

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки ранних стадий после хирургического вмешательства

Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, С.Г. Рычкова, 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

Основным методом лечения рака шейки матки I–II стадий остается выполнение одного из вариантов расширенной экстирпации матки или трахелэктомии. При высоком и, в некоторых случаях, промежуточном риске прогрессирования заболевания после операции проводится адъювантная лучевая (АЛТ) или химиолучевая терапия (АХЛТ), что увеличивает безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) выживаемость.

Однако применение лучевой терапии на любом этапе лечения сопряжено с риском развития постлучевых осложнений, в т. ч. тяжелых: пузырно- и ректовагинальных свищей, стриктур кишечника и мочеточников, радиоиндуцированных опухолей. Сочетание хирургии и лучевой терапии потенцирует вероятность развития осложнений обоих методов лечения, что резко снижает качество жизни пациенток, а коррекция этих осложнений малоэффективна и травматична. Всё это вынуждает искать новые подходы к лечению раннего РШМ, обеспечивающих большую безопасность и более высокое качество жизни пациенток без ухудшения отдаленных результатов.

Одним из таких подходов является снижение потребности в проведении АЛТ/АХЛТ, реализуемое двумя способами: выполнением операций III/C2 типа и частичной заменой АЛТ/АХЛТ на адъювантную химиотерапию (АХТ).

Выполнение операций III/C2 типа позволяет не проводить АЛТ при промежуточном риске прогрессирования заболевания и у больных с IB–IIA ст. заболевания достичь 5-летней ОВ > 90%.

Наиболее качественные и крупные из опубликованных на текущий момент исследований продемонстрировали не меньшую эффективность АХТ в сравнении с АЛТ/АХЛТ. При отсутствии достоверных различий в ОВ и БРВ АХТ обеспечивала более высокое качество жизни пациенток.

Применение АХТ возможно только при отсутствии сомнений в качестве обследования пациентки, выполненного хирургического вмешательства и гистологического исследования во избежание необоснованной компроматации этого метода лечения. Дальнейшее изучение и уточнение показаний к проведению АХТ требует проведения новых исследований, особенно рандомизированных.

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

Для цитирования: Танделов Р.К., Петрожицкая А.А., Рычкова С.Г. и соавт. Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки ранних стадий после хирургического вмешательства. *Злокачественные опухоли* 2025;15(4):47–55. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer

R. K. Tandelov, A. A. Petrozhitskaya, S. G. Rychkova, 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

Radical hysterectomy or trachelectomy remains the main treatment for stage I–II cervical cancer. In case of high and, in some cases, intermediate risk of cancer progression, adjuvant radiotherapy (ART) or chemoradiotherapy (ACRT) is performed after surgery, which increases disease free survival (DFS) and overall (OS) survival.

However, the use of radiotherapy is associated with a risk of toxicity including serious late complications: vesicovaginal and rectovaginal fistulas, intestinal and ureteral strictures, radiation-induced tumors. The combination of surgery and radiotherapy increases the risk of toxicity, which dramatically reduces the quality of life of patients; the correction of complications may be ineffective and traumatic.

All these factors necessitate the search for new approaches to the treatment of early-stage cervical cancer, which would ensure greater safety and higher quality of life for patients without long-term complications. One of these approaches is to reduce the need for ART/ACRT, by means of performance of type III/C2 surgery and partial replacement of ART/ACRT with adjuvant chemotherapy (ACT).

Type III/C2 surgery eliminates the need for ART in patients with intermediate risk of disease progression and results in a 5-year OS > 90% in patients with IB-IIA stage disease.

The high-quality and large-scale studies demonstrated similar effectiveness of ACT compared to ART / ACRT. With no significant differences in OS and DFS, ACT provided a higher quality of life for patients.

ACT is performed only if the quality of preoperative examination and findings as well as the quality of surgery, and conclusive results of pathology tests are undoubted. Further randomized studies are needed to better understand and clarify the indications for ACT.

Keywords: cervical cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, adjuvant chemotherapy.

For citation: Tandelov R.K., Petrozhitskaya A.A., Rychkova S.G., et al. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):47–55 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин в России в 2023 г. рак шейки матки (РШМ) занимает 6-е (4,5%) и 10-е (4,9%) места соответственно. Среди впервые выявленных случаев РШМ доля пациенток с I–II стадиями составляет около 66% [1,2]. Основной этап лечения РШМ IB1-IIA2 (в некоторых случаях — IIB) ст. — выполнение одного из вариантов расширенной экстирпации матки или трахелэктомии (операции II или III типа по классификации Piver-Rutledge-Smith, типа B или C по классификации Querleu-Morrow) [3,4]. Технически эти два типа операций различаются между собой объемом удаления окружающей матку жировой клетчатки с лимфатическими узлами — параметриев. При операции II типа удаляется медиальная треть параметриев (резекция параметриев), при операции III типа — параметрии удаляются полностью (параметрэктомия).

