

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

## Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, или 40 лет хождения по доказательной пустыне

Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, А.Е. Солопова, К.Ю. Морхов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Роман Казбекович Танделов [r\\_tandelov@oparina4.ru](mailto:r_tandelov@oparina4.ru)

Изучение роли неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) началось с пионерских работ начала 1980-х годов и продолжается уже более 40 лет. За это время проведено множество рандомизированных клинических исследований, выполнено немало скрупулёзных мета-анализов, не раз были пересмотрены клинические рекомендации. Однако имеющиеся на данный момент результаты трудно назвать полностью удовлетворительными. После 40 лет хождения по пустыне доказательной медицины у нас нет твёрдых знаний о базовых вещах, есть ли место НАХТ в лечении рака шейки матки? Если да, то когда и кому её нужно назначать? Как быть, когда ответ опухоли на химиотерапию далек от удовлетворительного? Клиническое применение НАХТ остаётся во многом интуитивным, основанным на экстраполяции имеющихся знаний из других сфер онкологии. Авторы статьи смотрят на будущее НАХТ в лечении РШМ с осторожным оптимизмом и предлагают читателю вспомнить основные моменты исследования этого метода, чтобы попытаться понять, куда двигаться дальше.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, расширенная гистерэктомия, расширенная трахелэктомия, адъювантная лучевая терапия, адъювантная химиолучевая терапия, неоадъювантная химиотерапия.

**Для цитирования:** Танделов Р.К., Петрожицкая А.А., Солопова А.Е. и соавт. Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, или 40 лет хождения по доказательной пустыне. Злокачественные опухоли 2025;15(2):46–53. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

## The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, or 40 years of walking in the evidence desert

R. K. Tandelov, A. A. Petrozhitskaya, A. E. Solopova, K. Yu. Morkhov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Roman Kazbekovich Tandelov [r\\_tandelov@oparina4.ru](mailto:r_tandelov@oparina4.ru)

The study of the role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) began with pioneering works in the early 1980s and has been ongoing for over 40 years. During this period, numerous randomized clinical trials have been conducted, many scrupulous meta-analyses have been performed, and clinical guidelines have been revised more than once. However, the results available at the moment can hardly be regarded as completely satisfying. After 40 years of walking in the desert of evidence-based medicine, we have no clear knowledge about the basic things: is there a place for NACT in the treatment of cervical cancer? If so, when and to whom should it be prescribed? What to do when the tumor response to chemotherapy is far from being satisfactory? The clinical application of NACT remains largely intuitive, based on extrapolation of available knowledge from other areas of oncology. The authors look at the future of NACT in the treatment of cervical cancer with cautious optimism, and invite the readers to recall the main points of the study of this method to help them understand where to go next.

**Keywords:** cervical cancer, extended hysterectomy, extended trachelectomy, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy.

**For citation:** Tandelov R.K., Petrozhitskaya A.A., Solopova A.E., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, or 40 years of walking in the evidence desert. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):46–53 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

Первые исследования эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) при раке шейки матки (РШМ) начались в 1980-х годах. В пилотном исследовании M. L. Friedlander et al., опубликованном в 1984 г., был представлен один из первых опытов применения НАХТ у больных местнораспространенным и метастатическим РШМ [1]. В предисловии авторы отмечали, что в лечении РШМ химиотерапия (ХТ) традиционно используется как терапия «последнего шанса», и достижение при этом длительной ремиссии является, скорее, исключением. Однако, опираясь на опыт предшествующих исследований, была предпринята попытка применить ХТ в первой линии лечения РШМ. Для пилотного исследования был выбран режим PVB (платиносодержащий агент, винбластин, блеомицин). Уже тогда авторами была отмечена корреляция между ответом опухоли на проводимую ХТ и прогнозом заболевания. Частота ответа опухоли на ХТ составила 67%, показанная в последующих исследованиях частота рецидивов составила 35,4% в группе ответивших на химиотерапию и 81,3% — в группе не ответивших. При медиане времени наблюдения за пациентами в 30 мес. в группе ответивших на ХТ были живы 45% пациентов, в группе не ответивших — лишь 19%.

На волне интереса к новому лечебному подходу начинают активно проводиться новые исследования, ставящие перед собой ряд задач: определить эффективность и безопасность НАХТ в сочетании с различными методами дальнейшего лечения, выбрать оптимальный режим НАХТ, определить когорту пациентов, получающих наибольшую пользу от её применения. В целом, все последующие исследования ставили перед собой задачу дать ответ на эти вопросы. НАХТ применялась как перед выполнением хирургического вмешательства для перевода опухоли в резектабельное состояние, так и перед лучевой терапией (ЛТ) по радикальной программе для повышения её эффективности.

