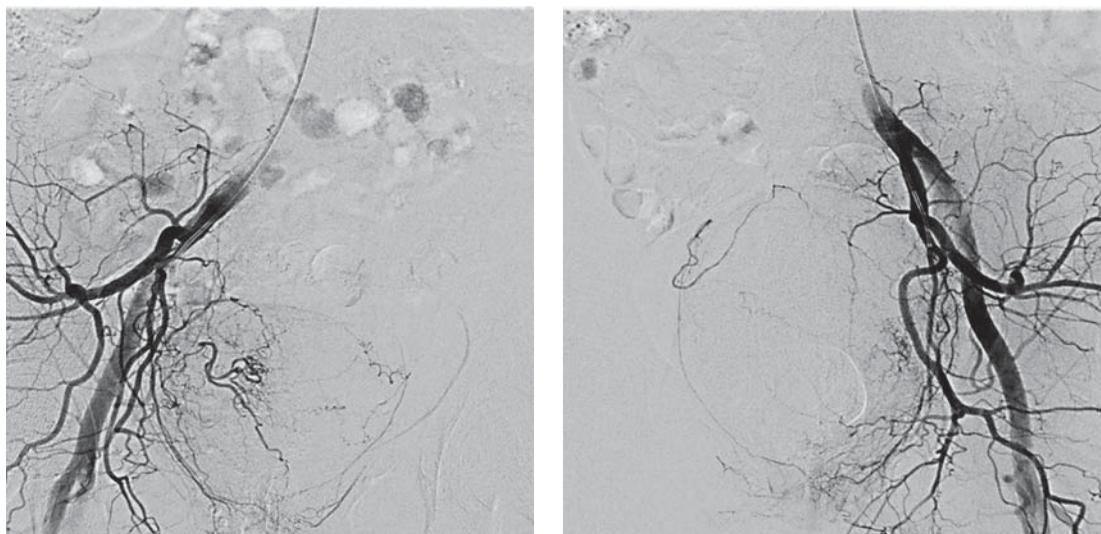


Рис. 2. Рак шейки матки cT26N0M0. Ангиография маточных артерий во время 1-го курса регионарной химиотерапии. Гиперплазия афферентных артерий опухоли шейки матки



*Рис. 3. Рак шейки матки cT2bN0M0. Ангиография маточных артерий во время 2-го курса регионарной химиотерапии. Отмечено уменьшение плотности и количества афферентных артерий опухоли*

гемостаз прижатием места пункции с последующим наложением стерильной давящей повязки, которую удаляли через 10–12 ч. В послеоперационном периоде соблюдался постельный режим, назначали антибактериальные и обезболивающие препараты. Перед и после внутриартериального введения выполнялась гипергидратация с целью профилактики нефротоксичности по схеме: 1,0 л 0,9% NaCl с добавлением 20 ммоль KCl, в общем объеме 2,0 л. В комбинации с цисплатином выполнялось внутривенное введение препарата паклитаксел в дозировке 175 мг/м<sup>2</sup>. Повторный курс проводился через 21 день (рис. 3).

### Результаты

По данным источников иностранной и отечественной литературы, у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки после проведения неoadьювантной внутриартериальной химиотерапии частота полной опухолевой регрессии составила 25,6%, частичной — 60,5% [8, 9, 20, 21]. Радикальное оперативное вмешательство удалось выполнить у 69,2%, при этом 3-летняя выживаемость без признаков болезни у больных, получивших хирургическое лечение, составила 72,2% [8, 9, 20–23].

