

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Каскулова Мадина Хасановна

**РОЛЬ И МЕСТО МОДУЛИРОВАННОЙ
ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ В РАДИКАЛЬНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIb- IVa СТАДИИ.**

3.1.6. - онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Крейнина Юлия Михайловна

г. Москва, 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ.

ВВЕДЕНИЕ.....	4 - 10
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ В РАДИКАЛЬНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПЬ- IVa СТАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11- 39
1.1. Рак шейки матки: эпидемиологические аспекты и актуальность проблемы	11-13
1.2. Современные терапевтические парадигмы и результаты радикального лечения больных раком шейки матки ПЬ-IVa стадии.....	13-29
1.3. Модулированная электрогипертермия (мЭГТ): технические и патогенетические аспекты, методики и результаты применения мЭГТ в лечении злокачественных новообразований различных локализаций.....	29-39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40-57
2.1 Характеристика клинического материала.....	40-51
2.1.1 Общая характеристика больных.....	40-47
2.1.2 Используемые методы лечения, применяемые аппаратура и изделия медицинского назначения.....	48-53
2.2. Методы оценки результатов лечения.....	53-57
2.2.1 Методы клинической оценки эффективности и безопасности лечения.....	53-56
2.2.2 Методы статистической обработки результатов	57
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ (мЭГТ) В ПРОГРАММАХ РАДИКАЛЬНОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПЬ – IVa СТАДИЙ FIGO	58-71
3.1 Методика применения мЭГТ (онкотермии) в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки ПЬ – IVa стадий FIGO.....	58-63
3.2 Оценка переносимости модулированной электрогипертермии (мЭГТ) в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки ПЬ – IVa стадий FIGO.....	64-71

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIb- IVa СТАДИИ FIGO В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ	72-99
4.1 Непосредственные результаты применения модулированной электрогипертермии (мЭГТ) в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.....	72-85
4.2 Ближайшие и отдаленные результаты радикального лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах.....	86-94
4.3 Ранние и поздние осложнения радикального лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах.....	95-99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100-125
ВЫВОДЫ.....	126-127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128-129
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	130-131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132-133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134-155

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы.

Несмотря на устоявшийся в мире за последние два десятилетия «золотой стандарт» лечения инвазивного рака шейки матки (РШМ), предусматривающий проведение радикального сочетанного лучевого лечения на фоне химиорадиомодификации Цисплатином 40мг/м^2 с еженедельным режимом введения, результаты подобного лечения у многих больных МРРШМ IIb-IVa стадий длительное время остаются неудовлетворительными: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 60%, со значимой, до 10-12%, частотой первичной локальной неизлеченностью больных с массивными поражением параметриев, нижней трети влагалища, неплоскоклеточным гистотипом опухоли и 30-50% локо-регионарными рецидивированием и системным прогрессированием в течение первых 3-5 лет после окончания лечения [51, 58]. По данным R. Potter et al., у 30% больных РШМ при размере первичной опухоли более 4 см с распространением процесса на латеральные параметрии и влагалище на протяжении не удастся достичь адекватной резорбции первичной опухоли после этапа химиолучевого лечения, оптимальной для проведения классической внутриматочной брахитерапии с применением системы тандема и овоидов [149].

Применение цитостатиков различных групп как в симультанном, так и последовательном режимах не оказало значимого существенного влияния ни на общую выживаемость, ни на уровень локального контроля [37,51,58,72, 96,122,130,141], что определяет актуальность поиска иных способов повышения чувствительности опухоли шейки матки, вышедшей за пределы органа, к основным канцеридным воздействиям.

Гипертермия – универсальный модификатор опухолевого ответа, доказавший свою эффективность при лечении злокачественных новообразований различных гистологических форм и локализаций [1,32,33,53,55,130,164]. Применение различных типов и вариантов нагревания опухоли продемонстрировало на протяжении десятилетий свою эффективность, однако, трудности лоцирования воздействия, контроля температуры,

гомогенности прогревания опухолевого объема и негативное влияние на здоровые ткани, входящие в зону нагрева, не позволили на сегодняшний день сформировать однозначные клинические рекомендации по применению данного варианта противоопухолевой терапии, в том числе и при раке шейки матки [33,55,79,99,130,133,156,161,181].

Модулированная электрогипертермия – мЭГТ (онкотермия) – интенсивно развивающийся в последние десятилетия метод модификации противоопухолевой терапии, предусматривающий воздействие на опухолевые клетки переменного высокочастотного электрического поля (13,56 МГц), модулированного фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне частот 0-5 КГц, выполняемого посредством емкостного сопряжения асимметричных электродов [41, 166, 167].

МЭГТ сочетает в себе преимущества классической «мягкой» гипертермии, с нагревом массива опухоли до 39-41С° без существенного риска термического повреждения окружающих тканей, и прямое разрушающее воздействие энергии электрического поля на мембраны опухолевых клеток абсорбируемой внеклеточной жидкостью [88,93, 103, 113, 125, 146,166]. По мнению разработчиков технологии мЭГТ, опухолевая ткань имеет более низкое электрическое сопротивление по сравнению с окружающими тканями, поэтому большая часть энергии электрического поля проводится и поглощается опухолевыми массами. Эта способность опухолевой ткани к самофокусировке определяет отсутствие необходимости точного лоцирования мЭГТ [41, 60, 123,157].

В эксперименте и клинических исследованиях I-III фаз был подтвержден отчетливый модифицирующий эффект мЭГТ в сочетании с лучевой терапией и некоторыми цитостатиками – доксорубицином, препаратами платины, ифосфамидом, гемцитабином – зафиксировано улучшение общих результатов терапии у больных с запущенными и рецидивными опухолевыми процессами, не имевшими перспектив специального лечения, в частности, при гепатоцеллюлярном раке, раке поджелудочной железы, глиобластомах высокой

степени злокачественности, саркомах мягких тканей высокой степени злокачественности [57, 62, 70, 88, 89, 91, 103, 107, 144, 175].

Что касается РШМ, то при изучении данных литературы нами обнаружены лишь единичные работы иностранных авторов, исследовавших возможное применение мЭГТ при опухолях шейки матки, с обнадеживающими непосредственными и ближайшими результатами [123, 137]. Единичное число исследований, различающихся параметрами воздействия и несопоставимых по дизайну, не позволяет на сегодняшний день вынести однозначное заключение о целесообразности и оптимальной методике применения мЭГТ в программах радикального лечения больных МРРШМ в рутинной клинической практике.

Вышеизложенное позволило сформулировать цель исследования.

Цель исследования:

Определить медицинскую целесообразность включения модулированной электрогипертермии (онкотермии) в программы радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.

Задачи исследования:

1. Адаптировать методику модулированной электрогипертермии (мЭГТ) для использования в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.
2. Оценить переносимость и непосредственный эффект применения мЭГТ в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.
3. Сравнить ближайшие и отдаленные результаты радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ.
4. Проанализировать ранние и поздние осложнения радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах.

Научная новизна.

Впервые определены роль и место мЭГТ в лечении больных МРРШМ, подтверждена целесообразность включения мЭГТ в программы радикального

химиолучевого лечения больных МРРШМ Пб – IVa стадий FIGO с целью достижения оптимального клинического объема мишени высокого риска к этапу внутриместной брахитерапии, улучшения локального контроля и положительного влияния на безрецидивную выживаемость.

Клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими методами подтверждено дополнительное положительное влияние мЭГТ на регрессию опухоли в процессе радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ Пб – IVa стадий FIGO.

Практическая значимость.

Адаптирована и апробирована на доказательном клиническом материале методика применения мЭГТ как эффективного и безопасного модификатора опухолевого ответа в программах радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ Пб – IVa стадий FIGO. Техническая простота методики, отсутствие специальных требований к помещениям для размещения онкотермической установки, относительная простота инсталляции, эксплуатации и обслуживания необходимого медицинского оборудования при значимом положительном влиянии онкотермии на эффективность стандартных протоколов химиолучевого лечения больных МРРШМ определяют возможность включения методики, в числе прочих вариантов радиомодификации, в отечественные стандарты лечения больных МРРШМ Пб – IVa стадий FIGO, с соответствующим оснащением радиотерапевтических служб различного уровня.

Положение, выносимое на защиту.

Применение модулированной электрогипертермии (мЭГТ) в программах радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ Пб-IVa стадии FIGO, на этапе проведения дистанционной лучевой терапии в сочетании с химиорадиомодификацией препаратами платины (Цисплатин/Карбоплатин) улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения, отличается хорошей переносимостью и не оказывает негативного влияния на частоту, характер и степень выраженности ранних и поздних осложнений.

Методология и методы исследования.

Представленная работа является одноцентровым ретроспективно-проспективным исследованием, которое было проведено в 4 этапа. На *первом этапе* выполнялся набор больных в группы, в связи с чем проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных РШМ для подтверждения местнораспространенного опухолевого процесса и морфологической верификации заболевания, распределение больных по группам исследования, обработка данных доступной медицинской документации для формирования ретроспективной части контрольной группы. На *втором этапе* у больных основной группы проводилась химиотерморадиотерапия, включающая проведение мЭГТ на этапе дистанционного облучения в условиях химиорадиомодификации; в контрольной группе применялась только химиолучевая терапия. Наряду с этим, для изучения возможных молекулярных механизмов модифицирующего влияния мЭГТ на опухолевый апоптоз и клеточную пролиферацию при РШМ, у больных основной и контрольной групп в процессе радикального химиолучевого лечения проводился сбор кор-биоптатов опухоли до начала, в процессе и по окончании этапа дистанционного облучения для последующего молекулярно-генетического анализа. На *третьем этапе* анализировалась переносимость как самих процедур мЭГТ, так и общая переносимость химиолучевого лечения больных МРРШМ в условиях применения мЭГТ. Оценивалась непосредственная эффективность этапа дистанционного облучения в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ, полнота регрессии опухоли шейки матки, ее внеорганных компонентов, с формированием условий для адекватной внутриместной брахитерапии без использования внутритканевого компонента и гибридных технологий, а также динамика молекулярных характеристик опухоли шейки матки ходе радикального химиолучевого лечения в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ. *Четвертый этап* исследования заключался в динамическом наблюдении за проспективно набранными больными, с медианой наблюдения 46 мес. после завершения радикального лечения, в результате чего впоследствии был проведен сравнительный анализ структуры,

частоты и степени тяжести ранних и поздних осложнений в обеих группах, анализ результатов 5-летней общей, безрецидивной выживаемости, выживаемости без локального прогрессирования у больных МРРШМ после радикального химиолучевого лечения в основной и контрольной группах. Полученные данные проанализированы и обработаны корректными методами статистического анализа.

Внедрение результатов исследования.

Результаты проведенного исследования используются в клинической практике ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава РФ.

Личный вклад автора.

Личный вклад автора заключается в уточнении окончательного варианта дизайна исследования, организации и проведении клинических его этапов, непосредственной курации и динамическом наблюдении всех больных, входивших в основную и большинства – в контрольную группы, оформлении и выполнении анализа медицинской документации, с созданием электронной базы данных в соответствии с требованиями использованных программ статистической обработки, обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке научных публикаций и докладов, оформлении диссертационной работы.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационного исследования были успешно доложены, подробно обсуждены и получили положительную оценку на III Международном онкологическом форуме "Белые ночи» 23-25 июня 2017 года, г. Санкт-Петербург; V Юбилейном международном форуме по онкологии и радиотерапии 19-23 сентября 2022 года, г. Москва; ежегодной конференции международного Общества по термальной медицине 1- 4 мая 2022 года (онлайн); двух международных онлайн конференциях по радиационным технологиям (International Conference on Radiation Applications, RAP) 6-8 сентября 2021 года и

6-10 июня 2022 года, г. Белград, Сербия; X Всероссийской научно-практической конференции в гибридном формате с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 7-8 декабря 2023 года, г. Москва; XI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии и радиологии», г. Липецк, 23-24 мая 2024 года; X онкологическом форуме "Белые ночи», г. Санкт-Петербург, 3-7 июля 2024 года.

Апробация диссертации состоялась 15 апреля 2024 года на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 2 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 193 источника, из них 57 – отечественных и 136 – иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА I. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ В РАДИКАЛЬНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ Ib- IVa СТАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Рак шейки матки: эпидемиологические аспекты и актуальность проблемы.

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее часто возникающих злокачественных опухолей у женщин (4-е ранговое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких). Ежегодно в мире регистрируется около 570 тысяч новых случаев заболевания и более 310 тысяч случаев смерти от данной патологии [58, 169]. Средний стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости в мире составляет 13,1 на 100 тысяч женщин и значительно варьирует – от 2 до 75 на 100 тысяч женщин – в странах с различным уровнем экономического развития. Если в странах Западной Европы, США, Канады, Австралии показатели заболеваемости и смертности от РШМ значительно снизились за последние десятилетия и продолжают снижаться за счет массового скрининга и вакцинации, то в странах с низким и средним уровнем экономического развития эти показатели не имеют тенденции к снижению [81,98,142,144,165]

Наибольшие показатели заболеваемости и смертности от РШМ зафиксированы в 2020 году в Западной, Восточной, Южной и Центральной Африке; значительная часть заболевших и умерших от данной патологии в мире приходится на Китай (106 тысяч случаев заболевания и 48 тысяч случаев смерти в год) и Индию (97 тысяч случаев заболевания и 60 тысяч случаев смерти в год). Средний возраст заболевших в мире составляет 53 года, умерших – 59 лет; в 146 (79%) из 185 стран, включенных в анализ, РШМ вошел в тройку наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин моложе 45 лет [169].

В РФ в 2023 году, по данным статистического отчета о состоянии онкологической помощи [22], было зарегистрировано 15986 новых случаев РШМ, в том числе на долю II стадии пришлось 26,3%, III – 23,2%, IV– 9,9% диагностированных случаев, то есть местнораспространенные и

диссеминированные процессы установлены более, чем у 60% впервые обратившихся больных, и только у трети больных – в 36,9% случаев – РШМ был выявлен активно. На конец 2023 года в РФ состояло на учете почти 200 тысяч больных раком шейки матки (188767), из них 132074 (70%) – 5 и более лет. По отношению к 2013 году прирост абсолютного числа заболевших составил более 12%; общее число больных, состоящих на учете по поводу РШМ, увеличилось за 10 лет со 115,9 до 128,7 на 100 000 населения при снижении коэффициента накопления контингента с 11,2 до 10,7 и с 66% до 64% – доли больных РШМ, состоявших на учете на конец отчетного года 5 и более лет. Несмотря на визуально определяемую локализацию новообразования, стабильно высока доля местно-распространенных и диссеминированных процессов: на поздних стадиях (III- IV стадия) в 2023 году опухоль шейки матки выявлена более, чем у трети больных (33,1%), в 2011 г. – у 35,9%.

К положительным тенденциям можно отнести значимый рост в РФ с 2011 по 2023 годы доли больных с впервые выявленным РШМ *in situ* – с 21,3 до 37,6 на 100 диагностированных злокачественных новообразований шейки матки, а также – кратный рост числа активно выявляемых больных РШМ *in situ*: с 27,9% до 44,8% от общего числа больных с впервые установленным диагнозом РШМ, хотя в период пандемии Covid-19 этот показатель снижался до 31,5%.

В общей структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2023 году среди женщин РШМ составлял 2,8%. Нельзя не отметить и снижение летальности на первом году – с 17,4%-16,3% в 2011-13 годах до 12,7% в 2023 году, хотя в последние два года наметилась неблагоприятная тенденция к росту данного показателя по сравнению с 2020-21 годами – 9,8% и 9,9% соответственно [22].

Многими исследователями отмечаются в тоже время неблагоприятные тенденции в частоте встречаемости и запущенности РШМ в группе молодых больных репродуктивного возраста до 40 лет [22,49,53], рост частоты выявления опухоли на фоне прогрессирующей маточной беременности, в том числе во 2 и 3 триместрах [37, 40, 52]. В 2013–2023 гг. в возрастной группе 15—39 лет

заболеваемость и смертность от РШМ была максимальной по сравнению с опухолями других локализаций [22, 49].

Таким образом, РШМ является актуальной медико-социальной проблемой для РФ, и решение вопросов ранней диагностики, эффективного лечения, первичной, вторичной и третичной профилактики данного заболевания остается на острие задач отечественной онкогинекологии.

1.2 Современные терапевтические парадигмы и результаты радикального лечения больных раком шейки матки IIb-IVa стадии.

На протяжении десятилетий, с середины прошлого века, базовым и подчас единственно возможным методом лечения МРРШМ оставалась радикальная сочетанная лучевая терапия, предусматривавшая наружное облучение всего объема таза и зон регионарного метастазирования на различных типах гамма-терапевтических установок, линейных ускорителях электронов, в дозе, эквивалентной 45-48Гр, в сочетании с внутрисполостной лучевой терапией различной мощности дозы – от низкой, менее 2Гр/ч до высокой, более 12Гр/ч – на зону шейки и тела матки [24, 37, 39, 47, 48, 73, 139, 142].

Наибольшее распространение с конца прошлого века получила высокомогущностная автоматизированная внутрисполостная лучевая терапия на основе технологии remote-afterloading, при которой контактное облучение проводится не с ручным введением врачами-радиотерапевтами источников ионизирующего излучения в опухоль, а на брахитерапевтических комплексах, с автоматическим последовательным введением источников ионизирующего излучения в ранее установленные специальные трубки-аппликаторы (в отечественной терминологии эндостаты) [12,13,35,36,44,47]. В европейских странах, США, Канаде, Австралии с 50-х годов XX века преимущественно применяют изотоп ^{192}Ir [71,73,151]; в РФ и странах постсоветского пространства, наряду с ^{192}Ir , широко используются источники $^{60}\text{CoHDR}$ [13,24,25,27,39,44]. Аппаратурные комплексы с изотопами ^{137}Cs [35], ^{152}Cf [36], разработанные и апробированные в 80-90е годы прошлого столетия, не нашли широкого применения и в настоящее время в РФ практически не используются.

Расчет разовой (РОД) и суммарной очаговой дозы (СОД) в классической сочетанной лучевой терапии РШМ осуществлялся по «манчестерской системе», в билатеральных точках нормировки А (парацервикальный треугольник) и В (латеральные отделы параметриев на уровне внутреннего зева матки), а также в прямой кишке и мочевом пузыре. В зависимости от методики облучения, используемого источника, стадии опухолевого процесса, СОД в точках А соответствовала 60-80изоГр, в точках В - 50-60изоГр [39,44,48,98,100,149]

Долгие годы результаты конвенционального сочетанного лучевого лечения больных МРРШМ Пб-Шб стадий оставались неудовлетворительными: общая 5-летняя выживаемость не превышала 50%, снижаясь до 30% у больных с массивным поражением латеральных параметриев, вовлечением стенок таза, нижней трети влагалища [12,18,19,24,37,53,109]. Не менее трети больных с запущенными опухолевыми процессами получали лишь паллиативное облучение и нередко погибали в течение первого года от момента установления диагноза [12,18,19,25,26,47].

За прошедшие десятилетия предпринимались неоднократные попытки улучшить общие результаты лучевого лечения и снизить частоту тяжелых осложнений со стороны критических органов таза – мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого кишечника, тазобедренных суставов – при МРРШМ путем использования различных вариантов фракционирования дозы и режимов как дистанционного, так и внутрисполостного облучения, а также путем использования веществ самой различной природы в качестве радиомодификаторов и радиопротекторов [12,19,23,26,35,36,39,42,44,53,55]. Если в зарубежной клинической практике, в силу организационно-медицинских особенностей в том числе, предпочтение отдавалось последовательному курсу дистанционного облучения всего объема таза с последующей брахитерапией, и модификация касалась преимущественно дистанционного компонента [64,72,73,80,85,90,94,96,109], то в российской практике с середины 80-х годов прошлого столетия преобладал иной подход – с ранним, на СОД 12-30Гр, подключением брахитерапии, что позволяло в отдельных клиниках добиваться 12-15% улучшения отдаленных результатов [12,19,25,26,35,36,39]. Однако,

воспроизводимость этих результатов в рутинной радиологической практике онкологических диспансеров страны оставалась низкой, поскольку данный подход был преимущественно эмпирическим, а зачаточное состояние технологий индивидуального планирования дистанционного и внутрисполостного этапов, основанных на использовании плоскостных рентгеновских изображений, не позволяло напрямую визуализировать опухоль и оценить адекватность охвата всего объема поражения терапевтической дозой облучения[12,24,46].

Несовершенство программ расчета эквивалентных доз дистанционного и внутрисполостного облучения, отсутствие стандартизованных методов оценки объема полых органов, входящих в зону облучения, непрогнозируемое недо- или переоблучение различных участков опухоли и прилежащих здоровых тканей негативно сказывались на общем уровне контроля над опухолевым процессом при МРРШМ и приводили к стабильно значимой частоте геморрагических и фистульных осложнений, подчас дискредитируя достигнутые результаты лечения [8,12,21,28,35,36,106].

Техническая и технологическая революция в лучевой терапии, свершившаяся в последние десятилетия, позволила приблизиться к решению данных задач за счет перехода от конвенциональной гамма-терапии к методикам индивидуального конформного облучения на основе прикладного использования данных медицинской визуализации – КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ-КТ – для каждого конкретного пациента [2,34,37,54,56,108,112,114,121,155,157,163].

Конформная лучевая терапия (CRT) – техника дистанционной лучевой терапии высокой точности, основанная на определении трехмерного объема опухоли и анатомии критических органов, когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме (конфигурации) опухоли. Основные преимущества всех вариантов CRT заключаются в возможности обеспечения высокой степени прецизионности и селективности облучения. Все основные методики конформного облучения – трехмерная конформная лучевая терапия – 3D-CRT, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), в том числе с использованием электромагнитной навигации, ротационная

радиотерапия с модуляцией интенсивности облучения (VMAT), стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) – были апробированы и нашли свое место в эффективной терапии РШМ, в первую очередь, в рамках радикальной сочетанной лучевой терапии [73,80,101,112,157,163,182]. Использование технологий лучевого лечения на основе трехмерного планирования, возможность индивидуализации параметров облучения позволило существенно увеличить суммарные очаговые дозы у больных РШМ до 56-60Гр в зоне метастатически измененных лимфатических узлов и до 85-90 Гр – в зоне первичной опухоли, без увеличения частоты лучевых повреждений нормальных тканей и пролонгирования общего времени лучевого лечения [15,16,25,26,34,37,44,58,74,80,101,108, 155,163].

Еще бОльшие изменения эра визуально-контролируемой лучевой терапии привнесла в практику контактного облучения при РШМ. С начала 2000-х годов группой европейских и американских радиационных онкологов и медицинских физиков была сформирована концепция адаптивной визуально-контролируемой брахитерапии при РШМ, с индивидуальным объемным планированием каждой фракции облучения на основе данных КТ, а впоследствии – и МРТ, с внедренным КТ-МР-совместимым аппликатором, разработаны принципы формирования клинических терапевтических объемов высокого и промежуточного риска (HR-CTV, IR-CTV), адекватного оконтуривания на основе совмещения изображений КТ и МРТ, обоснованы с позиций прогнозирования фистульных осложнений толерантные и предельные дозы в критических объемах – 0,1 см³, 1см³, 2см³ - наиболее иррадируемых зон органов риска [3,34,83,98,100,104,105,147].

Уже на ранних этапах формирования и апробирования этой революционной методологии было продемонстрировано ее важное значение для улучшения локального контроля и снижения частоты и степени тяжести осложнений со стороны органов риска. Одним из первых преимуществ объемного планирования были продемонстрированы во французском исследовании STIC, в котором проводилось сравнение результатов лечения в когорте пациенток, подвергнутых химиолучевому лечению с последующей брахитерапией, в подгруппах с 2D- и 3D планированием [71]. Показатели 2-летней выживаемости

без локального прогрессирования составили 74% и 79%, а частота осложнений 3-4 степени – 23% и 3% в подгруппах с 2D- и 3D планированием брахитерапии соответственно. Отмечен также рост показателей общей выживаемости с 65% в подгруппе с 2D-планированием до 74% – в подгруппе с 3D-планированием брахитерапии.

Аналогичные результаты были продемонстрированы Potter R., 2011, и на группе в 156 больных в Венском исследовании [150]. При анализе 3-летних общий уровень локального контроля составил 95% (98% для опухолей размером 2-5 см, 92% - для опухолей размером более 5 см). Показатели 3-летней опухолевидной выживаемости составили 83% для IB, 84% - для IIB, 52% - для IIIB стадии FIGO. Частота осложнений 3-4 степени не превышала 8%. В этом же исследовании была продемонстрирована сильная прямая корреляция доза-эффект для уровня локального контроля: показатель в 90% и выше был ассоциирован с эквивалентной дозой D90 на HR-CTV более 86Гр.

Значение суммарной дозы на HR-CTV D90 было подтверждено и в большом мультицентровом исследовании RETRO-EMBRACE, 2016. Из 731 больных МРРШМ (FIGO IA/IB/IIA 22.8%, IIB 50.4%, IIIA-IVB 26.8%) у 84,8% больных был верифицирован плоскоклеточный рак, у 40,5% имелись клинические признаки метастатического поражения лимфоузлов. Средняя доза от дистанционного облучения на центр таза составила СОДэкв $46 \pm 2,5$ Гр, лучевое лечение в сочетании с химиорадиомодификацией препаратами платины проводилось в 77,4% случаев. Медиана наблюдения составила 43 месяца, подведение в среднем дозы 87 ± 15 Гу (EQD₂₁₀) на HR-CTV D90 с объемным 3D-планированием брахитерапии по данным МРТ или КТ привело к достижению высокого уровня локального контроля, однако, было репортировано поздние осложнения G3-4 степени у 610 (83,4%) больных. Средние дозы в органах риска (D2cc): в мочевом пузыре 81 ± 22 Гр, прямой кишке – 64 ± 9 Гр, сигмовидной – 66 ± 10 Гр, в ректо-сигмоиде – 64 ± 9 Гр (все EQD₂₃). Показатели 3-/5-летней выживаемости без локального рецидива (LC), рецидива в тазу (PC), опухолевидной (CSS) и общей выживаемости (OS) составили 91%/89%, 87%/84%, 79%/73%, 74%/65% соответственно. Для стадий IB, IIB, IIIB

показатели LC составили 98%/98%, 93%/91%, 79%/75%; РС – 96%/96%, 89%/87%, 73%/67% соответственно. Частота развития фистульных осложнений составила 5%, 7%, 5% для мочевого пузыря, ЖКТ и влагалища соответственно [167].

Основополагающим для подтверждения значимости и активного внедрения технологий адаптивной визуально-контролируемой брахитерапии в мировую клиническую практику терапии МРРШМ, в том числе в странах с низким и средним уровнем экономического развития, явилось проспективное наблюдательное многоцентровое когортное исследование EMBRACE-I, включавшем данные о больных РШМ IB–IVA стадии из 24 центров Европы, Азии и Северной Америки [152]. Набор пациенток проводился с июля 2008 по декабрь 2015 года, результаты были опубликованы в 2021-22 гг. В базу данных было включено 1416 больных, в окончательный анализ включены данные по течению заболевания у 1341 больной. Данные, касающиеся осложнений лечения, были анализированы у 1251 пациентки. Лечение на дистанционном этапе было стандартным, состояло из химиолучевой терапии – наружного облучения таза с РОД 1,8-2Гр до СОДэкв 45-50Гр, с еженедельным введением Цисплатина 40 мг/м², с последующей визуально-контролируемой адаптивной брахитерапией на основе- МРТ. МРТ-планирование, включая оптимизацию дозовых распределений, было выполнено у 1317 (98·2%) из 1341 больной. Средний объем HR-CTV составил 28 см³ (IQR 20–40), средняя минимальная изоэффективная доза на 90% клинического терапевтического объема (D₉₀) составила 90 Гр (IQR 85–94). Медиана наблюдения составила 51 месяц (IQR 20–64), актуриальная 5-летняя выживаемость без локального прогрессирования 92% (95% CI 90–93). Актуриальная кумулятивная частота осложнений 3-5 степени со стороны мочевыводящих путей составила 6,8% (95% CI 5,4–8,6), гастро-интестинальных осложнений - 8,5% (6,9–10,6), осложнений со стороны влагалища - 5,7% (4,3–7,6), частота свищей – 3,2% (2,2–4,5). Авторы резюмировали, что эти результаты обозначили реальный прорыв в лечении МРРШМ, который должен стать основой для рутинной клинической практики и точкой отсчета для оценки результатов будущих исследований [115]. Исследователями затем сфера

применения методологии была расширена и анализирована лучевая терапия под визуальным контролем в целом и системное лечение в рамках протокола химиолучевого лечения EMBRACE II [151].

В последнее десятилетие значительное внимание во многих клиниках уделяется развитию технологий гибридной брахитерапии, предусматривающей проведение одномоментно внутриматочной и внутритканевой брахитерапии, с внедрением наряду с эндостатом в полость матки и овоидами или кольцевым аппликатором в своды влагалища, металлических или пластиковых игл в зоны остаточных опухолей в параметриях [25,69,150-152,168]. Так, в протоколе RETROEMBRACE (1998-2012 гг.) гибридную брахитерапию выполнили у 23% пациенток, а в протоколе EMBRACE-I (2008-2015 гг.) – у 43% больных со стадией РШМ IIB-IIIВ. Добавление внутритканевого компонента в протокол брахитерапии при МРРШМ в случаях недостаточной резорбции опухоли в ходе дистанционного облучения, по мнению основоположников методики, дает возможность улучшить охват мишени терапевтической изодозой, увеличить локальные дозы до радикальных СОДэкв 86-90Гр без существенного роста частоты осложнений 3-4 степени со стороны органов риска за счет значимого градиента дозы при контактном облучении и использовании технологий визуально-контролируемой лучевой терапии [152,168]. Средний объем HR-CTV в исследовании RETROEMBRACE составлял 37 ± 24 см³, средняя доза на HR-CTVD90 – 87 ± 18 Гр. Актуральные показатели локального контроля и выживаемости без рецидива в тазу за 3/5 лет составили 91%/89% и 87%/84% соответственно [168]. В EMBRACE-I средний объем HR-CTV составил 28 см³, средняя доза на HR-CTV D90 90 Гр. Актуральные показатели локального контроля и выживаемости без рецидива в тазу за 5 лет составили 92% и 87% соответственно. Стоит отметить, что хотя 25% пациенток, включенных в анализ EMBRACE-I получили менее 85 Гр на HR-CTV D90, достигнутый уровень локального контроля был выше 95% и превосходил результаты RetroEMBRACE [168].

В тоже время многими исследователями неоднократно подчеркиваются и недостатки такого подхода: трудоемкость, возрастание риска острых

хирургических и радиационных осложнений – кровотечений, ранений полых органов и крупных сосудов, перфораций – резко снижающаяся пропускная способность брахитерапевтического оборудования, в том числе и вследствие перехода к лечению сдвоенными фракциями на одной имплантации, высочайший уровень требований к квалификации команды специалистов, участвующих в реализации такого варианта брахитерапии, рост материальных затрат и общей лучевой нагрузки на пациентку в связи с необходимостью проведения за короткий промежуток времени нескольких повторных исследований КТ и МРТ. Совокупность указанных факторов приводит к снижению доступности подобных методик брахитерапии в странах с низким и средним уровнем экономического развития, на долю которых приходится абсолютное большинство больных МРРШМ в мире и где подобное лечение наиболее востребовано [98,116,144,163,177].

Скептическое отношение к результатам EMBRACE I, определенную тенденциозность и влияние исследователей на статистическую обработку и интерпретацию результатов отметили и ряд видных медицинских онкологов, занимающихся проблемами лекарственного лечения больных РШМ. Они указывают на растущее число больных МРРШМ, нуждающихся в короткие сроки после химиолучевой терапии в продолжении или возобновлении противоопухолевого лечения, что не согласуется с минимальным числом таких пациенток по данным исследований EMBRACE и RETROEMBRACE [80,96,101,114,132,147,185].

В целом, вышеописанные технические и методологические кардинальные изменения в области радиационной онкологии, безусловно, положительно сказались на общей эффективности лечения больных МРРШМ. Синергичные усилия исследовательских групп различных стран, вкупе с широким охватом современными образовательными программами пользователей радиологического и диагностического оборудования, позволили значимо повысить воспроизводимость наиболее прогрессивных и многообещающих технологий в радиологических клиниках различного уровня оснащенности, расширили общие границы курабельности больных РШМ, позволив практически

отказаться в мировой клинической практике от программ паллиативного лучевого лечения в пользу радикальной и условно-радикальной терапии.

Однако, ожидаемый эффект от всей совокупности инновационных технологических решений так и не был достигнут. Большинство мировых рандомизированных исследований последних 5-7 лет, касающихся оценки влияния новых технологий лучевой терапии на результаты лечения больных МРРШМ, констатировано отсутствие дальнейшего кардинального улучшения общих отдаленных результатов лучевой терапии у больных с запущенными опухолевыми процессами, при очевидном значимом улучшении локального контроля [112,114,163,182].

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в терапии МРРШМ в XXI веке стало сочетание радиологического воздействия с лекарственной терапией. В конце 90-х годов прошлого столетия были опубликованы результаты 5 крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности радикальной лучевой терапии в монорежиме и химиолучевой терапии с применением цисплатина у больных IB-IVA стадий РШМ. Авторы сообщили о снижении до 0,55-0,76 относительного риска прогрессирования и смерти в группе больных, получавших лучевую терапию на фоне цисплатина [94,111,140,148,159-160,186]. В исследовании 90-01 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) было продемонстрировано улучшение на 21% показателей общей выживаемости для всех стадий РШМ [85]. Основываясь на данных исследованиях, в 1999 году Национальный Институт Рака США выпустил рекомендации, призванные считать отныне проведение химиолучевой терапии основным видом лечения больных раком шейки матки IB2-IVA стадий [143].

Дальнейшие многолетние многоцентровые крупные исследования с тщательным подгрупповым анализом не подтвердили, однако, столь оптимистичных результатов первых исследований, в особенности у больных МРРШМ III-IVa стадии с массивным поражением параметриев, нижней трети влагалища [123,165,174,175,177]. Результаты 13 мета-анализов, опубликованных после 2010 года, показали, что добавление Цисплатина к лучевой терапии

позволяет лишь на 6-8% улучшить показатели общей выживаемости у всех больных РШМ, со снижением 5-летнего относительного риска выживания без прогрессирования до 0,78[HR=0.78, 95% CI=0.70-0.87], без локо-регионарного прогрессирования до 0,76 (HR=0.76, 95%CI=0.68-0.86), выживаемости без отдаленного метастазирования и общей выживаемости – до 0,81 (HR=0.81, 95%CI=0.72-0.91) по сравнению с радикальной лучевой терапией в монорежиме. У больных III-IVa стадией этот показатель снижается до 3% [72].

Тем не менее, повсеместно во всем мире в настоящее время стандартной схемой лечения больных РШМ является дополнение дистанционной лучевой терапии еженедельным введением Цисплатина в дозе 40 мг/м² [51,58,74,161]. Рядом авторов продемонстрирована равнозначность общих результатов лечения со снижением уровня токсичности при замене Цисплатина в данной схеме на Карбоплатин AUC2 [123].