В 1986 г. J. E. Sardi et al. сообщают об удовлетворительных результатах лечения 33 пациенток с местнораспространенным РШМ и РШМ с метастазами в регионарных лимфоузлах (ЛУ) в статье с говорящим названием «Вероятная новая тенденция в лечении карциномы шейки матки» ("A Possible New Trend in the Management of the Carcinoma of the Cervix Uteri") [2].

В 1991 г. P. Benedetti-Panici et al. публикуют результаты лечения 75 пациенток с IB–III ст. РШМ по FIGO, получивших 3 курса НАХТ по схеме PBM (платиновый агент, блеомицин, метотрексат) [3]. У 30% пациенток был зарегистрирован полный, у 68% — частичный ответ опухоли. Одними из первых исследователи отметили, что частота выявления метастазов в регионарных ЛУ после НАХТ была ниже ожидаемой и для всех стадий составила 24%.

Очень обнадеживающие данные по применению НАХТ были показаны в исследовании P. Benedetti-Panici et al. в 1998 г., где оценивались отделенные результаты лечения по схеме «НАХТ + операция» [4]. В анализ вошли 130 больных РШМ IB2–III ст. с опухолью  $\geq 4$  см., получивших на первом этапе лечения 3 курса НАХТ по схеме PBM

или 1–2 курса PVB с высокими дозами платины, после чего пациентам с резектабельной опухолью выполнялась расширенная гистерэктомия III–V типов по классификации Piver-Rutledge-Smith с тазовой и поясничной лимфодиссекцией [5]. Частота объективных ответов на НАХТ составила 83%, у 15% пациенток был зафиксирован полный ответ, 92% пациенток были признаны операбельными. Общая 10-летняя выживаемость составила 91% при IB2–IIA ст., 80% — при IIB ст. и 34,5% — при III ст. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила 91% при IB2–IIB ст. (100% при IB2–IIA ст., 88% при IIB ст.) и 44% при III ст. Независимыми факторами риска рецидива заболевания оказались наличие метастазов в лимфатических узлах и положительный край резекции параметриев.

К началу 1990-х годов исследования продемонстрировали, что проведение НАХТ перед лучевой терапией по радикальной программе («НАХТ + ЛТ») не улучшает результаты лечения, что было отмечено в Кокрейновском обзоре 2004 г., и дальнейшие работы были преимущественно посвящены изучению различных режимов «НАХТ + хирургия» и их сравнению с режимом «только ЛТ» [6]. Кроме того, был отмечен феномен «перекрестной резистентности опухоли», когда в большинстве случаев опухоли, не ответившие на проведение НАХТ, оказывались резистентными и к ЛТ.

Одним из первых рандомизированных исследований по этой теме стало многоцентровое итальянское исследование P. Benedetti-Panici et al., результаты которого были опубликованы в 2002 г. [7]. Основой исследования было предположение о потенциальной пользе проведения НАХТ благодаря уничтожению возможных микрометастазов и повышению доли операбельных пациенток из-за уменьшения размеров опухоли. Основной целью исследования было сравнение результатов лечения по схеме «НАХТ + хирургия» и «ЛТ по радикальной программе». В исследование была включена 441 больная РШМ IB2–III ст., из которых 210 были рандомизированы в группу «НАХТ + хирургия» и 199 — в группу «ЛТ». НАХТ допускала применение различных схем и режимов введения, основное требование — цисплатин в суммарной дозе  $\geq 240$  мг/м<sup>2</sup>. Далее оценивалась операбельность пациенток, неоперабельные пациентки (18%) переводились в группу ЛТ по радикальной программе. Операбельным пациенткам (78%) выполнялась расширенная экстирпация матки III–V типа с тазовой лимфодиссекцией, требующей удаления не менее 20 ЛУ, поясничная диссекция — опционально. Послеоперационная ЛТ проводилась только при выявлении факторов высокого риска прогрессирования: положительном крае резекции опухоли и/или метастазах в ЛУ. При наличии только метастазов в ЛУ допускались различные лечебные тактики: наблюдение, химиотерапия, ЛТ. В группе ЛТ по радикальной программе проводилась сочетанная ЛТ: дистанционная в дозе 45–50 Гр + брахитерапия 20–30 Гр. По результатам исследования существенных различий в частоте возникновения и тяжести НЯ не выявлено, летальных случаев не было. Относительный риск развития тяжёлых (3–4 ст.) поздних осложне-