В настоящем исследовании эффект лечения оценивался после 2 курсов регионарной

химиотерапии. Всем пациенткам проводилось контрольное обследование (УЗИ, МРТ органов малого таза, маркер SCC, осмотр гинеколога). При осмотре у 45 (84,9%) пациенток отмечено уменьшение размеров опухоли, у 100% пациенток зарегистрированы снижение болевого синдрома, отсутствие ранее имевшихся кровотечения и кровянистых выделений из половых путей. Регрессия опухоли после проведенного лечения оценивалась по критериям RECIST 1.1. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 23 (27%) пациенток, частичная регрессия — у 41 (48%) больной, стабилизация опухолевого процесса — у 21 (24%) женщины. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у одной (1%) пациентки (табл. 4).

Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 64 (75%) женщин, 21 (24%) больной была проведена лучевая терапия по радикальной программе, у одной (1%) больной в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких была реализована паллиативная системная химиотерапия. Осложнений при проведении неoadьювантной регионарной химиотерапии в виде гемато-, энтеро-, нейро-, нефро-, гепатотоксичности, болевого синдрома отмечено не было.

Таблица 4

**Результаты лечения. Оценка клинической эффективности по критериям RECIST 1.1**

RECIST 1.1 Стадия	Полный ответ (CR)	Частичный ответ (PR)	Стабилизация (SD)	Прогрессирование (PD)
IB2 (n = 6)	4 (67%)	2 (33%)	–	–
IIA (n = 13)	4 (31%)	8 (61%)	1 (8%)	–
IIB (n = 45)	13 (29%)	22 (49%)	9 (20%)	1 (2%)
IIIB (n = 22)	2 (9%)	9 (41%)	11 (50%)	–
Итого (n = 86)	23 (27%)	41 (48%)	21 (24%)	1 (1%)

В результате у пациенток, которым удалось реализовать хирургический этап лечения (64 больных) после морфологического исследования операционного материала, лекарственный патоморфоз первичного очага распределился таким образом: патоморфоз I степени отмечен у 19 (29,6%) женщин, II степени — у 23 (35,9%) больных, III степени — у 15 (23,4%) пациенток, IV степени — у 7 (10,9%) женщин.

Наличие лекарственного патоморфоза является одним из критериев шейки матки. Таким образом, у 42 (65%) пациенток признаки патоморфоза не выражены (I–II стадии), что требует

более детального исследования. Наиболее клинически важным является степень патоморфоза III–IV стадий, что свидетельствует о массивном некрозе опухоли и является наиболее благоприятным фактором прогноза заболевания.

По данным комплексного обследования, у 75% больных диагностирован объективный эффект после проведения регионарной суперселективной химиотерапии, 64 пациентки были прооперированы (R0). В послеоперационном периоде 46 (70%) пациенткам проведена сочетанная лучевая терапия, 13 (20%) пациенток получили адъювантную химиотерапию, 6 (10%) женщин



Рис 4. Результаты лечения

оставлено под динамическим наблюдением. Показания к проведению лечения основывались на общепринятых стандартах с учетом распространенности опухолевого процесса и комплекса прогностических факторов и не зависели от эффекта неoadъювантной регионарной химиотерапии. Срок наблюдения составил 36 мес. За этот период у 5 (5,8%) пациенток констатирован рецидив заболевания: 4 женщины — с местным рецидивом (культя влагалища) и одна пациентка — с метастатическим поражением легких. В настоящее время все пациентки живы.

### Выводы

Введение химиопрепаратов суперселективно в афферентные артерии опухоли шейки матки обеспечивает высокую концентрацию цитостатиков в опухоли: в 10 раз выше по сравнению с системной химиотерапией. Такой механизм действия обуславливает клиническую эффективность данного метода.

Внутриартериальное введение лекарственного препарата у 64 больных раком шейки матки показало хорошую переносимость лечения. Ни у одной из них не было необходимости редуцировать первый этап лечения. Ни в одном случае не было отмечено удлинения срока перед выполнением операции, обусловленного токсичностью.

Проведение неoadъювантной химиотерапии больным раком шейки матки IB2-IIIВ стадии

с использованием комбинированного суперселективного внутриартериального введения препаратов платины позволяет добиться объективного ответа у 95% пациенток. Благодаря достигнутому эффекту у преобладающего числа больных (75%) удалось реализовать хирургический этап лечения.