Проведение многокомпонентной неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) до начала химиолучевого лечения на протяжении нескольких десятилетий является предметом дискуссий. Мета-анализ 18 рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты химиолучевого лечения больных МРРШМ с и без предварительной НАХТ, опубликованный еще в 2003 году, продемонстрировал тенденцию к улучшению показателей общей выживаемости в подгруппах больных, получавших НАХТ, в исследованиях с продолжительностью цикла НАХТ ≤ 14 дней (HR=0.83, 95%CI=0.69-1.00, $p=0.046$), дозой Цисплатина ≥ 25 мг/м²/нед (HR=0.91, 95%CI=0.78-1.05, $p=0.20$) [141].

За прошедшие десятилетия по всему миру выполнены тысячи одно- и многоцентровых исследований, десятки рандомизированных исследований и мета-анализов, касающихся целесообразности и значения проведения неоадьювантной химиотерапии до начала радикального химиолучевого лечения, не продемонстрировавших, однако, на больших когортах ожидаемого положительного влияния НАХТ на общие результаты лечения больных МРРШМ [97,189,191]. Более того, НАХТ ухудшала результаты лечения в исследованиях с продолжительностью цикла химиотерапии более 14 дней

(HR=1.25, 95%CI=1.07-1.46, $p=0.005$) или дозой Цисплатина <25 мг/м²/нед (HR=1.35, 95%CI=1.11-1.14, $p=0.002$).

Трудности совокупного анализа полученных данных обусловлены в первую очередь продолжающимися в настоящее время крайне динамичными и быстрыми преобразованиями радиологического и лекарственного лечения МРРШМ, внедряющимися за счет глобализации и консолидации мирового онкологического сообщества в короткие сроки в общую клиническую практику, после быстро выполняемых относительно небольших исследований II-III фаз разнообразного дизайна, за которыми большие доказательные наблюдательные и проспективные исследования просто не успевают. Однако, преимущества, связанные с НАХТ – возможность быстрого облегчения симптомов, ассоциированных с ростом и самопроизвольным распадом опухоли при МРРШМ, снижение риска лимфогенного и отдаленного метастазирования при персистенции опухолевого процесса, заставляют многие исследовательские группы продолжать поиск более продуктивных сочетаний лучевой и химиотерапии в лечении МРРШМ.

Наибольшее распространение в мировой клинической практике лечения МРРШМ на сегодняшний день получила НАХТ с применением Паклитаксела 175 мг/м² и Цисплатина 75 мг/м² (или Карбоплатина AUC 5-6) раз в 21 день, 2-3 цикла [6,7,38,51,58,97,102]. Особый интерес представляют результаты применения дозо-интенсивного варианта таксано-платинового режима НАХТ, с 6-9-кратным еженедельным введением препаратов, и варианты дополнения химиолучевого лечения адъювантной ПХТ [92,96,97,134,165,172, 177].

В 2023 году на конгрессе ESMO (Мадрид, октябрь 2023 года) были доложены первые результаты исследования III фазы GCIG INTERLACE (Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer, [NCT01566240](#)) [134], в котором сравнивались результаты стандартного химиолучевого лечения (наружного облучения до СОДэкв 40-50,4Гр за 20-28 фракций симультанно с 5 циклами Цисплатина 40мг/м²/нед с последующей брахитерапией) и индукционной химиотерапии, включающей 6 еженедельных введений Паклитаксела 80мг/м² и Карбоплатина

(AUC2) с последующей аналогичной стандартной химиолучевой терапией. Впервые в рамках контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования было продемонстрировано значимое улучшение показателей ОВ и БРВ в подгруппе с НАХТ, хотя критики исследования указывают на неоднородный состав включенных пациенток, не все из которых относились к группе высокого риска. Обращают на себя внимание и данные по результатам стандартного химиолучевого лечения в контрольной группе, в которой показатель 5-летней БРВ составил всего 64%. Эти результаты дополнительно свидетельствуют о необходимости смены парадигмы стандарта лечения МРРШМ, что подчеркивает актуальность, научную и практическую ценность настоящего диссертационного исследования.

Данные по эффективности адъювантной химиотерапии и хирургических вмешательств после радикального химиолучевого лечения РШМ также неоднозначны [96,118,137,139]. В большинстве исследований, касавшихся применения таксано-платиновых режимов адъювантной химиотерапии и гистерэктомии после радикального химио-лучевого лечения при МРРШМ, не было достигнуто ожидаемого улучшения общей и безрецидивной выживаемости уже на ранних этапах динамического наблюдения, в среднем к 27.4 мес., при этом частота тяжелых осложнений 3-4 ст. - нейтропении, тромбопении, гастроинтестинальных, генитоуринарных и неврологических осложнений – была существенно выше в подгруппе больных, получавших АПХТ и гистерэктомию [118].

Определенные преимущества на сегодняшний день отмечены лишь при применении гемцитабина. *In vitro* гемцитабин продемонстрировал синергичный эффект с Цисплатином и продемонстрировал радиосенсибилизирующий эффект в 6 клеточных линиях РШМ. Показательны опубликованные в 2011 году результаты мексиканского исследования III фазы [84], в котором 515 больных Пб-IVа РШМ было рандомизировано в 2 подгруппы. В подгруппе исследования дистанционная лучевая терапия проводилась на фоне еженедельных введений Цисплатина 40мг/м²+гемцитабина 125мг/м², с последующей брахитерапией и 2 курсами адъювантной ПХТ – Цисплатин 100мг/м²+гемцитабин 1000мг/м² 1 и 8

дни, каждые 3 недели. В подгруппе контроля проводилось аналогичное дистанционное облучение с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м² и брахитерапии. В исследуемой подгруппе был обозначен тренд к значимому снижению частоты отдаленного метастазирования (8.1% versus 16.4%, $p=0.005$), локального рецидивирования (11.2% versus 16.4%, $p=0.097$) и значительного улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости со снижения относительного риска прогрессирования (PFS) (HR=0.68, 95%CI=0.49-0.95) OS (HR=0.68, 95%CI=0.49-0.95). Неприемлемо более высокий уровень токсичности 3-4 ст. (86.5% vs 46.3%; $p < 0.001$), требующий в том числе облигатного применения стимуляторов гемопоэза, ограничил внедрение методики в мировую клиническую практику, однако, обозначил направление последующих исследований в данной области, в особенности у больных с неблагоприятным прогнозом – при метастазах в лимфатических узлах, большом объеме первичной опухоли и стадии III-IVa заболевания [69,76,77,84].

Однако, биологическое поведение опухолей шейки матки остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковым распространением новообразования. В последнее время для оценки агрессивности опухоли большое значение придается иммуногистохимическим (ИГХ) маркерам. Определение любого молекулярного маркера несет в себе задачу оценить чувствительность опухоли к определенным видам терапии, чтобы тем самым индивидуализировать схему лечения больных МРРШМ [9,10,14,17,43,82]. Достижения генетики и молекулярной биологии последних десятилетий оказали большое влияние на понимание природы и прогрессии злокачественных опухолей. В последние 5 лет мы стали свидетелями формирования принципиально новой терапевтической парадигмы, согласно которой геномная сигнатура опухоли заменяет гистологию при принятии решений о виде лечения, а терапия становится одномоментно и персонифицированной, и универсальной, нацеленной на конкретные геномные аномалии или молекулярные особенности, независимо от локализации первичной опухоли. Благодаря прогрессу технологий расшифровки генома, в последние годы семимильными шагами идет формирование новой науки,

призванной исследовать биомаркеры в качестве предикторов ответа опухоли на облучение и химиотерапию.

При РШМ эти исследования пока находятся в зачаточном состоянии, и решения по использованию лучевой и лекарственной терапии базируются преимущественно на клинической и гистопатологической характеристике опухоли. Однако, целым рядом отечественных и зарубежных исследователей опубликованы перспективные результаты исследований в этом направлении.

Так, еще в 2009 году Кузнецовой М.Е., ЦНИИРИ, выполнена работа по оценке пролиферативной активности (Ki-67) и репаративных способностей (Ki-70 и Ki-86) у 80 больных МРРШМ, получавших сочетанную лучевую терапию в ЦНИРРИ в период с 1972 по 1992 г., в сопоставлении с клинικο-морфологическими характеристиками опухоли, и значение этих маркеров в прогнозе эффективности лучевой терапии [31]. В ходе многофакторного анализа автором было показано, что уровень пролиферативной активности МРРШМ предопределяет отдаленные результаты лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы (Ki-67<50%) 5-летняя выживаемость составила 77%, а средняя продолжительность жизни больных была 80 месяцев; при показателе Ki-67 выше медианы (Ki-67>50%), 5-летняя выживаемость снижается до 47%, а длительность жизни уменьшается до 49 месяцев ($p=0,002$). Рецидивы рака шейки матки чаще возникают у больных с индексом пролиферации выше медианы. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости достоверно выше у больных с индексом Ki-67<50% и составляют 75% против 41% у пациенток с Ki-67>50% ($p=0,004$). Белки Ki-70 и Ki-86 не обладают предсказательной информативностью при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки, однако, при сочетании с низкой пролиферативной активностью 5-летняя выживаемость выше у больных с более низким репаративным потенциалом ($p < 0,01$).

Целый пул работ в первые две декады XXI века был посвящен изучению хромосомных аббераций лимфоцитов радиационно-индуцированным нарушениям метилирования ДНК, в том числе и при лечебных радиационных воздействиях для опухолей различных локализаций [23,30]. Так, в работе Кузьминой Н.С., 2021 [30], приведены интересные экспериментальные данные

по изучению изменений паттерна метилирования после воздействия X-лучей (2 Гр) на лимфобластоидные клетки человека радиочувствительной ТК6 (нормальный генотип по гену p53) и радиорезистентной WTK1 (мутантный генотип по гену p53, высокая эффективность рекомбинационной репарации) линий. Исходный уровень 5- метилцитозина был выше в WTK1 клетках по сравнению с ТК6 клетками. В обеих клеточных линиях выявлено радиационно-индуцированное гипометилирование генома в первые 2-8 часов после облучения (иммуноферментный метод ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). В целом, в радиорезистентных клетках эффекты гипометилирования и снижения экспрессии генов метилтрансфераз DNMT1, DNMT3A, DNMT13B, индуцированные облучением, были более выражены. Еще ранее было показано, что p53 участвует в эпигенетической регуляции генома, формируя комплекс с Sp1 и модификаторами хроматина в области промотора DNMT1 гена, приводит к репрессии этого локуса. Считается, что p53 контролирует экспрессию DNMT1 через прямое связывание с ДНК. Воздействие ионизирующей радиации ослабляет это связывание, приводя к увеличению уровня DNMT1[30,63].

В последние годы в качестве важной причины гетерогенности радиочувствительности различных участков опухоли рассматривается существование опухолевых стволовых клеток (ОСК), обладающих более высокой резистентностью к ионизирующему излучению и многим противоопухолевым препаратам по сравнению с остальной массой клеток и определяющих неблагоприятные отдаленные результаты радио-, химиотерапии или их комбинации.

Замулаева И.А. с соавт., 2018, сообщили о результатах, полученных при исследовании ОСК в клеточных культурах *in vitro* и опухолях экспериментальных животных *in vivo*. Получены данные относительно высокой резистентности ОСК к действию γ - и рентгеновского излучений, выяснен ряд механизмов этого феномена: низкая пролиферативная активность ОСК, низкое количество радиационно-индуцированных двунитевых повреждений ДНК, а также высокий уровень радиационно-индуцированной экспрессии белков теплового шока БТШ27 и БТШ70 в этих клетках. Динамика изменения

относительного количества ОСК в ходе радиотерапии коррелировала с эффективностью лучевого лечения больных, а резистентность ОСК к ионизирующему излучению уменьшалась при использовании ряда химических соединений, модифицирующих структуру хроматина, ингибирующих ферменты репарации ДНК и БТШ70[20].

Чуруксаевой О.В., 2013 [53], на группе в 294 больных РШМ Ib-IIIb стадий показано, что высокая экспрессия Ki-67 у первичных больных, COX-2 и белка p16tk4a после проведения НАХТ у больных МРРШМ коррелирует с неблагоприятным прогнозом: высокие уровни экспрессии Ki67 и COX-2 статистически значимо снижали 5-летнюю ОВ, а уровень экспрессии белка p16tk4a обратно коррелировал с показателями БРВ.

В исследовании Yard, 2016, были подвергнуты профилированию 533 генетически аннотированные клеточные линии опухолей человека и идентифицированы ряд генетических детерминант ответа опухоли на облучение. Была выявлена ассоциация между радиочувствительностью и низким числом альтераций, большой частотой мутаций и мутациями генов репарации ДНК в различных клеточных линиях, в том числе и при РШМ, что позволило предположить связь биомаркеров повреждения и восстановления ДНК с химиорадиорезистентностью РШМ [67,68,93,127,158,183,189,193]. Большинство исследователей выявлена также позитивная ассоциация между исключением обоих путей активации CTLA-4 and PD-1 и большей радиочувствительностью [158].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что несмотря на разнонаправленные глобальные усилия, предпринимаемые в мире для улучшения результатов лечения больных МРРШМ, проблема далека от своего решения. Поиск клинически и экономически обоснованных эффективных и безопасных методов персонифицированной модификации ответа опухоли шейки матки на радиационное и цитостатическое воздействие является важным направлением изысканий в данной области, а экспериментальные и клинические исследования различных биомаркеров в качестве предикторов ответа опухоли шейки матки на облучение и химиотерапию заставляют на ином уровне ставить

вопросы об эффективной радиомодификации и методиках отбора больных РШМ для их применения, что подчеркивает актуальность и научную ценность настоящего диссертационного исследования.

1.3 Модулированная электрогипертермия (мЭГТ): технические и патогенетические аспекты, опыт и результаты применения в лечении злокачественных новообразований различных локализаций.

Модулированная электрогипертермия или онкотермия – интенсивно развивающийся в последние десятилетия метод модификации противоопухолевой терапии, предусматривающий воздействие на опухолевые клетки переменного высокочастотного электрического поля (13,56 МГц), модулированного фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне частот 0-5 КГц, выполняемого посредством емкостного сопряжения асимметричных электродов [41,62,78,170].

мЭГТ сочетает в себе преимущества классической «мягкой» гипертермии [95,120,153], с нагревом массива опухоли до 39-41С° без существенного риска термического повреждения окружающих тканей, и прямое разрушающее воздействие энергии электрического поля на мембраны опухолевых клеток абсорбируемой внеклеточной жидкостью [88,103,113,125,146,166]. Благодаря определенным техническим решениям, в частности, асимметричному дизайну электродов, потери энергии при передаче сведены к минимуму, а плотность поля доведена до максимума, позволяемого технологией. Низкая мощность излучения предъявляет минимальные требования к охлаждению поверхностных тканей и минимизирует потерю энергии в поверхностных слоях тела [61,78,161].

К основным, отличительным от классической гипертермии, особенностям мЭГТ относят способность поля воздействия к самонаведению на опухолевые очаги, в том числе и на единичные клетки, высокую селективность нагрева опухоли, синергизм термозависимых и нетермозависимых противоопухолевых эффектов [61,66,78,89,103,119]. Основную роль в избирательном действии электрического поля при онкотермии играет специальная модуляция, которая, по принципу биорезонанса, усиливает поглощение энергии злокачественными тканями и снижает ее поглощение здоровыми. Результатом является деполяризация клеточной мембраны, сопровождающаяся ростом

внутриклеточного давления и выпрямлением наружной мембраны. В конечном итоге мембрана дестабилизируется, ее проницаемость повышается, а функция нарушается, вплоть до разрушения и гибели клетки [120,135,161,171]. Дестабилизация мембран электрическим полем и повышение их проницаемости приводит к тому, что часть молекул белков теплового шока (БТШ), уровень которых в клетках опухоли повышен и еще больше повышается под действием гипертермии, проникает через мембраны и экспрессируется на их наружной поверхности, что является «маркером» для запуска апоптоза [126,135,146,179]. Наряду с нарастанием экспрессии p53, это приводит к прогрессивному нарастанию интенсивности апоптоза после окончания сеанса онкотермии, с достижением максимума через 72 часа после воздействия [135,180].

С момента установления термодинамического равновесия процесс переходит в статическую фазу. Статическая гипертермия имеет достаточную эффективность только в изначально гипоксических участках опухоли (центральная зона), которые и без того подвергаются распаду. В активных, богато кровоснабженных периферических участках опухоли и в зонах, прилегающих к крупным сосудам, гипертермия никогда не достигает необходимой эффективности. В участках опухоли с высокой перфузией, подвергающиеся интенсивному охлаждению кровотоком, а также в тканях с активным кровоснабжением (печень, мозг, почки, матка) или охлаждаемых другим образом (легкие), наступление статической фазы замедлено, а в некоторых тканях оно предположительно вообще не наступает. В связи с этим в теории онкотермии статическая (гипертермическая) фаза воспринимается как дополнительная [41,113,120,161,172].

По экспериментальным данным, противоопухолевая эффективность нетермических эффектов мЭГТ в 3,5-5 раз превышает эффект собственно повышения температуры. Так, в работах Kim J-K, Prasad B. с соавторами, 2017 [113], Andocs G., 2016 [62] на модели U937 клеточной лимфомы человека показано, что эффективность онкотермии сохраняется и при нормотермии ($\leq 38^{\circ}\text{C}$), что открывает широкие возможности при лечении опухолей

термочувствительных органов и локализаций (головной мозг, ворота печени) [66,70,91,125].

Парадоксальные результаты были получены Meggyeshazi N., 2013[136], в эксперименте которого *in vivo* на голых мышах на ксенотрансплантате человеческой колоректальной карциномы HT29 проводился сравнительный анализ эффективности гипертермии и онкотермии. Температурозависимый прирост клеточного повреждения, определяемый гистологически по доле нежизнеспособных тканей, иссечённых через 24 ч после воздействия, вследствие повышения температуры на 4 °C (38-42°C) составил 11,2%-11,8%, тогда как нетемпературозависимые (полевые) эффекты обеспечили прирост на 39,2%-39,8%. Результат был воспроизведён на ксенотрансплантатах человеческой эпидермальной карциномы A431 и модели мышинной глиобластомы GL261. При этом когда температура достигала порога токсичности (~42 °C), определяемого началом повреждения здоровых тканей, что определяло невозможность дальнейшего повышения мощности поля, наступала фаза "плато", при которой значимые различия между температурой внеклеточной и внутриклеточной среды отсутствовали, а нетермические эффекты минимизировались.

Молекулярные механизмы противоопухолевого действия мЭГТ, изучались в целой серии экспериментальных исследований на перевитых клеточных линиях различных опухолей человека – колоректального рака, рака легкого, меланомы, и выявили мембраноспецифический эффект онкотермии, с активацией апоптоза за счет внеклеточной экспрессии HSP и белка p53, гиперэкспрессии белков межклеточных соединений, а также торможение клеточного деления за счет нарушения функций митохондрий [62,70,88,89,103,115]. Jeon T-W. et al., 2016, изучили механизм индукции апоптоза при гепатоцеллюлярном раке и выявили прямое влияние онкотермии на супрессор Septin 4 [107].

В эксперименте и клинических исследованиях I-III фаз мЭГТ продемонстрировала отчетливый синергичный эффект с радиотерапией [45,57,70,88,89,107,124,153], некоторыми цитостатиками - доксорубицином, препаратами платины, ифосфамидом, гемцитабином, оксалиплатином в схеме

FOLFORINOX, таргетной и иммунотерапией [91,103,145,154,179,180,188] при лечении больных с запущенными и рецидивными опухолевыми процессами, не имевшими перспектив специального лечения, в том числе и при гепатоцеллюлярном раке, раке поджелудочной железы, легких, яичников, глиомах и саркомах мягких тканей высокой степени злокачественности.

Особый интерес представляют экспериментальные работы, в которых обсуждаются возможности количественной оценки радиосенсибилизирующего влияния онкотермии путем прямого измерения основных параметров линейно-квадратичной модели – параметров α и β . Так, в работе Prasad B, Kim S, Cho W, et.al., 2019 [153] представлен сравнительный анализ в виде логарифмических кривых данных о клеточной выживаемости перевитых клеточных линий A549 and NCI-H1299 рака легкого в ходе сеансов монорadiотерапии и радиотерапии в сочетании с мЭГТ. Дополнение радиотерапии (фракции 2-8Гр) онкотермией увеличивало фракцию клеток с летальными повреждениями и повышало радиочувствительность обеих клеточных линий с повышением линейного параметра (α) до 0.53 from 0.23 Гр⁻¹ для линии A549 и до 0.51 с 0.24 Гр⁻¹ для NCI-H1299. Отмечено экспоненциальное увеличение коэффициента α при температуре 40,5 °С, 41,6 °С и 42,4 °С (минимальная, средняя и максимальная) с 0.0391 до 0.059 Гр⁻¹ для 40,5 °С, 0.0615 Gy⁻¹ для 41,6 °С, и 0.0654 Гр⁻¹ для 42,4 °С соответственно, что приводило к соответствующему увеличению расчетных эквивалентных доз с СОДэкв 60 Гр при монорadiотерапии до СОДэкв 70,3 Гр при 40,5 °С, 86,3 Гр при 41,6 °С, и до 93,6Гр при 42,4 °С. Эскалация эквивалентной дозы при применении онкотермии для рака простаты составила более 10Гр, 7-11 Гр – для плоскоклеточного рака шейки матки [125,153].

Теоретические предпосылки обеспечили достаточную базу для выполнения клинических исследований I-III фазы по изучению влияния мЭГТ на результаты лечения опухолей различных локализаций. Fiorentini et al., 2006, продемонстрировали эффективность и безопасность применения мЭГТ у 12 больных опухолями мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Все больные ранее получали химиотерапию тезоламидом и радиотерапию, мЭГТ проводилась мощностью 150Вт без достижения дозо-лимитирующей токсичности. Общий

ответ составил 25%, с полной регрессией у одного пациента, частичной - у 2 (16,7%). Средняя продолжительность ответа составила 10 мес. (4–32 мес.), уровень годичной общей выживаемости – 25% [88].

В единственном отечественном клиническом исследовании, касающемся включения мЭГТ в протокол лучевого и химиолучевого лечения, опубликованном в 2022 году Солодким В.А., Шевченко Т.А., на опыте лечения 38 больных первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, без распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и при отсутствии смещения срединных структур, была продемонстрирована целесообразность включения мЭГТ в общую схему адъювантного лечения, начиная со 2-3 сеанса радиотерапии [45,57]. В данном исследовании онкотермия проводилась 2 раза в неделю, за 30 минут до сеанса радиотерапии, с первоначальной минимальной мощностью 30Вт и длительностью сеанса 10 минут, с последующим увеличением мощности на 10 Вт и времени на 10 минут при каждом сеансе, достигая максимальных значений 80Вт и 60 минут. При анализе результатов адъювантного химиолучевого лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в стандартном режиме по сравнению с группами больных с применением последовательного буста и включением онкотермии выявлено достоверное увеличение общей выживаемости (1-летняя ОВ, соответственно, - 78,1%, 86,1% и 88,9%, 2-летняя ОВ 22,5%, 60,6% и 79,1% ($p=0,0002$) и безрецидивной выживаемости (1-летняя 47,3%, 71,5% и 59,8%, -0%, 22,5% и 43,5% ($p=0,0003$) соответственно в исследуемой группе. При этом включение онкотермии в схему адъювантной химиолучевой терапии с применением последовательного буста хорошо переносилось больными и значимо не увеличивало токсичность лечения ($p=0,001$) [57].

В нерандомизированном мультицентровом ретроспективном контролируемом исследовании, опубликованном в 2018 году, Fiorentini G. с соавторами проанализировали эффекты мЭГТ, как варианта паллиативного лечения, при рецидивах опухолей головного мозга. 149 больных с рецидивами глиобластом высокой степени злокачественности и астроцитом после

хирургического лечения, адъювантной химиотерапии темозоломидом и радиотерапии, было включено в исследование, (глиобластома, $n = 111$; астроцитомы, $n = 38$). Проводились сеансы мЭГТ от 40Вт до 150 Вт с использованием протокола пошагового подъема мощности в течение 20-60 мин. 28 (25%) больных глиобластомой и 24 (63%) – астроцитомой получали сеансы мЭГТ 3 раза в неделю на протяжении 8 недель. Контроль эффекта проводился каждые 3 мес. Через 3 мес. объективный ответ (полный и частичный) у больных астроцитомой, получавших мЭГТ, был значимо выше, чем у аналогичной категории пациентов, подвергнутых симптоматическому поддерживающему лечению (45 vs. 6%; $p < 0.005$). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 4 (18%) больных астроцитомой в подгруппе мЭГТ, что было значимо ниже аналогичного показателя в подгруппе поддерживающей терапии - 9 (56%) больных. Больные глиобластомой в подгруппе мЭГТ продемонстрировали значимо более высокий общий положительный ответ (полная, частичная регрессия и стабилизация заболевания) по сравнению с подгруппой поддерживающей терапии (54 vs. 19%; $p < 0.05$) 5-летняя общая выживаемость больных астроцитомой в подгруппе мЭГТ была значимо выше по сравнению с подгруппой поддерживающего лечения - 83% против 25%. В подгруппе больных глиобластомой значимых различий показателей 5-летней выживаемости выявлено не было: он составил 3,5% против 1,2% в подгруппе поддерживающей терапии [88].

Wismeth С., 2010, также доложили обнадеживающие результаты применения транскраниальной мЭГТ совместно с алкилирующей химиотерапией при рецидивах глиом высокой степени злокачественности. Было включено 15 больных с рецидивами глиом высокой степени злокачественности WHO Grade III or IV в возрасте от 18 до 70 лет, статусом Карновского более 70%, которым проводилась мЭГТ 2-5 раз в неделю по протоколу эскалации дозы, на фоне алкилирующей химиотерапии (ACNU, нимустин 90мг/м² в 1й день) до 6 циклов или прогрессии опухоли или дозо-лимитирующей токсичности в виде головной боли, нарастающей очаговой неврологической симптоматики или

повышения внутричерепного давления. Дозо-лимитирующая токсичность не была достигнута [187].

В китайском рандомизированном исследовании II фазы сочетание традиционной китайской медицины (травяной сбор Shi Pi через день на протяжении 4 недель) и мЭГТ (n=130) сравнивалось с интраперитонеальной химиоперфузией цисплатина и 5-фторурацила (n=130) у пациентов с перитонеальными метастазами и раковым асцитом. Общий ответ составил 77.69% (101/130) vs. 63.85% (73/130) ($p < 0.05$) при значимо более низком уровне токсичности [145].

Безопасность монотерапии мЭГТ была продемонстрирована также Yoo H.J. с соавторами, 2019 [191], у 19 интенсивно предлеченных женщин с рецидивами рака яичников. мЭГТ проводилась 3 раза в неделю, на область таза и живота, начиная с мощности в 110Вт с подъемом до 130Вт и 150Вт. Стабилизация процесса зафиксирована только у одной больной (12,5%). Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес. (2-17 мес.), медиана общей выживаемости составила 8 мес. (2-32 мес.)

В итальянском исследовании Cremona F., 2003, были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость мЭГТ при лечении отдельных солидных глубоко лежащих опухолей [78].

Перспективным представляется сочетание мЭГТ с современной таргетной и иммунотерапией. Gadaleta-Caldarola et al., 2014, доложили о высокой эффективности применения мЭГТ в сочетании с сорафенибом у 21 больных гепатоцеллюлярной карциномой. Авторами выявлен синергизм воздействия: сорафениб эффективно подавляет клеточную пролиферацию и неоангиогенез в опухоли, а мЭГТ подавляет неоангиогенез за счет повреждения эндотелия сосудов опухоли и нарастания экспрессии PAI-1 в клетках эндотелия и индукции апоптоза. Сеансы мЭГТ проводились трижды в неделю на протяжении 6 недель на фоне приема сорафениба по 800мг в дни, свободные от мЭГТ, с последующим перерывом в 14 дней. Стабилизация опухолевого процесса была достигнута у 50% больных, включенных в исследование, у 5% - частичная регрессия. Токсичность была ассоциирована с приемом сорафениба; добавление мЭГТ не

приводило к увеличению частоты, степени тяжести или изменению спектра осложнений [91].

В ряде преклинических исследований и исследований I фазы был продемонстрирован абскопальный системный эффект мЭГТ в сочетании с ионизирующим излучением, а также значимый иммуномодулирующий эффект [103,107,126,154,172,184].

Клиническому применению мЭГТ в лечении РШМ в доступной литературе посвящено лишь несколько работ, из них всего два репрезентативных рандомизированных контролируемых исследования. В работе Pestl L. с соавт. (2013) [147], в рамках одноцентрового ретроспективного исследования без контрольной группы, были анализированы результаты радикального химиолучевого лечения 72 больных МРРШМ в условиях мЭГТ, с проведением сеансов онкотермии дважды в неделю, в том числе непосредственно перед еженедельным введением Цисплатина 40 мг/м². Частота непосредственных объективных ответов составила 88,2% с достижением полной и частичной регрессии у 73,5% леченых. Данных об отдаленных результатах авторами не приводятся, в последующем анализ не проводился.

Lee S.Y. с соавторами в 2017 году опубликовали результаты применения платиносодержащей химиотерапии в самостоятельном варианте (подгруппа ХТ) и в сочетании с мЭГТ (подгруппа мЭГТ+ХТ) при локальных рецидивах или остаточной опухоли шейки матки после радикального химиолучевого лечения. В исследование было включено 38 больных с рецидивными или остаточными опухолями шейки матки в тазу, получавших ранее лучевую терапию на область таза в радикальных дозах. Пациенты были рандомизированы в две группы, получавших (n = 20) и не получавших (n = 18) сеансы мЭГТ на фоне платиносодержащей химиотерапии (Паклитаксел+Цисплатин, Паклитаксел+Карбоплатин, Цисплатин+5-фторурацил, Цисплатин в монорежиме). Проведено в общей сложности 36 сеансов мЭГТ 3 раза в неделю с момента начала ХТ. Общий ответ был значимо выше в группе мЭГТ – 54% (p = 0.0461), причем различия сохраняли значимость до последнего визита наблюдения (p = 0.0218) с частотой полного ответа 50% в подгруппе мЭГТ +ХТ

против аналогичного показателя в 15% в подгруппе ХТ [124]. В дальнейшем этими же авторами было показано, что мЭГТ значительно усиливает кровоток в опухолях шейки матки, измеренный с помощью доплероэхографии [125]. В этом исследовании средняя пери-туморальная температура составляла 36.7 ± 0.2 °С до начала мЭГТ и возросла до 38.5 ± 0.8 °С в конце 60-минутного сеанса онкотермии. Важность данной работы заключается в том числе и в получении объективных клинических данных, формирующих доказательную базу для теоретического и экспериментального обоснования сенсibiliзирующего эффекта мЭГТ при радиотерапии РШМ, основанного на улучшении кровотока в опухоли и соответствующего повышения ее оксигенации.

C.Strauss с соавт. в 2013 году сообщила о значимом улучшении клинического ответа, без нарастания токсичности и экономических затрат, при дополнении стандартного протокола лечения онкотермией у 236 ВИЧ-инфицированных больных МРРШМ в Южной Африке. Дополнительный подробный анализ данных указанного рандомизированного исследования был опубликован в 2019 году С. Minnaar [138]. Участницы были рандомизированы на две группы – химиолучевого лечения (ХЛТ) или химиолучевого лечения на фоне сеансов мЭГТ, проводившихся в течение 60 минут два раза в неделю сразу после сеанса наружного облучения. Спустя 6 мес. результаты лечения 101 участницы были доступны для оценки в каждой группе. Уровень локального контроля и показатель 6-месячной безрецидивной выживаемости ($n = 39$ [38.6%] и $n = 40$ [45.5%] соответственно) был значимо выше в группе с мЭГТ по сравнению с группой контроля ($n = 20$ [19.8%]); $p = 0.003$ $n = 20$ [24.1%]; $p = 0.003$). Авторы доложили, что мЭГТ не оказывала никакого влияния на частоту и степень тяжести ранних осложнений химиолучевого лечения. Индекс массы тела также не оказывал влияния на эффективность и частоту осложнений при применении мЭГТ. При сравнении данных ПЭТ-КТ до и после лечения у пациенток с метастатически измененными лимфоузлами за пределами таза в подгруппе больных после мЭГТ значительно чаще наблюдался полный ответ, с резорбцией всех метаболически активных очагов, включая очаги вне таза, не подвергавшиеся облучению 24,1% ($n = 13$) против 5,6% ($n = 3$; $p = 0.007$) в

контрольной группе. Предварительный анализ 3-летних результатов свидетельствовал о сохранении тренда и значимо более высокой БРВ в подгруппе мЭГТ.

В отечественной литературе исследования по применению онкотермии в клинической практике практически не представлены, ограничены вышеупомянутой работой Шевченко Т.А. по лечению глиом высокой степени злокачественности. Работы, посвященные использованию мЭГТ в лечении РШМ, в РФ не выполнялись.

Таким образом, до настоящего времени для нашей страны остается актуальной проблема выявления большого числа больных РШМ с запущенными стадиями заболевания, что неблагоприятным образом сказывается и на общих результатах лечения, и на объеме затрат на него. Несмотря на сформировавшийся за десятилетия базовый подход к терапии, выбор оптимальной тактики лечения больных МРРШМ остается предметом дискуссий, не оставляются попытки усовершенствования каждого из этапов лучевого лечения, дополнения его различными вариантами неoadъювантной и адъювантной терапии. Отсутствие значимых прорывов в этих направлениях у больных МРРШМ со значительной распространенностью первичного опухолевого поражения, вовлечением латеральных параметриев, анатомических структур, расположенных вплотную к стенке таза, нижней трети влагалища, метастатическим поражением общих подвздошных и парааортальных лимфоузлов, неплоскоклеточной гистологической формой опухоли, заставляют многих исследователей вновь обращаться к вопросу целесообразности включения в стандартные протоколы облучения радиомодификаторов различной природы, с обоснованием на новом – молекулярно-генетическом – уровне целесообразности и значимости их применения.

Наибольшее распространение из локо-региональных воздействий, для многих из которых описаны и системные абскопальные эффекты, получили методы, основанные на избирательном повышении радиочувствительности опухолевой ткани за счет устранения гипоксии. Одним из таких методов

рассматривается сегодня и мЭГТ – особый вариант модификации опухолевого ответа, условно отнесенный к разделу «мягкой» гипертермии», демонстрирующий улучшение локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости, за счет значимого радио- химиосенсибилизирующего эффекта у целого ряда онкологических больных с персистирующими опухолями неблагоприятного течения различных локализаций, включая глубоко лежащие опухоли таза. При лечении на фоне мЭГТ не получено данных о возрастании риска опухолевой диссеминации, повреждения здоровых тканей и низкой селективности, описанных при использовании вариантов «классической» гипертермии. Сочетание термических и нетермических механизмов противоопухолевого воздействия мЭГТ, способность пучка к самонаведению и фокусировке делают метод особенно привлекательным при использовании вблизи органов высокого риска радиационного и термического повреждения – мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого кишечника.

Однако, крайне ограниченное число клинических исследований, касающихся применения мЭГТ при РШМ, различающиеся параметры воздействия и дизайны исследований не позволяют на сегодняшний день дать однозначные рекомендации по целесообразности и оптимальной методике применения мЭГТ в программах лечения больных МРРШМ, что и определило цель настоящей диссертационной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика клинического материала.