ний был выше в группе ЛТ по радикальной программе на 14%. При этом следует учитывать, что такой результат был получен, несмотря на высокую (30%) частоту таких осложнений в группе пациенток, получивших ЛТ после операции. Неожиданными оказались результаты анализа выживаемости: группа НАХТ и хирургии показала достоверное 10–15% преимущество в 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости вне зависимости от метода отбора больных для анализа: по намерению лечить, удовлетворяющих критериям включения, получивших лечение согласно протоколу (intention-to-treat, eligible patients, per-protocol). Относительный риск смерти или рецидива заболевания оказался ниже на 37 и 33% соответственно в группе НАХТ. Увеличение выживаемости показало обратную зависимость от стадии заболевания и было наибольшим при IB2–IIB ст. Авторами были отмечены несколько закономерностей:

- значительно более низкая, чем можно было ожидать при таких стадиях заболевания и размерах опухоли, частота выявления метастазов в ЛУ после НАХТ — 29%;
- отсутствие случаев изолированного поражения поясничных ЛУ;
- отсутствие достоверных различий в локализации рецидивов заболевания;
- при одно- и многофакторном анализе независимыми прогностическими факторами как для ОВ, так и для БРВ стали стадия заболевания, вид проведенного лечения, размер опухоли и статус ЛУ.

Однако, чтобы хотя бы немного ощутить под ногами твёрдую доказательную почву, обратимся к крупным рандомизированным исследованиям и мета-анализам. К этому вопросу обратились исследователи Группы мета-анализов *European Journal of Cancer*.

В 1999 г. авторами был опубликован первый мета-анализ 21 рандомизированного исследования, практически все из которых были посвящены сравнению различных вариаций НАХТ + ЛТ с ЛТ у больных РШМ IB–IVA ст. [8]. Достоверных различий в выживаемости выявлено не было. Однако сами авторы констатировали неубедительность проведенного анализа из-за недостатка данных: сведения о 2-летней выживаемости были приведены только в семи исследованиях, о 3-летней — в девяти. Примерно по половине пациентов данные о выживаемости отсутствовали.

Следующий мета-анализ был выполнен в 2003 г. [9]. В предисловии авторы отметили неубедительные результаты предшествующего мета-анализа и тот факт, что даже включение более 3000 участниц в уже проведенные рандомизированные исследования не позволили ясно определить место НАХТ в лечении РШМ. Было отдельно проведено попарное сравнение эффективности различных вариантов лечения у больных IB–IV ст. РШМ различных гистологических типов.

**Сравнение 1.** НАХТ + ЛТ и ЛТ. Доля пациенток с I–II ст. составила около 40%. Статистическая неоднородность данных по выживаемости оказалась столь значительна, что не позволила провести прямое сравнение двух лечебных методов. Было выявлено, что интервал между курсами

НАХТ  $\leq 14$  дней и доза цисплатина  $> 25$  мг/м<sup>2</sup> в неделю положительно влияют на выживаемость.

**Сравнение 2.** «НАХТ + хирургия ± ЛТ» и «ЛТ». Доля пациенток с IB–II ст. составила 74%. Анализ показал достоверное улучшение выживаемости в группе НАХТ: 5-летняя ОВ составила 64 и 50% (снижение риска смерти на 35%,  $p = 0,00004$ ); 5-летние БРВ и выживаемость без локорегионарного рецидива показали одинаковые результаты — 58% и 45% (снижение риска рецидива, прогрессирования или смерти на 32%,  $p = 0,0001$ ), 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов — 5% и 15% (снижение риска отдаленного метастазирования или смерти на 37%,  $p = 0,0001$ ). Не было выявлено значимых различий в эффективности НАХТ в зависимости от возраста и функционального статуса пациенток, стадии заболевания, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли.

В заключение авторы ещё раз отметили разнообразие дизайнов и результатов исследований и необходимость осторожной трактовки результатов проведенного анализа.

Почему же столь многообещающие результаты не привели к заметным изменениям в клиническом применении НАХТ, которая не вошла в стандарты лечения и на многие годы вперёд её применение было ограничено рамками клинических исследований? Различные объяснения этого феномена были предложены в работе González-Martín et al. в 2008 г. [10].

Сравнение 1 из вышеупомянутого исследования основывалось на анализе результатов лечения 2074 чел. из 18 исследований, 92% пациентов были включены в рандомизированные исследования. Уровень статистической неоднородности по оцениваемым исходам лечения (к примеру, значение  $p$  для выживаемости было 0,0003) оказался столь велик, что прямое сравнение этих двух лечебных стратегий оказалось неприемлемым. Фактически включенные в анализ исследования были посвящены поискам ответов на разные вопросы.