При РШМ IB1, IB2 и IIA1 ст. операция выполняется на первом этапе лечения. Одним из возможных вариантов лечения РШМ IB3, IIA2 и IIB ст. может быть проведение 3–4 курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с последующим — при наличии эффекта — выполнением хирургического вмешательства. Основной целью проведения НАХТ является снижение необходимости проведения послеоперационной лучевой/химиолучевой терапии, а не повышение резектабельности опухоли, как думают многие хирурги.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: О ПРИЯТНОМ

После выполнения расширенной гистерэктомии на основании гистологического исследования операционного материала оценивается необходимость проведения адъювантной терапии. На текущий момент согласно консенсусу ESGO-ESTRO-ESP стандартным методом адъювантной терапии РШМ является один из вариантов АЛТ/АХЛТ [5]. При наличии двух или трех факторов промежуточного риска прогрессирования после операции II типа проводится АЛТ. Она снижает вероятность местного

и регионарного прогрессирования, что было ярко показано в исследовании A. Sedlis et al., опубликованном в 1999 г. [6]. В него были включены 277 пациенток с РШМ IB ст., у которых после выполнения расширенной экстирпации матки при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах были выявлены 2 или 3 фактора промежуточного риска прогрессирования: инвазия опухоли > 1/3 толщины миометрия, лимфоваскулярная инвазия, большой размер первичной опухоли. Пациентки были рандомизированы в две равные группы, одна из которых получала дистанционную АЛТ, а другая оставалась под наблюдением. При 5-летней медиане наблюдения за живыми пациентками без признаков болезни частота рецидивов в группе АЛТ составила 15%, в группе наблюдения — 28%, таким образом, достоверное ($p = 0,019$) снижение частоты рецидивов в группе АЛТ составило 44%. Относительный риск смерти оказался на 36% ниже в группе лучевой терапии, но различия не были достоверными из-за недостаточного времени наблюдения.

В случае выявления факторов высокого риска прогрессирования заболевания после операции любого типа проводится АХЛТ. Целесообразность проведения именно АХЛТ, а не АЛТ у данной группы больных была наглядно продемонстрирована рандомизированным исследованием W.A. Peters et al., опубликованном еще в 2000 г. [7]. В финальный анализ были включены 243 пациентки с IA2, IB и IIA ст. РШМ после выполнения расширенной экстирпации матки с тазовой лимфодиссекцией, у которых по результатам гистологического исследования были выявлены следующие факторы высокого риска прогрессирования заболевания: метастазы в тазовых лимфатических узлах и/или опухоль в крае резекции влагалища и/или инвазия опухоли в параметрий. В качестве адъювантного лечения 127 из них была проведена АХЛТ, а 116-только АЛТ. Химиотерапевтический компонент АХЛТ представлял собой введение цисплатина 70 мг/м² день и 96-часовую инфузию 5-фторурацила 1000 мг/м²/сутки каждые 3 недели 4 курса, при этом 1-й и 2-й курсы проводились одновременно с ЛТ. В результате было показано достоверное улучшение результатов лечения в группе АХЛТ по сравнению с группой АЛТ: общая 4-летняя выживаемость составила 81 и 71% ($p = 0,007$), безрецидивная 4-летняя

выживаемость — 80% и 63% ($p = 0,003$) соответственно. Улучшение было одинаковым как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме.

Итак, очевиден выигрыш применения АЛТ/АХЛТ в виде значительного повышения ОВ и БРВ у пациенток с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания после хирургического этапа лечения.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: О НЕПРИЯТНОМ

Однако у этой эффективности есть своя цена. Платой за неё являются осложнения лучевой терапии. Постлучевые осложнения развиваются позже послеоперационных, поэтому в меньшей степени находят своё отражение в финальном анализе результатов клинических исследований и систематически недооцениваются. И осложнения эти, как правило, остаются с пациенткой на всю жизнь. Наиболее тяжёлыми поздними осложнениями ЛТ являются образование свищей (пузырно- и ректовагинальных), стриктур кишечника и мочеточников, развитие радиоиндуцированных опухолей (приводящих, как правило, к гибели пациенток).