2.1.1 Общая характеристика больных.

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер; в окончательный анализ и клинико-статистическую обработку вошли данные, касающиеся 133 больных с гистологически верифицированным диагнозом рак шейки матки Ib – IVa стадий FIGO 2018 [58,74], получавших радикальное лучевое лечение в условиях химиорадиомодификации препаратами платины, с или без дополнения мЭГТ, в отделении комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 2010 по 2019 гг.

В соответствии с основными критериями включения, в исследование включались женщины 18-79 лет, с установленным и морфологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки (C.53 МКБ-10) Ib-IVa стадии FIGO 2018, T_{2b-4a}N₀₋₁M₀ по классификации TNM, любой морфологической формы, кроме нейро-эндокринных форм РШМ, подлежавших радикальному химиолучевому лечению, статусом ECOG 0-3 на момент направления на лучевую терапию, предоставивших информированное добровольное согласие на участие в настоящем клиническом исследовании. В последующем, при обработке данных, у больных, набранных до 2018 года со стадированием опухолевого процесса в соответствии с классификацией 2009 года, выполнялось рестадирование в соответствии с текущей действующей классификацией FIGO 2018 года. Из-за значимых различий в двух последовательных системах стадирования РШМ больные с радиологическими признаками метастатического поражения парааортальных лимфоузлов в исследование не включались. Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе до его окончания предусматривал исключение данной больной из окончательного анализа после оценки клинической значимости причин отказа. В случае отказа от продолжения лечения после выполнения 3-го сеанса онкотермии эти больные включались в окончательный анализ, как больные, не закончившие основной курс.

Критерии исключения: в проспективно набираемые части групп не включались больные с активными инфекционными заболеваниями, не

купируемым тяжелым общим состоянием (ECOG>3 или шкале Карновского ≤ 40 баллов), не купируемыми противопоказаниями к проведению химиотерапии препаратами платины (гиперчувствительность, тяжелые нарушения секреторно-выделительной функции почек, гипоплазия костного мозга), суб-декомпенсация сопутствующей патологии, препятствующая проведению химиолучевого лечения. Кроме того, в основную группу не включались пациентки с имплантированным водителем сердечного ритма, в соответствии с рекомендациями производителя оборудования для мЭГТ.

Окончательный дизайн исследования представлен на рис.1.

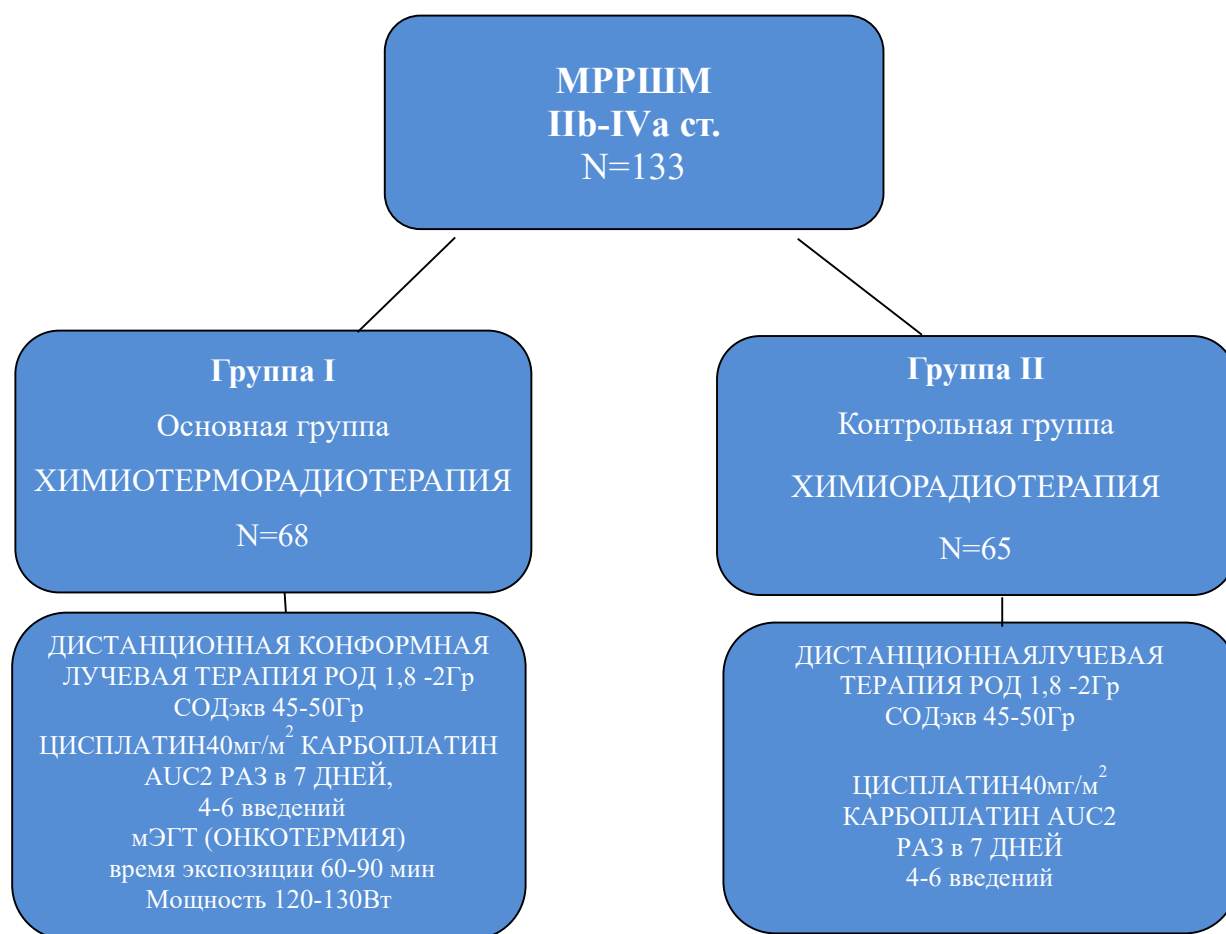


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

Набор пациенток проводился рандомно: для окончательного анализа в группу I (основную группу), набравшуюся проспективно в 2015-2019 гг., было включено 68 больных, которым в рамках радикального химиолучевого лечения проведен курс конформной лучевой дистанционной терапии на весь объем таза

(РОД 1,8-2 Гр до СОДэкв 45-50 Гр) в сочетании с региональной модулированной электрогипертермией (мЭГТ) на область таза, в условиях еженедельного введения препаратов платины (Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC2) с целью химиорадиомодификации, 4-6 введений на курс, с последующей визуально-контролируемой брахитерапией. В *контрольную группу II* вошло 65 больных: 35 больных, получавших с 2010 по 2015 гг. радикальную конформную лучевую терапию с химиорадиомодификацией Цисплатином 40мг/м² или Карбоплатином AUC2 еженедельно, 4-6 введений на курс, с последующей брахитерапией, были включены ретроспективно; оставшиеся 30 пациенток, получивших аналогичное лечение в 2015-19 годах, были рандомизированы при проспективном наборе.

Распределение больных по возрасту в основной и контрольной группах представлено в таблице 1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 57,9±2,1 лет, что в целом соответствует статистическим данным, приведенным ранее в главе 1.

Таблица 1.

Распределение больных МРРШМ в основной и контрольной группах по возрасту

Возраст	Основная n=68		Контроль n=65		p	Всего n=133	
	Число больных	%	Число больны х	%		Число больных	%
до 40 лет	5	7,3%	7	10,7%	0,49	12	9%
40–49 лет	16	23,5%	14	21,5%	0,78	30	22,5%
50–59 лет	10	14,7%	11	16,9%	0,73	21	15,8%
60–69 лет	26	38,2%	19	29,2%	0,27	45	33,8%
70 лет и старше	11	16,1%	14	21,5%	0,43	25	18,8%
Средний возраст, лет	57,8±4,3	100%	58,1±4,4	100%	0,36	57,9±2,1	100%

Для установления клинического диагноза, клинико-радиологического стадирования опухолевого процесса и оценки соответствия критериям включения и исключения до начала лечения всем больным проводилось обследование в соответствии с действовавшими на момент включения в исследование рекомендациями АОР и клиническими рекомендациями ID 537 МЗ

РФ. Всем больным выполнялся тщательный общий физикальный осмотр, включающий в том числе и гинекологический осмотр на кресле, осмотр шейки матки в зеркалах, ректовагинальное исследование, с оценкой тяжести состояния пациентки по шкалам ВОЗ/ECOG и/или шкале Карновского [110], алиментарного статуса, выраженности болевого синдрома, симптомов самопроизвольного распада опухоли, увеличения периферических лимфоузлов, сопутствующей патологии, препятствующей проведению лечения в рамках настоящего исследования, лабораторные исследования в соответствии с действующими стандартами, определение онкомаркера SCC [122].

Во всех 133 случаях были выполнены необходимые радиологические исследования в соответствии с современными требованиями к ним [2,4,5,29,54,128,167]: комплексное ультразвуковое исследование малого таза с доплероэхографией, МРТ таза с внутривенным контрастированием, в том числе в режиме DWI, биопсия шейки матки, эзофагогастроскопия и колоноскопия, в том числе у 17 (12,8%) больных – с целью подтверждения прорастания опухоли шейки матки в прямую кишку и ректосигмоидный отдел толстой кишки. МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием выполнено у 104 (78,2%) больных, ПЭТ-КТ – у 29 (21,8%), преимущественно при проспективном наборе в исследование. Цистоскопия с биопсией внутрипузырных образований выполнена по показаниям у 44 (33,1%) больных с УЗ-МР-признаками распространения опухолевого процесса на мочевой пузырь.

Ультразвуковое исследование выполнялось на ультразвуковых аппаратах «Esaote My lab 70c», «NI VISION 900» с помощью мультимодальных, широкополосных датчиков типа EC123, CA541, с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме. Магнитно-резонансная томография органов малого таза проводилась на высокопольных томографах тоннельного типа «MAGNETOM Aera», «Vantag Titan», для внутривенного контрастирования применялись парамагнитные контрастные вещества для проведения магнитно-резонансной томографии – гадобутрол (Гадовист) и гадолиамид (Омнискан). Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерных томографах GE Optima CT 660 с толщиной среза 1-3 мм, внутривенное

контрастирование проводилось по стандартизированной методике с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ.

Стадия заболевания устанавливалась по полученным клинико-диагностическим данным, в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO (2018), а также – международной классификацией по системе TNM (8-е издание, 2017) [58,74]. Распределение больных по стадиям представлено в табл. 2.

Таблица 2.
Распределение больных МРРШМ в основной и контрольной группах по стадиям.

Стадия заболевания, TNM		Основная n=68		Контроль n=65		p	Всего n=133	
		Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
IIb	T2bN0M0	14	20,6%	21	32,3%	0,49	35	26,3%
IIIa	T3aN0M0	1	1,5%	1	1,54%	0,78	2	1,5%
IIIb	T3bN0M0	10	14,7%	5	7,7%	0,73	15	11,3%
IIIc1	T2bN1M0	9	13,2%	20	30,7%	0,35	29	21,8%
	T3bN1M0	32	47,1%	14	21,5%		46	34,6%
IVa	T4aN0-1M0	2	2,9%	4	7,7%	0,36	6 (4,5%)	

В обеих группах преобладали больные III стадией заболевания – 52 (76,5%) в основной, 40 (61,5%) – в контрольной, преимущественно T3b, с поражением параметриев до стенок таза и/или инфильтрацией влагалища до нижней трети. Радиологические признаки метастатического поражения тазовых лимфоузлов имели 41 (60,3%) больных в основной, 34(52,3%) больных – в контрольной группах соответственно.

Морфологическое строение опухоли определяли в соответствии с международной классификацией РШМ (классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014) [58,74]. Данные представлены

в таблице 3. Больные плоскоклеточным раком шейки матки составляли абсолютное большинство в обеих группах.

Таблица 3.
Распределение больных МРРШМ в основной и контрольной группах по гистологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Основная (n=68)	Контроль (n=65)	p	Всего (n=133)
Плоскоклеточный рак	67 (98,5%)	62 (95,4%)	0,29	129 (97%)
Аденокарцинома	1 (1,5%)	3 (4,5%)	0,29	4 (3%)

В таблице 4 представлено распределение больных в основной и контрольной группах в зависимости от формы роста опухоли. Наиболее часто у больных в обеих группах встречались опухоли с эндофитной и со смешанной, с преобладанием эндофитной, формой роста.

Таблица 4.
Распределение больных в основной и контрольной группах по форме роста опухоли.

Форма роста опухоли		Основная (n=68)		Контрольная (n=65)		p	Всего (n=133)	
		Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
Экзофитная		14	20,5%	13	20%	0,93	27	20,1%
Эндофитная		19	27,9%	21	32,3%	0,58	40	30,1%
Смешанная	с преобладанием экзофита	15	22,1%	14	21,5%	0,94	29	21,7%
	с преобладанием эндофита	20	29,6%	17	26,2%	0,68	37	27,8%

Поражение параметриев наблюдалось у большинства пациенток, включенных в исследование – 129 (97,0%) больных обеих групп (Табл.5). Одностороннее поражение в основной и контрольной группах зафиксировано у 20 (29,4%) и 19 (29,2%) больных, двустороннее – у 46 (67,6%) и 44 (69,8%) больных соответственно. У большинства больных обеих групп – в 107 (80,5%) случаях – опухоль распространялась на латеральные параметрии; у 56 (42,1%) больных отмечалось вовлечение стенки таза в опухолевый процесс с развитием

уретерогидронефроза, потребовавшего предварительного дренирования верхних мочевых путей у 39(29,3%) больных.

Таблица 5.

Распределение больных в основной и контрольной группах по характеру опухолевого поражения параметриев.

Опухолевое поражение параметриев		Основная (n=68)		Контрольная (n=65)		p	Всего (n=133)	
		Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
Одностороннее		20	29,4%	19	29,2%	0,98	39	29,3%
Двустороннее		46	67,6%	44	69,8%	1,0	90	69,2%
Всего		66	97%	63	96,9%	0,96	129	97,0%
Уретерогидронефроз		38	55,9%	18	27,7%	<0,001	56	42,1%
Дренирование верхних мочевых путей	стентирование мочеточников	15	22,0%	12	18,5%	0,3	27	20,3%
	нефростомия	7	10,3%	5	7,7%	0,6	12	9,0%
	Всего	22	32,4%	17	26,2%	0,43	39	29,3%

Внутреннее дренирование до начала лечения выполнено 27 (20,3%) больным в обеих группах, в основной – 15 (17,6%), в контрольной – 12 (12,3%) больным. Одно-двухсторонняя нефростомия потребовалась 12 (5,3%) больным в обеих группах, в основной – 7 (7,4%) больным, в контрольной – 5 (3,1%), что отражает современные тенденции к применению менее инвазивных и травматичных методик подготовки к лучевой терапии больных с запущенными опухолевыми процессами шейки матки [42].

Распределение больных в основной и контрольной группе по объему первичной опухоли, определявшемуся автоматически с помощью программного обеспечения использованных УЗ- и МР-сканеров, представлено в таблице 6. В обеих группах преобладали больные с объемом опухоли до начала лечения $\geq 50\text{см}^3$ (50 (73,5%) больных в основной, 44 (67,7%) – в контрольной). Опухоли объемом $\geq 75\text{см}^3$ выявлены у 29 (42,6%) больных в основной и у 22 (33,8%) – в контрольной, что явилось независимым фактором неблагоприятного прогноза, а

в сочетании с частотой и объемом поражения параметральной клетчатки делало для большинства больных обеих групп сомнительными перспективы

Таблица 6.

Распределение больных в основной и контрольной группах по объему первичной опухоли до начала лечения

Объем опухоли	Основная (n=68)		Контроль (n=65)		p	Всего (n=133)	
	Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
до 30 см ³	4	5,9%	3	4,6%	0,74	7	5,2%
30–49 см ³	14	20,6%	18	27,7%	0,34	32	24,1%
50–75 см ³	21	30,9%	22	33,8%	0,71	43	32,3%
76–100 см ³	19	27,9%	12	18,5%	0,2	31	23,3%
более 100 см ³	10	14,7%	10	15,4%	0,91	20	15,1%

достижения адекватной резорбции первичного очага опухоли к моменту начала брахитерапии. Значимых различий по объему первичной опухоли между основной и контрольной группой не выявлено ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях).

В целом, основная и контрольная группы были сопоставимы по основным вышеуказанным критериям и статистически однородными, значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$ при всех межгрупповых сравнениях), что позволило в последующем провести необходимый сравнительный анализ результатов лечения.

2.1.2 Используемые методы лечения, применяемые аппаратура и изделия медицинского назначения.

Всем 133 пациенткам обеих групп, включенным в окончательный анализ, была проведена сочетанная лучевая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями АОР и МЗ РФ. На 1 этапе всем больным проводилась конформная дистанционная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования на линейных ускорителях электронов с диапазоном энергий фотонов 6–18 МэВ. Разовая очаговая доза на объем PTV составила 1,8– 2 Гр, режим фракционирования—ежедневно 5 дней в неделю до

суммарной очаговой дозы 45-50 Гр. Варианты конформного дистанционного облучения, использованные для лечения больных в основной и контрольной группах, представлены в табл.7.

Таблица 7.

Распределение больных в основной и контрольной группах по вариантам конформного дистанционного облучения

Вариант конформного облучения	Основная n=68		Контроль n=65		p	Всего n=133	
	Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
3D-CRT	60	88,2%	61	93,8%	0,26	121	91,0%
IMRT	7	10,3%	3	4,6%	0,21	10	7,5%
VMAT	1	1,5%	1	1,5	0,97	2	1,5%

Значимых различий в методиках конформного облучения, способных повлиять на различия в частоте и степени тяжести последующих осложнений, выявлено не было ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), в обеих группах преобладало равномерное облучение таза box-методом, с двух передне-задних и двух боковых полей, в режиме 3D-CRT.

На этапе подготовки к лучевому лечению всем пациенткам проводилась КТ - топометрия на КТ-симуляторе — специальном рентгеновском компьютерном томографе для виртуального моделирования облучения, с использованием фиксирующих устройств (подголовник, подставка под пятки, доска, матрас). Для точного воспроизведения положения пациента во время топометрической подготовки и каждого сеанса лечения использовались фиксирующие приспособления: подставки под нижние конечности, подголовники, что позволяло избежать случайных движений пациентки во время подготовки к лечению и в его процессе. Оконтурирование проводилось в соответствии с международными рекомендациями [100,163]. Клинический объем облучения (CTV) включал в себя первичный объем визуализируемой опухоли (GTV), шейку матки, матку, ткани параметриев, влагалище до нижней трети, а также тазовые – obturatorные, наружные, внутренние, общие подвздошные лимфатические узлы. Планируемый объем облучения (PTV)

включал в себя CTV с отступом 7мм для зон лимфоузлов, 10–15мм – для органов для учета подвижности органов и неопределенностей укладки. Далее медицинским физиком проводился расчет дозового распределения, его оптимизация.

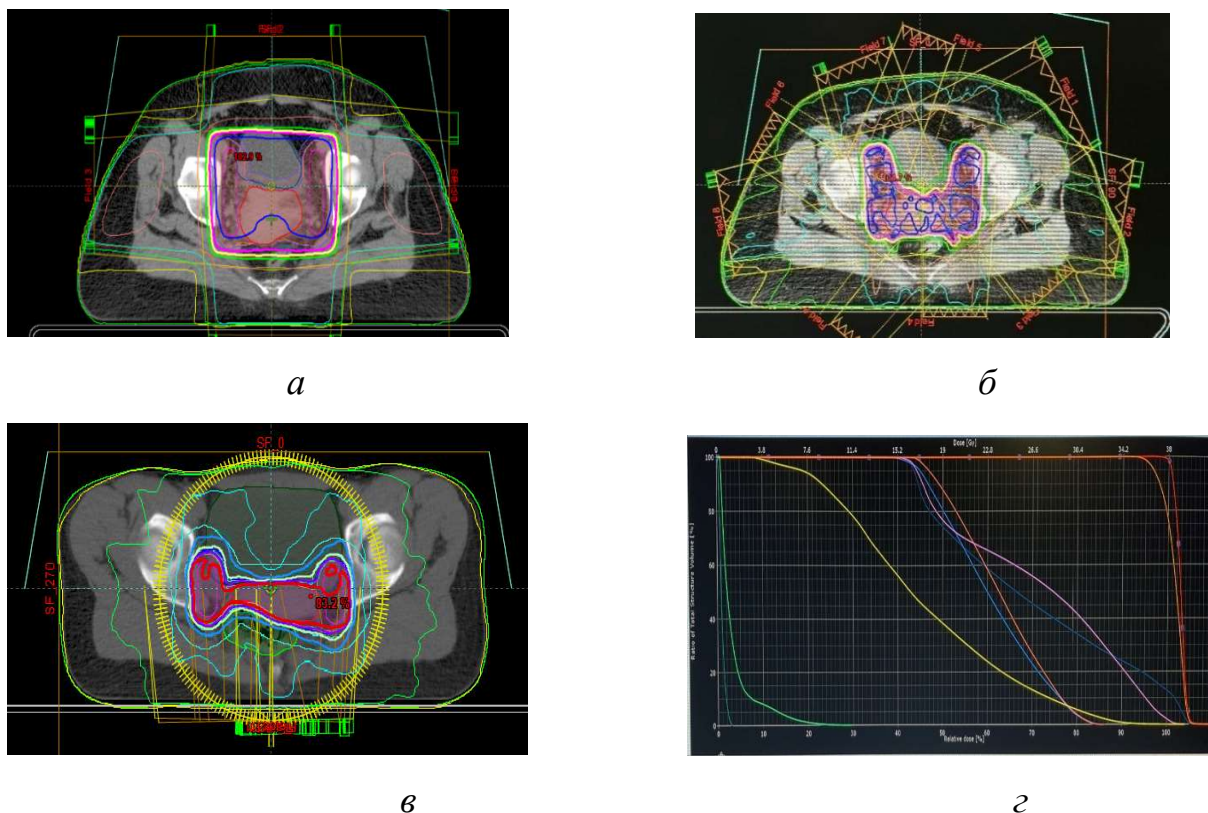


Рис. 2. Дозовые распределения (а-в) и сравнительная гистограмма доза-объем DVH (г) при облучении таза в режимах 3D-CRT (а), IMRT (б), VMAT (в). Б-ная А., рак шейки матки IIIb ст. (T3bN0M0).

Оценка качества выбранного плана проводилась с использованием гистограмм «доза-объем» (DVH-Dose Volume Histogram), которые представляют собой график распределения дозы в облучаемом объеме и критических органах. Лечение проводилось на линейных ускорителях компании Varian Medical Systems. Типичные дозовые распределения от различных видов конформного дистанционного облучения таза у больных основной и контрольной групп, включенных в исследование, приведены на рис.2.

Химиорадиомодификация в обеих группах проводилась в общепринятом режиме: Цисплатин в дозе 40мг/м^2 или Карбоплатин AUC2 вводились внутривенно капельно еженедельно в ходе 60-90 минутной инфузии, после стандартной премедикации, включавшей антиэметики, водную нагрузку и форсированный диурез у больных, получавших Цисплатин. В перерывах между

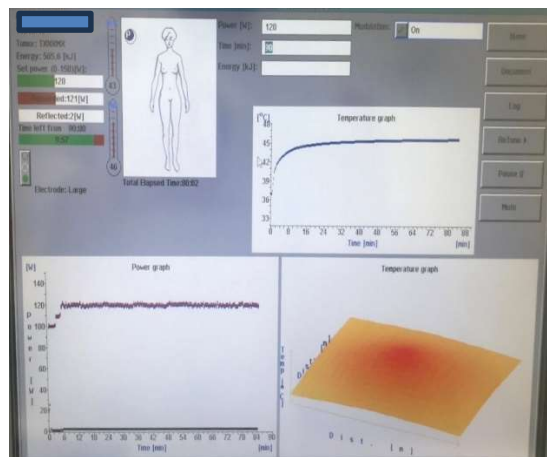
введениями цитостатиков дополнительно контролировались лабораторные показатели, ЭКГ, по показаниям проводилась симптоматическая – кардиальная, уросептическая, антидиаррейная, антианемическая – терапия. В случае возникновения гематологических осложнений допускалась отсрочка введения цитостатика на 3-5 дней, неспецифическая стимуляция и применение Г-КСФ в соответствии с международными рекомендациями по токсичности химиотерапии СТСАЕ 5.0.

Модулированная электрогипертермия (мЭГТ) у больных в основной группе проводилась на аппарате ЕНУ-2000 (рис.3).

Система ЕНУ-2000 работает на открытой радиочастоте (РЧ) 13,56 МГц. Ее функционал, в соответствии с теоретическими обоснованиями, приводимыми разработчиками оборудования [41,161], основан на принципе емкостного сопряжения, когда тело пациента выполняет функцию диэлектрика между пластинами конденсатора, роль которых играют электроды. Пациент, таким образом, становится частью самонастраивающейся резонансной электрической цепи, настроенной на достижение оптимального поглощения энергии радиочастотного поля. Система автоматически выполняет измерение электрических параметров цепи и её индивидуальную настройку. Мониторинг температуры в ткани опухоли обеспечивается автоматически, расчетным путем, на основе непрерывного измерения поглощенной энергии и импеданса тканей. Методика применения мЭГТ в программах лечения больных МРРШМ, адаптация и апробация которой являлась первой задачей нашего исследования, изложена в главе 3.



а



б

Рис.3. Аппарат для проведения модулированной электрогипертермии (онкотермии) ЕНУ-2000 (а) и пример динамического графического контроля параметров воздействия (б).

Система ЕНУ-2000 работает на открытой радиочастоте (РЧ) 13,56 МГц. Ее функционал, в соответствии с теоретическими обоснованиями, приводимыми разработчиками оборудования [41,161], основан на принципе емкостного сопряжения, когда тело пациента выполняет функцию диэлектрика между пластинами конденсатора, роль которых играют электроды. Пациент, таким образом, становится частью самонастраивающейся резонансной электрической цепи, настроенной на достижение оптимального поглощения энергии радиочастотного поля. Система автоматически выполняет измерение электрических параметров цепи и её индивидуальную настройку. Мониторинг температуры в ткани опухоли обеспечивается автоматически, расчетным путем, на основе непрерывного измерения поглощенной энергии и импеданса тканей. Методика применения мЭГТ в программах лечения больных МРРШМ, адаптация и апробация которой являлась первой задачей нашего исследования, изложена в главе 3.

По окончании дистанционного облучения всем пациенткам проводилась внутримолостная гамма-терапия (ВПГТ) на брахитерапевтическом комплексе MicroSelectron HDR с использованием источника ^{192}Ir , преимущественно с применением тандема и системы овоидов (аппликатора Флетчера). Лечение проводилось 2-3 раза в неделю, 4-6 фракций, РОД6Гр предписывалась в

[105] на основе линейно-квадратичной модели с соотношением $\alpha/\beta=10$ для опухоли и $\alpha/\beta=3$ для органов риска (Рис. 4).

2.2. Методы оценки результатов лечения.

Для разностороннего изучения результатов лечения больных МРРШМ в основной и контрольной группах применялись методы клинической – субъективной, объективной (клинико-радиологической, молекулярно-генетической) оценки эффективности и безопасности проведенного лечения и комплекс методов статистической обработки.

2.2.1 Методы клинической оценки.

Оценка переносимости мЭГТ проводилась на основании русифицированной версии опросника FАСТ-Сх, адаптированной под задачи настоящего исследования [50,87]. Шаблон опросника приведен в приложении 1 настоящей работы. Болевой синдром оценивали с помощью стандартной визуальной аналоговой шкалы боли [162]. Опросники заполнялись больными основной группы после каждого сеанса терморадитерапии. Критериями оценки переносимости служили субъективные ощущения больной на фоне исследуемой терапии – наличие и выраженность болевого синдрома, наличие, характер и степень выраженности дискомфорта в зоне воздействия, субъективная оценка общего состояния больной до начала сеанса онкотермии и по его окончании. Также до и после каждого сеанса терморадитерапии проводился тщательный врачебный осмотр на предмет фиксации нежелательных явлений, оценка которых проводилась по критериям токсичности NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 5.0 от 27 ноября 2017 года).

Переносимость характеризовалась, как *хорошая*, при полном отсутствии данных в течение курса мЭГТ о побочных эффектах, а также – при наличии нежелательных явлений незначительной выраженности, не требующих отмены лечения, перерыва в лечении или дополнительной сопутствующей терапии; *удовлетворительной* мы считали переносимость при наличии легко купируемых побочных реакций и НЯ, требующих короткого перерыва в лечении, максимум на 1-2 сеанса мЭГТ, или дополнительной сопутствующей терапии;

неудовлетворительной переносимость расценивалась при указаниях на плохо купируемые побочные реакции или на серьезные НЯ, потенциально связанных с проведением онкотермии, требующие интенсивной дополнительной терапии, длительного – более, чем на 2 сеанса мЭГТ – перерыва в проведении онкотермии или ее прекращения. Желание больной прекратить проведение мЭГТ после ≥ 3 сеансов по медицинским причинам или без уточнения причин также расценивалось нами, как неудовлетворительная переносимость лечения.

Непосредственный эффект использования мЭГТ на фоне стандартного курса химиорадиотерапии в основной группе оценивался по характеру объективного ответа первичной опухоли в соответствии с критериями RECIST 1.1. для оценки объективного ответа солидных опухолей [86,176]. Дополнительно значимость применения онкотермии на первом этапе радикального лечения больных МРРШМ Ib-IVa стадии оценивали по полноте регрессии параметральных инфильтратов, а также – по объему клинического терапевтического объема HR-CTV на момент начала брахитерапии и по формированию условий для внутриместного облучения без использования гибридных аппликаторов. Оценка проводилась по данным МР-топометрии, дополненной данными комплексного УЗИ малого таза с доплероэхографией, при планировании первого сеанса брахитерапии, в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, без применения мЭГТ.

Для изучения возможных молекулярных механизмов модифицирующего влияния мЭГТ на опухолевый апоптоз и клеточную пролиферацию при РШМ, на базе научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ РНЦРР МЗ РФ (руководитель – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Боженко В.К.) выполнялся комплексный молекулярно-генетический анализ динамики ряда маркеров опухолевого апоптоза и пролиферации на биоптатах проспективно набранных 60 больных обеих групп – произвольно выбранных 30 больных основной группы и 30 соответствующих больных контрольной группы, подобранных методом подбора пар, сопоставимых по клиническим параметрам первичного опухолевого процесса.

Забор материала для молекулярно-генетического анализа проводился методом кор-биопсии на глубину до 2-3 см в соответствии с размером и анатомией первичной опухоли шейки матки, специальной иглой. Для динамической оценки эффекта воздействия подобный забор выполняли трижды в течение курса дистанционного облучения: до начала лучевого лечения, на СОД 24-28Гр и по окончании дистанционного этапа лечения. Каждый образец ткани и клеточного материала соскоба сразу помещали в раствор солей, стабилизирующих РНК EverFresh RNA (Клоноген, Санкт-Петербург). Образцы сразу использовали для анализа или хранили при -70°C . На этапе выделения РНК использовались коммерческие наборы для выделения нуклеиновых кислот на магнитных частицах компании Sileks©. Обработку исследуемого материала проводили в соответствии с протоколом компании-производителя. РНК элюировали в 100 мкл DEPC-обработанной воды. Объем конечного раствора составлял 100 мкл со средней концентрацией РНК в нем 35-40 мкг/мл. Реакцию обратной транскрипции ставили в отдельной пробирке сразу после получения РНК, используя ген-специфичные праймеры, наборы реагентов, протоколы и оборудование ЗАО «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Реакцию проводили при температуре 40°C в течение 30 минут, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95°C в течение 5 минут. Для увеличения объемов образцов после ОТ кДНК разводили в 2 раза в воде, не содержащей РНК-каз, до конечного объема 40 мкл. Полученный раствор кДНК либо сразу использовали для ОТ-ПЦР, либо хранили при -20°C .

Уровень экспрессии мРНК измеряли в относительных единицах, методом сравнения индикаторных циклов (Cp), с использованием нормализации по контрольным генам (House Keeping Gene). В качестве контрольного гена использовали В2М (бета-2-микроглобулин), как наиболее стабильно экспрессируемый в различных тканях. По контрольному гену нормировали количество мРНК для каждого образца. Реакцию амплификации проводили в дублях, из которых в расчет брали среднее значение точки пересечения Cp (crossing point).

Оценка ближайших и отдаленных общих результатов лечения больных МРРШМ IIВ – IVA стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с действовавшими на момент выполнения исследования рекомендациями АОР, отечественными клиническими рекомендациями ID 537 МЗ РФ и действующими критериями RECIST 1.1 через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 и 60 месяцев. Всем пациенткам, прослеженным в обеих группах, выполнялся тщательный сбор жалоб для оценки ранних и поздних осложнений лечения, общий физикальный осмотр, включающий в том числе и гинекологический осмотр на кресле, осмотр шейки матки в зеркалах, ректовагинальное исследование, оценка тяжести состояния по шкалам ВОЗ/ECOG и/или шкале Карновского, алиментарного статуса, выраженности болевого синдрома, течение ранее или вновь выявленной сопутствующей патологии. Данные подробно фиксировались в медицинской документации каждой больной, включенной в окончательный анализ. Общий характер ответа оценивался объективно по результатам МСКТ трех зон – органов грудной клетки, брюшной полости, таза с внутривенным контрастированием. Для оценки полноты локального ответа дополнительно выполняли комплексную МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, с оценкой T1-T2-взвешенных и диффузно взвешенных изображений (DWI) в соответствии с общепринятыми протоколами оценки эффективности лучевой терапии у больных РШМ [2,5,54,128]. У большинства больных стандартные для RECIST 1.1 методы объективной оценки дополнялись в те же сроки комплексной УЗИ органов малого таза с доплероэхографией, УЗИ шейных, паховых лимфоузлов, исследованием онкомаркеров SCC, РЭА соответствии с КР 537 МЗ РФ.

Оценка ранних и поздних лучевых реакций и осложнений в основной и контрольной группах проводилась по шкале токсичности RTOG/EORTC (1995) и CTCAE v.5.0, ранних – после завершения дистанционного этапа облучения и через 3 мес. после окончания радикального лечения в целом, поздних – в сроки 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 мес. после окончания лечения или при незапланированных визитах пациенток в связи с возникшими жалобами.

2.2.2. Методы статистической обработки.

Статистическая обработка клинического материала включала выборку и группировку данных, оценку параметров распределений, вычисление относительных и средних величин, их ошибок. Анализ производился при помощи компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 на основе созданной базы данных. Выбор центральных характеристик исследуемых данных осуществлялся после изучения формы их распределения. Проверка распределения признаков на соответствие нормальному закону проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка; для сравнения категориальных переменных применялись критерии Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера; сравнение количественных непараметрических данных в двух и более группах проводилось с использованием критериев Манна–Уитни и Краскала–Уоллиса соответственно; ROC анализ применялся для оценки прогностической эффективности параметра путем сравнения чувствительности и специфичности. Рассчитывалась площадь под кривой (AUC), доверительный интервал (ДИ), а также значения чувствительности и специфичности для определения точности критерия.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости проведен с использованием метода Каплана–Майера, а оценка достоверности различий – тестом log-rank. За общую выживаемость принимали период от даты начала лечения до смерти пациентки. Безрецидивной выживаемостью считали период от даты начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания. Для представления первичных клинических данных и результатов их анализа был использован модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ [11].