Сравнение 2 основывалось на 5 рандомизированных исследованиях с участием 872 чел. Сравнительно небольшое число пациентов требует осторожности при интерпретации результатов анализа. Кроме того, в 2-х исследованиях почти всем пациентам была проведена ЛТ, ещё в 2-х исследованиях ЛТ получили 30% пациенток экспериментальной группы. Из 872 включенных в анализ пациенток почти половина была из одного итальянского исследования, в котором почти 25% пациенток не получили запланированное лечение в полном объёме, а преимущество в выживаемости было продемонстрировано только при IB–IIB ст., но не при III ст. Дозы ЛТ в контрольной группе были существенно ниже стандартных на 2008 г., а облучения парааортальной зоны не проводилось, несмотря на наличие в исследовании 60% пациенток со IIB–III ст. Резюмируя, авторы отметили 3 основных слабых места Сравнения 2, снижающих доверие к его результатам: большую разнородность по стадиям заболевания, применение устаревших режимов химиотерапии без включения высокоэффективных препаратов, применение в контрольной группе устаревших режимов ЛТ.

Казалось бы, уже накоплен немалый исследовательский материал, на базе которого в ближайшие годы роль НАХТ в лечении РШМ будет окончательно прояснена. Но этим ожиданиям не суждено было сбыться. К началу 2000-х годов в лечении РШМ произошли существенные изменения. Данные крупных рандомизированных исследований и мета-анализов продемонстрировали значительное преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) перед стандартной на тот момент ЛТ. Применение ХЛТ по радикальной программе вместо ЛТ достоверно увеличивало ОВ на 12% ( $p < 0,0001$ ), БРВ — на 16% ( $p < 0,0001$ ), а также снижало частоту местных рецидивов и появления отдаленных метастазов [11]. Наибольший эффект наблюдался у пациенток с I–II ст. В последующих исследованиях было доказано преимущество ХЛТ над ЛТ и в адъювантном режиме после хирургического вмешательства [12]. Это повлекло за собой крупные изменения рекомендаций по лечению РШМ. Большая часть предшествующих исследований, посвященных изучению эффективности добавления НАХТ к различным схемам лечения, стали неактуальными. Фактически предстояло повторно изучить роль НАХТ при лечении РШМ в сравнении с новым методом лечения.

Для этого Европейской организацией по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC) в 2002 г. было запущено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование EORTC-55994, результаты которого были опубликованы совсем недавно, его результаты будут рассмотрены ниже.

Помимо необходимости повторять уже проведенные исследования из-за смены «золотого стандарта» лечения РШМ на интересе к изучению НАХТ негативно сказались результаты завершеного к 2008 г. рандомизированного исследования GOG-141 [13]. Его целью было установить, позволяет ли применение НАХТ перед хирургическим вмешательством повысить ОВ и БРВ, а также увеличить число операбельных больных при приемлемом уровне токсичности. В исследование были включены 288 больных РШМ IB2 ст. (опухоли > 4 см). После рандомизации в экспериментальной группе пациенткам проводилась НАХТ (3 курса цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> + винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> каждые 10 дней) и выполнялась расширенная гистерэктомия с тазовой/поясничной лимфодиссекцией. В контрольной группе выполнялось только хирургическое вмешательство в таком же объеме. Предполагалось проведение ЛТ в случае выявления метастазов в лимфатических узлах или врастания опухоли в параметрии. Исследование было прекращено досрочно при наборе 70% от запланированного количества пациенток. Причины — медленный набор пациенток и использование послеоперационной ЛТ в нарушение протокола исследования примерно у 12% пациенток. Частота ответов опухоли на НАХТ составила 52% (15% — полный ответ, включая 5% с полным патоморфологическим ответом; 37% — частичный ответ). Тем не менее, доля операбельных больных в группах значимо не отличалась: 79% в группе НАХТ и 78% в группе только хирургии. Также не было выявлено существенных различий и по выживаемости: в группе НАХТ и контрольной

группе 5-летняя ОВ составила 67,7 и 69,3%; 5-летняя БРВ — 59,7 и 60,4% соответственно. Хотя результаты исследования не были окончательными, по его итогам Международная онкогинекологическая группа (GOG) приняла решение не рекомендовать использование НАХТ перед выполнением расширенной гистерэктомии в будущих клинических исследованиях.

Тем не менее, постепенно накапливались новые данные, проливающие свет на различные аспекты применения НАХТ.

В мета-анализе Q. Ноу с соавт. (2004) были изучены результаты 9 исследований — трёх рандомизированных и шести ретроспективных — с участием почти 2000 больных РШМ преимущественно IB2–IIA2/IIВ ст. [14]. При использовании любых критериев оценки (RECIST или ВОЗ) ранний ответ опухоли на проведение НАХТ был связан с более высокой ОВ и БРВ.