В вышеупомянутом исследовании A. Sedlis et al. рост выживаемости оказался сопряжён с ростом числа тяжёлых (3–4 ст.) осложнений: с 2,1% в группе наблюдения до 6% в группе АЛТ. Наиболее серьёзными осложнениями были урологические и гастроинтестинальные: одна пациентка была прооперирована по поводу перфорации тонкой кишки, ещё одной потребовалась двусторонняя нефростомия из-за стриктур мочеточников, одна пациентка умерла от сепсиса вследствие развившегося пузырно-влагалищного свища. Схожие результаты были в исследовании W.A. Peters et al., в нём также наблюдался рост числа урологических и гастроинтестинальных осложнений 3 и 4 степени, а одна пациентка в группе АЛТ умерла на фоне почечной недостаточности, вызванной стриктурой обоих мочеточников.

Помимо уже упомянутых тяжёлых поздних осложнений ЛТ, существуют и другие. Будучи несколько менее тяжёлыми соматически, они психологически тяжело переживаются пациентками, зачастую молодыми женщинами: нарушение удержания мочи, трудности в сексуальной жизни. Коррекция подобных осложнений малоэффективна, травматична и может служить причиной новых осложнений.

Как уже было сказано выше, сочетание хирургии и лучевой терапии показывает хорошие отдаленные результаты, однако это сочетание потенцирует вероятность развития осложнений обоих методов лечения, резко снижая качество жизни пациенток. Наглядным примером является исследование F. Landoni et al. (1997), показавшее, что риск развития уретерогидронефроза после расширенной гистерэктомии и АЛТ в 3 раза выше, чем после расширенной гистерэктомии без адъювантного лечения, и в 2 раза выше, чем после ЛТ по радикальной программе [8]. Поэтому

необходимо всегда помнить, что применение лучевой терапии на любом этапе лечения сопряжено с высоким риском развития ранних и поздних лучевых осложнений, стойким снижением качества жизни пациенток, ограничением лечебных опций при рецидиве заболевания. При планировании лечения лучше избегать заведомого сочетания хирургии и лучевой терапии, отдав предпочтение одному из методов.

Отдельно хотелось бы упомянуть важную, но редко принимаемую во внимание при планировании стратегии лечения пациенток проблему повышения риска развития вторичных злокачественных опухолей после применения любого вида лучевой терапии. Для оценки этих рисков необходимы конкретные, «осязаемые» числа: сколько дополнительных случаев вторичных злокачественных новообразований (ВЗНО) будут вызваны применением лучевой терапии? Чтобы получить подобные статистические данные необходимо многолетнее наблюдение за большими группами пациенток. Для этого прекрасно подходят популяционные канцер-регистры тех стран, где подобный учет ведётся достаточно длительное время. В исследовании A.K. Chaturvedi et al. проведен анализ результатов наблюдения за больными инвазивным РШМ из канцер-регистров Дании, США, Швеции, Норвегии и Финляндии, проживших более 1 года после установления диагноза (табл. 1) [9].

Общее число пациенток составило 104760 чел., из которых 52613 получали какой-либо вид лучевой терапии, а 27382 — нет. При среднем времени наблюдения за пациенткой в 12,2 года общее число случаев развития ВЗНО любой локализации составило 12496, а стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) составил 1,30 (95% ДИ 1,28–1,33). При этом в группе из 52613 пациенток, получавших лучевую терапию, число таких случаев составило 6796 при СКЗ 1,34 (95% ДИ 1,31–1,38). В группе же из 27382 пациенток, не получавших лучевой терапии, оно составило 2244 случая при СКЗ 1,06 (95% ДИ 1,02–1,11). Таким образом, любая лучевая терапия при лечении РШМ повышала риск развития ВЗНО на 34% по сравнению с общепопуляционным. Стоит обратить внимание, что у облученных пациенток наблюдался рост числа ВЗНО различных локализаций, а не только в облученной зоне, и возросло как число солидных опухолей, так и лимфом и лейкозов. Повышение риска развития ВЗНО у облученных больных сохраняется в течение всей их жизни (> 40 лет), а риск развития ВЗНО в облученных органах и тканях коррелирует с величиной полученной дозы и продолжительностью жизни. Так, при наблюдении за двумя группами женщин моложе 50 лет, первая из которых состоит из представительниц общей популяции, а вторая — из прошедших ЛТ по поводу РШМ, кумулятивный риск развития злокачественной опухоли через 10 лет составит 1 и 3%, через 20 лет — 5 и 7%, через 30 лет — 10 и 15%, через 40 лет — 15 и 22% соответственно. Риск развития ВЗНО в получивших высокую дозу облучения органах возрастает кратно: для вульвы и влагалища — в 4,8 раза, мочевого пузыря — в 3,5 раза, костей — в 2,7 раза.