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДУЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ (МЭГТ) В ПРОГРАММАХ РАДИКАЛЬНОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIb – IVa СТАДИЙ FIGO.

3.1 Методика применения мЭГТ (онкотермии) в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.

Модулированная электрогипертермия (мЭГТ) проводилась 68 больным МРРШМ IIb-IVa стадии основной группы на протяжении всего этапа конформного дистанционного облучения всего объема таза, 3 раза в неделю, непосредственно перед сеансом дистанционной лучевой терапии. В дни, когда лечение дополнялось химиорадиомодификацией, внутривенное капельное введение цитостатиков Цисплатина 40мг/м^2 или Карбоплатина 150 мг/м^2 непосредственно предшествовало сеансу мЭГТ. Средний интервал от окончания введения до начала сеанса мЭГТ составил $24,7\pm 9,3$ мин (18 – 36 мин). Анестезиологическое пособие перед началом сеанса мЭГТ не требовалось. 12 (17,6%) больным с признаками психоастении, выраженной психо - эмоциональной лабильности, паническими атаками и клаустрофобией в анамнезе на первых сеансах мЭГТ потребовалась дополнительно легкая седация растительными препаратами и транквилизаторами в ночь накануне сеансов мЭГТ. В случае затруднений с регулярным опорожнением кишечника накануне сеанса онкотермии больной выполняли очистительную клизму объемом не более 500,0. Пациентку также просили помочиться непосредственно перед сеансом мЭГТ. После опорожнения мочевого пузыря непосредственно перед сеансом мЭГТ пациентка укладывалась на специальный водяной матрас, представляющий собой один из асимметричных электродов; на кожу нижних отделов живота, соответствующих проекции тазовой области, от пупка до нижнего края лона, устанавливался второй асимметричный электрод в виде катушки, с максимальным покрытием указанной области. В большинстве случаев использовалась катушка наибольшего диаметра 20 см (рис.5).



Рис. 5. Позиционирование больной и электродов в процессе проведения сеанса онкотермии на область малого таза. Б-ная К., рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1M0) с двусторонним поражением параметриев, влагалища до нижней трети, с пролабированием опухоли из половой щели, инфильтрацией задней стенки уретры.

При поражении нижней трети влагалища нижняя граница расположения верхнего электрода смещалась ниже на 3-4 см с захватом всей лобковой области. Время экспозиции составляло от 60 до 90 мин.; первый сеанс длился 60 минут, последующие – до 90 минут. Начальная мощность на входе составляла 90 Вт, с градуированным подъемом мощности по 10Вт каждые 3-5 минут до планируемых 120-130 Вт. В дальнейшем проводилась динамическая коррекция параметров воздействия в соответствии с индивидуальными ощущениями пациентки. У 59 (88,2%) пациенток основной группы онкотермия проводилась на мощности 120-130Вт, у 9 (11,8%) мощность была снижена до 110 Вт в соответствии с индивидуальными ощущениями пациентки. Все параметры проводимого сеанса мЭГТ автоматически выводились на монитор в режиме реального времени; изменение параметров воздействия отражалось в графических отчетах, формировавшихся после окончания каждой процедуры и в последующем включавшихся в медицинскую документацию больной (рис.6).

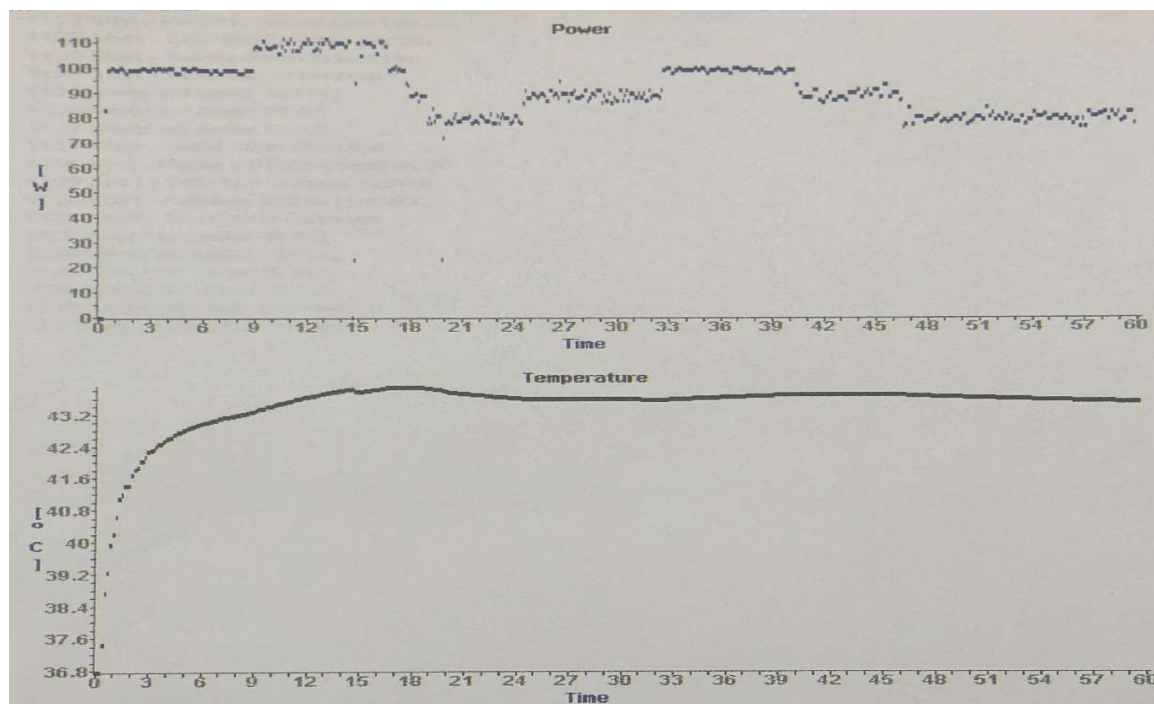


Рис.6. Пример графического отчета о сеансе мЭГТ у больной РШМ.

С учетом вариабельности времени достижения термического равновесия, оптимальной продолжительностью завершеного сеанса мЭГТ мы считали 90 минут, допустимой – 60 минут. Если в результате жалоб пациентки продолжительность сеанса была менее 60 минут, такой сеанс считался незавершенным, информация о нем фиксировалась в протоколах процедуры и отражалась в первичной документации.

Сразу после завершения сеанса онкотермии пациентке проводился сеанс дистанционной лучевой терапии; средний интервал от окончания сеанса мЭГТ до сеанса облучения составил $27,8 \pm 11,4$ мин (16,5 – 39,2 мин.). Число сеансов онкотермии у одной пациентки варьировало от 9 до 14 за курс, в среднем составило $11,5 \pm 2,7$. Всего по данному протоколу в рамках настоящего исследования было выполнено 782 сеанса мЭГТ.

Запланированный курс конформной сочетанной лучевой терапии на фоне проведения региональной мЭГТ и на фоне химиорадиомодификации (Цисплатином 40мг/м² или Карбоплатином 150 мг/м²) был проведен всем 68 (100%) пациенткам основной группы без вынужденных перерывов.

Следуя принципу разумной осторожности, на начальных этапах исследования у первых 15 больных основной группы нами проводилась прямая термометрия для контроля уровня достигаемых в ходе мЭГТ температур в

области первичного очага и органах риска (рис.7). Измерения у одной больной проводились еженедельно, в ходе первого, 5-го и завершающего сеансов мЭГТ. Термометрию осуществляли в процессе проведения сеанса мЭГТ с помощью оптоволоконных датчиков. До начала сеанса пациенткам в исследуемой области, зоне опухоли шейки матки устанавливались гибкие пластиковые катетеры-проводники непосредственно в цервикальном канале и полости матки и 4 точках по периферии опухоли.



Рис. 7. Проведение прямой термометрии у больной раком шейки матки во время сеанса онкотермии.

Также контрольные катетеры устанавливались в прямую кишку до уровня ректосигмоида, мочевого пузыря через уретру. В установленные катетеры вводились оптоволоконные датчики. Термометрия выполнялась до начала лечения во всех точках, через 30 минут от начала сеанса и непосредственно по его окончании. Средние результаты выполненных измерений представлены в таблице 8.

Как следует из данных таблицы, в процессе первого сеанса мЭГТ температура во всех точках опухоли не превышала $41,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, без существенных различий температур в зоне цервикального канала, полости матки и на периферии опухоли.

Таблица 8.

Динамика средних значений температур в опухоли и органах риска в процессе мЭГТ у больных МРРШМ.

Зона термометрии		Начало курса			Середина курса			Конец курса		
		1'	30'	60'	1'	30'	90'	1'	30'	90'
Опухоль шейки матки с преобладанием экзофитной формы роста N=6	1	37,3±0,4	38,3±0,9	37,9±0,4*	37,7±0,6	38,0±0,2	37,5±0,4	37,7±0,7	38,5±0,9	38,5±0,9*
	2	37,2±0,6	38,4±1,1	37,3±0,7*	37,6±0,4	38,3±0,4	37,3±0,4	37,8±0,4	38,6±0,4	38,6±0,4*
	3	37,3±0,4	38,3±0,9	37,3±0,7*	37,6±0,4	38,0±0,4	37,3±0,4	38,0±0,4	38,8±0,3	38,7±0,4*
	4	37,6±0,6	38,3±0,9	38,0±0,3	37,8±0,4	38,1±0,4	37,7±0,3	37,8±0,4	38,7±0,5	38,7±0,5
	Цервикальный канал и полость матки	37,4±0,8	38,2±0,8	37,5±0,2*	38,0±0,4	38,1±0,5	37,7±0,4	37,9±0,3	38,5±0,6	38,5±0,5*
Опухоль шейки матки с преобладанием эндофитной формы роста N=9	1	37,3±0,4	41,0±0,9	40,9±1,7	37,7±0,4	41,9±0,4	40,9±1,4	37,3±0,4	42,0±0,4	41,9±0,6
	2	37,4±0,3	41,3±0,4	41,4±0,3	37,6±0,4	42,3±0,2	41,9±0,6	37,3±0,4	42,1±0,2	41,9±0,6
	3	37,3±0,4	41,3±0,4	41,5±0,3	37,6±0,4	41,9±0,4	42,0±0,5	37,3±0,4	41,9±0,4	41,8±0,5
	4	37,3±0,4	41,3±0,4	41,4±0,3	37,7±0,4	41,8±0,4	42,3±0,3	37,3±0,4	41,8±0,4	42,0±0,3
	Цервикальный канал и полость матки	37,3±0,4	39,6±0,4	39,7±0,4	37,6±0,4	40,7±0,7	41,3±0,4	37,3±0,4	40,7±0,7	41,3±0,4
Мочевой пузырь N=15		37,3±0,4	37,7±0,2	37,5±0,2	37,3±0,4	37,7±0,2	37,5±0,2	37,3±0,4	37,7±0,2	37,5±0,2
Уретра N=15		37,3±0,4	37,7±0,2	37,4±0,3	37,5±0,4	37,7±0,2	37,4±0,3	37,6±0,3	37,7±0,2	37,6±0,3
Прямая кишка N=15		37,7±0,4	38,0±0,2	37,9±0,3	37,8±0,4	38,2±0,2	37,8±0,3	37,8±0,4	38,2±0,2	37,8±0,3

* различия статистически значимы, $p \leq 0,05$.

Как следует из данных таблицы, в процессе первого сеанса мЭГТ температура во всех точках опухоли не превышала $41,5 \pm 0,3^\circ\text{C}$, без существенных различий температур в зоне цервикального канала, полости матки и на периферии опухоли.

При экзофитных вариантах опухоли шейки матки температурное равновесие достигалось в среднем уже к 15 минуте воздействия, максимум

температур достигался на 30' минуте измерения и не превышал $38,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. При эндофитных вариантах в ходе первого сеанса мЭГТ достижение температурного равновесия на 30-минутном отрезке измерений было отмечено лишь у 2 из 9 больных, температуры колебались в диапазоне $39,7-41,5^{\circ}\text{C}$ без значимых различий в данных к концу сеанса на 60' минуте. В мочевом пузыре, уретре максимум температур не превышал $37,7 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, в прямой кишке - $38,0 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ при всех измерениях.

В ходе последующих измерений в процессе и в конце курса онкотермии значимые изменения температуры в опухоли нами отмечены лишь для экзофитных вариантов МРРШМ в конце курса мЭГТ, с ростом средней температуры в опухоли в начале и конце сеанса до $38,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Для эндофитных вариантов опухоли шейки матки колебания температур были несущественными, максимумы достигались к 30' минуте, достигали $41,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ – $42,3 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ в точках периферии опухоли, $41,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ – в зоне цервикального канала и полости матки (различия статистически не значимы). В органах риска – уретре, мочевом пузыре, прямой кишке – значимого различия показаний термометрии, выполненных в процессе и к концу курса, с измерениями в ходе первого сеанса онкотермии, не отмечено.

Полученные нами данные прямой термометрии дополнительно свидетельствуют об использованном варианте мЭГТ, как об особом варианте «мягкой» гипертермии, а в ряде случаев – и нормотермии, при котором в эксперименте эффективность полевых, не температурных, компонентов в разы превышает эффект собственно повышения температуры в опухоли (гипертермии), сохраняющийся и при нормотермии ($\leq 38^{\circ}\text{C}$). Ввиду нетемпературозависимости основного эффекта в дальнейшем в ходе набора клинического материала в рамках данного исследования термометрия не проводилась.

3.2. Оценка переносимости модулированной электрогипертермии (мЭГТ) в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки Ib – IVa стадий FIGO.

Всеми 68(100%) больными в основной группе на фоне лечения с применением мЭГТ после каждого сеанса терморадикотерапии заполнялись опросники FACT-Cx на русском языке и шкала оценки болевого синдрома ВАШ, которые анализировались лечащим врачом-исследователем непосредственно после сеанса. Фиксировались НЯ, оценивалась степень их серьезности, необходимость дополнительной терапии, ее характер и интенсивность, необходимость и продолжительность перерыва в проведении сеансов мЭГТ и или их отмены.

Кроме того, адресуясь к цели и задачам нашего исследования, выполнялась объективная оценка токсических реакций, отмеченных у больных основной и контрольной групп в ходе этапа дистанционного облучения на фоне химиорадиомодификации, с и без применения мЭГТ, в соответствии с наиболее принятыми в современной клинической практике классификациями RTOG/EORTC и NCIC CTCAE v5.0. Мы считали целесообразным придерживаться отечественной традиции дифференцированной оценки токсических реакций, возникающих в процессе лучевого лечения и ранних осложнений, диагностируемых у пролеченных больных на сроке 90–100 дней после окончания лечения.

В ходе этапа дистанционного облучения больных МРРШМ в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ, в рамках нашего исследования мы анализировали общее состояние больных (шкалы ECOG и Karnovsky) спектр возникших реакций, их частоту, степень тяжести, динамику в процессе дистанционного этапа лучевой терапии, влияние на проводимый курс облучения (незапланированные перерывы, общая пролонгация лучевого этапа лечения, редукция доз, прекращение лечения).

Большинство больных основной группы 57 (83,8%) не отмечали побочных эффектов или нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с проведением мЭГТ, в течение всего курса. Зафиксировано было всего 35 нежелательных явлений у 11(16,2%) леченых. Были отмечены астения, падение

АД сразу после сеанса мЭГТ в 11 (16,1%) случаях; локальное покраснение кожи непосредственно после сеанса – 8 (11,7%) случаях; локальное очаговое уплотнение подкожной клетчатки в зоне воздействия – 4 (5,8%) случая (при этом размеры уплотнений не превышали 17 мм, имели неоднородную, изогиперэхогенную структуру при УЗИ, в цитограммах пунктатов, выполненных у всех 4 больных, данных за опухолевую прогрессию не получено, картина реактивного воспаления); локальная болезненность и дискомфорт в области пупочного кольца в зоне стояния электрода во время сеанса мЭГТ - 3 (4,4%) случая (у всех этих больных отмечалось расширение пупочного кольца, истончение кожи пупка, вправимые неосложненные пупочные грыжи до 2 см в диаметре). Зарегистрированные по данным опросников и объективной оценки нежелательные явления не относились к серьезным и в большинстве случаев не требовали дополнительных лекарственных назначений.

При анализе токсических реакций, развившихся в процессе дистанционного лучевого лечения у больных основной и контрольной групп, приведенных в таблице 9, нами не отмечено изменения их спектра в основной группе по сравнению с контрольной: все наблюдавшиеся осложнения имели прогнозируемый характер.

Характерными для многокомпонентного лечения МРРШМ в обеих группах являлись: гематологические осложнения, в первую очередь лейко- и нейтропения; гастро-интестинальные – анорексия, тошнота, рвота, энтероколит, ректит; осложнения со стороны верхних и нижних мочевых путей – нарушение функции почек, цистит, уретрит. Реакций со стороны кожи – истинных эпидермитов – в зоне облучения мы не наблюдали в период лечения ни в одной из групп, что соответствует данным литературы о преимуществах использования конформных вариантов дистанционного облучения; были зафиксированы лишь поверхностные реакции со стороны слизистых половых путей.

Как и предполагалось, наиболее часто в обеих группах регистрировались гематологические, гастро-интестинальные токсические реакции и реакции со стороны мочевых путей. Значимых различий в частоте и степени тяжести наблюдавшихся реакций между больными основной и контрольной групп не отмечено ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), в обеих группах преобладали реакции I-

II степени. В обеих группах в процессе лечения проводилась комплексная симптоматическая терапия для коррекции выявленных отклонений.

Таблица 9.

Токсические реакции в ходе лучевой терапии у больных МРРШМ в основной и контрольной группах

Вид осложнения (орган, ткань)	Частота осложнений, абс.ч, %	ОСНОВНАЯ ГРУППА N=68 (100%)		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА N=65 (100%)		P
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Гематологические лейкопения, нейтропения	I	29	42,6	31	47,6	0,56
	II	17	25	16	24,6	0,96
	III	7	10,3	6	9,2	0,84
	IV	–		–		
	Всего	53	77,9±0,73	53	81,5±0,9	0,61
Анемия	I–II	36	52,9	34	52,3	0,94
	III	3	4,4	5	7,7	0,43
	IV	–		–		
	Всего	39	57,3±1,9	39	60,0±1,3	0,76
Тромбоцитопения	I–II	8	11,8	5	7,7	0,43
	III	1	1,5	2	3,1	0,53
	IV	–		–		
	Всего	9	13,2±4,3	7	10,8±4,7	0,66
Мочевыделительная система: цистит, уретрит	I–II	11	16,2	15	23,1	0,32
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	11	16,2±4,1	15	23,1±3,6	0,32
Почки: почечная недостаточность	I–II	6	8,8	7	10,8	0,71
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	6	8,8±4,8	7	10,8±4,7	0,71
Гастро– интестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия ≥ 2 ст., тошнота, рвота, боли в желудке)	I–II	11	16,2	12	18,5	0,73
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	11	16,2±2,1	12	18,5±2,8	0,73
нижние отделы ЖКТ (энтероколит, ректит, боли в животе, обострение хр. геморроя)	I–II	18	26,5	17	26,1±3,0	0,97
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	18	26,5±2,9	17	26,1±3,0	0,97
Печень: гепатопатия	I–II	6	8,8	7	10,8	0,71
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	6	8,8±4,8	7	10,8±4,7	0,71
Слизистые половых путей: эпителиит	I–II	33	48,5	37	56,9	0,33
	III	–		–		
	IV	–		–		
	Всего	33	48,5±2,2	37	56,9±1,2	0,33

На начальных этапах лечения в обеих группах при развитии резорбтивной лихорадки применяли парентерально – внутривенно капельно, внутримышечно,

трансректально – НПВС; по показаниям – непродолжительные, до 5-7 дней, курсы антибиотикотерапии в соответствии с общепринятыми стандартами этапности применения антибактериальных препаратов, наиболее часто – с внутривенным капельным их введением, совместно с введением метронидазола, антифунгинозных препаратов, под контролем картины периферической крови. При гематологических осложнениях I-II степени применяли краткие – до 3-5 дней – курсы парентерального введения глюкокортикоидов, препараты железа, для коррекции лейко-нейтропении $\geq$ III степени в соответствии с международными рекомендациями проводили курсы стимуляции гранулоцит-стимулирующими факторами. Для профилактики токсичности со стороны ЖКТ всем пациенткам с начала лучевого лечения назначали сопроводительную поддерживающую терапию: специальную белковую щадящую диету, ферментные препараты, антацидные средства, при необходимости средства, нормализующие микрофлору и моторику кишечника. Для профилактики осложнений со стороны нижних мочевых путей применяли фитопрепараты с противовоспалительным действием. При появлении жалоб со стороны мочевых путей выполнялось микробиологическое исследование мочи на флору и чувствительность к уросептикам, впоследствии назначалась сопроводительная уросептическая терапия.

На фоне комплексной сопроводительной терапии из больных, включенных в окончательный анализ, незапланированные перерывы зафиксированы у 12(17,6%) больных в основной и 15(32,1%) больных в контрольной группах соответственно (различия статистически не значимы, $p=0,44$), преимущественно в виде отсрочки введения цитостатика с целью химиорадиомодификации. Перерывов в графике проведения лучевого воздействия и мЭГТ, пролонгации дистанционного этапа лечения, редукции доз облучения, прекращения лечения не потребовалось ни в одной из групп.

Анализ общего состояния больных в основной группе по шкале ECOG до и после окончания конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и мЭГТ (Табл.10) показал, что до начала лечения симптомы, ассоциированные с МРРШМ, негативным образом влияли на общее состояние большинства больных, включенных в исследование: только у 2 (2,9%) больных основной группы общее состояние на момент начала лечения

соответствовало таковому до болезни, легкие нарушения 1 степени - только у 12 (17,6%) больных.

Таблица 10.

Распределение больных РШМ IIb-IVa стадии в основной группе по статусу ECOG на момент начала и окончания курса мЭГТ.

Стадия заболевания/ECOG		ОСНОВНАЯ ГРУППА		p
		Начало курса мЭГТ	Конец курса мЭГТ	
Все стадии N=68 100%	ECOG 0	2 (2,9%)	39 (57,4%)*	<0,001
	ECOG 1	12 (17,6%)	23 (33,8%)*	0,03
	ECOG 2	27 (39,7%)	6 (8,8%)*	<0,001
	ECOG 3	27 (39,7%)	0*	<0,001
IIb N=14 100%	ECOG 0	0	10 (71,4%)*	<0,001
	ECOG 1	2 (14,3%)	3 (21,4%)	0,62
	ECOG 2	7 (50%)	1 (7,1%)*	0,01
	ECOG 3	5 (35,7%)	0*	0,01
IIIa-c N=52 100%	ECOG 0	2 (3,9%)	29 (55,8%)*	<0,001
	ECOG 1	10 (19,2%)	18 (34,6%)*	0,08
	ECOG 2	19 (36,5%)	5 (9,6%)*	<0,001
	ECOG 3	21 (40,4%)	0*	<0,001
IVa N=2 100%	ECOG 0	0	0	0,15
	ECOG 1	0	2 (100%)*	0,05
	ECOG 2	1 (33,3%)	0*	0,25
	ECOG 3	1 (33,3%)	0*	0,25

* различия статистически значимы, $p \leq 0,05$.

Большинство больных – 54 (79,4%) – основной группы на момент начала лечения отмечали выраженные нарушения общего состояния, соответствовавшие ECOG 2-3, более 40% были способны лишь к ограниченному самообслуживанию и вынуждены были проводить в кресле или постели более 50% времени бодрствования из-за болевого синдрома, астении, интоксикации и нарушения функций тазовых органов. По окончании конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и мЭГТ

отмечалось значимое улучшение общего состояния большинства больных основной группы, со статистически значимым ростом доли больных с ECOG 0 – до 57,4% для всех стадий, в том числе до 71,4% при IIb, с 3,9% до 55,8% при IIIa-с стадиях соответственно. Число больных, отмечавших по окончании первого этапа радикального лечения лишь легкую степень нарушений общего состояния, соответствовавшую ECOG 1, возросло с 17,4% до 33,8% для всех стадий. Больных с нарушениями, соответствовавшими ECOG 3-4, на момент окончания первого этапа лечения не зафиксировано. Положительная динамика состояния больных с ECOG 3 отмечена во всех стадиях. Наиболее значимый рост доли больных, отметивших улучшение общего состояния к окончанию дистанционной лучевой терапии, наблюдалась при IIIa-с стадии и IVa стадиях. Отрицательного влияния непосредственно сеансов онкотермии на статус больных по ECOG при анализе данных субъективной и объективной оценки не отмечено.

Таким образом, у подавляющего большинства – 60 (88,2%) больных МРРШМ, вошедших в основную группу исследования и получавших мЭГТ – переносимость проведенных сеансов онкотермии в течение всего курса может быть оценена, как хорошая, у 8 (11,8%) – как удовлетворительная. Больных с неудовлетворительной переносимостью сеансов мЭГТ в нашем исследовании мы не наблюдали.

Прямых противопоказаний к проведению онкотермии на исследованной группе больных нами не отмечено. Однако, исходя из нашего клинического опыта, следует с осторожностью подходить к назначению данного варианта лечения и дополнительно оценивать способность больной перенести курс в 10-12 сеансов онкотермии: при пониженной способности пациентки к коммуникации, снижении кожной чувствительности абдоминальной области – повышение риска кожных термических реакций из-за возможной недостаточной интерактивной индивидуальной коррекции параметров воздействия; абдоминальном типе ожирения с ПЗР в нижних отделах живота более 35см – снижение способности опухоли к самонаведению из-за глубокого залегания под слоем чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки; значительном

перепаде размера живота от околопупочной до лобковой области – неравномерное прилегание верхнего электрода; при наличии грыжевых выпячиваний в зоне стояния верхнего электрода, с особым вниманием к зоне пупочного кольца, мацерации и гнойничковом поражении кожи в зоне прилегания верхнего и нижнего электродов; при указаниях больной на наличие ранее респираторной недостаточности и кардиальных симптомов при нахождении в положении на спине в течение продолжительного периода времени; при выраженной психо - эмоциональной лабильности.

Резюмируя вышеизложенное в главе 3, можно заключить, что применение мЭГТ по разработанной и апробированной нами методике, в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией на область таза и еженедельным введением Цисплатина 40мг/м^2 или Карбоплатина AUC2 в качестве химиорадиомодификации, явилось безопасным методом модификации опухолевого ответа. Процедуры онкотермии в подавляющем большинстве случаев отличала хорошая переносимость, зафиксированная у 88,2% больных; 83,8% больных, леченых с применением мЭГТ, в течение всего курса не отмечали побочных эффектов или нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с проведением мЭГТ.

При анализе токсических реакций, развившихся в процессе дистанционного лучевого лечения у больных основной и контрольной групп, не отмечено изменения их спектра в основной группе по сравнению с контрольной, все наблюдавшиеся осложнения имели прогнозируемый характер. Как и предполагалось, наиболее часто в обеих группах регистрировались гематологические, гастро-интестинальные токсические реакции и реакции со стороны мочевых путей. Значимых различий в частоте и степени тяжести наблюдавшихся реакций между больными основной и контрольной групп не отмечено ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), в обеих группах преобладали реакции I-II степени. Реакций со стороны кожи – истинных эпидермитов – в зоне облучения мы не наблюдали в период лечения ни в одной из групп, были зафиксированы лишь поверхностные реакции со стороны слизистых половых путей.

Анализ общего состояния больных в основной группе по шкале ECOG до и после окончания конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и мЭГТ продемонстрировал значимое улучшение общего состояния большинства больных основной группы, со статистически значимым ростом доли больных с ECOG 0 до 58,8% для всех стадий, в том числе с 9,5% до 66,7% при IIb, с 0% до 59,1% при IIIa-с стадиях соответственно. Число больных, отмечавших по окончании первого этапа радикального лечения лишь легкую степень нарушений, соответствовавшую ECOG 1, возросло до 26,5% для всех стадий, со значимым ростом – с 11,4% до 29,5% – при IIIa-с стадиях. Больных с нарушениями, соответствовавшими ECOG 3-4, на момент окончания первого этапа лечения не зафиксировано. Положительная динамика состояния больных с ECOG 3 отмечена во всех стадиях. Наиболее значимый рост доли больных, отметивших улучшение общего состояния к окончанию дистанционной лучевой терапии, наблюдалась при IIIa-с стадии и IVa стадии, с 47,7% до 0% и с 66,9% до 0% соответственно. Отрицательного влияния непосредственно сеансов онкотермии на статус больных по ECOG при анализе данных субъективной и объективной оценки не отмечено.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIb- IVa СТАДИИ FIGO В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ.

4.1. Непосредственные результаты применения модулированной электрогипертермии (мЭГТ) в программах радикального лучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO.

Ключевым моментом в прогнозе общей эффективности радикального лечения больных МРРШМ IIb – IVa стадий FIGO является полнота регрессии опухолевых очагов на этапе дистанционной лучевой терапии и формирование адекватных условий для проведения стандартизированной внутриместной лучевой терапии. Эти параметры и были избраны нами в качестве критериев оценки непосредственного эффекта применения онкотермии в программах радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ IIb – IVa стадий FIGO, в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе.

Оценка проводилась с использованием общепринятых критериев RECIST 1.1 для оценки объективного ответа солидных опухолей, по данным МРТ-топометрии, дополненной данными комплексного УЗИ с доплероэхографией, выполнявшихся при планировании первого сеанса брахитерапии. Полученные результаты приведены в таблицах 11-13.

При оценке общей эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, представленной в таблице 11, общая частота достигнутого объективного ответа – общая частота полных и частичных регрессий – не различались значимо между основной и контрольной группами, составив 68 (100%) против 58 (89,2%) соответственно, однако, отмечено статистически значимое большее число тотальных и субтотальных (более 80%), регрессий объема первичной опухоли в основной группе – 12 (17,7±5,3%) и 23 (33,8±4,4%) соответственно против 2 (3,1±2,3%) и 7(10,8±4,4%)– в контрольной.

Таблица 11.

Сравнительная оценка характера объективного ответа после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах

Характер объективного ответа Группа		Основная группа n = 68		Контрольная группа n = 65		p	Всего n = 133	
		Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
Полная регрессия		12	17,7±5,3*	2	3,1±2,3*	0,01	14	10,5±4,1
Частичная регрессия	Всего	56	82,3±0,9	56	86,1±1,4	0,55	112	84,2±1,6
	≥ 80%	23	33,8±4,4*	7	10,8±4,4*	<0,001	30	22,6±4,6
	≥ 50-79%	24	46,2±3,1	17	26,2±4,9	0,25	41	30,8±4,1
	менее 50%	9	13,2%*	32	49,2±2,0*	<0,001	41	30,8±4,1
Стабилизация		0	0*	5	9,2*	0,02	5	3,7
Прогрессирование		0	0	2	3,1	0,14	2	1,6

* различия значимы, $p < 0,05$.

При оценке общей эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, представленной в таблице 11, общая частота достигнутого объективного ответа – общая частота полных и частичных регрессий – не различались значимо между основной и контрольной группами, составив 68 (100%) против 58 (89,2%) соответственно, однако, отмечено статистически значимое большее число тотальных и субтотальных (более 80%), регрессий объема первичной опухоли в основной группе – 12 (17,7±5,3%) и 23 (33,8±4,4%) соответственно против 2 (3,1±2,3%) и 7 (10,8±4,4%) – в контрольной.

Значимость различий сохранялась и при поэтапном сравнении полноты объективного ответа у больных в основной и контрольной группах (Табл. 12).

Таблица 12.

Сравнительная оценка характера объективного ответа после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах в зависимости от стадии первичного опухолевого процесса.

Характер объективного ответа Группа, стадия		Основная группа				Контрольная группа			
		T2b N=21	T3a-c N=44	T4a N=3	Всего n = 68	T2b N=26	T3a-c N=34	T4a N=5	Всего n = 65
Полная регрессия		5 23,8%*	7 15,9%*	0	12 17,7±5,3%*	1 3,8%*	1 2,9%*	0	2 3,1±2,3%*
p		0,04	0,04	0,76	0,01	0,04	0,04	0,76	0,01
Частичная регрессия	Всего	16 76,2%	37 84,1%	3 100%	56 82,4±0,9%	23 88,4%	30 88,2%	2 40%	55 84,6±1,4%
	p	0,27	0,6	0,09	0,73	0,27	0,6	0,09	0,73
	из них ≥ 80%	10 47,6%*	21 47,7%*	1 33,3%	32 47,1±2,4%*	3 11,5%*	4 11,7%*	0	7 10,8±4,4*
	p	0,01	<0,001	0,17	<0,001	0,01	<0,001	0,17	<0,001
	≥ 50%	5 23,8%	15 34,1%	2 66,7%	22 32,4±3,9%	8 30,8%	10 29,4%	1 20%	19 29,2±4,9%
		0,6	0,66	0,19	0,2	0,6	0,15	0,19	0,2
	менее 50%	1 4,8%*	1 2,3%*	0	2 2,9%*	15 57,7%*	20 58,8%*	1 20%	36 55,4±2,0%*
	p	<0,001	<0,001	0,41	<0,001	<0,001	<0,001	0,41	<0,001
Стабилизация		0	0	0	0*	2 7,7%	2 5,9%	2 40%	6* 9,2%
		0,19	0,1	0,21	0,01	0,19	0,1	0,21	0,01
Прогрессирование		0	0	0	0	0	1 2,9%	1 20%	2 3,1%
		0,19	0,25	0,41	0,14	0,19	0,25	0,41	0,14

* различия значимы, $p < 0,05$. Подгруппы сравнения различий выделены одинаковым цветом.

Значимые различия ($p < 0,05$) по частоте полных регрессий выявлены как для подгрупп больных IIb (23,8% против 3,8%), так и для IIIa-c стадий (15,9% против 2,9%) основной и контрольной групп соответственно. Для этих же

подгрупп отмечены значимые различия в частоте субтотальных частичных регрессий более 80% объема первичной опухоли – 47,6% против 11,5% при IIb, 47,7% против 11,7% при IIIa-с стадиях соответственно. Значимо более редко в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась частичная регрессия первичного очага менее 50% – 2,9% против 55,4±2,0%, различия высоко статистически значимы ($p < 0,001$). Стабилизации и прогрессирования в основной группе не отмечено.

При оценке динамики объемов мишени на момент начала внутриполостной лучевой терапии, как одного из критериев непосредственной эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, объемы HR-CTV на момент начала брахитерапии, расцениваемые отечественными и зарубежными исследователями, как адекватные – менее 50 см³, были достигнуты у 90 (67,5%) леченых в обеих группах; оптимальные – менее 30 см³ - у 47 (35,3%) больных обеих групп (Табл.13). Частота достижения оптимального объема HR-CTV на момент начала брахитерапии была значимо более высокой в основной группе по сравнению с контрольной – 55,9% против 13,8% (различия значимы, $p = 0,027$). Значительно реже в основной группе объем HR-CTV на момент начала брахитерапии составлял более 50 см³ – в 7 (10,3%) случаях против 36 (55,4%) в контрольной группе.