В опубликованном в 2013 г. мета-анализе H. S. Kim с соавт. сфокусировались на сравнении эффективности лечебных режимов «НАХТ + хирургия» с «только хирургия» при РШМ IB1–IIA ст. [15]. Несмотря на широко заданные временные рамки при поиске подходящих исследований, с 1987 по 2010 гг., их финальное количество оказалось невелико: 5 рандомизированных и 4 наблюдательных, включающих в себя 1784 пациентки. Хирургический компонент лечения был представлен расширенной гистерэктомией II–III типа, а НАХТ — семью (!) различными платиносодержащими режимами. Показания к проведению адъювантной ЛТ/ХЛТ после хирургического лечения достаточно сильно различались, но в целом примерно соответствовали ныне действующим рекомендациям. Применение НАХТ показало достоверное снижение доли крупных опухолей ( $\geq 4$  см) с 60 до 30%, частоты выявления лимфоваскулярной инвазии — с 64 до 43%, прорастания опухоли параметриев — с 17 до 13%, выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах — с 35 до 28%. Проведение также НАХТ снижало частоту возникновения отдаленных метастазов с 11 до 8%, а также потребность в адъювантной ЛТ — с 53 до 35%. Однако столь впечатляющие результаты не оказали положительного влияния на отдаленные результаты лечения: ОВ и БРВ, общая частота развития рецидивов и частота локорегионарных рецидивов не различались в обеих группах. В качестве возможного объяснения подобному результату авторы указывают на ограничения исследования. Во-первых, это отсутствие возможности отдельно проанализировать подгруппы пациенток с опухолями более и менее 4 см, хотя очевидно, что наибольшую пользу от НАХТ должны получить пациентки с крупными опухолями. Во-вторых, это избыточное разнообразие режимов и схем НАХТ, различия в показаниях к назначению АЛТ/АХЛТ, что может дополнительно оказывать влияние на выживаемость. В-третьих, это недостаточное количество рандомизированных исследований, побудившее авторов включить в мета-анализ наблюдательные исследования.

В мета-анализе L. Не с соавт. (2014) был исследован интересный с практической точки зрения вопрос об эффек-

тивности НАХТ у пациенток с различными гистологическими типами РШМ [16]. Анализ показал, что клиническая эффективность НАХТ непосредственно в момент её проведения не различается при плоскоклеточном (ПКР) и неплоскоклеточном раке (нПКР). Частота ответа опухоли на химиотерапию при ПКР составила 80%: полный ответ был отмечен в 21%, частичный — в 59% случаев. Аналогичный показатель при нПКР составил 75%, 32% и 43% соответственно. При оценке отдаленных результатов была выявлена существенно более высокая ОВ и БРВ в группе ПКР. Однако при подгрупповом анализе такая разница в выживаемости имела только у пациенток с III–IV ст. заболевания, при IB–IIB ст. различия в выживаемости не оказались.

В проведенном в 2010 г. Кокрейновском обзоре было проведено сравнение НАХТ в сочетании с хирургией и только хирургии при РШМ IB–III ст. [17]. Анализ пяти исследований с участием 604 пациенток показал, что применением НАХТ сопряжено с достоверным увеличением БРВ и трендом к увеличению ОВ, не достигшем статистической значимости.

Кокрейновский обзор от 2010 г. был дополнен в 2012 г. аналогичным сравнением на материале шести исследований с участием 1078 больных IB–IIB ст. [18]. Проведение НАХТ перед операцией показало достоверное увеличение ОВ и БРВ, а также снижение частоты выявления факторов высокого риска прогрессирования — метастазов в лимфатических узлах и прорастания опухоли в параметрии, что означает снижение потребности в адъювантной ЛТ.

В Кокрейновском обзоре 2015 г. «НАХТ + операция (простая или расширенная гистерэктомия)» сравнивалась с ЛТ по радикальной программе [19]. Результаты трёх рандомизированных исследований с участием 571 больной РШМ IB–IIB ст. показали 29% снижения риска смерти в группе НАХТ и отсутствие достоверных различий в БРВ и ВБП между группами. Однако сделать однозначный вывод о том, какой метод лечения сыграл основную роль в снижении смертности, оказалось затруднительно, т. к. в группе НАХТ 29% пациенток получили адъювантное лечение, в т. ч. 23% — ЛТ.

В Кокрейновском обзоре 2022 г. сравнение «НАХТ + операция (расширенная гистерэктомия)» и «ХЛТ по радикальной программе» опиралось на данные двух рандомизированных клинических исследований с участием 1253 больных РШМ IB2–IIB ст. [20]. Различий в 5-летней ОВ выявлено не было, а 5-летние БРВ и ВБП оказались ниже в группе НАХТ, особенно при IIB ст.