Таблица 1. Количество выявленных ВЗНО и СКЗ у пациентов после лечения РШМ

Table 1. The number of detected secondary malignant neoplasms and the standard incidence rate in patients after treatment for cervical cancer

Локализация ВЗНО	Все пациенты, N = 104760			Получавшие любую ЛТ, N = 52613		Не получавшие ЛТ, N = 27382	
	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)	ИАР	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)
Все локализации	12496	1,30 (1,28–1,33)	22,73	6796	1,34 (1,31–1,38)	2244	1,06 (1,02–1,11)
Все солидные ВЗНО	11720	1,31 (1,29–1,34)	21,88	6397	1,36 (1,33–1,39)	2102	1,06 (1,02–1,11)
Высокая доза облучения (тонкая и толстая кишка, прямая кишка и анус, мочевого пузыря, тело матки, яичники и маточные трубы, вульва и влагалище, кости и мягкие ткани)	4603	1,51 (1,47–1,56)	12,21	2664	1,59 (1,54–1,66)	605	0,97 (0,90–1,06)
Умеренная доза облучения (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь и желчные протоки, почки)	1543	1,29 (1,24–1,37)	2,78	897	1,30 (1,22–1,39)	223	1,15 (1,01–1,32)
Низкая доза облучения (губы, язык, слюнные железы, полость рта, глотка, пищевод, полость носа/придаточные пазухи, гортань, трахея/бронхи/легкие, плевра, молочные железы, глаза, головной мозг/другие отделы ЦНС, щитовидная железа)	4674	1,17 (1,14–1,21)	5,48	2439	1,21 (1,16–1,26)	1136	1,11 (1,05–1,18)

ВЗНО — вторичные злокачественные новообразования;

ЛТ — лучевая терапия;

СКЗ — стандартный коэффициент заболеваемости;

ИАР — избыточная абсолютная заболеваемость;

ДИ — доверительный интервал.

Высокая доза облучения: средняя доза > 3 Гр

Умеренная доза облучения: средняя доза 1–3 Гр

Низкая доза облучения: средняя доза < 1 Гр.

Схожие результаты были получены при отдельном анализе базы данных SEER за 1973–2000 гг., содержащей сведения о результатах наблюдения за 30563 больными РШМ [10]. Относительный риск (ОР) развития ВЗНО у них оказался на 32% выше, чем в общей популяции. При этом повышение риска в группе облученных пациенток составило 46%, в группе необлученных пациенток — 13%. При этом ОР развития солидных опухолей в органах и тканях, получивших высокую дозу облучения (> 5 Гр), у пациенток в возрасте до 45 лет составил 3,25 (95% ДИ 2,21–4,79), в возрасте 45–59 лет — 1,48 (1,06–2,08), с 60 до 74 лет — 1,15 (0,76–1,75). Из приведенных данных ясно следует, что чем моложе пациентка на момент установления диагноза, тем выше у неё шансы дожить до ВЗНО, и тем желательнее избегать назначения любого варианта ЛТ.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ЕСТЬ ЛИ ЗАМЕНА?

Очевидно, что использование АЛТ/АХЛТ снижает риск рецидива РШМ и увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. С другой стороны, применение любого варианта ЛТ сопряжено со значимым повышением риска развития тяжёлых осложнений и ВЗНО. Есть ли возмож-

ность сделать лечение более щадящим для пациенток, не теряя при этом эффективности? Авторы данной статьи видят наиболее практически применимый путь снижения остроты этой проблемы в обозримом будущем в постепенном уменьшении потребности в проведении лучевой терапии. Это может быть достигнуто двумя способами:

- отказом от ЛТ случаях, когда это не влечет за собой ухудшения результатов лечения, и/или
- заменой ЛТ на равноэффективные, но более безопасные методы адъювантного лечения.

Первый способ может быть реализован выполнением операций III/C2 типа, второй — частичной заменой АЛТ/АХЛТ на адъювантную химиотерапию.