Таблица 13.

Распределение больных в основной и контрольной группах по объему HR-CTV на момент начала брахитерапии.

Объем HR-CTV, см ³	Основная (n=68)		Контроль (n=65)		p	Всего (n=133)	
	Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
до 30 см ³	38	55,9%*	9	13,8%*	<0,001	47	35,3%
30–50 см ³	23	33,8%	20	30,8%	0,71	43	32,3%
более 50 см ³	7	10,3%*	36	55,4%*	<0,001	43	32,3%

* различия значимы, $p < 0,05$.

При оценке полноты резорбции параметральных инфильтратов после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах, как одного из значимых параметров непосредственной эффективности

этапа лечения, определяющего возможность использования в дальнейшем стандартизованных вариантов внутриполостной лучевой терапии без внутритканевого компонента, полное отсутствие параметральной инфильтрации на момент начала брахитерапии зафиксировано у 53(39,8±3,9%) леченых в обеих группах (Табл.14).

Таблица 14.

Сравнительная оценка полноты резорбции параметральных инфильтратов после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах.

Размер остаточной инфильтрации, мм Группа			Основная группа n = 68		Контрольная группа n = 65		p	Всего n = 133	
			Число больных, чел.	%	Число больных, чел.	%		Число больных, чел.	%
Отсутствие инфильтрации параметриев			44	64,7±4,4*	9	13,8%±7,4*	< 0,001	53	39,8±3,9
Остаточная инфильтрация параметрия	односторонняя	≤5 мм	12	17,7%*	4	6,2%*	0,04	16	12,0%
		6-10 мм	2	2,9%*	25	38,5%*	< 0,001	27	20,3%
		≥10 мм	1	1,5%	4	6,2%	0,16	5	3,8%
	двусторонняя	≤5 мм	8	11,8%	7	10,8%	0,86	15	11,3%
		6-10 мм	1	1,5%*	12	18,5%*	< 0,001	13	9,8%
		≥10 мм	0	0*	4	6,2%*	0,04	4	3,0%

* различия значимы, $p < 0,05$.

Минимальная остаточная инфильтрация, менее 5 мм, не требующая внедрения игл для расширения охвата мишени HR-CTV терапевтической изодозой D90, сохранялась у 31(23,3%) больной обеих групп, в том числе односторонняя – у 16 (12%), двусторонняя – у 15(11,3%) леченых. При сравнительном межгрупповом анализе значимо чаще полная резорбция параметральных инфильтратов отмечалась в основной группе, после применения мЭГТ на фоне химиолучевого лечения, по сравнению с контрольной – в 64,7±4,4% против 13,8%±7,4% соответственно ($p < 0,001$). Достоверно чаще в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась минимальная

остаточная инфильтрация одного параметра менее 5мм – в 17,7% случаев против 6,2% ($p=0,04$). Остаточная инфильтрация 6-10мм значимо реже наблюдалась в основной группе по сравнению с контрольной: односторонняя – у 2,9% против 38,5%, двусторонняя – у 1,5% против 18,5% соответственно (различия значимы, $p<0,001$).

Для более глубокого понимания характера и степени влияния мЭГТ на непосредственную эффективность химиолучевого лечения больных МРРШМ, в рамках нашего исследования был проведен динамический молекулярно - генетический анализ ряда маркеров опухолевого апоптоза и клеточной пролиферации на биоптатах проспективно набранных 60 больных обеих групп – произвольно выбранных 30 больных основной группы и 30 соответствующих больных контрольной группы, подобранных методом подбора пар, сопоставимых по клиническим параметрам первичного опухолевого процесса. Всего для окончательного анализа оказалось пригодными 168 образцов.

На начальных этапах исследования была применена панель из 20 маркеров (Табл.15), значимость влияния которых на ответ плоскоклеточной опухоли шейки матки на лучевую и химиотерапию неоднозначны по данным различных исследовательских групп [9,10,17,20,23,30,31,43,53,63,65,66,68,82,135,172].

Панель-20 исследованных маркеров и их влияние на клетки опухоли.

Название гена:	Функция:
KI67	Маркер клеточной пролиферации. Экспрессируется в фазы G1, S, G2, M и не экспрессируется в G0
STK15	Кодирует серин-треонин киназу 6, участвующую в регуляции формирования веретена деления
CCNB1	Кодирует белок цикли B1 семейства циклинов, контролирующих смену фаз клеточного цикла. х х Активация комплекса циклин B -Cdk2 необходима для перехода фаз G2/M.
PTEN	Кодирует белок с фосфатазной активностью, фосфорелирующий молекулярные мишени пролиферативного каскада Akt/PKB
CCND1	Кодирует белок циклин D1 семейства циклинов, контролирующих смену фаз клеточного цикла
MYC	Контролирует клеточную пролиферацию, апоптоз.
P16INK4a	P16INK4a и P14ARF участвуют в регуляции клеточного цикла. Являются супрессорами опухоли.
MYBL2	Фактор транскрипции участвует в регуляции выживания, пролиферации и дифференцировки клеток.
BCL2	Кодируемый белок ингибирует апоптоз. Образуя комплекс с белком BAG, блокирует выделение цитохрома C из межмембранного пространства митохондрии.
BAX	Белок этого гена положительно регулирует высвобождение цитохрома C и по сути является антагонистом BCL2 и BAG
BAG	Коактиватор BCL2, является ингибитором апоптоза
NDRG1	Кодирует белок, необходимый для p53 опосредованной активации каспаз, обладает выраженными проапоптотическими свойствами.
BIRC5	Кодирует белок семейства ингибиторов апоптоза, непосредственно ингибирующий каспазы – мощный ингибитор апоптоза.
TERT	Кодирует обратную транскриптазу теломеразы, фермент, необходимый для репликации концевых (теломерных) фрагментов хромосом. В норме активность фермента низкая.
ESR 1	Рецепторы эстрогена контролирует многие клеточные процессы, включая рост, дифференцировку. Снижает ДНК-связывающую активность NF-каппа-B и ингибирует NF-каппа-B-опосредованную транскрипцию с промотора IL6.
PGR	Ген кодирует рецептор прогестерона A
C-erbB2	Ген кодирует рецептор эпидермального фактора роста
GRB7	Кодирует белок, моделирующий конформацию рецепторов, в частности семейства эпидермального фактора роста, при связывании с лигандами.
CTSL2	Кодирует белок катепсин с высокой пептидазной активностью
CD68	CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) — гликопротеин из семейства LAMP.

Из приведенной панели значимый ответ в основной и контрольной группах в нашем исследовании был получен только от 7 факторов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз (Табл.16), набор которых в панели-7 несколько отличался от такового в числе анализированных литературных источников.

Панель-7 исследованных маркеров и их влияние на клетки опухоли.

Группа	Наименование маркера	Краткая характеристика
Апоптоз	BCL2	Кодируемый белок ингибирует апоптоз. Образуя комплекс с белком BAG, блокирует выделение цитохрома С из межмембранного пространства митохондрии.
Апоптоз	BAG1	Коактиватор BCL2, является ингибитором апоптоза
Дифференцировка/рецепторы	HER2	Член семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGF). Ниже по сигнальному каскаду регулирует рост и стабилизацию периферических микротрубочек.
Дифференцировка/рецепторы	ESR1	Рецепторы эстрогена контролирует многие клеточные процессы, включая рост, дифференцировку. Снижает ДНК-связывающую активность NF-каппа-В и ингибирует NF-каппа-В-опосредованную транскрипцию с промотора IL6.
Межклеточные взаимодействия	MMP11	Функции матриксных металлопротеиназ (MMP), заключаются в разрушении межклеточных контактов.
Транскрипция	MYBL2	Фактор транскрипции участвует в регуляции выживания, пролиферации и дифференцировки клеток.
Пролиферация	P16INK4A	P16INK4a и P14ARF участвуют в регуляции клеточного цикла. Являются супрессорами опухоли.

Динамика экспрессии исследованных маркеров в основной группе приведена на графиках (Рис. 8-11).

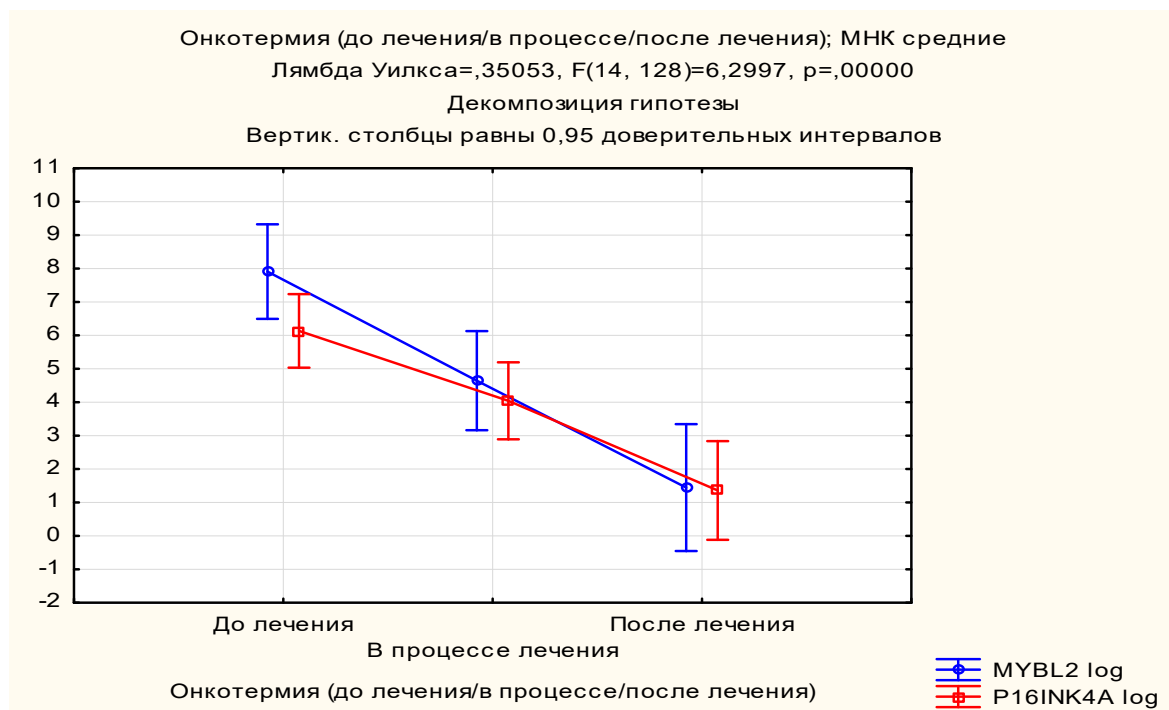


Рис. 8. Динамика экспрессии маркеров пролиферации в основной группе.

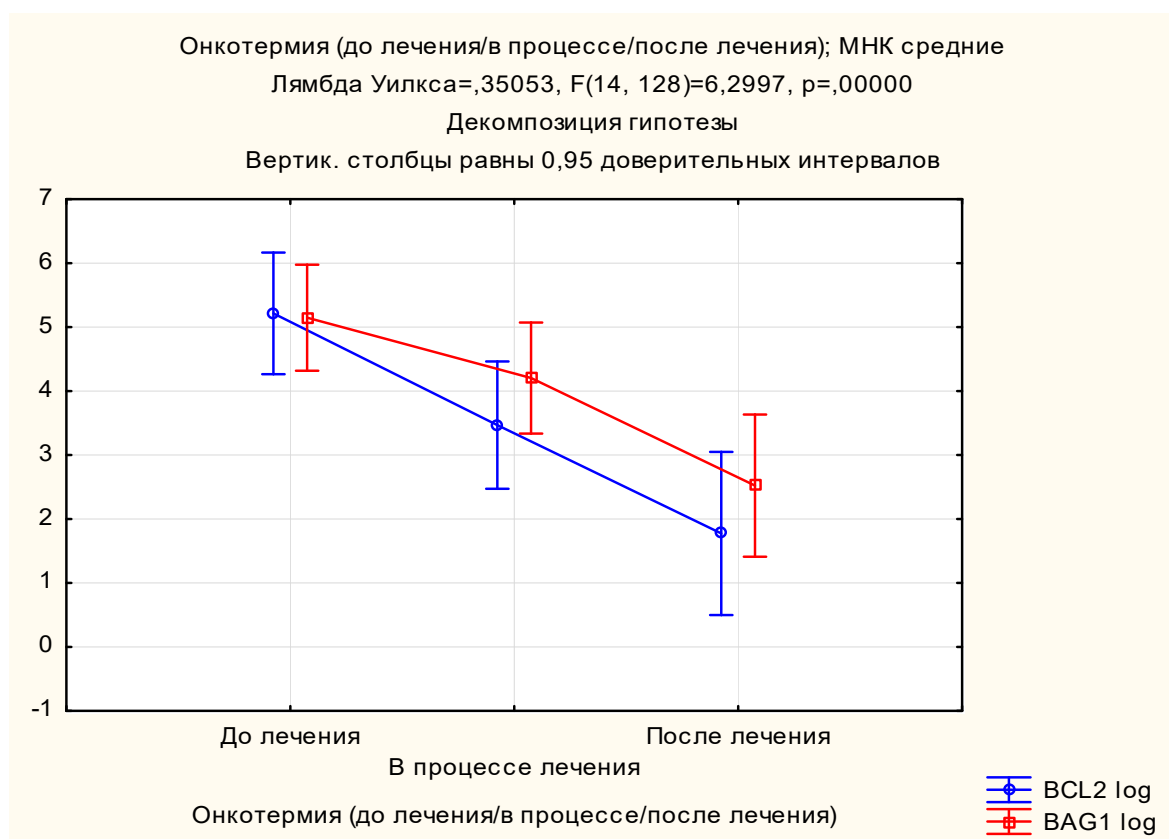


Рис. 9. Динамика экспрессии белков с антиапоптотической активностью в основной группе.

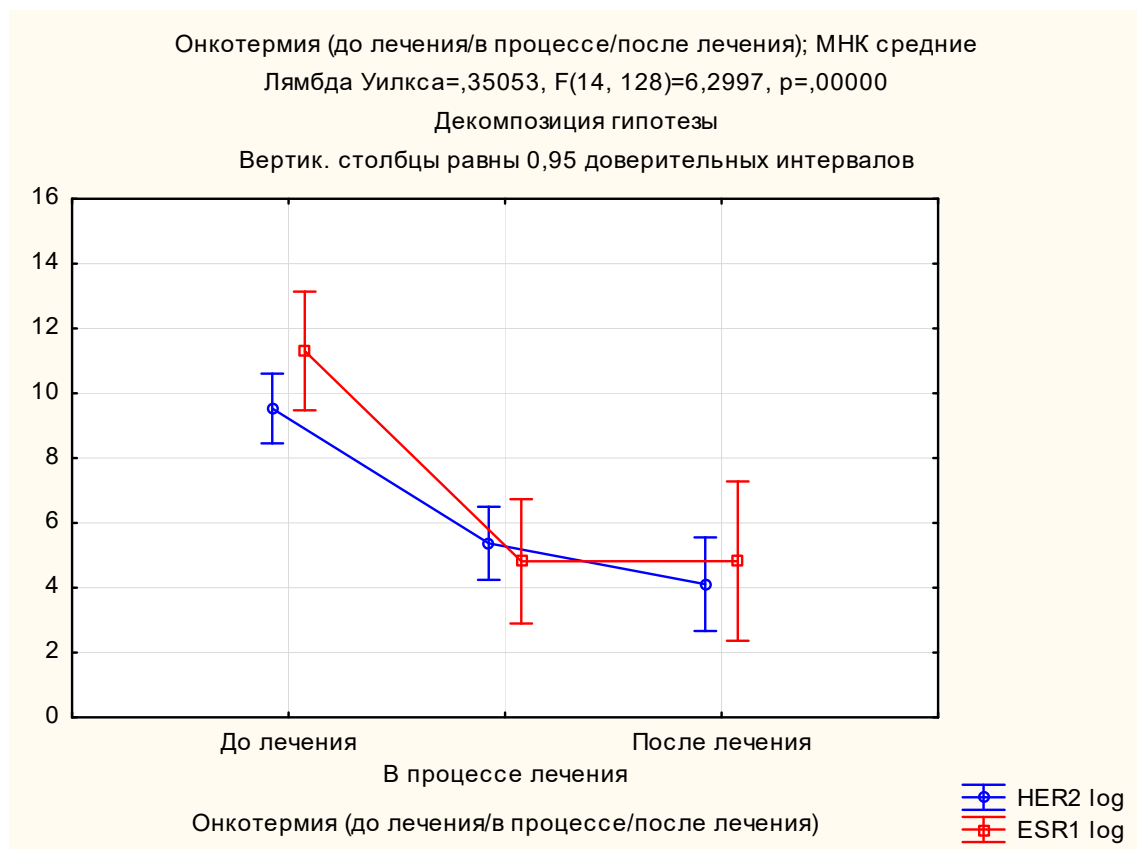


Рисунок 10. Динамика экспрессии генов, кодирующих активность рецепторов стероидного гормона эстрогена и рецепторную тирозинкиназу эпидермального фактора роста HER2 neu.

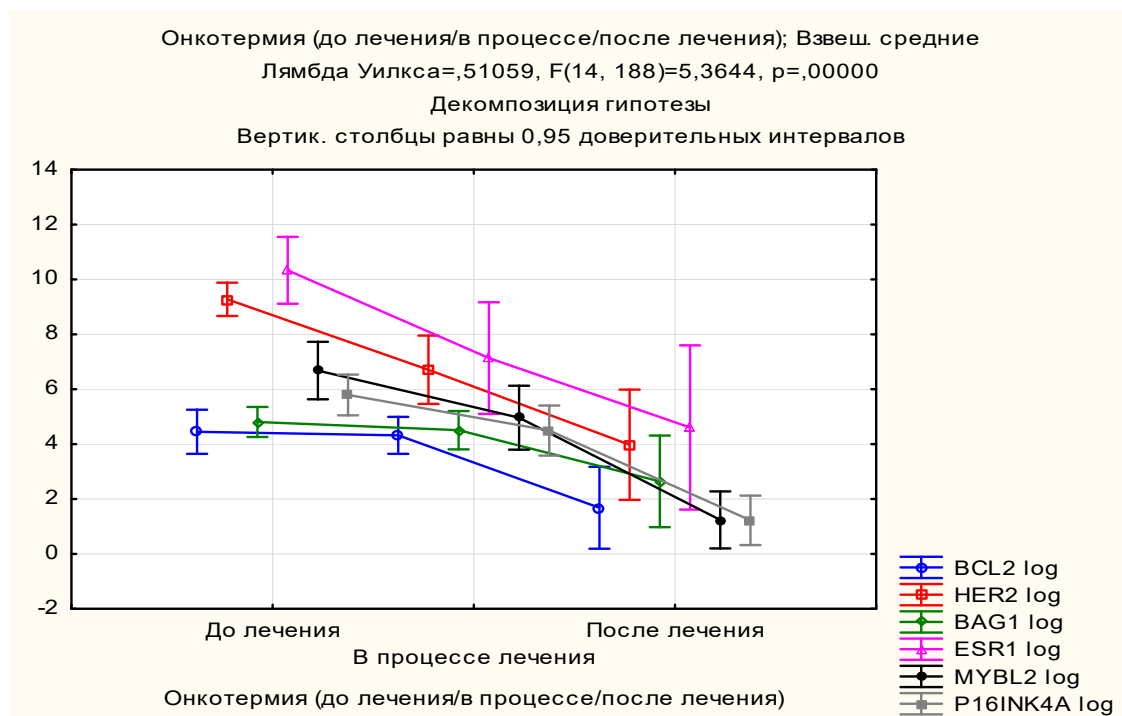


Рис. 11. Динамика экспрессии генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, в основной группе.

Таблица 17.

Сравнительный анализ значимости выявленных изменений экспрессии маркеров панели-7 в процессе лечения в основной группе.

Маркеры	Суммарный ранг до лечения	Суммарный ранг в процессе лечения	Суммарный ранг после лечения	значение р до лечения / в процессе лечения	значение р в процессе лечения / после лечения	значение р до лечения / после лечения
BCL2	2550,5	1454,5	231,5	0,527	0,000*	0,002*
HER2	2892,5	1112,5	285	0,000	0,011*	0,000*
BAG1	2574	1431	282,5	0,406	0,009*	0,003*
ESR1	2721,5	1283,5	337	0,038*	0,143*	0,000*
MMP11	2859	1146	464,5	0,001*	0,244	0,162
MYBL2	2739	1266	195	0,026*	0,001*	0,000*
P16INK4A	2758,5	1246,5	211,5	0,017*	0,000*	0,000*

* различия значимы, $p < 0,05$.

Для оценки значимости полученных изменений мы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, так как в двух группах (в процессе лечения и после лечения) распределение отличалось от нормального. Сравнительный анализ значимости полученных изменений средних значений экспрессии генов панели-7 в основной группе приведен в таблице 17.

При сравнительном анализе профилей экспрессии вышеуказанных маркеров в образцах пациенток с благоприятным и неблагоприятным ответом на проводимую химиолучевую терапию в условиях мЭГТ, у которых на момент окончания дистанционного этапа облучения была или не была достигнута полная и субтотальная частичная регрессия более 80% первичного объема опухоли, были получены данные о достоверных отличиях в уровнях экспрессии ряда исследованных маркеров не только на момент окончания лечения, но и до его начала (Табл. 18-19).

Таблица 18.

Сравнение экспрессии маркеров панели-7 в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом до начала лечения.

Маркеры	Т-критерии; Группир.: Результат 1-благоприятный 2- другое Группа 1:1 Группа 2:2 Условие включения: v13=2 до термо										
	Среднее 1	Среднее 2	t-знач.	сс	p	N набл. 1	N набл. 2	Ст.откл. 1	Ст.откл. 2	F-отн. дисперс.	p дисперс.
BCL2 log	5,490	4,758	1,288	31,00	0,207	18,000	12,000	1,473	1,774	1,451	0,453
HER2 log	7,330	6,028	2,429	38,00	0,020 *	18,000	12,000	1,403	1,945	1,923	0,163
BAG1 log	4,573	3,829	1,785	35,00	0,083	18,000	12,000	1,348	1,151	1,372	0,527
ESR1 log	7,938	7,034	1,068	34,00	0,293	18,000	12,000	2,698	2,276	1,406	0,508
MMP11 log	9,495	8,975	0,475	36,00	0,638	18,000	12,000	3,162	3,594	1,292	0,586
MYBL2 log	6,289	5,372	1,337	34,00	0,190	18,000	12,000	2,142	1,915	1,251	0,667
P16INK4A log	5,421	5,043	0,818	38,00	0,419	18,000	12,000	1,063	1,778	2,794	0,030

* различия значимы, $p < 0,05$.

В целом, к концу лечения в основной группе на фоне применения мЭГТ отмечено достоверное снижение уровня экспрессии в ткани опухоли шейки матки генов, контролирующих процессы апоптоза (BCL2, BAG1), пролиферации (HER2, MYBL2, ESR1, P16INK4a) и тканевого взаимодействия (мембранная протеаза MMP11). Значимыми уже на половине курса эффективной химиотерморрадиотерапии явились различия в экспрессии рецепторной тирозинкиназы эпидермального фактора роста HER2neu, MYBL2 и P16INK4A, что может иметь предикторное значение для оценки ожидаемой полноты регрессии опухоли к концу этапа дистанционного облучения и своевременной коррекции программы лечения.

Таблица 19.

Сравнение экспрессии маркеров панели-7 в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом на момент окончания этапа дистанционной лучевой терапии.

Маркеры	Т-критерии; Группир.: Результат 1-благоприятный 2- другое Группа 1:1 Группа 2:2 Условие включения: v13=2 после термо										
	Среднее 1	Среднее 2	t-знач.	сс	p	N набл. 1	N набл. 2	Ст.откл. 1	Ст.откл. 2	F-отн. дисперс.	p дисперс.
BCL2 log	3,954	5,263	-3,277	38,	0,002 *	18,000	12,000	1,202	1,207	1,008	1,000
HER2 log	5,936	6,942	-1,466	42,0	0,150	18,000	12,000	2,816	1,748	2,595	0,030
BAG1 log	3,745	4,913	-1,794	42,0	0,080	18,000	12,000	2,466	1,825	1,826	0,168
ESR1 log	7,400	8,357	-1,213	39,0	0,232	18,000	12,000	3,058	2,006	2,326	0,063
MMP11 log	8,642	9,546	-0,829	41,0	0,412	18,000	12,000	3,894	3,176	1,504	0,351
MYBL2 log	4,713	6,547	-2,416	39,0	0,020 *	18,000	12,000	2,558	2,246	1,297	0,554
P16INK4A log	3,663	5,754	-3,418	40,0	0,001 *	18,000	12,000	1,735	2,031	1,370	0,532

* различия значимы, $p < 0,05$.

При сравнительном анализе лог-рангов экспрессии генов панели-7 до и после лечения в основной и контрольной группах (Табл. 20) отмечено значимо более выраженное снижение экспрессии всех исследованных генов после лечения в основной группе по сравнению с контрольной, для большинства сравнений различия статистически значимы.

Это позволяет сделать вывод о значимом дополнительном модифицирующем эффекте мЭГТ при включении метода в программы стандартного химиолучевого лечения плоскоклеточного МРРШМ, с усилением под влиянием онкотерапии выраженности опухолевого апоптоза и блокады пролиферации клеток опухоли шейки матки.

Таблица 20.

Сравнительный анализ значимости выявленных изменений экспрессии генов панели-7 в процессе лечения в основной и контрольной группах.

Гены	Суммарный ранг до лечения		Суммарный ранг после лечения		2х-стороннее точное р
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	
BCL2	2550,5	2674,6	231,5	1259,5*	0,003475
HER2	2892,5	2458,2	285	1108,5*	0,033977
BAG1	2574	2278	282,5	1731*	0,013464
ESR1	2721,5	2532,7	337	1364,5*	0,023731
MMP11	2859	2587	464,5	1149*	0,039020
MYBL2	2739	2221,2	195	629	0,226881
P16INK4A	2758,5	2596,3	211,5	1246,5*	0,011674

* различия значимы, $p < 0,05$.

В целом, на основании вышеприведенных клинических и молекулярных данных сравнительного анализа можно заключить, что непосредственная эффективность лечения больных в основной группе с применением мЭГТ была значимо выше таковой в контрольной группе. Зафиксировано достоверное улучшение полноты объективного ответа, в виде: значимо большей частоты полных и субтотальных частичных регрессий более 80% объема первичного очага; большей полноты резорбции параметральных инфильтратов, не требующих внедрения игл для расширения охвата мишени HR-CTV терапевтической изодозой D90 с достоверно более частым достижением оптимального объема HR-CTV на момент начала брахитерапии, при совокупном и поэтапном сравнительном межгрупповом анализе. Различия статистически значимы, $p < 0,05$ при всех вышеозначенных сравнениях. Полученные непосредственные результаты положительно сказались и на общих ближайших и отдаленных результатах лечения.

4.2 Ближайшие и отдаленные результаты радикального лечения больных раком шейки матки IIВ – IVА стадий FIGO в основной и контрольной группах.

Оценка ближайших и отдаленных общих результатов лечения больных МРРШМ IIВ – IVА стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с действовавшими на момент выполнения исследования рекомендациями АОР, отечественными клиническими рекомендациями ID 537 МЗ РФ и действующими критериями RECIST 1.1 через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 и 60 месяцев. Эффективность лечения в соответствии с данным регламентом удалось оценить у всех 133 (100%) больных, включенных в исследование.

Общий характер ответа оценивался объективно по результатам МСКТ трех зон – органов грудной клетки, брюшной полости, таза с внутривенным контрастированием. Для оценки полноты локального ответа дополнительно выполняли комплексную МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, с оценкой T1-T2-взвешенных и диффузно взвешенных изображений (DWI) в соответствии с общепринятыми протоколами оценки эффективности лучевой терапии у больных РШМ. У большинства больных стандартные для RECIST 1.1 методы объективной оценки дополнялись в те же сроки комплексной УЗИ органов малого таза с доплероэхографией, УЗИ шейных, паховых лимфоузлов, исследованием онкомаркеров SCC, РЭА.

При медиане наблюдения в 46 мес. показатели однолетней (12 мес.), трехлетней (36 мес.) и пятилетней (60 мес.) общей выживаемости (ОВ) в основной группе составили $96,9 \pm 2,1\%$, $82,6 \pm 5,0\%$, $78,0 \pm 2,3\%$, в контрольной группе – $95,5 \pm 1,2\%$, $81,9 \pm 3,5\%$, $73,0 \pm 3,7\%$ соответственно (Табл. 21; рис.12), без значимых различий показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 21.

Показатели общей выживаемости больных РШМ в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Общая выживаемость, %		p
	Основная группа n=68	Контрольная группа n=65	
12	96,9±2,1	95,5±1,2	0,974
36	85,6±5,0	81,9 ± 3,5	0,892
60	82,4±5,7	78,5±3,7	0,571

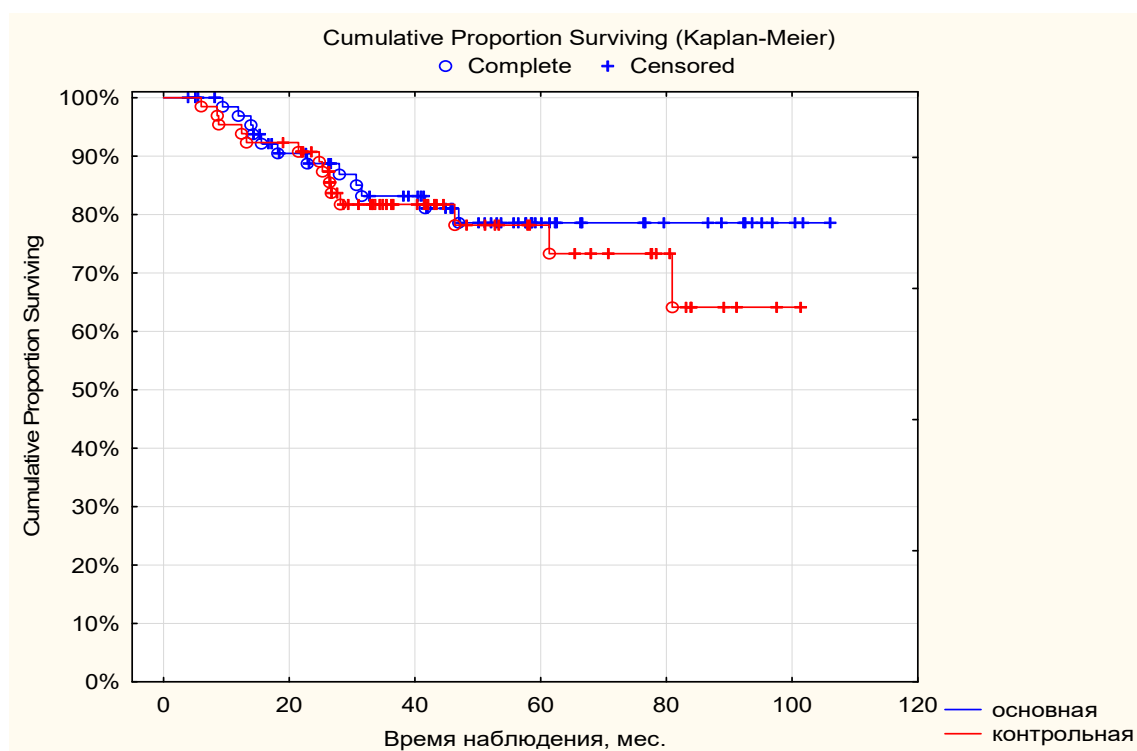


Рис. 12. Общая выживаемость больных РШМ в основной и контрольной группах.

Показатели однолетней (12 мес.), трехлетней (36 мес.) и пятилетней (60 мес.) безрецидивной выживаемости (БРВ) в основной группе составили 87,6% ± 4,1%, 80,7% ± 5,0%, 72,1% ± 6,7%, в контрольной – 76,9% ± 5,3%, 64,8% ± 6,1%, 58,3% ± 6,4% соответственно (Табл.22; рис.13). Различия были статистически значимы, начиная со второго года наблюдения, с высокой достоверностью различий уже к концу третьего года наблюдения ($p = 0,041$).

Таблица 22.

Показатели безрецидивной выживаемости больных РШМ в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость, %		p
	Основная группа n=68	Контрольная группа n=65	
12	87,6% ± 4,1	76,9% ± 5,3	0,089
36	80,7% ± 5,0	64,8% ± 6,1	0,041*
60	72,1% ± 6,7	58,4% ± 6,4	0,048*

* различия значимы, $p < 0,05$

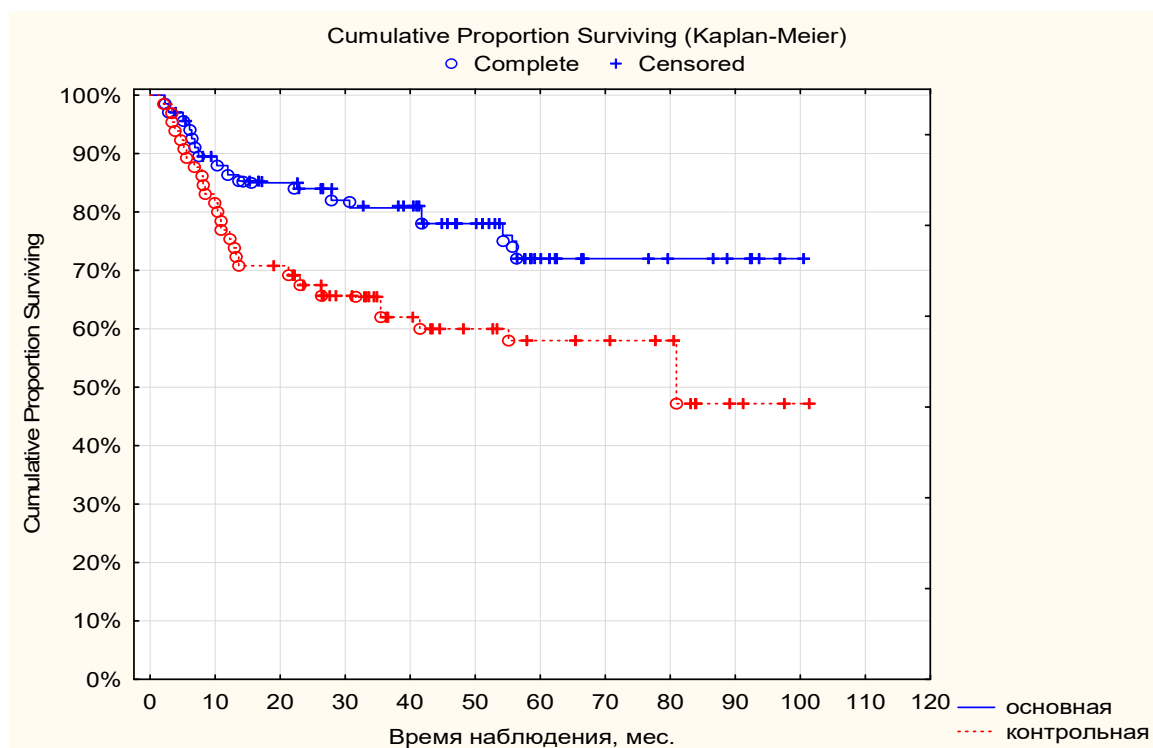


Рис. 13. Безрецидивная выживаемость больных РШМ в основной и контрольной группах.

