



УДК 618.146-006.6:[615.277.3+615.837]

**КОМБИНИРОВАННАЯ СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ
НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ****Т.И. Моисеенко, Н.А. Назаралиева, А.П. Меньшенина, Е.М. Непомнящая,
Е.В. Вереникина, А.А. Черкасова, М.Л. Адамян***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия*

Аннотация. Статья посвящена изучению эффективности различных вариантов неoadьювантной химиотерапии больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Больным основной группы проводили индукционную химиотерапию в сочетании с контактной сонодинамической химиотерапией. Больные контрольной группы получали химиотерапию по общепринятой стандартной методике. Проанализированы непосредственные результаты лечения, токсичность химиотерапии, лекарственный патоморфоз в опухоли. Показано, что комбинация неoadьювантной химиотерапии с сонодинамической химиотерапией обладает выраженной противоопухолевой активностью и позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли, не вызывает тяжелых общетоксических реакций на организм пациенток.

Ключевые слова: неoadьювантная полихимиотерапия, сонодинамическая химиотерапия, рак шейки матки.

Введение. Рак шейки матки продолжает оставаться одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов с высокой частотой местнораспространенных и первично нерезектабельных форм [1; 2].

Большинство публикаций и рандомизированных исследований посвящено изучению эффективности химиолучевой терапии МРРШМ. Крупные рандомизированные исследования изучали эффективность комбинаций различных химиопрепаратов (гидроксимочевина, цисплатина, фторурацил, гемцитабин и таксанов) в сочетании с различными вариантами лучевой терапии [3—5].

В 1999 году после публикации результатов 5 исследований, Национальный онкологический институт США рекомендовал для лечения больных РШМ применять ЛТ в сочетании с цисплатино-содержащими схемами ХТ вместо лучевой терапии в монорежиме [6]. В Европе и США в настоящее время лучевая терапия на фоне еженедельного введения цисплатина стала «золотым стандартом» ле-

чения данной категории больных [7]. В нашей стране в практических рекомендациях RUSSCO 2014, так же как и в проекте федеральных программ по лечению МРРШМ ПВ—IVА стадий, проведение сочетано-лучевой терапии с еженедельными инфузиями цисплатина в дозе 40 мг/м² является стандартным выбором тактики лечения этих больных [8].

В конце прошлого столетия началась эра использования лекарственной терапии в лечении РШМ [9—11]. Многофакторный анализ, проведенный Benedetti-Panici et al., а также результаты 2 исследований II фазы, опубликованные A. Buda et al. и A.A. Lissoni et al., показали, что ответ первичной опухоли на неoadьювантную химиотерапию может служить новым независимым прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметриев [12; 13].

В исследованиях Namkoong et al. (1995) и Serur et al. (1997) проанализирована эффективность ле-

чения больных МРРШМ в предоперационном периоде, которым курсы химиотерапии проведены по схеме: винкристин/блеомицин/цисплатин [14; 15]. При этом частота метастазов в лимфатические узлы была меньше в группе больных, получивших НАХТ, по сравнению с группой больных, подвергшихся только хирургическому вмешательству. Кроме того, реже наблюдались опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированы параметральные инфильтраты, частота рецидивов заболевания в группе больных, которым проводилась НАХТ, оказалась равной в 2 раза меньше по сравнению с больными без инициального лечения.

В рандомизированном исследовании J.E. Sardi et al. (1998 г.) демонстрируется, что показатели 7-летней выживаемости у больных, получивших НАХТ по схеме RBV с последующей операцией и лучевой терапией достоверно выше, чем в группе больных, которым проведена лучевая терапия и операция [16].

Обнадёживающие результаты были получены Sugiyama и соавт. (1998—2000 гг.) при использовании в качестве НАХТ комбинации цисплатина и кампто. Общая эффективность лечения составила 80%, из них полная регрессия — 12,5%, частичная — 67,5%. Однако гематологическая токсичность 3—4 степени отмечена в 70% случаев [17].

В исследовании Морхова (2002 г.) доказано, что комбинация 2 курсов НАХТ по схеме цисплатин, фторурацил, циклофосфан с лучевой терапией и операцией позволила добиться полной регрессии у 73% по сравнению с 38% у больных, не получивших неоадьювантной цитостатической терапии, а общая четырехлетняя выживаемость составила 84% против 70% соответственно [18].