Клинический эффект после 2 курсов суперселективной внутриартериальной химиотерапии выражался в прекращении кровотечений из опухоли у 100% пациенток и уменьшении объема опухоли по данным дополнительных методов обследования (УЗИ, МРТ и т.д.). По критериям RECIST 1.1. полная регрессия опухоли зарегистрирована у 23 (27%) пациенток, частичная регрессия — у 41 (48%) больной, стабилизация опухолевого процесса — у 21 (24%) женщины. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у одной (1%) пациентки.

Таким образом, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия начинает занимать собственное место в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки, позволяя создать оптимальные условия для хирургического лечения при нерезектабельном процессе заболевания.

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева Н.А., Аирафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Оводенко Д.Л., Ивашина С.В., Бычков Ю.М., Шахбазян К.Р. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местно-распространенного рака шейки матки // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 1(16–20).
2. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Дударев В.С., Матылевич О.П., Акинфеев В.В., Орехов В.Ф. Особенности неoadъювантной химиоэмболизации при местнораспространенном раке шейки матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 4.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2017 году. — 2018.
4. Савец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р. Особенности многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли // Злокачественные опухоли. — 2015. — № 2. — С. 40–45.
5. Кряжева В.С., Чекалова М.А., Кузнецов В.В. Современные методики оценки эффективности лучевой терапии при раке шейки матки // Российский биотерапевтический журнал. — 2018. — 17–1-47–52.
6. Ashrafyan L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Vashakmadze S.L., Myagkova A.A., Motksobili T.A. Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (stages IIВ–IIIВ). 2015–11–2-76–81.