Отмечено также статистически достоверное улучшение уровня локального контроля в основной группе в сравнении с контрольной (Табл.23; рис.14), с достижением к концу 5-летнего периода наблюдения показателей выживаемости без прогрессирования в малом тазу в основной и контрольной группах $92,7\% \pm 8,7$ против $78,5\% \pm 9,4$ ($p=0,048$) соответственно.

Таблица 23.

Показатели выживаемости без прогрессирования в малом тазу у больных МРРШМ в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Выживаемость без прогрессирования в малом тазу, %		p
	Основная группа n=68	Контрольная группа n=65	
12	98,5%± 4,6	95,4%± 5,3	0,872
36	94,1% ± 5,2	87,7%±6,1	0,594
60	92,7% ± 8,7	78,5%±9,4	0,048*

* различия значимы, $p < 0,05$

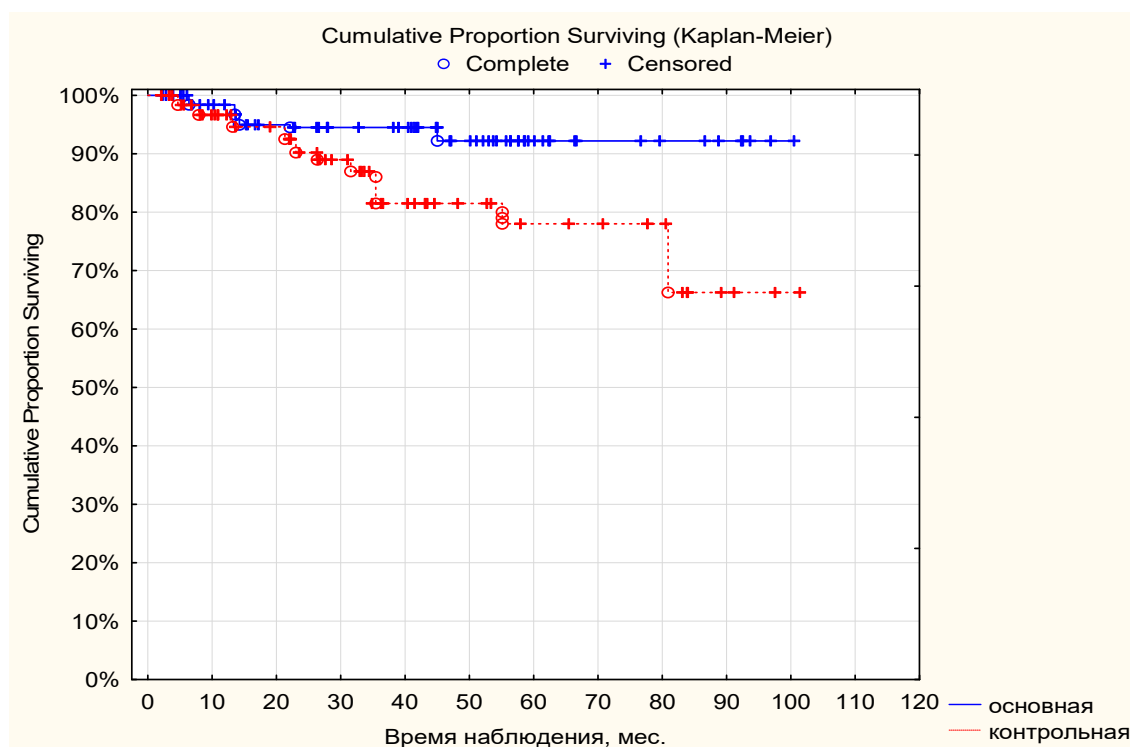


Рис.14. Выживаемость без локо-регионарного рецидива в основной и контрольной группах.

Значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости больных в основной группе по сравнению с контрольной сохранялись и при подгрупповом анализе, для стадий FIGO IIb (Табл. 24; рис. 15), а также у больных как без клинико-радиологических признаков метастатического поражения тазовых лимфоузлов N0 (Табл. 26; рис.17), так и с оными N1 (Табл.27; рис. 18). При этом в подгруппе больных с клинико-радиологическими признаками

метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N1) показатели безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах были существенно ниже аналогичных показателей в подгруппе N0, что дополнительно свидетельствует о необходимости поиска кардинально новых альтернативных подходов к лечению больных МРРШМ с клинико-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов, вне зависимости от объема местного распространения.

Таблица 24.

Показатели безрецидивной выживаемости больных МРРШМ IIb стадии FIGO в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость IIb, %		p
	Основная группа n=14	Контрольная группа n=21	
12	92,9% ± 5,6	80,9% ± 6,3	0,724
36	85,7% ± 6,5	66,7% ± 7,8	0,043*
60	85,7% ± 8,0	61,9% ± 9,2	0,016*

* различия значимы, $p < 0,05$

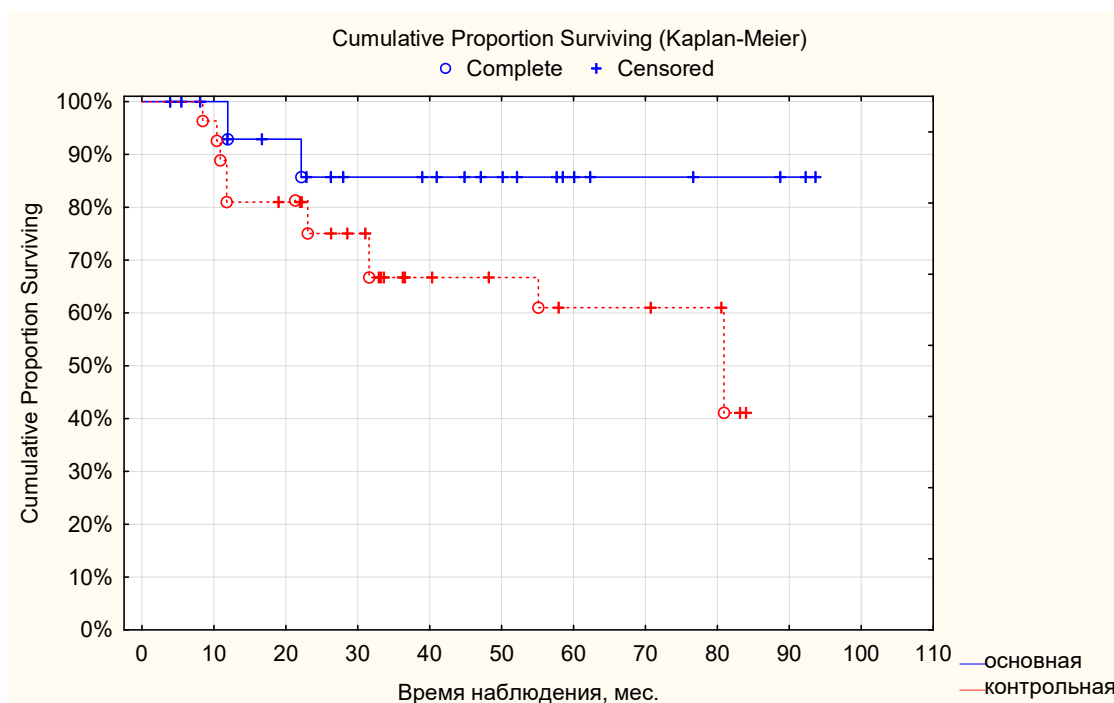


Рис. 15. Безрецидивная выживаемость больных МРРШМ IIb стадии FIGO в основной и контрольной группах.

Достоверных различий однолетней (12 мес.), трехлетней (36 мес.) и пятилетней (60 мес.) безрецидивной выживаемости у больных IIIa-b стадиями FIGO (Табл. 25; рис.15) и не получено.

Таблица 25.
Показатели безрецидивной выживаемости больных МРРШМ IIIa-b стадии FIGO в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость IIIa-b, %		p
	Основная n=11	Контроль n=6	
12	81,8% ± 5,8	83,3% ± 8,2	0,938
36	81,8% ± 6,2	83,3% ± 8,4	0,938
60	72,2% ± 7,5	66,7% ± 8,4	0,345

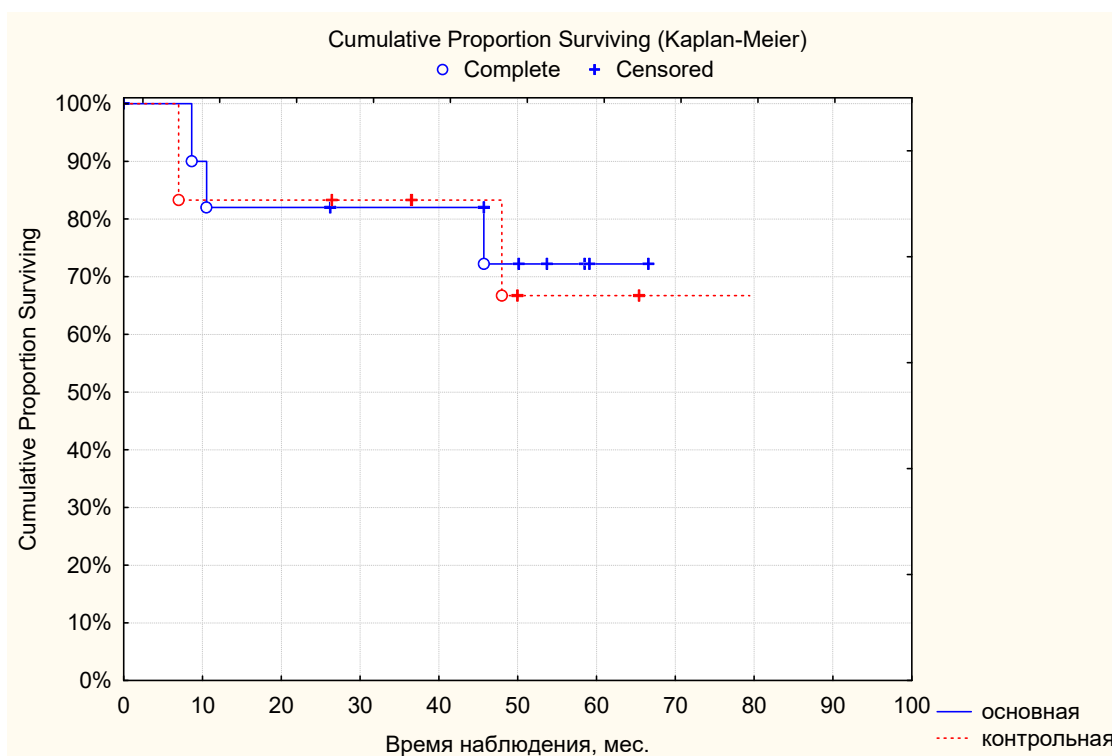


Рис. 16. Показатели безрецидивной выживаемости больных МРРШМ IIIa-b стадии в основной и контрольной группах.

Таблица 26.

Показатели безрецидивной выживаемости больных МРРШМ без клинико-радиологических признаков метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N0) в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость N0, %		p
	Основная n=26	Контроль n=28	
12	100%	92,9% ± 3,6	0,861
36	84,6% ± 4,9	75,0% ± 6,8	0,155
60	76,9% ± 8,7	64,2% ± 9,0	0,048*

* различия значимы, $p < 0,05$

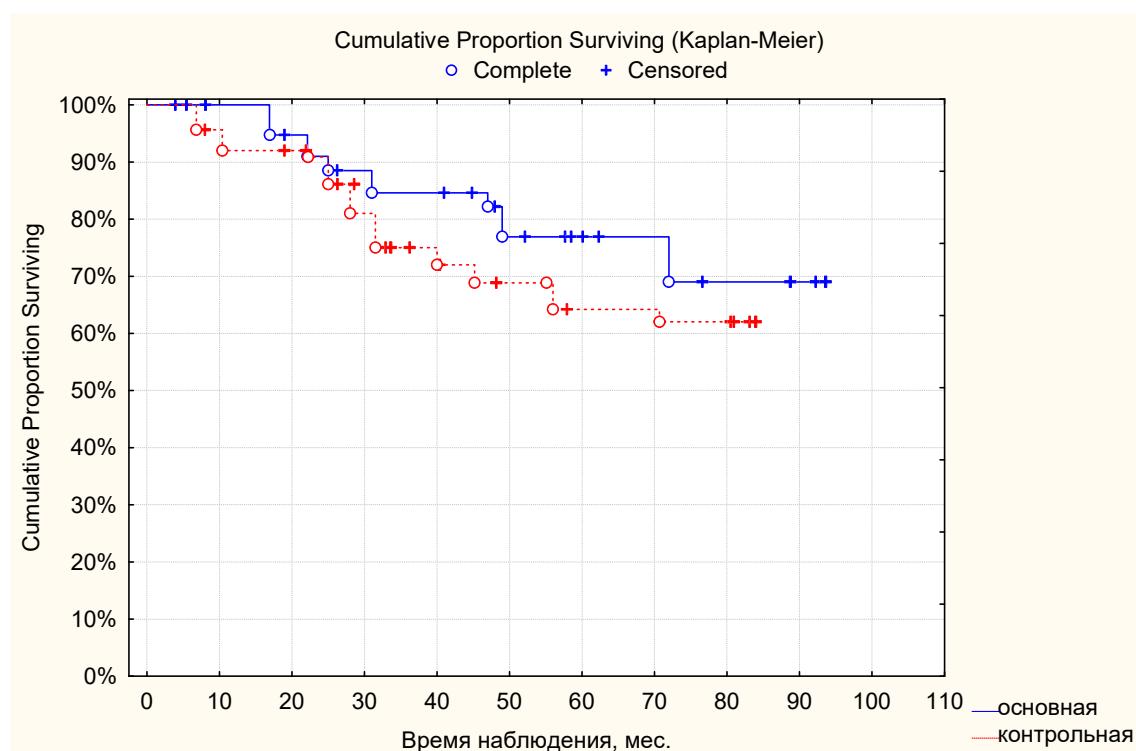


Рис.17. Безрецидивная выживаемость больных МРРШМ без клинико-радиологических признаков метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N0) в основной и контрольной группах.

Таблица 27.

Показатели безрецидивной выживаемости больных МРРШМ с клинко-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N1) в основной и контрольной группах.

Время наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость N1, %		p
	Основная n=43	Контроль n=37	
12	85,7% ± 5,7	63,8% ± 7,4	0,116
36	78,6% ± 6,8	56,7%±8,1	0,035*
60	69,8% ± 8,8	54,0%±9,5	0,047*

* различия значимы, $p < 0,05$

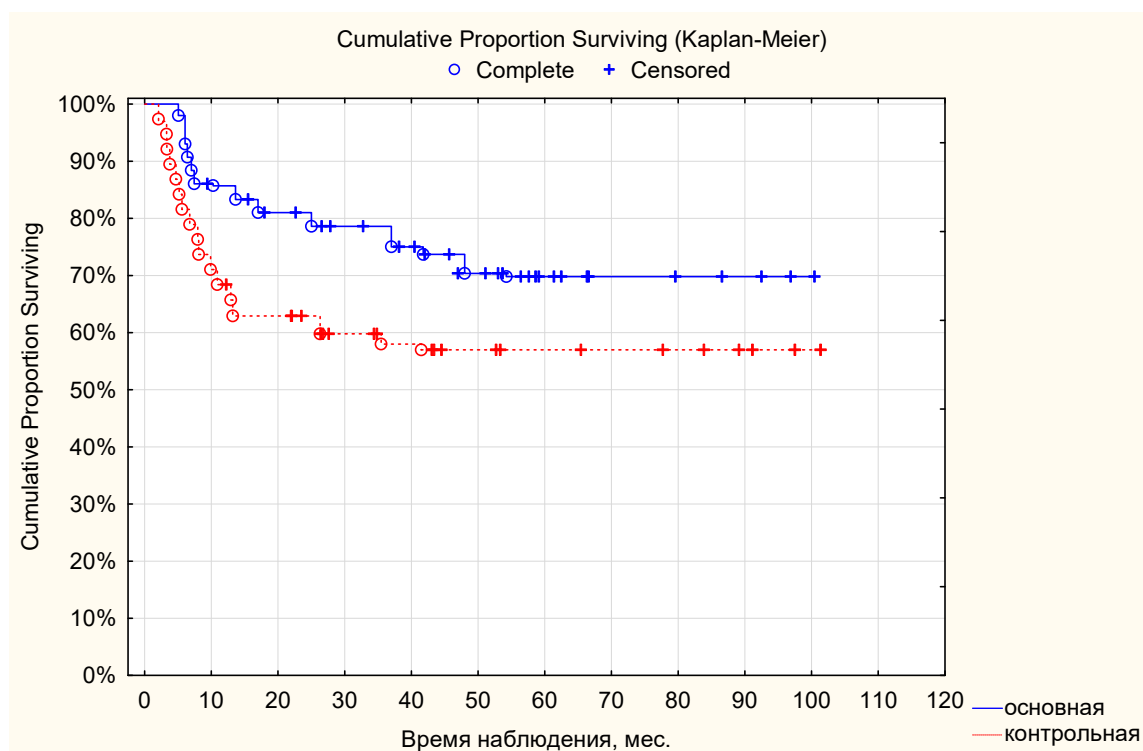


Рис. 18. Безрецидивная выживаемость больных МРРШМ с клинко-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N1) в основной и контрольной группах.

При сравнительном анализе данных о локо-регионарном и отдаленном метастазировании у больных основной и контрольной групп, приведенных в таблице 28, нами не отмечено изолированных локальных центральных рецидивов в зоне первичной опухоли в основной группе.

Таблица 28.

Распределение больных в основной и контрольной группе по частоте и локализации отдаленных метастазов.

Локализация Группа, число больных	Основная (n=68)		Контроль (n=65)		p	Всего (n=133)	
	Число больн ых, чел.	%	Число больных , чел.	%		Число больных, чел.	%
Локо- региональное прогрессирован ие в тазу	5	7,4%	14	21,5%	0,03*	19	14,3%
Изолированный локальный рецидив	0	0	4	6,1%	0,04*	4	3,0%
Изолированные метастазы в тазовые лимфоузлы	4	5,9%	4	6,1%	0,95	8	6,0%
Смешанные локо- регионарные рецидивы и метастазы	1	1,5%	6	9,2%	0,04*	7	6,5%
Отдаленные метастазы, всего	11	16,2±3,7%	14	21,5±4,1%	0,43	25	18,8±2,1%
Шейные, паховые лимфоузлы	3	4,4%	4	6,2%	0,65	7	6,5%
Легкие	5	7,4%	7	10,8%	0,49	12	9,0%
Печень	1	1,5%	4	6,2%	0,16	5	3,8%
Кости таза	0	0%	5	7,7%	0,02*	5	3,8%
Брюшина, брюшная полость	2	2,9%	5	7,7%	0,22	7	6,5%
Головной мозг	0	0%	3	4,6%	0,07*	3	2,3%
Общее число очагов метастазирования	13	19,1±3,4%*	43	66,2±1,1%*	<0,001	56	42,1±6,6%

* различия значимы, $p < 0,05$.

В большинстве случаев в основной группе прогрессирование в тазу зафиксировано в виде изолированных метастазов в лимфоузлы (у 2 (2,9%)

больных – в наружных подвздошных, у 2 (2,9%) – в общих подвздошных и парааортальных лимфоузлах, в то время, как в контрольной группе зафиксировано как значимо большее число истинно локальных рецидивов в шейке и теле матки (4(6,1%) против 0, $p=0,04$), так и достоверно большая частота смешанного локо-регионарного прогрессирования, с развитием центрально-латеральных рецидивов с вовлечением клетчатки параметральных областей, ретровезикальной клетчатки, с поражением различных групп лимфоузлов брюшной полости (6(9,2%) против 1(1,5%), $p=0,04$). В целом, общая частота локо-регионарного прогрессирования в основной группе была значимо ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 5 (7,4%) против 14 (21,5%), $p=0,03$, что в виде тренда коррелирует с данными о непосредственном эффекте лечения, достигнутом после этапа дистанционной лучевой терапии.

Нами не отмечено негативного влияния мЭГТ на частоту отдаленного органного метастазирования, отмеченного в целом ряде клинических исследований для различных вариантов классической, и в том числе «мягкой», гипертермии. Хотя общая частота отдаленного метастазирования значимо не отличалась в основной и контрольной группе, $16,2\% \pm 3,7$ против $21,5\% \pm 4,1$ соответственно ($p=0,43$), при углубленном клиническом анализе полученных данных обращает на себя внимание преобладание олигометастатических очагов прогрессирования у больных в основной группе: многоочаговое поражение выявлено только у 2 (18,2%) из 11 (100%) больных с отдаленными метастазами, в то время как у всех 14(100%) больных с отдаленными метастазами в контрольной группе прогрессирование носило диссеминированный или многоочаговый характер. Общее число определяемых очагов отдаленного метастазирования в основной группе было значимо меньше такового в контрольной группе – 13 ($19,1 \pm 3,4\%$) против 43 ($66,2 \pm 1,1\%$) соответственно. Также в основной группе не наблюдалось метастазирования в кости таза и головной мозг, в то время как в контрольной группе наблюдалось 8 случаев такого метастазирования.

4.3 Ранние и поздние осложнения радикального лечения больных раком шейки матки IIВ – IVА стадий FIGO в основной и контрольной группах.

Оценка ранних и поздних осложнений лечения МРРШМ IIB – IVA стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с наиболее принятыми в современной клинической практике классификациями RTOG/EORTC и NCIC CTCAE v5.0. При этом, адресуясь к цели и задачам нашего исследования, мы считали целесообразным придерживаться отечественной традиции дифференцированной оценки реакций, возникающих в процессе лучевого лечения и ранних осложнений, диагностируемых у пролеченных больных на сроке 90–100 дней после окончания лечения. Оценка непосредственных токсических реакций в ходе этапа дистанционного облучения в основной и контрольной группе и сравнительный анализ данных были подробно изложены в разделе 3.2 настоящей диссертационной работы.

При оценке ранних осложнений оценивали их спектр, степень тяжести, течение в ходе постлучевой терапии в первые 3 мес. после окончания лучевого лечения. Эта группа осложнений оценивалась по шкале оценки острых лучевых повреждений Радиотерапевтической онкологической группы (RTOG,1995), дополненной критериями Кооперативной группы исследователей (NCIC CTCAE v5.0).

Поздние осложнения в основной группе и у 30 больных контрольной группы, набранных проспективно, оценивались нами при контрольных визитах пациенток каждые 6 мес., для оценки использовалась преимущественно шкала оценки EORTC. Оценивали спектр осложнений, степень тяжести, динамику в процессе периода наблюдения на фоне проводимой консервативной терапии, потребность в инвазивных методах коррекции, а также связь с токсическими реакциями и ранними осложнениями, зафиксированными ранее. Вышеуказанные параметры у 35 больных контрольной группы, набранных ретроспективно, анализировались на основании первичной документации (амбулаторные карты, истории болезни, выписки из историй болезни при лечении в других учреждениях) ретроспективно. В отсутствие тех или иных осложнений определенной степени во всех наблюдаемых подгруппах эти градации из таблицы были исключены.

При анализе ранних осложнений на сроке 90–100 дней после окончания лечения (Табл. 29) отмечена положительная динамика в течении большинства токсических реакций, отмечавшихся на момент окончания дистанционного лучевого этапа, с регрессией их частоты и степени тяжести, при отсутствии достоверных различий между основной и контрольной группами в отношении

всех видов осложнений. Спектр ранних осложнений также соответствовал таковому при регистрации токсических реакций.

Спектр поздних осложнений в основной и контрольной группах (Табл. 30) не отличался от ожидаемого, общая частота была приемлемой, соответствующей

Таблица 29.

Ранние осложнения противоопухолевого лечения у больных МРРШМ в основной и контрольной группах.

Вид осложнения (орган, ткань), степень		ОСНОВНАЯ ГРУППА N=68		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА N=65		p	ВСЕГО N=133	
		Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Гематологические, всего	I–II	23	33,8%	23	35,4%	0,85	56	49,6 %
	III	1	1,5%	2	3,1%	0,53	3	2,2%
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Лейкопения, нейтропения	I–II	9	13,2%	11	16,9%	0,55	30	22,6%
	III	1	1,5%	1	1,5%	0,97	2	1,5%
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Анемия	I–II	11	16,2%	10	15,4%	0,9	21	15,8%
	III	0	0	1	1,5%	0,3	1	0,8%
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Тромбоцитопения	I–II	3	4,4%	2	3,1%	0,69	5	3,7%
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Мочевыделительная система: небактериальный цистит, уретрит	I–II	7	10,3%	12	18,5%	0,18	19	14,3%
	III	2	2,9%	6	9,2%	0,13	8	6,0%
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Почки: почечная недостаточность	I–II	4	5,9%	6	8,8%	0,46	10	7,5%
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Гастро– интестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия, тошнота)	I–II	8	11,8%	7	10,8%	0,86	15	11,3%
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
нижние отделы ЖКТ (энтероколит, ректит,)	I–II	14	20,6%	17	26,2%	0,45	31	23,3%
	III	0	0	2	3,1%	0,14	2	1,5%
Гепатопатия	I–II	2	2,9%	4	6,1%	0,37	6	4,5%
	III	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0
Слизистые: эпителиит, эпидермит	I–II	13	19,1%	13	20,2%	0,9	26	19,5%
	III	1	1,5%	1	1,5%	0,97	2	1,5%
	IV	1	1,5%	1	1,5%	0,97	2	1,5%

литературным данным в отношении конформных вариантов дистанционного облучения в сочетании с химиотерапией препаратами платины.

Значимых различий в общей частоте и степени тяжести поздних осложнений у больных МРРШМ в основной и контрольной группе не выявлено.

Таблица 30.

Поздние осложнения противоопухолевого лечения у больных МРРШМ в основной и контрольной группах.

Вид осложнения (орган, ткань), степень		ОСНОВНАЯ ГРУППА N=68			КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА N=65			ВСЕГО N=133		
		Число больных, %±p, %			Число больных, %±p, %			Число больных, %±p, %		
		12 мес.	36 мес.	60 мес.	12 мес.	36 мес.	60 мес.	12 мес.	36 мес.	60 мес.
Гематологические, всего	I - II	20 29,4±6,6%	14 20,6±5,2%	13 19,1±3,4%	23 35,4±4,1%	18 27,7±5,0%	15 23,1±5,2%	43 32,3±2,7%	32 24,1±3,2%	28 21,1±3,3%
	III	1 1,5±0,8%	0	0	2 3,1±1,1%	2 3,1±1,1%	2 3,1±1,1%	3 2,3±1,4%	2 1,5±0,8%	2 1,5±0,8%
	IV	0	0	0	0		0	0	0	0
Мочевыделительная система: небактериальный цистит, уретрит	I - II	7 10,3±4,9%	7 10,3±4,9%	5 7,4±3,9%	8 12,3±5,1%	8 12,3±5,1%	7 10,8±5,2%	15 11,3±2,4%	15 11,3±2,4%	12 9,0±2,6%
	III	4 5,9±1,0%	2 2,9±1,3%	2 2,9±1,3%	6 9,2±1,0%	3 4,6±1,1%	3 4,6±1,1%	10 7,5±3,4%	5 3,8±3,7%	5 3,8±3,7%
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нарушение секреторной функции почек	I - II	4 5,9±1,3%	6 8,8±1,0%	7 10,3±1,0%	6 9,2±1,0%	8 12,3±0,9%	7 10,8±1,0%	10 7,5±3,4%	14 10,5±3,4%	14 10,5±3,4%
	III	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Неопухолевая обструкция мочеточников				7 10,3±2,0			8 12,3±5,1%			15 11,3±3,8%
Гастро-интестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия, тошнота, энтероколит)	I - II	7 10,3±1,0%	6 8,8±1,0%	6 8,8±1,0%	5 7,7±3,4%	9 13,8±2,1%	7 10,8±1,0%	12 9,0±2,0%	15 11,3±1,7%	13 9,8±1,9%
	III	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
нижние отделы ЖКТ (ректит,)	I - II	10 14,7±3,6%	6 8,8±1,0%	4 5,9±1,3%	9 13,8±3,7%	5 7,7±3,4%	5 7,7±3,4%	10 14,3±3,6%	11 8,3±1,9%	9 6,8±2,2%
	III	0	0	0	2	3,1±1,1				
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0		0	0		0		0	

Наиболее часто на всех сроках наблюдения фиксировались осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ и мочевых путей, преимущественно соответствовавшие степени I, без корреляции в описываемых группах между частотой и степенью выраженности токсических реакций, ранних осложнений и поздних осложнений со стороны мочевых путей, тонкого/толстого кишечника и

прямой кишки. Фистульных осложнений со стороны этих органов у больных без признаков прогрессирования основного заболевания в нашем исследовании не зафиксировано ни в одной из групп на протяжении всего срока наблюдения.

Рост частоты поздних осложнений наблюдался в течение первых трех лет наблюдения, без существенных различий к 60 мес. наблюдения по частоте, характеру и степени тяжести у больных МРРШМ в обеих группах, не имевших признаков прогрессирования основного заболевания. Значительное суммарное число обтурационных осложнений со стороны мочеточников, в том числе более 10% уни-билатеральных стенозов, потребовавших постоянного наружного дренирования или реконструктивно-пластических вмешательств в основной и контрольной группах к концу 5го года наблюдения, преимущественно у больных МРРШМ Т3b-4a стадий, явилось настораживающим моментом, требующим особого внимания к планированию дистанционного и внутримочеточного облучения для этой категории больных, с контролем суммарных дозовых распределений как в нижних отделах мочеточников, нередко вовлеченных в первичный опухолевый процесс, так и на их протяжении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее часто возникающих злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире регистрируется около 570 тысяч новых случаев заболевания и более 310 тысяч случаев смерти от данной патологии [58, 169]. В РФ в 2023 году, по данным статистического отчета о состоянии онкологической помощи [22], было зарегистрировано 15986 новых случаев РШМ, в том числе на долю II стадии пришлось 26,3%, III – 23,2%, IV – 9,9% диагностированных случаев, то есть местнораспространенные и диссеминированные процессы установлены более, чем у 60% впервые обратившихся больных, и только у трети больных – в 36,9% случаев – РШМ был выявлен активно. В общей структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2023 году среди женщин РШМ составлял 2,8%. Нельзя не отметить и снижение летальности на первом году – с 17,4%-16,3% в 2011-13 годах до 12,7% в 2023 году, хотя в последние два года наметилась неблагоприятная тенденция к росту данного показателя по сравнению с 2020-21 годами – 9,8% и 9,9% соответственно [22].

Многими исследователями отмечаются неблагоприятные тенденции в частоте встречаемости и запущенности РШМ в группе молодых больных репродуктивного возраста до 40 лет [22,49,53], рост частоты выявления опухоли на фоне прогрессирующей маточной беременности, в том числе во 2 и 3 триместре [37, 40, 52]. Таким образом, до настоящего времени для нашей страны остается актуальной проблема выявления большого числа больных РШМ с запущенными стадиями заболевания, что неблагоприятным образом сказывается и на общих результатах лечения, и на объеме затрат на него.

На протяжении десятилетий, с середины прошлого века, базовым и подчас единственно возможным методом лечения МРРШМ оставалась радикальная сочетанная лучевая терапия, предусматривавшая наружное облучение всего

объема таза и зон регионарного метастазирования на различных типах гамма-терапевтических установок, линейных ускорителей электронов, в дозе, эквивалентной 45-48Гр, в сочетании с внутрисполостной лучевой терапией [24, 37, 39, 47, 48, 73, 139, 142]. Наибольшее распространение с конца прошлого века получила высокомогностная автоматизированная внутрисполостная лучевая терапия на основе технологии remote-afterloading [12,13,35,36,44,47]. Техническая и технологическая революция в лучевой терапии, свершившаяся в последние десятилетия, позволила приблизиться к решению вопроса значимого улучшения контроля над заболеванием за счет перехода от конвенциональной гамма-терапии к методикам индивидуального конформного облучения на основе прикладного использования данных медицинской визуализации – КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ-КТ – для каждого конкретного пациента [2,34,37,54,56,108,112,114,121,155,157,163]. Кроме того, одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в терапии МРРШМ в XXI веке стало сочетание радиологического воздействия с лекарственной терапией. Во всем мире в настоящее время стандартной схемой лечения больных РШМ является дополнение дистанционной лучевой терапии еженедельным введением Цисплатина в дозе 40 мг/м² [51,58,74,161].

Тем не менее, несмотря на сформировавшийся за десятилетия базовый подход к терапии, выбор оптимальной тактики лечения больных местнораспространенным РШМ остается предметом дискуссий. Не оставляются попытки усовершенствования каждого из этапов лучевого лечения, дополнения его различными цитостатиками как в виде неoadьювантной [6,7,26,38,51,64,77,92,97,102,127,141,142,166,177,192], так и адьювантной терапии [84,123,173,174,190,193], выполнения на завершающем этапе лечения радикальной гистерэктомии [111,118,139], с клинко-морфологической и молекулярно-генетической стратификацией показаний к каждому из вариантов лечения [14,129,158].

Отсутствие значимых прорывов в этих направлениях для больных МРРШМ с неблагоприятным прогнозом – при значительных размерах первичного опухолевого поражения, с вовлечением в опухолевый процесс латеральных

параметриев, анатомических структур, расположенных вплотную к стенке таза, нижней трети влагалища, метастатическим поражением общих подвздошных и парааортальных лимфоузлов, при неплоскоклеточной гистологической форме опухоли — заставляют многих исследователей вновь обращаться к вопросу целесообразности включения в стандартные протоколы облучения радиомодификаторов различной природы, с обоснованием в том числе и на молекулярном уровне целесообразности и значимости их применения.

Наибольшее распространение из локо-региональных воздействий, для многих из которых описаны и системные абскопальные эффекты, получили методы, основанные на избирательном повышении радиочувствительности опухолевой ткани за счет устранения гипоксии. Одним из таких методов рассматривается сегодня и модулированная электрогипертермия (мЭГТ) или онкотермия — интенсивно развивающийся в последние десятилетия метод модификации противоопухолевой терапии, условно отнесенный к разделу «мягкой» гипертермии», предусматривающий воздействие на опухолевые клетки переменного высокочастотного электрического поля (13,56 МГц), модулированного фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне частот 0-5 КГц, выполняемого посредством емкостного сопряжения асимметричных электродов [41,62,78,170].

МЭГТ сочетает в себе преимущества классической «мягкой» гипертермии [95,120,153], с нагревом массива опухоли до 40С-42С без существенного риска термического повреждения окружающих тканей, и прямое разрушающее воздействие энергии электрического поля на мембраны опухолевых клеток абсорбируемой внеклеточной жидкостью [88,103,113,125,146,166]. К основным, отличительным от классической гипертермии, особенностям мЭГТ относят способность поля воздействия к самонаведению на опухолевые очаги, в том числе и на единичные клетки, высокую селективность нагрева опухолевой ткани, синергизм термозависимых и нетермозависимых противоопухолевых эффектов [61, 66,78, 89,103,119,161], что делает метод особенно привлекательным при использовании вблизи органов высокого риска радиационного и термического

повреждения – мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого кишечника [124,125, 138, 191].