Во всех приведенных обзорах отмечался очень низкий уровень доказательности данных по оценке частоты развития осложнений и отсутствие данных по качеству жизни пациенток. В заключении каждого из них указано, что применение НАХТ перед операцией рекомендуется только в рамках КИ.

Помимо идущего с 2002 г. исследования EORTC 55994 внимание исследователей привлекло одно из крупнейших среди завершённых на данный момент РКИ, посвященное изучению роли НАХТ при лечении РШМ.

Это опубликованное в 2018 г. S. Gupta et al. одноцентровое исследование, в которое включались больные плоскоклеточным РШМ IB2, IIA и IIB ст. в возрасте от 18 до 65 лет [21]. После рандомизации в первой группе проводилось 3 курса НАХТ и выполнялась расширенная гистерэктомия III типа. Пациенткам второй группы проводилась ХЛТ по радикальной программе. Первичная контрольная точка — 5-летняя БРВ, вторичные — ОВ и частота осложнений. Основная гипотеза исследования — превосходство (superiority) сочетания НАХТ с хирургией над ХЛТ на 10% по 5-летней БРВ. С 2003 по 2015 г. было набрано 633 пациентки: 316 в первую группу и 317 во вторую. Медиана наблюдения составила 58,5 мес. Пятилетняя общая выживаемость достоверно не различалась: 75,4 и 74,7% ( $p = 0,87$ ) в первой и второй группах соответственно. Пятилетняя БРВ оказалась достоверно выше в группе ХЛТ: 69,3 и 76,7% ( $p = 0,038$ ). При этом привлекают внимание неожиданные результаты сравнения выживаемости по стадиям. При одно- и многовариантном анализе не было выявлено достоверных различий в ОВ и БРВ между IB2 и IIB, а также IIA и IIB стадиями. Наибольший выигрыш в БРВ от проведения ХЛТ был у пациентов со IIB ст. и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах по данным обследования. У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов БРВ была выше в группе НАХТ. Отдаленные осложнения (позднее 24 мес. после завершения лечения) чаще встречались в группе ХЛТ. Их частота в первой и второй группах составила: осложнения со стороны прямой кишки — 2,2 и 3,5%; мочевого пузыря — 1,6 и 3,5%; влагалища — 12,0 и 25,6% соответственно. Однако при интерпретации результатов исследования нужно учитывать несколько существенных нюансов, что делает их не столь однозначными. Так, анализ проведён «по намерению лечить» (intention-to-treat), а в группе хирургии почти четверть (21,5%) пациентов были переведены в группу ХЛТ из-за неудовлетворительного ответа на химиотерапию или интраоперационной оценки опухолевого процесса как нерезектабельного. Главный результат исследования: между группами нет различий в ОВ и имеется преимущество группы ХЛТ в БРВ. Согласно протоколу исследования, в качестве события при оценке БРВ указаны рецидив или прогрессирование заболевания или смерть от основного заболевания. В тексте статьи к ним также добавляется выявление второй первичной злокачественной опухоли. При замене в качестве события смерти от причин, связанных с онкологическим заболеванием, на смерть от любой причины различия в 5-летней БРВ перестают быть достоверными (67,6% и 72,0% соответственно,  $p = 0,086$ ). Это позволяет косвенно предположить, что проведение ЛТ может повышать риск смерти от причин, непосредственно не связанных с опухолевым процессом. Также вызывает сомнения необходимость проведения адъювантной ЛТ при наличии только факторов промежуточного риска прогрессирования после выполнения расширенной гистерэктомии III типа в столь крупном онкологическом учреждении (Tata Memorial Centre). Кроме того, из финального анализа были исключены пациенты, выбывшие из-под

наблюдения, что вызывает вопросы к его методологии. Таким образом, несмотря на большое число участников исследования и продолжительность периода наблюдения за пациентками (медиана прослеженности 59 мес.) его результаты остаются неоднозначными. Выбор специфических контрольных точек, вопросы к методологии анализа и противоречия с результатами предшествующих исследований и мета-анализов диктуют необходимость с осторожностью подходить к трактовке его результатов.

Наиболее же многообещающим и долгожданым исследованием последних лет было запущенное ещё в далеком 2002 г. EORTC-55994, результаты которого были опубликованы в 2023 г. [22]. Предполагалось, что оно поможет наконец оценить эффективность и определить роль НАХТ у больных местнораспространенным РШМ. Основной гипотезой исследования было превосходство (superiority) НАХТ с последующим хирургическим вмешательством над ХЛТ по радикальной программе. В него включались больные РШМ IB2, IIA (опухоль > 4 см) и IIB ст. с плоскоклеточным раком, железисто-плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой в возрасте от 18 до 75 лет.