7. Wen Hao, Wu Xiaohua, Li Ziting, Wang Huaying, Zang Rongyu, Sun, Min, Huang Xiao, Zhang Zhiyi, Cai Shumo. A Prospective Randomized Controlled Study on Multiple Neoadjuvant Treatments for Patients with Stage IB2 to IIA Cervical Cancer // International Journal of Gynecological Cancer. 2012;22(2):296–302.
8. Qi Lu, Yunhe Zhang, Shuzhen Wang, Shuli Guo, Hongyan Guo, Zhenyu Zhang, Chongdong Liu. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer // Fertil Steril. 2014 Mar 16;101(3):812–817.
9. Tsubamoto Hiroshi, Yamamoto Satoshi, Kanazawa Riichiro, Sakane Riya, Honda Okuto, Kobayashi Kaoru, Shibahara Hiroaki, Hirota Shozo. Prognostic Factors for Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Neoadjuvant Intravenous and Transuterine Arterial Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy // International Journal of Gynecological Cancer. 2013;23(8):1470–1475.
10. Kigawa J., Minagawa Y., Itamochi H., Kanamori Y., Ishihara H., Terakawa N. Platinum concentrations in uterus and serum after internal iliac arterial infusion of platinum compounds in rabbits // Obstetrics and gynecology. 86:2 1995 Aug pg 265–268.
11. Chunlin Chen, Wei Wang, Hongzhen Zhou, Jingsong Huang, Ping Liu, Tianrong Song, Minghui Sun. Pharmacokinetic comparison between systemic and local chemotherapy by carboplatin in dogs // Reprod Sci. 2009 Nov 5;16(11):1097–1102.
12. Minagawa Y., Onohara Y., Takahashi H., Tsudo T. Blood flow after intraarterial infusion chemotherapy in a patient with advanced cervical cancer // Gynecol Obstet Invest. 2001;52(4):278–280.
13. Zhao E.F., Bao L., Li C., Song L., Li Y.L. Changes in epidemiology and clinical characteristics of cervical cancer over the past 50 years // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005 Jun;25(6):605–609.
14. Song T., Wang W., Liu P., Chen C. Pharmacokinetic comparison between pelvic transarterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy in an animal model // Molecular Medicine Reports. 2009;2:663–667.
15. Ishikawa H., Kikkawa F., Tamakoshi K., Matsuzawa K., Kawai M., Suganuma N., Tomoda Y. Distribution of platinum in human gynecologic tissues and lymph nodes after intravenous and intraarterial neoadjuvant chemotherapy // Anticancer Res. 1996 Nov-Dec;16(6B):3849–3853.
16. Youn Seok Choi, Jeong-Im Sin, Ju Hyun Kim, Gi Won Ye, Im Hee Shin, Tae Sung Lee. Survival Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Radiotherapy in Locally Advanced Chemoresistant Cervical Cancer. Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea // Journal of Korean Medical Science. 2006 Aug;21(4):683–689.
17. Sugiyama T., Nishida T., Hasuo Y., Fujiyoshi K., Yakushiji M. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer // 1998;69(2):130–136.
18. Fujiwara K. Gan to Kagaku Ryoho. Antitumor effects and clinical problems of transcatheter intraarterial infusion for uterine cervical cancer // Cancer & Chemotherapy. 2006;33(9):1236–1240.
19. Serika Kanao, Takashi Miyatake, Hirokazu Naoi, Masumi Takeda, Ai Miyoshi, Mayuko Mimura, Masaaki Nagamatsu, Takeshi Yokoi. Clinical Efficacy of Intra-Arterial Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer // J Clin Gynecol Obstet. 2017;6(2):37–40.
20. Mohammed A. Osman. Defining the Role of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Locally Advanced Cancer Cervix: A Meta-analysis of Phase III Trials // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. October 2016;66(5):352–357.
21. Tian Zhong-ze, Li Sha, Wang Yue et. al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study // Archives of Gynecology & Obstetrics. 2014;290(1):155.
22. Iheagwara U.K., Vargo J.A., Chen K.S., Burton D.R., Taylor S.E., Berger J.L., Boisen M.M., Comerci J.T., Orr B.C., Sukumvanich P., Olawaiye A.B., Kelley J.L., Edwards R.P., Courtney-Brooks M.B., Beriwal S. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Followed by Extrafascial Hysterectomy in Locally Advanced Type II Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix // Pract Radiat Oncol. 2019 Feb 22. pii: S1879–8500(19)30055–4. doi: 10.1016/j.prro.2019.02.007.
23. Matsuo K., Shimada M., Yamaguchi S., Kigawa J., Tokunaga H., Tabata T., Kodama J., Kawana K., Mikami M., Sugiyama T. Neoadjuvant Chemotherapy with Taxane and Platinum Followed by Radical Hysterectomy for Stage IB2-IIB Cervical Cancer: Impact of Histology Type on Survival // Oncotarget. 2018 Dec 28;9(102):37766–37776.

### АВТОРЫ

*Каприн Андрей Дмитриевич*, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

*Kaprin Andrei D.*, Academician of RAS, Ph.D. professor, Director of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, 3

*Новикова Елена Григорьевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: egnov@bk.ru

*Novikova Elena G.*, Ph.D. professor, head of department of oncogynecology P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, 3, e-mail: egnov@bk.ru

*Чулкова Ольга Владимировна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: tchoulkova@list.ru

*Chulkova Olga V.*, Ph. D., P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, 3, e-mail: tchoulkova@list.ru

*Рерберг Андрей Георгиевич*, кандидат медицинских наук, заведующий дневным стационаром, врач по рентгенэндо-васкулярным диагностике и лечению МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: arerberg@yandex.ru

*Rerberg Andrei G.*, Candidate of Sciences in Medicine, Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, 3, e-mail: arerberg@yandex.ru

*Мальцагова Хедда Рамзановна*, врач-онколог отделения онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: heda154@gmail.com

*Maltsagova Kheda R.*, oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, 3, e-mail: heda154@gmail.com