В рамках данной статьи не будем подробно останавливаться на преимуществах выполнения операций III/C2 типа. Достаточно упомянуть, что их качественное выполнение позволяет не облучать пациенток с промежуточным риском прогрессирования. Убедительные результаты выполнения операций III/C2 типа без последующего облучения пациенток наглядно продемонстрированы в ряде исследований. В работе M. Höckel et al. была показана 96% 5-летняя ОВ и 94% БРВ у 212 больных РШМ IB–IIB ст., не получавших адъювантного лечения [11]. В публикации L. Ungar. et al. у 492 больных РШМ IB ст., также не получавших адъювантного лечения после выполнения операции III/C2 типа, 5-летняя ОВ составила 94% [12].

Помимо выполнения операций III/C2 типа представляется логичным попытаться использовать в качестве адъювантной терапии РШМ химиотерапию. К потенциальным преимуществам этого метода можно отнести наличие более благоприятного спектра токсичности, когда основная часть осложнений проявляется в процессе лечения, они лучше поддаются коррекции, и количество поздних осложнений существенно меньше. Кроме того, противоопухолевый эффект химиотерапии, в отличие от АЛТ/АХЛТ, проявляется не только локально, но и системно.

Публикации по данной теме относительно немногочисленны, тем не менее, накопленные данные позволили комитету экспертов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) включить адъювантную химиотерапию в качестве лечебной опции у некоторых групп пациенток с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства. В свете этой новации в лечении раннего РШМ хотелось несколько подробнее осветить историю изучения данного метода лечения и оценить его перспективы в клинической практике. Для этого обратимся к наиболее важным, на взгляд авторов, исследованиям, опубликованным на текущий момент.

Кокрейновский обзор по адъювантной химиотерапии раннего рака шейки матки от 2016 г. не включает в себя исследований, прямо сравнивающих АХТ с АЛТ/АХЛТ после выполнения расширенной экстирпации матки у пациенток с наличием различных факторов риска прогрессирования [13]. В четырех исследованиях данного обзора оценивается только добавление АХТ к послеоперационной АЛТ/АХЛТ, при этом они крайне разнородны по наличию у пациенток факторов риска прогрессирования, используемым режимам и последовательности применения АХТ. Авторы обзора предполагают, что добавление АХТ к АЛТ/АХЛТ может увеличить выживаемость пациенток, однако сопряжено с увеличением частоты развития тяжелой токсичности, отмечая, что однозначно высказаться о результатах применения данного метода не позволяет малое количество включенных в обзор исследований и сложности с оценкой их качества, предлагая дождаться результатов новых исследований.

В небольшой обзорной статье P. Mallman et al. (2016) авторы кратко касаются вопроса об АХТ, указывая на малое количество и неоднородность исследований по изучению ее эффективности, и отмечают, что ее роль в лечении больных РШМ изучена недостаточно и ее применение пока не одобрено действующими в Германии рекомендациями по лечению РШМ [14].

Наиболее весомым как в содержательном, так и в доказательном плане является мета-анализ, проведенный в 2018 г. K. V. Lee et al., на котором остановимся наиболее подробно [15]. Для проведения мета-анализа в базах данных MEDLINE, Embase и Cochrane Library были отобраны результаты клинических исследований, опубликованных к октябрю 2017 г. Критериями включения были:

- дизайн исследования: рандомизированные, ретро- и проспективные когортные, популяционные и вложенные исследования типа случай-контроль;

- исследуемая популяция: больные первичным раком шейки матки (РШМ) I–II стадий по классификации FIGO;
- объем проведенного лечения: расширенная экстирпация матки (с обязательным выполнением лимфодиссекции) с последующей адъювантной лучевой/химиолучевой (АЛТ) терапией или химиотерапией (АХТ);
- наличие полноценных данных о наступлении событий смерти и прогрессирования.

Из первично отобранных 2057 исследований в финальный анализ были включены 13, проведенных в Японии, Южной Корее, Китае, Италии, Австрии и США с 1996 по 2017 г. Из них 2 исследования были рандомизированными, 11 — нерандомизированными. Исследуемая популяция составила 2663 человек, из которых 942 пациенткам после операции была проведена АХТ, 1721 — АЛТ/АХЛТ.

У всех пациенток был диагностирован первичный РШМ IV–IIV ст. Медианный возраст составил 48 лет в группе АХТ и 49 лет в группе АЛТ при медиане времени наблюдения 66 мес. Гистологический тип опухоли в 9 исследованиях был представлен плоскоклеточным раком или аденокарциномой, в 3 — только плоскоклеточным раком, и в 1 — только аденокарциномой.