В группе 1 проводилась НАХТ и выполнялось хирургическое вмешательство. В качестве НАХТ допускалось применение различных схем с обязательным включением цисплатина в суммарной дозе не менее 225 мг/м<sup>2</sup>. В течение 6 недель после завершения НАХТ выполнялось хирургическое вмешательство в объёме расширенной гистерэктомии III–V типа по классификации Piver-Rutledge-Smith: удаление матки с параметриями и тазовой лимфодиссекцией и настоятельной рекомендацией выполнения поясничной лимфодиссекции при интраоперационном выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах. При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах, вставания опухоли в параметрии или расстояния < 5 мм до края резекции рекомендовалось проведение адъювантной ЛТ или ХЛТ.

В группе 2 проводилась ХЛТ по радикальной программе. Химиотерапевтический компонент был представлен еженедельными введениями цисплатина (не более 6) в суммарной дозе 200–240 мг/м<sup>2</sup>. Лучевая терапия состояла из ДЛТ области таза в суммарной дозе 45–50 Гр и последующей брахитерапии, общая доза от сочетанной лучевой терапии — не менее 75 Гр. Адъювантная гистерэктомия не рекомендовалась, но допускалась в случаях наличия гистологически подтверждённой остаточной опухоли.

Первичная контрольная точка — 5-летняя ОВ, вторичные — ОВ, БРВ, частота осложнений и качество жизни.

С 2002 по 2014 было рандомизировано 626 пациенток, 314 в первую в группу, и 316 — во вторую. При медиане наблюдения 8,7 года за время наблюдения умерли 198 пациенток (31,6%). Полностью завершили лечение согласно протоколу 71% пациенток в первой группе, и 82% — во второй. Основными причинами незавершенности лечения в первой группе были осложнения лечения (9,6%) и прогрессирование заболевания (6,7%), во второй группе — осложнения лечения (7,4%) и отказ пациентки (4,2%). В первой группе

ЛТ/ХЛТ после операции проведена 107 (48%) пациенткам, во второй группе были прооперированы 20 (8%) пациенток. Ранние осложнения чаще встречались в группе НАХТ (41 и 23%), поздние — в группе ХЛТ (15 и 21%), учитывались осложнения 3 степени и выше согласно СТСАЕ. Анализ выживаемости «по намерению лечить» не показал различий в общей выживаемости, но выявил различия в безрецидивной выживаемости: 5-летняя ОВ составила 72 и 76% ( $p = 0,240$ ), 5-летняя БРВ — 57,0 и 65,6% ( $p = 0,010$ ) соответственно. Однако при анализе пациенток, завершивших лечение «согласно протоколу», различий в выживаемости уже не оказалось: 5-летняя ОВ составила 78% в обеих группах, а 5-летняя БРВ — 61,8 и 67,7% ( $p = 0,154$ ) соответственно. Качество жизни в обеих группах также не показало существенных различий. Резюме исследователей: сочетание НАХТ с хирургическим вмешательством не показало превосходящей эффективности над ХЛТ по радикальной программе, при приемлемой частоте осложнений и качестве жизни в обеих группах.

Таким образом, хотя исследование EORTC 55994 и дало новую информацию для понимания роли НАХТ в лечении местнораспространенного РШМ, ясно определить её роль в лечении этой категории больных оно не смогло. Нет превосходства, но нет и неэквивалентности.

Подводя итог, трудно отделаться от некоторого чувства разочарования. Разумеется, нельзя не отметить длительный и планомерный труд огромного числа исследовательских коллективов по всему миру, благодаря усилиям которых НАХТ проделала длинный путь от пилотных исследований до реального применения в клинической практике. На этом пути были отобраны наиболее эффективные и наименее токсичные режимы химиотерапии, в общих чертах определены группы пациентов, у которых применение НАХТ должно приносить максимальную пользу. Было выяснено, что НАХТ, как минимум, не ухудшает прогноз пациенток и может применяться в клинической практике. Устоялись представления об основных плюсах и минусах НАХТ, которые, на взгляд авторов данной статьи, выглядят следующим образом:

#### Плюсы НАХТ:

- увеличение числа операбельных больных;
- уменьшение потребности в послеоперационной ЛТ и, как следствие, снижение частоты развития отдаленных осложнений, риска радиоиндуцированных опухолей, повышение качества жизни;
- возможное повышение ОВ и БРВ и снижение риска прогрессирования в виде появления отдаленных метастазов за счёт воздействия НАХТ на имеющиеся даже при клинически раннем РШМ микрометастазы;
- повышение эффективности ЛТ за счёт уменьшения количества опухолевых клеток в гипоксическом состоянии.

#### Минусы НАХТ:

- возможная отсрочка начала радикального лечения при неэффективности НАХТ;

- снижение эффективности лучевой терапии из-за феномена перекрёстной резистентности клеток опухоли к НАХТ и ЛТ (появление радиорезистентных клонов).