По результатам данных Кокрановского мета-анализа, опубликованного в 2012 году и посвященного сравнению индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и операцией на первом этапе, статистически достоверно доказано увеличение общей и безрецидивной выживаемости у больных с включением в программу лечения неоадьювантной химиотерапии.

В настоящий момент запланированы 2 исследования II фазы, в которых проводится оценка цетуксимаба либо карбоплатина в комбинации с бевацизумабом при НАХТ до назначения химиолучевой терапии. В скором времени ожидаются результаты рандомизированных исследований, в которых будет сравнена эффективность неоадьювантной химиотерапии с последующей операци-

ей, в сравнении с химиолучевым лечением по радикальной программе [9].

Цель исследования: изучение возможностей повышения эффективности комплексного метода лечения больных МРРШМ за счет использования различных модификаций предоперационной цитостатической терапии.

Материалы и методы. В работе проанализирована эффективность лечения 35 больных РШМ IV2—IIIВ стадий в возрасте от 25 до 45 лет, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии Ростовского онкологического института в период с сентября 2013 по 2016 годы.

Первым этапом лечения у всех пациенток применялась неоадьювантная системная химиотерапия. Все больные получали полихимиотерапию по схеме: цисплатин 75 мг/м² в 1 день, блеомицетин 20 мг/м² в 1 и 5 дни.

Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от модификации инициального лечения:

Основную группу составили 18 больных, получавшие на фоне системной неоадьювантной полихимиотерапии контактную сонодинамическую химиотерапию в течение 7 дней (с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия — аппарат для ультразвуковой терапии). В качестве цитостатика применяли 5% гель 5-фторурацил, который наносили на озвучивающую поверхность волновода и передвигали его по очагу поражения, не отрывая от поверхности опухоли в течение 15 минут, осуществляя импрегнацию цитостатика непосредственно в ткань опухоли.

Контрольную группу составили 17 больных, получавшие стандартную неоадьювантную химиотерапию

Вторым этапом, через 3 недели после окончания последнего курса химиотерапии, больным выполнялась операция в объеме расширенной нервосберегающей экстирпации матки (тип III) по River.

На III этапе, по показаниям, проводилась лучевая терапия или химиолучевое лечение.

На способ «Комбинированной неоадьювантной полихимиотерапии рака шейки матки» получен патент на изобретение (Заявка: 2015131268/15. Дата подачи заявки: 27.07.2015 патент на изобретение № 2595855, зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 04 августа 2016 г.) [19].

У 28 из 35 пациенток, включенных в наше исследование, выявлен плоскоклеточный рак: у 15

(83,3%) больных основной группы и 13 (76,5%) больных контрольной группы и у 7 больных выявлена аденокарцинома: из них 3 (16,7%) больных основной группы и 4 (23,5%) больных контрольной. У 25 пациенток отмечен экзофитный рост опухоли, у 8 — эндофитный рост, у двух пациенток — смешанная форма поражения. В основной группе больных низкодифференцированный РШМ

диагностирован у 5 (27,8%), умереннодифференцированный — у 6 (33,3%), высокодифференцированный — у 7 (38,9%). У 6 (35,2%) больных контрольной группы имелся высоко- и умереннодифференцированный РШМ, у 5 (29,4%) — низкодифференцированный гистологический тип опухоли (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика опухолей шейки матки

Характеристика опухолей шейки матки	Основная группа (n = 18) абс. ч. (%)	Контрольная группа (n = 17) абс. ч. (%)
Морфологический тип		
Плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак	15 (83,3)	13 (76,5)
Аденокарцинома	3 (16,7)	4 (23,5)
Степень дифференцировки опухоли:		
высокодифференцированная	7 (38,9)	6 (35,2)
умереннодифференцированная	6 (33,3)	6 (35,2)
низкодифференцированная	5 (27,8)	5 (29,4)
Форма роста опухоли:		
экзофитная	13 (72,2)	12 (70,6)
эндофитная	4 (22,2)	4 (23,5)
смешанная	1 (5,6)	1 (5,9)

Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль». Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. На внедрение нового варианта неoadьювантной химиотерапии получено разрешение этического комитета РНИОИ. Все пациентки были детально информированы о способе, особенностях и возможных осложнениях предстоящего лечения. Получено информированное добровольное согласие больных на медицинское вмешательство. Эффект лечения оценивали через 3 недели после каждого проведенного курса ХТ: учитывали субъективные ощущения больных (спонтанные кровянистые выделения из влагалища, интенсивность болевого синдрома), проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсичность химиотерапии оценивалась по шкале СТС NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC). Непосредственные результаты химиотерапии оценивались по шкале RECIST. Для статисти-

ческой обработки использовали стандартный пакет программ STATISTICA 6.