В эксперименте и клинических исследованиях I-III фаз мЭГТ продемонстрировала отчетливый синергичный эффект с радиотерапией [45,57,70,88,89,107,124,153], некоторыми цитостатиками - доксорубицином, препаратами платины, ифосфамидом, гемцитабином, оксалиплатином в схеме FOLFORINOX, таргетной и иммунотерапией [91,103,145,154,179,180,188] при лечении больных с запущенными и рецидивными опухолевыми процессами, не имевшими перспектив специального лечения, в том числе и при гепатоцеллюлярном раке, раке поджелудочной железы, легких, яичников, глиомах и саркомах мягких тканей высокой степени злокачественности.

При лечении на фоне мЭГТ не получено данных о возрастании риска опухолевой диссеминации, частоты повреждения здоровых тканей и низкой селективности воздействия, описанных при использовании вариантов «классической» гипертермии [66,70,91,125].

Клиническому применению мЭГТ в лечении РШМ в доступной литературе посвящено лишь несколько работ, из них всего два репрезентативных рандомизированных контролируемых исследования, во всех достигнуто значимое улучшение непосредственных и ближайших результатов лечения [124,138,147]. В отечественной литературе исследования по применению онкотермии в клинической практике ограничены работой Шевченко Т.А. по лечению глиом высокой степени злокачественности [57]. Работы, посвященные использованию мЭГТ в лечении РШМ, в РФ не выполнялись.

Ограниченное число клинических исследований, касающихся применения мЭГТ при РШМ, различающиеся параметры воздействия и дизайны исследований не позволяют на сегодняшний день дать однозначные рекомендации по целесообразности и оптимальной методике применения мЭГТ в программах лечения больных МРРШМ, что позволило сформулировать цель настоящего исследования – определить медицинскую целесообразность включения модулированной электрогипертермии (онкотермии) в программы радикального лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO. Для

этого решались следующие задачи: адаптировать методику модулированной электрогипертермии (мЭГТ) для использования в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO; оценить переносимость и непосредственный эффект применения мЭГТ в программах радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO; сравнить ближайшие и отдаленные результаты радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ; проанализировать ранние и поздние осложнения радикального химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах.

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер; в окончательный анализ и клинико-статистическую обработку вошли данные, касающиеся 133 больных с гистологически верифицированным диагнозом рак шейки матки IIb – IVa стадий FIGO 2018 [58,74], получавших радикальное лучевое лечение в условиях химиорадиомодификации препаратами платины, с или без дополнения мЭГТ, в отделении комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 2010 по 2019 гг.

В соответствии с основными критериями включения, в исследование включались женщины 18-79 лет, с установленным и морфологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки (C.53 МКБ-10) IIb-IVa стадии FIGO 2018, T_{2b-4a}N₀₋₁M₀ по классификации TNM, любой морфологической формы, кроме нейро-эндокринных форм РШМ, подлежавших радикальному химиолучевому лечению, статусом ECOG 0-3 на момент направления на лучевую терапию, предоставивших информированное добровольное согласие на участие в настоящем клиническом исследовании. В последующем, при обработке данных, у больных, набранных до 2018 года со стадированием опухолевого процесса в соответствии с классификацией 2009 года, выполнялось рестадирование в соответствии с текущей действующей классификацией FIGO 2018 года. Из-за значимых различий в двух последовательных системах

стадирования РШМ больные с радиологическими признаками метастатического поражения парааортальных лимфоузлов в исследование не включались.

Набор пациенток проводился рандомно: для окончательного анализа в *группу I (основную группу)*, набиравшуюся проспективно в 2015-2019 гг., было включено 68 больных, которым в рамках радикального химиолучевого лечения проведен курс конформной лучевой дистанционной терапии на весь объем таза (РОД 1,8-2 Гр до СОДэкв 45-50 Гр) в сочетании с региональной модулированной электрогипертермией (мЭГТ) на область таза, в условиях еженедельного введения препаратов платины (Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC2) с целью химиорадиомодификации, 4-6 введений на курс, с последующей визуально-контролируемой брахитерапией. В *контрольную группу II* вошло 65 больных: 35 больных, получавших с 2010 по 2015 гг. радикальную конформную лучевую терапию с химиорадиомодификацией Цисплатином 40мг/м² или Карбоплатином AUC2 еженедельно, 4-6 введений на курс, с последующей брахитерапией, были включены ретроспективно; оставшиеся 30 пациенток, получивших аналогичное лечение в 2015-19 годах, были рандомизированы при проспективном наборе.

В соответствии с критериями исключения в проспективно набираемые части групп не включались больные с активными инфекционными заболеваниями, не купируемым тяжелым общим состоянием (ECOG>3 или шкале Карновского ≤ 40 баллов), не купируемыми противопоказаниями к проведению химиотерапии препаратами платины (гиперчувствительность, тяжелые нарушения секреторно-выделительной функции почек, гипоплазия костного мозга), суб-декомпенсация сопутствующей патологии, препятствующая проведению химиолучевого лечения. Кроме того, в основную группу не включались пациентки с имплантированным водителем сердечного ритма, в соответствии с рекомендациями производителя оборудования для мЭГТ.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $57,9 \pm 2,1$ лет ($57,8 \pm 4,3$ лет – в основной, $58,1 \pm 4,4$ лет – в контрольной). Для установления клинического диагноза, клинико-радиологического стадирования опухолевого процесса и оценки соответствия критериям включения и исключения до начала

лечения всем больным проводилось обследование в соответствии с действовавшими на момент включения в исследование рекомендациями АОР и клиническими рекомендациями ID 537 МЗ РФ. Всем больным выполнялся тщательный общий физикальный осмотр, включающий в том числе и гинекологический осмотр на кресле, осмотр шейки матки в зеркалах, ректовагинальное исследование, с оценкой тяжести состояния пациентки по шкалам ВОЗ/ECOG и/или шкале Карновского [110], алиментарного статуса, выраженности болевого синдрома, симптомов самопроизвольного распада опухоли, увеличения периферических лимфоузлов, сопутствующей патологии, препятствующей проведению лечения в рамках настоящего исследования, лабораторные исследования в соответствии с действующими стандартами, определение онкомаркера SCC [122].

Во всех 133 случаях были выполнены необходимые радиологические исследования в соответствии с современными требованиями к ним [2,4,5,29,54,128,167]: комплексное ультразвуковое исследование малого таза с доплероэхографией, МРТ таза с внутривенным контрастированием, в том числе в режиме DWI, биопсия шейки матки, эзофагогастроскопия и колоноскопия, в том числе у 17 (12,8%) больных – с целью подтверждения прорастания опухоли шейки матки в прямую кишку и ректосигмоидный отдел толстой кишки. МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием выполнено у 104 (78,2%) больных, ПЭТ-КТ – у 29 (21,8%), преимущественно при проспективном наборе в исследование. Цистоскопия с биопсией внутрипузырных образований выполнена по показаниям у 44 (33,1%) больных с УЗ-МР-признаками распространения опухолевого процесса на мочевой пузырь. Стадия заболевания устанавливалась по полученным клинико-диагностическим данным, в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO (2018), а также – международной классификацией по системе TNM (8-е издание, 2017) [58,74].

В обеих группах преобладали больные III стадией заболевания – 52 (76,5%) в основной, 40 (61,5%) – в контрольной, преимущественно T3b, с поражением параметральной клетчатки до стенок таза и/или инфильтрацией влагалища до

нижней трети, радиологические признаки метастатического поражения тазовых лимфоузлов имели 41 (60,3%) больных в основной, 34(52,3%) больных – в контрольной группах соответственно.

Опухолевое поражение параметральной клетчатки наблюдалось у большинства пациенток, включенных в исследование – 129 (97,0%), одностороннее поражение зафиксировано у 20 (29,4%) и 19 (29,2%) больных, двустороннее – у 46 (67,6%) и 44 (69,8%) больных в основной и контрольной группах соответственно. У большинства больных обеих групп – в 107 (80,5%) случаях – опухоль распространялась на латеральные параметрии; у 56 (42,1%) больных отмечалось вовлечение стенки таза в опухолевый процесс с развитием уретерогидронефроза, потребовавшего предварительного дренирования верхних мочевых путей у 39(29,3%) больных. Внутреннее дренирование до начала лечения выполнено 27 (20,3%) больным в обеих группах, в основной –15 (17,6%), в контрольной – 12 (12,3%) больным. Одно-двухсторонняя нефростомия потребовалась 12 (5,3%) больным в обеих группах, в основной – 7 (7,4%) больным, в контрольной – 5 (3,1%).

В обе группы преимущественно входили больные с плоскоклеточной формой опухоли (у 98,5% больных в основной, 95,4% – в контрольной), с эндофитным и смешанным ростом, но при этом преобладала эндофитная форма роста и объем опухоли до начала лечения составлял $\geq 50\text{см}^3$ (50 (73,5%) у больных основной и 44 (67,7%) – в контрольной группах. Опухоли объемом $\geq 75\text{см}^3$ выявлены у 29 (42,6%) больных в основной и у 22 (33,8%) – в контрольной, что явилось независимым фактором неблагоприятного прогноза, а в сочетании с частотой и объемом поражения параметральной клетчатки делало для большинства больных обеих групп сомнительными перспективы достижения адекватной резорбции опухоли к моменту начала брахитерапии.

В целом, основная и контрольная группы были сопоставимы по основным вышеуказанным критериям и статистически однородными, значимых отличий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$ при всех межгрупповых сравнениях), что позволило в последующем провести необходимый сравнительный анализ результатов лечения.

Всем 133 пациенткам обеих групп, включенным в окончательный анализ, была проведена сочетанная лучевая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями АОР и МЗ РФ. На 1 этапе всем больным проводилась конформная дистанционная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования на линейных ускорителях электронов с диапазоном энергий фотонов 6–18 МэВ, дополненная мЭГТ у 68 больных в основной группе. Разовая очаговая доза на объем PTV составила 1,8- 2 Гр, режим фракционирования – ежедневно 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 45-50 Гр. Значимых различий в методиках конформного облучения, способных повлиять на различия в частоте и степени тяжести последующих осложнений, выявлено не было, в обеих группах преобладало равномерное облучение таза box-методом, с двух передне-задних и двух боковых полей, в режиме 3D-CRT (у 88,2% больных в основной, 93,8% – в контрольной группах соответственно).

Химиорадиомодификация в обеих группах проводилась в общепринятом режиме: Цисплатин в дозе 40мг/м² или Карбоплатин AUC2 вводились внутривенно капельно еженедельно в ходе 60-90 минутной инфузии, после стандартной премедикации, включавшей антиэметики, водную нагрузку и форсированный диурез у больных, получавших Цисплатин. В перерывах между введениями цитостатиков дополнительно контролировались лабораторные показатели, ЭКГ, по показаниям проводилась симптоматическая – кардиальная, уросептическая, антидиаррейная, антианемическая – терапия. В случае возникновения гематологических осложнений допускалась отсрочка введения цитостатика на 3-5 дней, неспецифическая стимуляция и применение Г-КСФ в соответствии с международными рекомендациями по токсичности химиотерапии CTCAE 5.0.

По окончании дистанционного облучения всем пациенткам проводилась внутрисполостная гамма-терапия (ВПГТ) на брахитерапевтическом комплексе MicroSelectron HDR с использованием источника ¹⁹²Ir, преимущественно с применением тандема и системы овоидов (аппликатора Флетчера). Лечение проводилось 2-3 раза в неделю, 4-6 фракций, РОД 6Гр предписывалась в соответствии с международными рекомендациями GEC-ESTRO на D90 HR-CTV

до суммарной дозы от двух этапов лечения на D90 HR-CTV СОДэкв 84-90Гр [83,100]. Оптимизация дозовых распределений для снижения доз в критических органах проводилась по гистограммам доза-объем, оценка разовых и суммарных доз в клинических объемах и критических органах выполнялась с использованием интерактивных таблиц GEC-ESTRO [105].

Для разностороннего изучения результатов лечения больных МРРШМ в основной и контрольной группах применялись методы клинической – субъективной, объективной (клинико-радиологической, молекулярно-генетической) оценки эффективности и безопасности проведенного лечения и комплекс методов статистической обработки.

Статистическая обработка клинического материала включала выборку и группировку данных, оценку параметров распределений, вычисление относительных и средних величин, их ошибок. Анализ производился при помощи компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 на основе созданной базы данных. Выбор центральных характеристик исследуемых данных осуществлялся после изучения формы их распределения. Проверка распределения признаков на соответствие нормальному закону проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка; для сравнения категориальных переменных применялись критерии Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера; сравнение количественных непараметрических данных в двух и более группах проводилось с использованием критериев Манна–Уитни и Краскала–Уоллиса соответственно; ROC анализ применялся для оценки прогностической эффективности параметра путем сравнения чувствительности и специфичности. Рассчитывалась площадь под кривой (AUC), доверительный интервал (ДИ), а также значения чувствительности и специфичности для определения точности критерия.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости проведен с использованием метода Каплана–Майера, а оценка достоверности различий – тестом log-rank. За общую выживаемость принимали период от даты начала лечения до смерти пациентки. Безрецидивной выживаемостью считали период от даты начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания. Для представления

первичных клинических данных и результатов их анализа был использован модуль построения диаграмм системы Microsoft Office и графические возможности системы Statistica for Windows. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ [11].

В рамках решения *первой* задачи 68 больным МРРШМ Pb-IVa стадии в основной группе на протяжении всего этапа конформного дистанционного облучения всего объема таза проводилась модулированная электрогипертермия (мЭГТ) на аппарате ЕНУ-2000, 3 раза в неделю, непосредственно перед сеансом дистанционной лучевой терапии. В дни, когда лечение дополнялось химиорадиомодификацией, внутривенное капельное введение цитостатиков Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина 150 мг/м² непосредственно предшествовало сеансу мЭГТ. Средний интервал от окончания введения до начала сеанса мЭГТ составил $24,7 \pm 9,3$ мин (18 – 36 мин). Анестезиологическое пособие перед началом сеанса мЭГТ не требовалось. 12 (17,6%) больным с признаками психоастении, выраженной психо - эмоциональной лабильности, паническими атаками и клаустрофобией в анамнезе на первых сеансах мЭГТ потребовалась дополнительно легкая седация растительными препаратами и транквилизаторами в ночь накануне сеансов мЭГТ. В случае затруднений с регулярным опорожнением кишечника накануне сеанса онкотермии больной выполняли очистительную клизму объемом не более 500,0. Пациентку также просили помочиться непосредственно перед сеансом мЭГТ. После опорожнения мочевого пузыря непосредственно перед сеансом мЭГТ пациентка укладывалась на специальный водяной матрас, представляющий собой один из асимметричных электродов; на кожу нижних отделов живота, соответствующих проекции тазовой области, от пупка до нижнего края лона, устанавливался второй асимметричный электрод в виде катушки, с максимальным покрытием указанной области. В большинстве случаев использовалась катушка наибольшего диаметра 20 см. При поражении нижней трети влагалища нижняя граница расположения верхнего электрода смещалась ниже на 3-4 см с захватом всей лобковой области. Время экспозиции составляло от 60 до 90 мин.; первый

сеанс длился 60 минут, последующие – до 90 минут. Начальная мощность на входе составляла 90 Вт, с градуированным подъемом мощности по 10 Вт каждые 3-5 минут до планируемых 120-130 Вт. В дальнейшем проводилась динамическая коррекция параметров воздействия в соответствии с индивидуальными ощущениями пациентки. У 59 (88,2%) пациенток основной группы онкотермия проводилась на мощности 120-130Вт, у 9 (11,8%) мощность была снижена до 110 Вт. Все параметры проводимого сеанса мЭГТ автоматически выводились на монитор в режиме реального времени; изменение параметров воздействия отражалось в графических отчетах, формировавшихся после окончания каждой процедуры и в последующем включавшихся в медицинскую документацию каждой больной.

Сразу после завершения сеанса онкотермии пациентке проводился сеанс дистанционной лучевой терапии; средний интервал от окончания сеанса мЭГТ до сеанса облучения составил $27,8 \pm 11,4$ мин (16,5 – 39,2 мин.). Число сеансов онкотермии у одной пациентки варьировало от 9 до 14 за курс, в среднем составило $11,5 \pm 2,7$. Всего по данному протоколу в рамках настоящего исследования было выполнено 782 сеанса мЭГТ. Запланированный курс конформной сочетанной лучевой терапии на фоне проведения региональной модулированной электрогипертермии (мЭГТ) и на фоне химиорадиомодификации (Цисплатином 40мг/м² или Карбоплатином 150 мг/м²) был проведен всем 68 (100%) пациенткам без вынужденных перерывов.

Следуя принципу разумной осторожности, на начальных этапах исследования у первых 15 больных основной группы нами проводилась прямая термометрия для контроля уровня достигаемых в ходе мЭГТ температур в области первичного очага и органах риска. Измерения у одной больной проводились еженедельно, в ходе первого, 5-6го и завершающего сеансов мЭГТ. Термометрию осуществляли в процессе проведения сеанса мЭГТ с помощью оптоволоконных датчиков. До начала сеанса пациенткам в исследуемой области, зоне опухоли шейки матки устанавливались гибкие пластиковые катетеры-проводники непосредственно в цервикальном канале и полости матки и 4 точках по периферии опухоли. Также контрольные катетеры устанавливались в прямую

кишку до уровня ректосигмоида, мочевого пузыря через уретру. В установленные катетеры вводились оптоволоконные датчики. Термометрия выполнялась до начала лечения во всех точках, через 30 минут от начала сеанса и непосредственно по его окончании. В процессе первого сеанса мЭГТ температура во всех точках опухоли не превышала $41,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, без существенных различий температур в зоне цервикального канала, полости матки и на периферии опухоли. При экзофитных вариантах опухоли шейки матки температурное равновесие достигалось в среднем уже к 15 минуте воздействия, максимум температур достигался на 30' минуте измерения и не превышал $38,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. При эндофитных вариантах в ходе первого сеанса мЭГТ достижение температурного равновесия на 30-минутном отрезке измерений было отмечено лишь у 2 из 9 больных, температуры колебались в диапазоне $39,7-41,5^{\circ}\text{C}$ без значимых различий в данных к концу сеанса на 60' минуте. В мочевом пузыре, уретре максимум температур не превышал $37,7 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, в прямой кишке - $38,0 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ при всех измерениях.

В ходе последующих измерений в процессе и в конце курса онкотермии значимые изменения температуры в опухоли нами отмечены лишь для экзофитных вариантов МРРШМ в конце курса мЭГТ, с ростом средней температуры в опухоли в начале и конце сеанса до $38,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Для эндофитных вариантов опухоли шейки матки колебания температур были несущественными, максимумы достигались к 30' минуте, достигали $41,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ – $42,3 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ в точках периферии опухоли, $41,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ – в зоне цервикального канала и полости матки (различия статистически не значимы). В органах риска – уретре, мочевом пузыре, прямой кишке – значимого различия показаний термометрии, выполненных в процессе и к концу курса, с измерениями в ходе первого сеанса онкотермии, не отмечено.

Полученные нами данные прямой термометрии дополнительно свидетельствуют об использованном варианте мЭГТ, как об особом варианте «мягкой» гипертермии, а в ряде случаев – и нормотермии, при котором в эксперименте эффективность полевых, не температурных, компонентов в разы превышает эффект собственно повышения температуры в опухоли

(гипертермии), сохраняющийся и при нормотермии ($\leq 38^{\circ}\text{C}$). Ввиду нетемпературозависимости основного эффекта, в дальнейшем в ходе набора клинического материала в рамках данного исследования термометрия не проводилась.

В рамках решения *второй* задачи исследования была выполнена оценка переносимости и непосредственного эффекта применения мЭГТ в программах радикального конформного химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb – IVa стадий FIGO. Для этого всеми 68(100%) больными в основной группе на фоне лечения с применением мЭГТ после каждого сеанса терморадитерапии заполнялись опросники FACT-Cx на русском языке (приложение 1) и ВАШ, которые анализировались лечащим врачом-исследователем непосредственно после сеанса. Фиксировались нежелательные явления, оценивалась степень их серьезности, необходимость дополнительной терапии, ее характер и интенсивность, необходимость и продолжительность перерыва в проведении сеансов мЭГТ и или их отмены.

Большинство больных основной группы 57 (83,8%) не отмечали побочных эффектов или нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с проведением мЭГТ, в течение всего курса. Зафиксировано было всего 35 нежелательных явлений у 11(16,2%) леченых. Были отмечены астения, падение АД сразу после сеанса мЭГТ в 11 (16,1%) случаях; локальное покраснение кожи непосредственно после сеанса – 8 (11,7%) случаях; локальное очаговое уплотнение подкожной клетчатки в зоне воздействия – 4 (5,8%) случая (при этом размеры уплотнений не превышали 17 мм, имели неоднородную, изогиперэхогенную структуру при УЗИ, в цитограммах пунктатов, выполненных у всех 4 больных, данных за опухолевую прогрессию не получено, картина реактивного воспаления); локальная болезненность и дискомфорт в области пупочного кольца в зоне стояния электрода во время сеанса мЭГТ - 3 (4,4%) случая (у всех этих больных отмечалось расширение пупочного кольца, истончение кожи пупка, вправимые неосложненные пупочные грыжи до 2 см в диаметре) .

Зарегистрированные по данным опросников и объективной оценки нежелательные явления не относились к серьезным и в большинстве случаев не требовали дополнительных лекарственных назначений.

Кроме того, в ходе этапа дистанционного облучения больных МРРШМ в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ, в рамках нашего исследования нами выполнена объективная оценка токсических реакций в соответствии с наиболее принятыми в современной клинической практике классификациями RTOG/EORTC и NCIC CTCAE v5.0. Анализировали общее состояние больных (шкалы ECOG и Karnovsky), спектр возникших реакций, их частоту, степень тяжести, динамику в процессе дистанционного этапа лучевой терапии, влияние на проводимый курс облучения (незапланированные перерывы, общая пролонгация лучевого этапа лечения, редукция доз, прекращение лечения).

Нами не отмечено изменения спектра токсических реакций в основной группе по сравнению с контрольной: все наблюдавшиеся осложнения имели прогнозируемый характер. Характерными для многокомпонентного лечения МРРШМ в обеих группах являлись: гематологические осложнения, в первую очередь лейко- и нейтропения; гастро-интестинальные – анорексия, тошнота, рвота, энтероколит, ректит; осложнения со стороны верхних и нижних мочевых путей – нарушение функции почек, цистит, уретрит. Реакций со стороны кожи – истинных эпидермитов – в зоне облучения мы не наблюдали в период лечения ни в одной из групп, что соответствует данным литературы о преимуществах использования конформных вариантов дистанционного облучения; были зафиксированы лишь поверхностные реакции со стороны слизистых половых путей.

Как и предполагалось, наиболее часто в обеих группах регистрировались гематологические, гастро-интестинальные токсические реакции и реакции со стороны мочевых путей. Значимых различий в частоте и степени тяжести наблюдавшихся реакций между больными основной и контрольной групп не отмечено ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), в обеих группах преобладали реакции I-II степени.

На фоне комплексной сопроводительной терапии из больных, включенных в окончательный анализ, незапланированные перерывы зафиксированы у 12(17,6%) больных в основной и 15(32,1%) больных в контрольной группах соответственно (различия статистически не значимы, $p \leq 0,05$), преимущественно в виде отсрочки введения цитостатика с целью химиорадиомодификации. Перерывов в графике проведения лучевого воздействия и мЭГТ, пролонгации дистанционного этапа лечения, редукции доз облучения, прекращения лечения не потребовалось ни в одной из групп.

Анализ общего состояния больных в основной группе по шкале ECOG до и после окончания конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и мЭГТ показал, что до начала лечения симптомы, ассоциированные с МРРШМ, негативным образом влияли на общее состояние большинства больных, включенных в исследование: только у 2 (2,9%) больных IIb стадии основной группы общее состояние соответствовало таковому до болезни, легкие нарушения - только у 12 (17,6%) больных. Большинство больных – 54 (79,4%) – основной группы на момент начала лечения отмечали выраженные нарушения общего состояния, соответствовавшие ECOG 2-3, более 40% были способны лишь к ограниченному самообслуживанию и вынуждены были проводить в кресле или постели более 50% времени бодрствования из-за болевого синдрома, астении, интоксикации и нарушения функций тазовых органов.

По окончании конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и мЭГТ отмечалось значимое улучшение общего состояния большинства больных основной группы, со статистически значимым ростом доли больных с ECOG 0 до 58,8% для всех стадий, в том числе с 9,5% до 66,7% при IIb, с 0% до 59,1% при IIIa-с стадиях соответственно. Число больных, отмечавших по окончании первого этапа радикального лечения лишь легкую степень нарушений, соответствовавшую ECOG 1, возросло до 26,5% для всех стадий, со значимым ростом – с 11,4% до 29,5% – при IIIa-с стадиях. Больных с нарушениями, соответствовавшими ECOG 3-4, на момент окончания первого этапа лечения не зафиксировано. Положительная динамика состояния больных с

начальной ECOG 3 отмечена во всех стадиях. Наиболее значимый рост доли больных, отметивших улучшение общего состояния к окончанию дистанционной лучевой терапии, наблюдалась при IIIa-с стадии и IVa стадии, с 47,7% до 0% и с 66,9% до 0% соответственно. Отрицательного влияния непосредственно сеансов онкотермии на статус больных по ECOG при анализе данных субъективной и объективной оценки не отмечено.

Таким образом, у подавляющего большинства – 60 (88,2%) больных МРРШМ, вошедших в исследование, получавших мЭГТ – переносимость проведенных сеансов онкотермии в течение всего курса может быть оценена, как хорошая, у 8 (11,8%) – как удовлетворительная. Больных с неудовлетворительной переносимостью сеансов мЭГТ в нашем исследовании мы не наблюдали.

Прямых противопоказаний к проведению онкотермии на исследованной группе больных нами не отмечено. Однако, исходя из нашего клинического опыта, следует с осторожностью подходить к назначению данного варианта лечения и дополнительно оценивать способность больной перенести курс в 10-12 сеансов онкотермии:

- при пониженной способности пациентки к коммуникации, снижении кожной чувствительности абдоминальной области – повышение риска кожных термических реакций из-за возможной недостаточной интерактивной индивидуальной коррекции параметров воздействия;

- при абдоминальном типе ожирения с ПЗР в нижних отделах живота более 35см – снижение способности опухоли к самонаведению из-за глубокого залегания под слоем чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки;

- значительном перепаде размера живота от околопупочной до лобковой области – неравномерное прилегание верхнего электрода;

- при наличии грыжевых выпячиваний в зоне стояния верхнего электрода, с особым вниманием к зоне пупочного кольца;

- при мацерации и гнойничковом поражении кожи в зоне прилегания верхнего и нижнего электродов;

-при указаниях больной на наличие ранее респираторных и кардиальных симптомов при нахождении в течение продолжительного периода времени в положении на спине.

-при выраженной психо - эмоциональной лабильности.

Ключевым моментом в прогнозе общей эффективности радикального лечения больных МРРШМ Ib – IVa стадий FIGO, по мнению большинства исследователей, является полнота регрессии опухолевых очагов на этапе дистанционной лучевой терапии в условиях химиорадиомодификации и формирование адекватных условий для проведения стандартизованной внутримолостной лучевой терапии без использования внутритканевого буста [25,100,150]. Эти параметры и были избраны нами в качестве критериев оценки непосредственного эффекта применения онкотермии в программах радикального лечения, в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе. Оценка проводилась с использованием общепринятых критериев RECIST 1.1 для оценки объективного ответа солидных опухолей, по данным МРТ-топометрии, дополненной данными комплексного УЗИ с доплероэхографией, выполнявшихся при планировании первого сеанса брахитерапии.

Многокомпонентная терапия, проведенная на первом этапе радикального лечения, оказалась эффективной в обеих группах. В целом, объективный ответ был получен у 126 (94,7%), включенных в исследование; преобладала частичная регрессия, достигнутая у 112(84,2%) леченых. У 14(10,5%) больных остаточная опухоль не определялась уже на этапе поступления на брахитерапию. Процесс расценен, как стабилизация и прогрессирование на момент начала брахитерапии у 7 (5,3%) леченых, только в контрольной группе.

При оценке общей эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, представленной в таблице 11, общая частота достигнутого объективного ответа – общая частота полных и частичных регрессий – не различались значимо между основной и контрольной группами, составив 68 (100%) против 58 (89,2%) соответственно, однако, отмечено статистически значимое большее число тотальных и субтотальных (более 80%),

регрессий объема первичной опухоли в основной группе – 12 ($17,7 \pm 5,3\%$) и 23 ($33,8 \pm 4,4\%$) соответственно против 2 ($3,1 \pm 2,3\%$) и 7 ($10,8 \pm 4,4\%$) – в контрольной.

Значимость различий сохранялась и при поэтапном сравнении полноты объективного ответа у больных в основной и контрольной группах. Значимые различия ($p < 0,05$) по частоте полных регрессий выявлены как для подгрупп больных IIb ($23,8\%$ против $3,8\%$), так и для IIIa-c стадий ($15,9\%$ против $2,9\%$) основной и контрольной групп соответственно. Для этих же подгрупп отмечены значимые различия в частоте субтотальных частичных регрессий более 80% объема первичной опухоли – $47,6\%$ против $11,5\%$ при IIb, $47,7\%$ против $11,7\%$ при IIIa-c стадиях соответственно. Значимо более редко в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась частичная регрессия первичного очага менее 50% – $2,9\%$ против $55,4 \pm 2,0\%$, различия высоко статистически значимы ($p < 0,001$).

При оценке динамики объемов мишени на момент начала внутриполостной лучевой терапии, как одного из критериев непосредственной эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, объемы HR-CTV на момент начала брахитерапии, расцениваемые отечественными и зарубежными исследователями, как адекватные – менее 50 см³, были достигнуты у 90 ($67,5\%$) леченых в обеих группах; оптимальные – менее 30 см³ – у 47 ($35,3\%$) больных обеих групп. Частота достижения оптимального объема HR-CTV на момент начала брахитерапии была значимо более высокой в основной группе по сравнению с контрольной – $55,9\%$ против $13,8\%$ (различия значимы, $p = 0,027$). Значительно реже в основной группе объем HR-CTV на момент начала брахитерапии составлял более 50 см³ – в 7 ($10,3\%$) случаях против 36 ($55,4\%$) в контрольной группе.

При оценке полноты резорбции параметральных инфильтратов после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах, как одного из значимых параметров непосредственной эффективности этапа лечения, определяющего возможность использования в дальнейшем стандартизованных вариантов внутриполостной лучевой терапии без внутритканевого компонента, полное отсутствие параметральной инфильтрации

на момент начала брахитерапии зафиксировано у 53(39,8±3,9%) леченых в обеих группах. Минимальная остаточная инфильтрация, менее 5 мм, не требующая внедрения игл для расширения охвата мишени HR-CTV терапевтической изодозой D90, сохранялась у 31(23,3%) больной обеих групп, в том числе односторонняя – у 16 (12%), двусторонняя – у 15(11,3%) леченых. При сравнительном межгрупповом анализе значимо чаще полная резорбция параметральных инфильтратов отмечалась в основной группе, после применения мЭГТ на фоне химиолучевого лечения, по сравнению с контрольной – в 64,7±4,4% против 13,8%±7,4% соответственно ($p < 0,001$). Достоверно чаще в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалась минимальная остаточная инфильтрация одного параметрия менее 5мм – в 17,7% случаев против 6,2% ($p=0,04$). Остаточная инфильтрация 6-10мм значимо реже наблюдалась в основной группе по сравнению с контрольной: односторонняя – у 2,9% против 38,5%, двусторонняя – у 1,5% против 18,5% соответственно (различия значимы, $p < 0,001$).

Для более глубокого понимания характера и степени влияния мЭГТ на непосредственную эффективность химиолучевого лечения больных МРРШМ, в рамках нашего исследования на базе научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ РНЦРР МЗ РФ (руководитель – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Боженко В.К.) был проведен динамический молекулярно - генетический анализ ряда маркеров опухолевого апоптоза и клеточной пролиферации на биоптатах проспективно набранных 60 больных обеих групп – произвольно выбранных 30 больных основной группы и 30 соответствующих больных контрольной группы, подобранных методом подбора пар, сопоставимых по клиническим параметрам первичного опухолевого процесса.

Забор материала для молекулярно-генетического анализа проводился методом кор-биопсии на глубину до 2-3 см в соответствии с размером и анатомией первичной опухоли шейки матки, специальной иглой. Для динамической оценки эффекта воздействия подобный забор выполняли трижды в течение курса дистанционного облучения: до начала лучевого лечения, на СОД

24-28Гр и по окончании дистанционного этапа лечения. Каждый образец ткани и клеточного материала соскоба сразу помещали в раствор солей, стабилизирующих РНК и использовали для анализа или хранили при -70°C. Уровень экспрессии мРНК измеряли в относительных единицах, методом сравнения индикаторных циклов, с использованием нормализации по контрольным генам. В качестве контрольного гена использовали В2М (бета-2-микроглобулин), как наиболее стабильно экспрессируемый в различных тканях. По контрольному гену нормировали количество мРНК для каждого образца. Реакцию амплификации проводили в дублях, из которых в расчет брали среднее значение точки пересечения C_p (crossing point). Всего для окончательного анализа оказалось пригодными 168 образцов.

На начальных этапах исследования была применена панель из 20 генов; значимый ответ в основной и контрольной группах в нашем исследовании был получен только от 7 генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз – BCL2, BAG1, HER2, ESR1, MMP11, MYBL2, P16INK4A. Для оценки значимости полученных изменений мы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, так как в двух группах (в процессе лечения и после лечения) распределение отличалось от нормального.

При сравнительном анализе значимости полученных изменений средних значений экспрессии генов панели-7 в основной группе и профилей экспрессии вышеуказанных маркеров в образцах пациенток с благоприятным и неблагоприятным ответом на проводимую химиолучевую терапию в условиях мЭГТ, у которых на момент окончания дистанционного этапа облучения была или не была достигнута полная и субтотальная частичная регрессия более 80% первичного объема опухоли, были получены данные о достоверных отличиях в уровнях экспрессии ряда исследованных маркеров не только на момент окончания лечения, но и до его начала. В целом, к концу лечения в основной группе на фоне применения мЭГТ отмечено достоверное снижение уровня экспрессии в ткани опухоли шейки матки генов, контролирующих процессы апоптоза (BCL2, BAG1), пролиферации (HER2, MYBL2, ESR1, P16INK4a) и тканевого взаимодействия (мембранная протеаза MMP11). Значимыми уже на

половине курса эффективной химиотерморрадиотерапии явились различия в экспрессии рецепторной тирозинкиназы эпидермального фактора роста HER2neu, MYBL2 и P16INK4A, что может иметь предикторное значение для оценки ожидаемой полноты регрессии опухоли к концу этапа дистанционного облучения и своевременной коррекции программы лечения.

При сравнительном анализе лог-рангов экспрессии генов панели-7 до и после лечения в основной и контрольной группах отмечено значимо более выраженное снижение экспрессии большинства исследованных генов после лечения в основной группе по сравнению с контрольной, что свидетельствовало о значимом дополнительном модифицирующем эффекте мЭГТ при включении метода в программы радикального химиолучевого лечения плоскоклеточного МРРШМ с усилением под влиянием онкотерапии выраженности опухолевого апоптоза и блокады пролиферации клеток опухоли шейки матки.