Однако, признавая существенный прогресс в изучении НАХТ, трудно в данный момент его результаты назвать полностью удовлетворительными. После 40 лет исследований мы не знаем, какие группы пациенток получают наибольший выигрыш от её применения, а кого лучше лечить уже устоявшимися методами. Мы не понимаем в желаемой мере роль НАХТ в лечении местнораспространенного РШМ, не имеем ясных критериев отбора пациенток для её проведения, не можем дать ответ на вопрос, как быть, когда ответ опухоли на химиотерапию далек от удовлетворительного. Несмотря на применение всех достижений доказательной медицины, проведение крупных и хорошо спланированных рандомизированных

исследований, клиническое применение НАХТ остаётся во многом интуитивным, основанным на экстраполяции имеющихся знаний из других сфер онкологии. Вроде бы не хуже, но вроде бы и не лучше имеющихся стандартных методик. Ответ может дать только новая информация из новых исследований, постепенное расширение клинического применения и накопление опыта использования НАХТ на базе крупных исследовательских центров. Возможно, в ближайшие годы применение НАХТ даст новый импульс благодаря результатам активно проводимых в настоящее время исследований по добавлению иммунотерапевтического компонента к стандартной химиотерапии, особенно при условии ожидаемого существенного снижения стоимости этой группы препаратов. Авторы статьи являются сторонниками применения НАХТ у больных РШМ IB3–IIB ст. и смотрят на будущее этого метода лечения РШМ с осторожным оптимизмом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Friedlander M.L., Atkinson K., Coppleson J.V., et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1984;19(1):1–7. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(84\)90150-1](https://doi.org/10.1016/0090-8258(84)90150-1)
2. Sardi J.E., di Paola G.R., Cachau A., et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1986;25(2):139–149. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90095-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90095-8)
3. Panici P.B., Scambia G., Baiocchi G., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991;67(2):372–379. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910115\)67:2<372::aid-cnrcr2820670210>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910115)67:2<372::aid-cnrcr2820670210>3.0.co;2-5)
4. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G., et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(3):341–346. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)10029-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)10029-6)
5. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265–272
6. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(2):CD001774. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001774.pub2>
7. Benedetti-Panici P., Greggi 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;20(1):179–188. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.179>
8. Tierney J.F., Stewart L.A., Parmar M.K. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur J Cancer* 1999;35(3):406–409. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00404-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00404-3)
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2470–2486. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00425-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00425-8)
10. González-Martín A., González-Cortijo L., Carballo N., et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 2):S36–S40. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.05.012>
11. Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F., et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9284):781–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05965-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05965-7)
12. Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–1613. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>
13. Eddy G.L., Bundy B.N., Creasman W.T., et al. Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):362–369. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.04.007>

14. Hou Q., Shen J., Zhou S., et al. Early response to neoadjuvant chemotherapy helps decrease recurrence rate of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10(6):6092–6103. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2004>
15. Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N., et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(2):115–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.003>
16. He L., Wu L., Su G., et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):419–425. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.001>
17. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub2>
18. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD007406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub3>
19. Kokka F., Bryant A., Brockbank E., et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub2>
20. Kokka F., Bryant A., Olaitan A., et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8(8):CD010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub3>
21. Gupta S., Maheshwari A., Parab P., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548–1555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985>
22. Kenter G.G., Greggi S., Vergote I., et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2–IIB cervical cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023;41(32):5035–5043. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02852>

#### ВКЛАД АВТОРОВ

- Р. К. Танделов:** подбор, анализ и перевод литературы, написание текста статьи;
- А. А. Петрожицкая, А. Е. Солопова:** анализ и перевод литературы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний и правок;
- К. Ю. Морхов:** редактирование финального текста статьи

#### ORCID АВТОРОВ

- Танделов Роман Казбекович**  
<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>
- Петрожицкая Анна Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>
- Солопова Алина Евгеньевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>
- Морхов Константин Юрьевич**  
<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 13.02.2025, принята к публикации 26.06.2025

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

- R. K. Tandelov:** selection, analysis and translation of literature, article writing;
- A. A. Petrozhitskaya, A. E. Solopova:** analysis and translation of literature, critical revision of a draft manuscript with comments and corrections;
- K. Yu. Morkhov:** editing the final text of the article

#### ORCID OF AUTHORS

- Tandelov Roman Kazbekovich**  
<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>
- Petrozhitskaya Anna Aleksandrovna**  
<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>
- Solopova Alina Evgenevna**  
<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>
- Morkhov Konstantin Yurevich**  
<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

Received 13 February 2025.

Accepted for publication 26 June 2025