Результаты исследования. В основной группе пациенток, получавших неoadьювантную химиотерапию в сочетании с сонодинамической, частичная регрессия опухоли констатирована после проведения второго курса у 72% больных, в 11% отмечена полная регрессия опухоли, что подтверждалось сонографически и данными КТ/МРТ. В контрольной группе в 65% случаев частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов неoadьювантной полихимиотерапии (табл. 2).

Т.е. количество курсов химиотерапии, необходимых для перевода опухоли в резектабельное состояние, также как и кумулятивная доза химиопрепаратов, у больных основной группы были достоверно меньше. При этом 2 пациенткам контрольной группы в связи с недостаточной эффективностью 3 курсов неoadьювантной химиотерапии и невозможностью проведения хирургического этапа лечения в оптимальном объеме, в последующем проведена химиолучевая терапия по радикальной программе.

Таблица 2

Оценка непосредственных результатов после завершения неоадьювантного лечения

Группа	Стадия	Оценка по шкале RECIST, абс. ч. (%)						
		После 2-х курсов НАХТ			После 3-х курсов НАХТ			После 3-х курсов НАХТ + ДГТ
		ПР	ЧР	Стаб.	ПР	ЧР	Стаб.	ЧР
Основная	IB ₂ , n = 4	2 (11,1)	2 (11,1)	—				
	IIA, n = 8	—	8 (44,4)	—				
	IIB, n = 6	—	3 (16,7)	3 (16,7)				
Всего n = 18		2 (11,1)	13 (72,2)	3 (16,7)				
Конт- рольная	IB ₂ , n = 5	—	2 (11,8)	3 (17,6)	—	5 (29,4)	—	—
	IIA, n = 7	—	4 (23,6)	3 (17,6)	—	5 (29,4)	2 (11,8)	—
	IIB, n = 5	—	2 (11,8)	3 (17,6)	—	1 (5,8)	2 (11,8)	2 (11,8)
Всего n = 17		—	8 (47,2)	9 (52,8)	—	11 (64,6)	4 (23,6)	2 (11,8)

Примечания: НАХТ — неоадьювантная химиотерапия, ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия, Стаб. — стабилизация процесса.

Таблица 3

Показатели эффективности комплексной неоадьювантной химиотерапии

Показатель	Основная группа n = 18	Контрольная группа n = 15
Оптимальное хирургическое лечение — расширенная экстирпация матки (операция PIVER III)	100% (n = 18) (после проведения 2-х курсов неоадьювантной химиотерапии)	76,4% (n = 13) (после проведения 3-х курсов неоадьювантной химиотерапии)
		11,8% (n = 2) (после проведения 3-х курсов неоадьювантной химиотерапии + ДГТ в СОД 20 Гр.)
Лекарственный патоморфоз в опухолях	I ст. 6 (33,3%) II—III ст. 11 (61,2%) IV ст. 1 (5,5%)	I ст. 8 (53,3%) II—III ст. 7 (46,7%) IV ст. 0
Морфологически подтвержденное поражение тазовых лимфоузлов после НАХТ	11,1%	20%

Из 18 больных, получавших первым этапом лечения неоадьювантную цитостатическую терапию в сочетании с сонодинамической химиотерапией, 18 пациенток были прооперированы — всем выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция Piver III). В контрольной группе процент прооперированных больных составил 88%, при этом 2 пациенткам этой группы для перевода в резектабельное состояние понадобилось еще и проведение дистанционной гамма терапии в СОД 20 Гр.

В основной группе метастазы в регионарные лимфоузлы обнаружены при морфологическом исследовании у 2 больных из 18 (12%); в контрольной — у 3 из 15 прооперированных пациенток (20%). Морфологические изменения в первичных

опухолях больных основной группы соответствовали в большинстве случаев патоморфозу II—III степени — 61,2%. В опухолях контрольной группы преобладали изменения, соответствующие I степени лекарственного патоморфоза карциномы — 53,3% (p < 0,05) (см. табл. 3).