Группа АХТ в сравнении с группой АЛТ продемонстрировали схожую частоту выявления таких факторов риска прогрессирования заболевания, как размер опухоли > 4 см (44% и 41%), лимфоваскулярная инвазия (69% и 70%), глубокую инвазию опухоли (63% и 66%), опухоль в крае резекции влагалища (1% и 2%). В группе АХТ несколько реже встречались метастазы в лимфатических узлах (64% и 75%) и инвазия опухоли в параметрии (25% и 38%).

Под глубокой инвазией опухоли в четырех исследованиях понималась инвазия > 1/2 толщины миометрия шейки матки, в трех — > 2/3, в двух — > 3/4.

В соответствии с показаниями для проведения адъювантной терапии, в 3 исследованиях все пациентки имели только факторы высокого риска прогрессирования заболевания, в 2 — только факторы промежуточного риска, в остальных исследованиях — сочетание их этих факторов. Два исследования включали в себя только пациенток с метастазами в лимфатических узлах.

АХТ во всех исследованиях была представлена сочетанием препаратов платины с другими химиопрепаратами: в 2 исследованиях — с таксанами, в 5 — с препаратами нетаксанового ряда, в оставшихся — таксанами и препаратами нетаксанового ряда.

АЛТ в 6 исследованиях была представлена только лучевой терапией, в 3 — только химиолучевой терапией, и еще в 3 — сочетанием лучевой и химиолучевой терапии. Химиолучевая терапия проводилась с применением цисплатина.

В дальнейшем авторами было оценено влияние вида адъювантного лечения на отдаленные результаты лечения — ОВ и БРВ, что отражено в табл. 2 и 3.

Результаты оказались лаконичными и обнадеживающими: после выполнения расширенной гистерэктомии АХТ в сравнении с АЛТ показала аналогичные результаты

по ОВ и БРВ. При подгрупповом анализе также не было выявлено достоверных различий в зависимости от дизайна исследования, гистологического типа опухоли, показаний к адъювантной терапии, вида лучевой терапии, режима химиотерапии и наличия метастазов в лимфатических узлах. Кроме того, АХТ продемонстрировала достоверное снижение риска прогрессирования в виде появления отдаленных метастазов.

Следует отметить, что при имеющейся медиане наблюдения в 66 месяцев не представляется возможным оценить влияние риска развития радиоиндуцированных опухолей на выживаемость больных. Больные РШМ при медианном возрасте в приведенных исследованиях в 45–51 год и высокой общей эффективности лечения I–II стадий заболевания имеют большую ожидаемую продолжительность жизни. Это делает вполне вероятным их дожитие до развития радиоиндуцированных опухолей и может оказать потенциальное снижение ОВ в группе АЛТ.

Этот объемный мета-анализ дополняет опубликованное в 2023 г. исследование D. Weng et al. [16]. Это многоцентровое рандомизированное исследование имело цель доказать не меньшую эффективность (non-inferiority) АХТ в сравнении с АХЛТ у больных ранним РШМ. В данное исследование были включены 329 пациенток с IB–IIB ст. РШМ, которым после выполнения расширенной экстирпа-

ции матки с тазовой и/или поясничной лимфодиссекцией проводилась АХТ или АХЛТ.

Показаниями к адъювантной терапии были метастазы в лимфатических узлах, инвазия опухоли в параметрии, глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2–G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см).

АХТ проводилась по схеме паклитаксел 135–175 мг/м² + цисплатин 75–80 мг/м² каждые 3–4 недели. Пациенткам с одним из следующих факторов — глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2–G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см) — проводилось 3 курса АХТ. Пациенткам с наличием двух и более из перечисленных факторов или с наличием метастазов в лимфатических узлах и/или инвазией в параметрии проводилось 6 курсов АХТ.

АХЛТ была представлена дистанционной ЛТ до СОД 45–50 Гр в течение 4–7 недель с еженедельным введением цисплатина 35–40 мг/м². При большом размере опухоли или длиной влагалищной манжетки < 3 см дополнительно проводилась брахитерапия.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC) QLQ-C30 с модулем CX-24 [17, 18].