Отмечено, что больные обеих групп лечение переносили одинаково, способ сонодинамической химиотерапии не усугублял токсических проявлений сопутствующей системной химиотерапии. Так проявление гематологической токсичности I степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии) наблюдалось у 27% больных основной группы и 29% контрольной. Развитие гастроинтестинальной токсичности I—II степени в основной

группе у 58% больных, в контрольной отмечено у 56% больных.

При оценке кожной токсичности выявлено, что гиперпигментация кожи и алопеция была одинаково выраженной в обеих группах.

Выводы. Включение в программу инициального лечения локального химиотерапевтического воздействия не приводило к нарушению интервального режима и не влияло как на сроки проведения хирургического этапа, так и на течение послеоперационного периода, заживление операционной раны, формирование влагалищного рубца. Включение в программу неoadъювантного лечения сонодинамической химиотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения состояния и самочувствия больных и привести их к оптимальному стандартному варианту хирургического лечения за счет факторов, способствующих глубокому проникновению цитостатика в ткань опухоли, кумуляции и пролонгированному воздействию в ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчиева А.Ф., Красильников И.А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 288—297.
2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Якушин А.В. Роль плазмафереза и ксенонотерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016. № 03(117). IDA [article ID]: 1171603029.
3. Duenas-Gonzalez A., Zarba J.J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix // J Clin Oncol. 2011. V. 29. N 13. h 1678—1685.
4. Geara F.B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer // Radiat Oncol. 2010. V. 5. P. 84.
5. Wang S., Zhang D.S., Pan T., et al Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer // Chinese Journal of Cancer. 2010. V. 29. N 11. P. 959—63.
6. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Review // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (35). P. 5802—12.
7. Базаева И.А., Горбунова В.А., Кравец О.А., Хохлова С.В., Лимарева С.В., Панов В.О., Стрельцова О.Н., Тарачкова Е.В. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 280—287.
8. Кузнецов В.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2014. С. 9—10.
9. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Vaima Poma C., Perotto S., Modaffari P., Martra F., Fusco L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 5—13. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Перевод Т.А. Ивановой, под редакцией Л.А. Коломиец, С.Г. Афанасьевой. С. 14—21.
10. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Вереникина Е.В., Пустовалова А.В., Селезнева О.Г. Влияние плазмафереза и неспецифической иммунотерапии на результаты лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18. № 7. С. 50—53.
11. Моисеенко Т.И., Назаралиева Н.А., Меньшенина А.П., Бойко К.П., Непомнящая Е.М., Фаткина Н.Б. Комплексная неoadъювантная полихимиотерапия в лечении больных раком шейки матки // Злокачественные опухоли. 2015. № 4, спецвыпуск 2. С. 359.
12. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G., et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // Gynecol Oncol 41:212, 1994.
13. Buda A., Fossati R., Colombo N. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (18). P. 4137—4145.
14. Namkoong S.E., Park J.S., Kim J.W., et al. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy // Gynecol Oncol 1995; 59:136.
15. Serur I., Mathews Rf, Gates J. et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage Ib2 squamous cell carcinoma of the cervix // Gynecol Oncol 1997; 65: 348.

16. Sardi J.E., Sananes C.E., Giaroli A.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial // *Int. J. Gyn. Cancer*. 1998. Vol. 8. P. 441—450.

17. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda k, et al. // *Oncology*, 2000; 58 (1):31—7.

18. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Тюляндин С.А., Лебедев А.И., Захарова Т.И. Химиолучевое лечение первично неоперабельного рака шейки матки // Мате-

риалы IV Российской онкологической конференции. 21—23 ноября 2010 г. Москва. RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.

19. Патент РФ №. 2595855 С1 РФ Способ комбинированной неoadъювантной полихимиотерапии больных раком шейки матки / Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Непомнящая Е.М., Фаткина Н.Б., Назаралиева Н.А. Опуubl. 27.08.2016 Бюл. № 2.

COMBINED SONODYNAMIC NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

T.I. Moiseenko, N.A. Nazaratieva, A.P. Menshenina, E.M. Nepomnjashaja, E.V. Verenikina, A.A. Cherkasova, M.L. Adamyan

*Federal Budget State Institution «Rostov Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia
Rostov-on-Don, Russia*

Annotation. The article is dedicated to the study of the effectiveness of different variants of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced forms of cervical cancer. Patients of the main group underwent induction chemotherapy in combination with contact sonodynamic chemotherapy. The control group patients had received chemotherapy for standard methods. We analyzed the immediate results of the treatment, the toxicity of chemotherapy, drug pathomorphism in tumor. It has been shown that the combination of neoadjuvant chemotherapy with sonodynamic chemotherapy has a pronounced anti-tumor activity and allows to more quickly achieve tumor regression without causing severe general toxic reactions on patients.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, sonodynamic chemotherapy, cervical cancer.

REFERENCES

1. Merabishvili V.M., Bahidze E.V., Lalianci Je.I., Urmancheeva A.F., Krasil'nikov I.A. Rasprostranennost' ginekologicheskogo raka i vyzhivaemost' bol'nyh. *Voprosy onkologii*, 2014, vol. 60, no. 3, pp. 288—297.

2. Kit O.I., Francijanc E.M., Men'shenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Popova N.N., Jakushin A.V. Rol' plazmafereza i ksenonoterapii v korrekcii ostryh posledstvij hirurgicheskoy menopauzy u bol'nyh rakom shejki matki. *Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2016, no. 03(117). IDA [article ID]: 1171603029.

3. Duenas-Gonzalez A., Zarba J.J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol.*, 2011, vol. 29, no. 13, h 1678—1685.

4. Geara F.B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients

with advanced cervical cancer. *Radiat Oncol.*, 2010, vol. 5, p. 84.

5. Wang S., Zhang D.S., Pan T., et al Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, vol. 29, no. 11, p. 959—63.

6. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Review. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26 (35), pp. 5802—12.

7. Bazaeva I.A., Gorbunova V.A., Kravec O.A., Hohlova S.V., Limareva S.V., Panov V.O., Strel'cova O.N., Tarachkova E.V. Himioluchevaja terapija mestnorasprostranennogo raka shejki matki. *Voprosy onkologii*, 2014, vol. 60, no. 3, pp. 280—287.

8. Kuznecov V.V. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju raka shejki matki. Moscow, 2014. P. 9—10.

9. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Baima Poma C., Perotto S., Modaffari P., Martra F., Fusco L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2012, no. 3



(51), pp. 5—13. Lechenie rannego raka shejki matki: vyzhivaemost', oslozhneniya i jekonomicheskie aspekty. Perevod T.A. Ivanovoj, pod redakciej L.A. Kolomic, S.G. Afanas'evoj. P. 14—21.

10. Men'shenina A.P., Moiseenko T.I., Shihljajeva A.I., Francijanc E.M., Ushakova N.D., Verenikija E.V., Pustovalova A.V., Selezneva O.G. Vlijanie plazmafereza i ne-specifichejskoj immunoterapii na rezul'taty lechenija bol'nyh mestno-rasprostranennymi formami raka shejki matki. *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*, 2016, vol. 18, no. 7, pp. 50—53.

11. Moiseenko T.I., Nazaralievaja N.A., Men'shenina A.P., Bojko K.P., Nepomnjashhaja E.M., Fat'kina N.B. Kompleksnaja neoad#juvantnaja polihimioterapija v lechenii bol'nyh rakom shejki matki. *Zlokachestvennye opuholi*, 2015, no. 4, specvypusk 2, p. 359.

12. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G., et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors *Gynecol Oncol* 41:212, 1994.

13. Buda A., Fossati R., Colombo N. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01

(Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol. 23 (18), pp. 4137—4145.

14. Namkoong S.E., Park J.S., Kim J.W., et al. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 59:136.

15. Serur I., Mathews Rf, Gates J. et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage Ib2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 348.

16. Sardi J.E., Sananes C.E., Giaroli A.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. *Int. J. Gyn. Cancer.*, 1998, vol. 8, pp. 441—450.

17. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda k, et al. *Oncology*, 2000; 58 (1):31—7.

18. Morhov K.Ju., Kuznecov V.V., Tjuljandin S.A., Lebedev A.I., Zaharova T.I. Himioluchevoe lechenie pervichno neoperabel'nogo raka shejki matki. *Materialy IV Rossijskoj onkologicheskoj konferencii*. 21—23 nojabrja 2010 g. Moskva. RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.

19. Moiseenko T.I., Men'shenina A.P., Nepomnjashhaja E.M., Fat'kina N.B., Nazaralievaja N.A. *Patent RF №. 2595855 S1 RF* Sposob kombinirovannoj neoad'juvantnoj polihimioterapii bol'nyh rakom shejki matki. Opubl. 27.08.2016. Bjul. № 2.