Таблица 2. Подгрупповой анализ влияния АХТ и АЛТ/АХЛТ после расширенной гистерэктомии на смертность

Table 2. Subgroup analysis of the effect of adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation or adjuvant chemoradiation after extended hysterectomy on mortality

Характеристика	Число исследуемых	Группа АХТ, чел.	Группа АЛТ/АХЛТ, чел.	ОШ (95% ДИ) для рецидивов	Значение p	Неоднородность исследований	
						I ²	Q-критерий Кокрейна
Дизайн исследования:							
рандомизированные	2	72	69	1,20 (0,53–2,70)	0,66	0%	0,35
нерандомизированные	11	870	1,652	0,83 (0,63–1,09)	0,18	27%	0,06
Гистологический тип:							
плоскоклеточный	3	183	202	0,51 (0,09–3,01)	0,46	83%	0,02
аденокарцинома	2	86	92	0,42 (0,17–1,06)	0,07	34%	0,22
все типы	8	673	1337	1,06 (0,85–1,32)	0,60	0%	0,62
Показания к адъювантному лечению (риск рецидива):							
высокий	4	510	1045	0,93 (0,67–1,30)	0,69	31%	0,32
промежуточный	2	103	110	2,13 (0,45–10,01)	0,34	25%	0,25
высокий или промежуточный	5	179	376	0,63 (0,30–1,30)	0,21	52%	0,06
Режимы лучевого лечения:							
АХЛТ	4	506	821	1,04 (0,81–1,35)	0,74	0%	0,37
АЛТ	7	350	465	0,82 (0,55–1,23)	0,33	19%	0,10
АХЛТ или АЛТ	2	86	182	0,54 (0,29–1,01)	0,054	0%	0,72
Режимы химиотерапии:							
платина + таксаны	2	97	117	1,45 (0,16–12,93)	0,74	70%	0,07
платина + нетаксановые препараты	5	280	374	0,84 (0,46–1,53)	0,57	49%	0,04
смешанные режимы	6	565	1230	0,87 (0,62–1,21)	0,40	24%	0,21
Метастазы в ЛУ:							
да	3	473	971	0,94 (0,64–1,40)	0,77	45%	0,19
нет	2	103	110	2,13 (0,45–10,01)	0,34	25%	0,25
смешанные	6	216	450	0,72 (0,44–1,20)	0,21	27%	0,10

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы.

Таблица 3. Подгрупповой анализ влияния АХТ и АЛТ/АХЛТ после расширенной гистерэктомии на частоту рецидивов

Table 3. Subgroup analysis of the effect of adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation or adjuvant chemoradiation after extended hysterectomy on recurrence rate

Характеристика	Число исследований	Группа АХТ, чел.	Группа АЛТ/АХЛТ, чел.	ОШ (95% ДИ) для смертности	Значение р	Неоднородность исследований	
						I ²	Q-критерий Кокрейна
Дизайн исследования							
рандомизированные	2	72	69	0,64 (0,26–1,56)	0,33	0%	0,67
нерандомизированные	10	848	1,539	0,73 (0,49–1,08)	0,12	40%	0,06
Гистологический тип							
плоскоклеточный	3	183	202	0,63 (0,39–1,01)	0,054	0%	0,27
аденокарцинома	2	86	92	0,54 (0,26–1,12)	0,10	0%	0,42
все типы	8	673	1337	0,78 (0,48–1,26)	0,21	36%	0,17
Показания к адъювантному лечению (риск рецидива)							
высокий	6	554	1100	0,92 (0,65–1,29)	0,63	24%	0,25
промежуточный	2	103	110	0,66 (0,08–5,48)	0,70	0%	0,62
высокий или промежуточный	4	157	263	0,41 (0,14–1,17)	0,10	51%	0,12
Режимы лучевого лечения							
АХЛТ	4	506	821	0,96 (0,55–1,68)		29%	0,34
АЛТ	7	350	465	0,63 (0,43–0,92)	0,89	0%	0,40
АХЛТ или АЛТ	1	64	69	0,63 (0,28–1,39)	0,02	н/д	н/д
Режимы химиотерапии							
платина + таксаны	2	97	117	0,28 (0,03–2,44)	0,25	37%	0,21
платина + нетаксановые препараты	5	280	374	0,67 (0,45–0,99)	0,04	0%	0,50
смешанные режимы	5	543	1117	0,84 (0,50–1,42)	0,51	41%	0,19
Метастазы в ЛУ:							
да	5	505	1012	0,85 (0,53–1,38)	0,52	46%	0,15
нет	2	103	110	0,66 (0,08–5,48)	0,70	0%	0,62
смешанные	5	194	337	0,62 (0,36–1,06)	0,08	0%	0,20

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы.

В финальный анализ были включены 329 пациенток: 165 в группе АХТ и 164 в группе АХЛТ. Медиана наблюдения за пациентками составила 72 месяца. Пятилетняя БРВ составила 90,6% в группе АХЛТ и 90,0% в группе АХТ ($p = 0,846$), 5-летняя ОВ — 95,6% и 92,4% соответственно ($p = 0,384$). Качество жизни было более высоким в группе АХТ. При подгрупповом анализе не было выявлено достоверных различий между двумя группами. Авторы исследования отметили некоторое увеличение ОВ и БРВ в группе АХТ у пациенток с метастазами в лимфатических узлах и/или инвазией в параметрии, не достигшее достоверного уровня. Аналогичное, не достигшее уровня достоверности увеличение ОВ и БРВ наблюдалось же в группе АХЛТ у пациенток с наличием двух и более из перечисленных факторов — глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2-G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см), или любого из следующих факторов — метастазы в лимфатических узлах и инвазия в параметрии. Цель исследования была достигнута: АХТ показала не меньшую эффективность, чем АХЛТ с преимуществом в виде улучшения качества жизни пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на данный момент результаты исследований позволяют с осторожным оптимизмом надеяться на постепенное внедрение в клиническую практику АХТ в качестве равноэффективной альтернативы и даже замены АЛТ/АХЛТ. Можно ожидать, что АХТ даст возможность значительно улучшить качество жизни пациенток без ухудшения онкологических результатов лечения (и даже улучшить их в отдельных подгруппах). При этом можно сохранить АЛТ/АХЛТ в качестве резерва для лечения возможного рецидива заболевания. Следует особо отметить, что применение АХТ возможно только при условии отсутствия сомнений в качестве обследования пациентки, выполненного хирургического вмешательства и гистологического исследования. Начало его внедрения с крупных онкологических центров с соответствующим опытом позволит избежать необоснованной компроматации этого метода лечения. Для дальнейшего изучения и более четкого определения показаний к проведению АХТ существует необходимость проведения новых исследований, особенно рандомизированных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Доступно по: <https://glavonco.ru/upload/medialibrary/e2f/e2f1878ea90049106e67e416605c25c1.pdf>
3. 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
4. Querleu D., Cibula D., Abu-Rustum N.R. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(11):3406–3412. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z>
5. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649–666. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>
6. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z., et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–183. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>
7. 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>
8. Landoni F., Maneo A., Colombo A., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535–540. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2)
9. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S., et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(21):1634–1643. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm201>
10. Curtis R. E., Freedman D.M., Ron E., et al. editors. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NIH Publ.; 2006. <https://doi.org/10.1136/jech.2007.063560>
11. Höckel M., Horn L.C., Manthey N., et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(7):683–692. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70100-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70100-7)
12. Унгар Л., Нечушкина В.М. Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? Сибирский онкологический журнал. 2013;(3):5–13.
Ungar L., Nechushkina V.M. Why should we perform extended surgeries for cervical cancer? Siberian journal of oncology 2013;(3):5–13 (In Russ.)
13. Falcetta F.S., Medeiros L.R., Edelweiss M.I., et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD005342. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005342.pub4>
14. Mallmann P., Mallmann C. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of cervical cancer. *Oncol Res Treat* 2016;39(9):522–524. <https://doi.org/10.1159/000449023>
15. Lee K.B., Shim S.H., Lee J.M. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018;29(4):e62. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e62>
16. Weng D., Xiong H., Zhu C., et al. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant concurrent chemoradiotherapy after radical surgery for early-stage cervical cancer: a randomized, non-inferiority, multicenter trial. *Front Med* 2023;17(1):93–104. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0892-z>
17. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
18. Greimel E.R., Kuljanic Vlasic K., Waldenstrom A.C., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* 2006;107(8):1812–1822. <https://doi.org/10.1002/cncr.22217>

ВКЛАД АВТОРОВ

Р. К. Танделов: подбор, анализ и перевод литературы, написание текста статьи;

А. А. Петрожицкая, С. Г. Рычкова, А. Е. Солопова: анализ и перевод литературы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний и правок;

К. Ю. Морхов: редактирование финального текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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, прошла рецензирование 10.07.2025, принята к печати 02.09.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

R. K. Tandelov: selection, analysis and translation of literature, article writing;

A. A. Petrozhitskaya, S. G. Rychkova, 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.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

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.

Reviewed 10 July 2025.

Accepted for publication 02 September 2025