На основании вышеприведенных клинических и молекулярных данных сравнительного анализа можно заключить, что непосредственная эффективность лечения больных в основной группе с применением мЭГТ была значимо выше таковой в контрольной группе. При совокупном и поэтапном сравнительном межгрупповом анализе зафиксировано достоверное улучшение полноты объективного ответа, в виде значимо большей частоты полных и субтотальных частичных регрессий более 80% объема первичного очага; большей полноты резорбции параметральных инфильтратов, не требующих внедрения игл для расширения охвата мишени HR-CTV терапевтической изодозой на этапе брахитерапии и достоверно более частым достижением оптимального объема HR-CTV для проведения стандартизированной визуально-контролируемой внутритростной лучевой терапии. Полученные непосредственные результаты положительно сказались и на общих ближайших и отдаленных результатах лечения.

В соответствии с *третьей* задачей исследования нами проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результаты радикального лечения больных раком шейки матки IIВ – IVА стадий FIGO в основной и контрольной группах.

Оценка ближайших и отдаленных общих результатов лечения больных МРРШМ Пб – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с действовавшими на момент выполнения исследования рекомендациями АОР, отечественными клиническими рекомендациями ID 537 МЗ РФ и действующими критериями RECIST 1.1 через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 и 60 месяцев. Эффективность лечения в соответствии с данным регламентом удалось оценить у всех 133 (100%) больных, включенных в исследование.

Общий характер ответа оценивался объективно по результатам МСКТ трех зон – органов грудной клетки, брюшной полости, таза с внутривенным контрастированием. Для оценки полноты локального ответа дополнительно выполняли комплексную МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, с оценкой T1-T2-взвешенных и диффузно взвешенных изображений (DWI) в соответствии с общепринятыми протоколами оценки эффективности лучевой терапии у больных РШМ. У большинства больных стандартные для RECIST 1.1 методы объективной оценки дополнялись в те же сроки комплексной УЗИ органов малого таза с доплероэхографией, УЗИ шейных, паховых лимфоузлов, исследованием онкомаркеров SCC, РЭА.

Включение мЭГТ в программы радикального лечения больных МРРШМ Пб-IVa стадии значительно улучшило результаты лечения в основной группе по сравнению с контрольной. Показатели однолетней (12 мес.), трехлетней (36 мес.) и пятилетней (60 мес.) безрецидивной выживаемости (БРВ) в основной группе составили $87,6\% \pm 4,1\%$, $80,7\% \pm 5,0\%$, $72,1\% \pm 6,7\%$, в контрольной – $76,9\% \pm 5,3\%$, $64,8\% \pm 6,1\%$, $58,3\% \pm 6,4\%$ соответственно. Различия были статистически значимы, начиная со второго года наблюдения, с высокой достоверностью различий уже к концу третьего года наблюдения ($p = 0,041$).

Отмечено также статистически достоверное улучшение уровня локального контроля в основной группе в сравнении с контрольной, с достижением к концу 5-летнего периода наблюдения показателей выживаемости без прогрессирования в тазу в основной и контрольной группах $92,7\% \pm 8,7$ против $78,5\% \pm 9,4$ ($p=0,048$) соответственно.

Значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости больных в основной группе по сравнению с контрольной сохранялись и при подгрупповом анализе для стадий FIGO IIb и IIc, с достижением к концу 5-летнего периода наблюдения показателей $85,7\% \pm 8,0$ против $61,9\% \pm 9,2$, $p=0,016$ и $69,8\% \pm 8,8$ против $54,0\% \pm 9,5$, $p=0,047$, соответственно. Достоверных различий показателей безрецидивной выживаемости у больных IIIa-b стадиями FIGO не получено.

Эффект от применения мЭГТ не зависел от статуса тазовых лимфоузлов: выраженность различий показателя БРВ в основной и контрольной группах достигнута как в подгруппе больных (N0) без клинико-радиологических признаков метастатического поражения тазовых лимфоузлов ($76,9\% \pm 8,7$ против $64,2\% \pm 9,0$, $p=0,048$), так и в подгруппе больных N1 ($69,8\% \pm 8,8$ против $54,0\% \pm 9,5$, $p=0,047$). При этом в подгруппе больных с клинико-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов (N1) показатели безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах были существенно ниже аналогичных показателей в подгруппе N0, что дополнительно свидетельствует о необходимости поиска кардинально новых альтернативных подходов к лечению больных МРРШМ с клинико-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов, вне зависимости от объема местного распространения.

При сравнительном анализе данных о локо-регионарном и отдаленном метастазировании у больных основной и контрольной групп, нами не отмечено изолированных локальных центральных рецидивов в зоне первичной опухоли в основной группе. В большинстве случаев в основной группе прогрессирование в тазу зафиксировано в виде изолированных метастазов в лимфоузлы у 2 (2,9%) больных – в наружных подвздошных, у 2 (2,9%) – в общих подвздошных и парааортальных лимфоузлах, в то время, как в контрольной группе зафиксировано как значимо большее число истинно локальных рецидивов в шейке и теле матки ($4(6,1\%)$ против 0, $p=0,04$), так и достоверно большая частота смешанного локо-регионарного прогрессирования, с развитием центрально-латеральных рецидивов с вовлечением клетчатки параметральных областей,

ретровезикальной клетчатки, с поражением различных групп лимфоузлов брюшной полости (6(9,2%) против 1(1,5%), $p=0,04$). В целом, общая частота локо-регионарного прогрессирования в основной группе была значимо ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 5 (7,4%) против 14 (21,5%), $p=0,03$, что в виде тренда коррелирует с данными о непосредственном эффекте лечения, достигнутом после этапа дистанционной лучевой терапии.

Нами не отмечено негативного влияния мЭГТ на частоту отдаленного органного метастазирования, отмеченного в целом ряде клинических исследований для различных вариантов классической, и в том числе «мягкой», гипертермии. Хотя общая частота отдаленного метастазирования не сильно отличалась в основной и контрольной группе, $16,2\% \pm 3,7$ против $21,5\% \pm 4,1$ соответственно ($p=0,43$), при углубленном клиническом анализе полученных данных обращает на себя внимание преобладание олигометастатических очагов прогрессирования у больных в основной группе: многоочаговое поражение выявлено только у 2 (18,2%) из 11 (100%) больных с отдаленными метастазами, в то время как у всех 14(100%) больных с отдаленными метастазами в контрольной группе прогрессирование носило диссеминированный или многоочаговый характер. Общее число определяемых очагов отдаленного метастазирования в основной группе было меньше такового в контрольной группе – 13 ($19,1 \pm 3,4\%$) против 43 ($66,2 \pm 1,1\%$) соответственно.

В рамках решения *четвертой* задачи исследования был проведен сравнительный анализ ранних и поздних осложнений радикального лечения у больных раком шейки матки IIБ – IVA стадий FIGO в основной и контрольной группах в соответствии с наиболее принятыми в современной клинической практике классификациями RTOG/EORTC и NCIC CTCAE v5.0.

При анализе ранних осложнений на сроке 90–100 дней после окончания лечения в основной и контрольной группах отмечена положительная динамика в течении большинства токсических реакций, отмечавшихся на момент окончания дистанционного лучевого этапа, с регрессией их частоты и степени тяжести, при отсутствии достоверных различий между основной и контрольной группами в отношении всех видов осложнений. Спектр ранних осложнений также соответствовал таковому при регистрации токсических реакций.

Спектр поздних осложнений в основной и контрольной группах не отличался от ожидаемого, общая частота была приемлемой, значимых различий в общей частоте и степени тяжести поздних осложнений у больных МРРШМ в основной и контрольной группе не выявлено. Наиболее часто на всех сроках наблюдения фиксировались осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ (ректиты I-II степени на сроках 12 мес., 36 мес. и 60 мес. после окончания лечения в основной группе $-14,7 \pm 3,6\%$; $8,8 \pm 1,0\%$; $5,9 \pm 1,3\%$ случаев, в контрольной $-13,8 \pm 3,7\%$; $7,7 \pm 3,4\%$; $7,7 \pm 3,4\%$ случаев соответственно) и мочевых путей (небактериальные циститы, уретриты на сроках 12 мес., 36 мес. и 60 мес. после окончания лечения в основной группе I-II степени $-10,3 \pm 4,9\%$; $10,3 \pm 4,9\%$; $7,4 \pm 3,9\%$, III степени $-5,9 \pm 1,0\%$; $2,9 \pm 1,3\%$; $2,9 \pm 1,3\%$, в контрольной I-II степени $-12,3 \pm 5,1\%$; $12,3 \pm 5,1\%$; $10,8 \pm 5,2\%$, III степени $-9,2 \pm 1,0\%$; $4,6 \pm 1,1\%$; $4,6 \pm 1,1\%$ соответственно. Фистульных осложнений со стороны этих органов у больных без признаков прогрессирования основного заболевания в нашем исследовании не зафиксировано.

ВЫВОДЫ.

1. Модулированная электрогипертермия (онкотермия) в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией и химиорадиомодификацией препаратами платины может применяться по апробированной методике в программах радикального химиолучевого лечения у больных МРРШМ Пб-IVa стадии в качестве эффективного и безопасного метода модификации опухолевого ответа.

2. Лечение больных МРРШМ Пб-IVa стадии FIGO с применением мЭГТ по апробированной методике характеризовалось хорошей переносимостью у 88,2% леченых и не оказывало негативного влияния на спектр, частоту и степень тяжести токсических реакций в процессе дистанционного лучевого лечения больных в сочетании с химиорадиомодификацией в основной группе по сравнению с контрольной ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), со статистически значимым ростом доли больных с ECOG 0 в основной группе к моменту окончания первого этапа радикального химиолучевого лечения с 2,9% до 57,4% ($p < 0,001$), в том числе с 0% до 71,4% ($p < 0,001$) при Пб стадии, с 3,9% до 55,8% ($p < 0,001$) при Ша-с стадиях соответственно.

3. Непосредственная эффективность лечения больных в основной группе с применением мЭГТ оказалась значимо выше таковой в контрольной группе, с достоверным увеличением частоты полных и субтотальных частичных регрессий более 80% объема первичного очага в основной группе до $17,7 \pm 5,3\%$ и $33,8 \pm 4,4\%$ против $3,1 \pm 2,3\%$ и $10,8 \pm 4,4\%$ в контрольной группе соответственно ($p < 0,01$), и достоверно более частым – 55,9% против 13,8% ($p = 0,027$) достижением оптимального клинического объема мишени высокого риска для проведения стандартизированной визуально-контролируемой внутритростной лучевой терапии.

4. Включение мЭГТ в программы радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ Пб-IVa стадии значимо улучшало показатели безрецидивной выживаемости и уровень локального контроля в основной группе по сравнению с контрольной, с достижением к концу 5-летнего периода наблюдения

показателей $72,1\% \pm 6,7\%$ против $58,3\% \pm 6,4\%$ ($p=0,041$) и $92,7\% \pm 8,7$ против $78,5\% \pm 9,4$ ($p=0,048$) соответственно.

5. Не отмечено негативного влияния применения мЭГТ в программах радикального химиолучевого лечения на частоту отдаленного метастазирования, сроки проявления и локализацию локо-регионарных отдаленных метастазов у больных МРРШМ IIb-IVa стадии FIGO, при этом зафиксировано значимо меньшее общее количество очагов отдаленного метастазирования, преимущественно в виде олигометастазов, у больных МРРШМ IIb-IVa стадии в основной группе по сравнению с контрольной – $19,1 \pm 3,4\%$ против $66,2 \pm 1,1\%$ ($p=0,027$) соответственно.

6. Не зафиксировано значимых различий спектра, частоты и степени тяжести наблюдавшихся ранних и поздних осложнений после радикального химиолучевого лечения в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ. Наиболее часто на всех сроках наблюдения прогнозируемо фиксировались гематологические, гастро-интестинальные осложнения и осложнения со стороны нижних мочевых путей, преимущественно I-II степени, без существенных различий между основной и контрольной группой к 60 мес. наблюдения (гематологические I-II степени $19,1 \pm 3,4\%$ против $23,1 \pm 5,2\%$, $p=0,58$; ректиты I-II степени $5,9 \pm 1,3\%$ против $7,7 \pm 3,4\%$, $p=0,68$; энтероколиты $8,8 \pm 1,0\%$ против $10,8 \pm 1,0\%$, $p=0,71$, небактериальные циститы, уретриты $7,4 \pm 3,9\%$ против $10,8 \pm 5,2\%$, $p=0,49$, соответственно). Фистульных осложнений у больных основной и контрольной группы без признаков прогрессирования основного заболевания, внутритазовых фиброзов не зафиксировано ни в одной из групп на протяжении всего срока наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Модулированная электрогипертермия (онкотермия) по апробированной методике на этапе конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиотерморациомодификации с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC₂ в радикальном лечении больных МРРШМ IIb-IVa стадии может быть рекомендована к применению в учреждениях онкологического профиля с соответствующим оснащением радиотерапевтических служб различного уровня.

2. Методика предусматривает проведение сеансов мЭГТ на протяжении всего этапа конформного дистанционного облучения всего объема таза, 3 раза в неделю, непосредственно перед сеансом дистанционной лучевой терапии, с оптимальной продолжительностью сеанса 90 минут, начальной мощностью на входе 90 Вт, градуированным подъемом мощности по 10 Вт каждые 3-5 минут до планируемых 120-130 Вт, с дальнейшей динамической коррекцией параметров воздействия в соответствии с индивидуальными ощущениями пациентки. Контрольная термометрия в ходе сеанса не требуется. В дни, когда лечение дополняется химиорациомодификацией, внутривенное капельное введение цитостатиков Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина 150 мг/м² непосредственно предшествует сеансу мЭГТ.

3. Проведение мЭГТ по апробированной методике, на этапе конформной дистанционной лучевой терапии в условиях химиотерморациомодификации с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC₂, противопоказано больным МРРШМ IIb-IVa стадии с активными инфекционными заболеваниями, не купируемым тяжелым общим состоянием (ECOG>3 или шкале Карновского ≤40 баллов), не купируемыми противопоказаниями к проведению химиотерапии препаратами платины (гиперчувствительность, тяжелые нарушения секреторно-выделительной функции почек, гипоплазия костного мозга), суб-декомпенсацией сопутствующей патологии, препятствующей проведению химиолучевого лечения, а также больным с имплантированным водителем сердечного ритма и кава-фильтром.

5. Следует с осторожностью подходить к назначению данного варианта лечения и дополнительно оценивать способность больной перенести курс в 10-12 сеансов мЭГТ (онкотермии) при пониженной способности пациентки к коммуникации, снижении кожной чувствительности абдоминальной области, ведущим к повышению риска кожных термических реакций из-за возможной недостаточной интерактивной индивидуальной коррекции параметров воздействия; при абдоминальном типе ожирения с ПЗР в нижних отделах живота более 35см вследствие снижения способности опухоли шейки матки к самонаведению из-за глубокого залегания под слоем чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки; значительном перепаде размера живота от околопупочной до лобковой области из-за неравномерного прилегания верхнего электрода; при наличии грыжевых выпячиваний в зоне стояния верхнего электрода, с особым вниманием к зоне пупочного кольца; при мацерации и гнойничковом поражении кожи в зоне прилегания верхнего и нижнего электродов; при указаниях больной на наличие в анамнезе эпизодов респираторных и/или кардиальных нарушений при нахождении в течение продолжительного периода времени в положении на спине; при выраженной психо - эмоциональной лабильности.

ПРИЛОЖЕНИЯ.

Приложение 1.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ – ШЕЙКА МАТКИ.

Для больных раком шейки матки (русская версия) [50,87]

Ниже приведен список утверждений необходимый для оценки вашего физического и психоэмоционального самочувствия за последние 7 дней, пожалуйста, обведите или отметьте по одному номеру в строке. *

Настоящее состояние	нет	незначительно	ощутимо	сильно	очень сильно
У меня нехватка энергии	0	1	2	3	4
Меня тошнит	0	1	2	3	4
Из-за моего физического состояния мне трудно удовлетворять потребности моей семьи	0	1	2	3	4
Меня беспокоят боли	0	1	2	3	4
Меня беспокоят побочные эффекты лечения	0	1	2	3	4
Я чувствую себя плохо	0	1	2	3	4
Я вынужден проводить время в постели	0	1	2	3	4

Независимо от вашего текущего уровня сексуальной активности, пожалуйста, ответьте на следующие вопросы.

Если вы предпочитаете не отвечать, перейдите к следующему разделу. *

Семейное благополучие	нет	незначительно	ощутимо	сильно	очень сильно
Я получаю эмоциональную поддержку от своей семьи	0	1	2	3	4
Я получаю поддержку от своих друзей	0	1	2	3	4
Моя семья смирилась с моей болезнью	0	1	2	3	4
Я чувствую близость со своим партнером	0	1	2	3	4
Я удовлетворен своей сексуальной жизнью	0	1	2	3	4
Я боюсь заниматься сексом	0	1	2	3	4
Я чувствую себя сексуально привлекательной	0	1	2	3	4

Эмоциональное благополучие	нет	незначительно	ощутимо	сильно	очень сильно
Мне грустно	0	1	2	3	4
Я доволен тем, как я справляюсь со своей болезнью	0	1	2	3	4
Я теряю надежду в борьбе со своей болезнью	0	1	2	3	4
Я нервничаю	0	1	2	3	4

Я беспокоюсь о смерти	0	1	2	3	4
Я беспокоюсь, что мое состояние ухудшится	0	1	2	3	4
Социальное благополучие	нет	незначительно	ощутимо	сильно	очень сильно
Я могу работать (включая работу на дому)	0	1	2	3	4
Моя работа (включая работу по дому) приносит удовлетворение	0	1	2	3	4
Я умею наслаждаться жизнью	0	1	2	3	4
Я смирился со своей болезнью	0	1	2	3	4
Я хорошо сплю	0	1	2	3	4
Мне нравится то, что я обычно делаю для развлечения	0	1	2	3	4
Я доволен качеством своей жизни прямо сейчас	0	1	2	3	4

Физическое благополучие	нет	незначительно	ощутимо	сильно	очень сильно
Меня беспокоят выделения из влагалища (в том числе кровянистые)	0	1	2	3	4
Меня беспокоит запах, исходящий из влагалища	0	1	2	3	4
Мое влагалище кажется слишком узким или коротким	0	1	2	3	4
У меня есть опасения по поводу моей способности иметь детей	0	1	2	3	4
Я боюсь, что лечение может нанести вред моему организму	0	1	2	3	4
Мне нравится внешний вид моего тела	0	1	2	3	4
Меня беспокоит запор	0	1	2	3	4
У меня хороший аппетит	0	1	2	3	4
У меня проблемы с мочеиспусканием	0	1	2	3	4
У меня рези при мочеиспускании	0	1	2	3	4

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

БРВ - безрецидивная выживаемость

ВПЛТ – внутрисполостная лучевая терапия

ВПЧ - вирус папилломы человека

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУЭ-линейный ускоритель электронов

МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки

МРТ – магнитно-резонансная томография

мЭГТ - модулированная электрогипертермия (онкотермия)

НАХТ – неоадъювантная химиотерапия

НЯ – нежелательные явления

ОВ - общая выживаемость

ОСК – опухолевые стволовые клетки

ПХТ – полихимиотерапия

ПЗР-передне-задний размер

РОД – разовая очаговая доза

РШМ - рак шейки матки

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЦНС - центральная нервная система

ЭМИ-электромагнитное излучение

3D-CRT (3-Dimension Conformal Radiation Therapy) – трехмерная конформная лучевая терапия

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени

HR-CTV (high risk clinical target volume) – клинический объем мишени высокого риска

IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М.: Медицина. – 1980 – 256 с.
2. Аксенова С.П., Нуднов Н.В., Крейнина Ю.М. Магнитно-резонансная визуализация влагалища и малого таза у женщин, перенесших противоопухолевое лечение по поводу рака женских половых органов // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 131-139.
3. Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабagina А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М. Роль 3D-визуализации в программе лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2019. – №4. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-3d-vizualizatsii-v-programme-luchevoy-terapii-raka-sheyki-matki-obzor-literatury/>.
4. Ашрафян Л.А., Тё С.А., Огрызкова В.Л., Крейнина Ю.М., Алешикова О.И. Трехмерная эхография при раке шейки матки // Медицинская визуализация. – 2003. – № 2. – С. 68-73.
5. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIВ-IIIВ стадий // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 16-22.
6. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIВ-IIIВ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 76-81.
7. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Оценка результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № S3. – С. 216-217.

8. Бардычев М.С. Лучевые повреждения // Лучевая терапия злокачественных новообразований // Под ред. Е.С. Киселевой. - М. - Медицина. - 1996. - С.437-459.
9. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н. и др. Фактор некроза опухоли в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Цитокины и воспаление. 2006. - Т.5 -№1.- С.31-33.
10. Боженко В.К., Кулинич Т.М., Мельникова Н.В. и др. Исследование уровня экспрессии мРНК генов CCNB1 и TERT при предраковых заболеваниях и раке шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 32-47.
11. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных /В.П. Боровиков. – М. Горячая линия-Телеком, 2013. – 288 с.
12. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб: Фолиант, 2002. – 350 с.
13. Галкин В.Н., Говердовский А.А., Гулидов И.А. и др. Брахитерапия. Обнинск, 2017.- 245 с. ISBN: 978-5-901968-28-4.
14. Гаспарян Н. А. Значение экспрессии онкобелков p53, HER2 и c-тус для прогнозирования эффективности лучевой терапии больных плоскоклеточным раком шейки матки (клинико-иммуногистохимическое исследование). Дисс...канд.мед.наук. – СПб., 2007. – 103 с.
15. Глазырина Ж.М., Мардынский Ю.С., Бoryшева Н.Б. и др. Связь значений факторов ВДФ с частотой лучевых повреждений у онкогинекологических больных // Медицинская физика. – 2018. – № 2 (78). – С. 21-28.
16. Глазырина Ж.М., Мардынский Ю.С., Бoryшева Н.Б. Связь параметров линейно-квадратичной модели с частотой лучевых повреждений у пациентов // Медицинская физика. – 2018. – № 4 (80). – С. 30-36.
17. Глухова Ю.К. Сравнительная цитологическая и гистологическая диагностика новообразований шейки матки (плоидометрическое исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2004. – 19 с.

18. Гуськова, Е.А. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки / Е.А. Гуськова, Г.А. Неродо, Н.К. Гуськова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10. – Ч. 1. – С.87-91
19. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов. Дисс....докт.мед.наук. М.: 2006. – 225 с.
20. Замулаева И.А., Матчук О.Н., Селиванова Е.И. и др. Гетерогенность опухолевых клеток по чувствительности к радиационному воздействию с позиции концепции опухолевых стволовых клеток // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № S2. – С. 255.
21. Иваницкая В.И. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. Киев: Здоровье, 1989. – С.133-136.
22. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с. ISBN 978-5-85502-297-1
23. Кондрашова Т.В., Иванова Т.И., Крикунова Л.И. Хромосомные aberrации, *in vitro* индуцированные блеомицином и радиацией в лимфоцитах больных раком шейки матки // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 68-72.
24. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, №1. – С. 48-51
25. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки // Российский онкологический журнал. – 2020. – 25(3). – С. 92-102.
26. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местнораспространенного рака шейки матки: Дисс...докт. мед. наук. – Москва, 2011.– 247 с.
27. Крейнина Ю.М., Титова В.А., Скобелева Т.Ф. Современные принципы планирования и реализации лучевой терапии в консервативном лечении местно-

- распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 1. – С. 106-103.
28. Крейнина Ю.М., Титова В.А. Современная сопроводительная терапия в практике радиогинеколога // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 23-31.
29. Кряжева В.С., Чекалова М.А. Возможности современных ультразвуковых технологий в мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки // Онкогинекология. – 2019. – № 2 (30). – С. 58-65. – DOI 10.52313/22278710_2019_2_58.
30. Кузьмина Н.С. Изучение отдаленных генетических и эпигенетических нарушений у облученных лиц и их потомков. Дисс...докт.биол.наук. – Москва, 2021. – 372 с.
31. Кузнецова М. Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии. Дисс... канд.мед.наук. . – СПб., 2009. – 104 с.
32. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Лопатин В.Ф., Чушкин Н.А. Термолучевая терапия злокачественных опухолей // Методические рекомендации, 2-е издание. – Обнинск, 2003. – 115 с.
33. Курпешев О.К. Гипертермические методы лечения. В кн.: Чиссов В.И., Давыдов М.И., под ред. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 1072 с. ISBN: 978-5-9704-0676-2
34. Лушникова П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В. и др. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки // Креативная хирургия и онкология. – 2021. 11(1). – С. 58-67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>
35. Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И., Киселева М.В., Сидоркина Л.С. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки на аппарате «SELECTRON» с использованием источников Cs-137 средней активности //Рос. онкол. журн. 1999. - №5. - С.4-7.
36. Марьина Л.А., Чехонадский В.И. Рак шейки и тела матки: лучевая терапия с использованием калифорния 252, кобальта - 60, цезия - 137// М. - 2004. - 429с.

37. Мухтарулина С.В., Новикова Е.Г., Крикунова Л.И. и др. Рак шейки матки. В книге: Онкогинекология: национальное руководство. Под редакцией А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафьяна, И.С. Стилиди. – Москва, 2019. – С. 114 -137.
38. Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М. и др. Рак шейки матки стадий Ib2-IIIb: неoadъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 82 - 89.
39. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки. Лучевая терапия. М., «Медицина», 1983.- 160с.
40. Паяниди Ю.Г., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э., Арутюнян А.М. Тактика ведения беременных с инвазивным раком шейки матки // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2019. – 2(2). – Р. 135-138. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-135-138.
41. Русаков С.В. Онкотермия: основы и принципы / Материалы I Российской научно-практической конференции с международным участием «Онкотермия как универсальный модификатор в онкологии». – М, 2012. – С. 7-26.
42. Рерберг А.Г., Титова В.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Крейнина Ю.М. Ретенционные осложнения со стороны верхних мочевых путей у больных раком шейки матки IIb-III стадии // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 78-81.
43. Снигирева Г.П. Биологическая дозиметрия на основе цитогенетического анализа // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России, 2011. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/snigir2_v11.htm
44. Солодкий В.А., Титова В.А. Эволюция контактной лучевой терапии злокачественных опухолей (лекция) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России, 2012. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/v12.htm>
45. Солодкий В. А., Панышин Г. А., Т. А. Шевченко, Измайлов Т. Р. Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 272-277.

46. Ставицкий Р.В., Титова В.А., Добровольская Н.Ю., Плаутин О.Н. и др. Дозиметрический и математический контроль эффекта лучевой терапии рака шейки матки // Медицинская техника. – 2009. – № 5. – С. 23-26.
47. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. – Москва, Медицина, 2006. – 214 с.
48. Титова В.А., Харченко Н.В., Добровольская Н.Ю., Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 4. – С. 471-473.
49. Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А., Никитин А.Г., Масляков В.В. Эпидемиология рака шейки матки и актуальность его диагностики и скрининга (обзор литературы) // Онкогинекология. – 2019. – № 4 (32). – С. 45-53.
50. Ульрих Е.А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения. Дисс...доктора мед. наук. – СПб., 2008. – 329 с.
51. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли. – 2020. – 10(3s2-1). – С. 221-241. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13>
52. Цип Н.П. Рак шейки матки у беременных: современное руководство и вектор развития лечебных подходов // Онкология. – 2019. – 21 (1). DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7330
53. Чуруксаева О.Н. Повышение эффективности лечения больных местно-распространенным раком шейки матки. Дисс... доктора мед.наук. – Томск, 2013. – 280 с.
54. Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Прошин А.А., Крикунова Л.И. Магнитно-резонансная томография в прогнозировании эффективности лучевого и химиолучевого лечения рака шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т. 55. – № 4. – С. 49-54.

55. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертерпии: Дисс...канд.мед.наук. – Москва, 2009. – 115 с.
56. Шевченко Л.Н., Крейнина Ю.М., Шипилова А.Н. Ультразвуковая топометрия в планировании лучевой терапии гинекологического рака // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2012. – № 12(4). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/shevch_v12.htm
57. Шевченко Т.А. Результаты адъювантной конформной дистанционной лучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности // Вестник РНЦРР. – 2021. – №1 (21). – С. 166-181.
58. Abu-Rustum N.R., Yashar C. et al. Cervical Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <https://www.nccn.org/guidelines>
59. Ahmed K., Zaidi S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis // J. Pak. Med. Assoc. – 2013. – 63(4). – P. 504-8.
60. Andocs G., Meggyeshazi N., Okamoto Y., Balogh L., Szasz A. Bystander effect of oncothermia // Oncothermia. – 2013. – №7. – С. 342-347.
61. Andocs G., Renner H., Balogh L., Fonyad L. et al. Strong synergy of heat and modulated electromagnetic field in tumor cell killing // Strahlentherapie und Onkologie. – 2009. – V185 (2) – P. 120-126.
62. Andocs G., Rehman M.U., Zhao Q-L., Tabuchi Y. et al. Comparison of biological effects of modulated electro-hyperthermia and conventional heat treatment in human lymphoma U937 cell // Cell Death Discovery (Nature Publishing Group). – 2016. – V2. – P.16039.
63. Bar I.K., Harlozinska A., Marcowska J. et al. Studies on tumor proliferation using monoclonal antibody, Ki-67 and expression of p53 in cancer of the uterine cervix // Eur. J. Gynecol. Oncol. 1996. - Vol.17. - P.378-380.
64. Benedetti-Panici P., Bellati N., Mancini et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by FIGO stage IVA cervical cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, N 9. – P. 2643-2648.

65. Bescow C., Kanter L., Holgersson A. et al. Expression of DNA damage response proteins and complete remission after radiotherapy of stage IB-IIA of cervical cancer // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol.94. – P. 1683-89.
66. Besztercei B., Vancsik T., Benedek A. et al. Stress-induced, p53-mediated tumor growth inhibition of melanoma by modulated electrohyperthermia in mouse models without major immunogenic effects // *Int J Molecular Science.* – 2019. – V.20. – #16. PII: E4019. doi: 10.3390/ijms20164019.
67. Birner P., Schindl M., Obermair A. et al. Lymphatic microvessel density as a novel prognostic factor in early-stage invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer.* 2001. - Vol.95. - P.29-33.
68. Buglioni S., Vici P., Sergi D., Pizzuti L. et al. Analysis of the hippo transducers TAZ and YAP in cervical cancer and its microenvironment // *Oncoimmunology.* – 2016. – 5(6): e1160187. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1160187
69. Cagetti L.V., Zemmour C., Lambaudie E. et al. Early clinical outcomes of hybrid brachytherapy for locally advanced cervical cancer: making adverse situations in a favorable scenario // *J Contemp Brachytherapy.* – 2022. – 14(4). – P. 321-331. doi: 10.5114/jcb.2022.118831.
70. Cha J., Jeon T-W., Lee C-G. et al. Electro-hyperthermia inhibits glioma tumorigenicity through the induction of E2F1-mediated apoptosis // *Int. Journal Hyperthermia.* –2015. – # 31(7). – P. 784 -792.
71. Charra-Brunaud C., Levitchi M., Delannes M. Dosimetric - clinical results of a French prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma // *Radiother Oncol.* – 2011. – 99(S57).
72. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – (1) – CD008285. doi:10.1002/14651858.
73. Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradfield L. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline // *Pract Radiat Oncol.* – 2020. – 10(4). – P. 220-34.

74. Cibula D., Pötter R., Planchamp F. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2018. – 28. – P. 641-655.
75. Cihoric N., Tsikkinis A., van Rhoon G. et al. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – 31(6). – P. 609-14. doi:10.3109/02656736.2015.1040471.
76. Cihoric N., Tsikkinis A., Vlaskou Badra E. et al. Highly conformal combined radiotherapy with cisplatin and gemcitabine for treatment of loco-regionally advanced cervical cancer – a retrospective study // *Radiat Oncol*. – (2017). – 12. – P. 202-214. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0938-1>
77. da Costa S., Bonadio R.C., Gabrielli F.C.G. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial CIRCE trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – 37(33). P. 3124 -3131. doi: 10.1200/JCO.19.00674.
78. Cremona F., Pignata A., Izzo F., Ruffolo F. et al. Tolerability of external electro-hyperthermia in the treatment of solid tumors // *Tumori*. – 2003. – V.89 (Suppl. 4). – P. 239–40.
79. Datta N.R., Rogers S., Klingbiel D., Gómez S. et al. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses // *Int. J. Hyperth*. – 2016. – V. 32. – P. 809–21.
80. Datta N.R., Stutz E., Gomez S., Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2019. – 103(2). – P. 411-437. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037.
81. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.

82. De Bacco F. Induction of MET by ionizing radiation and its role in radioresistance and invasive growth of cancer // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2011. – V. 103 (8). – P. 645-661, <https://doi.org/10.1093/jnci/djr093>.
83. Dimopoulos J.C.A., Petrow P., Tanderup K., Petric P., Berger D., Kirisits C. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR-imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy // Radiother. Oncol. – 2012. – 103. – P.113–122.
84. Duenas-Gonzalez A., Zarba J., Patel F., Alcedo J.C. 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. – 29(13). – P. 1678–85.
85. Eifel P.J., Winter K., Morris M. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01 // J. Clin. Oncol. – 2004. – 22(5). – P. 872-880. doi:10.1200/JCO.2004.07.197
86. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // European Journal of Cancer. – 2009. – V. 45. – P. 228–247.
87. FACT-Cx_ENG_Final_Ver4_16Nov07.pdf https://www.facit.org/_files/ugd/626819_bbea87f4402140998cb87c0a5cfeb6de.pdf???
88. Fiorentini G., Sarti D., Milandri C., Dentico P. et al. Retrospective observational clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electrohyperthermia // Oncothermia J. – 2018. – V.22. - P. 32-45.
89. Forika G., Balogh A., Vancsik T., Zalatnai A. et.al. Modulated electrohyperthermia resolves radioresistance of Panc1 pancreas adenocarcinoma and promotes DNA damage and apoptosis in vitro // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V.21. – #5100. – P. 1-15.
90. Foucher T. de, Bendifallah S., Ouldamer L. et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective

- multicentre study from the FRANCOGYN group // Eur. J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 45, N 4. – P. 659-665.
91. Gadaleta-Caldarola G., Infusino S., Galise I. et al. Sorafenib and locoregional deep electro - hyperthermia in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study // Oncol Lett. – 2014. – 8. – P.1783-1787. doi: 10.3892/ol.2014.2376
 92. Gadducci A., Barsotti C., Laliscia C. et al. Dose-dense Paclitaxel- and Carboplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery or Concurrent Chemo-radiotherapy in Cervical Cancer: a Preliminary Analysis // Anticancer Results. – 2017. – 37(3):1249-1255. doi: 10.21873/anticancer.11441.
 93. Gooden M.J., de Bock G.H., Leffers N., Daemen T. The prognostic influence of tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis // Br. J. Cancer. – 2011. – 105(1). P. 93-103. DOI: 10.1038/bjc.2011.189
 94. Green, J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 781–786.
 95. Griffin R.J., Dings R.P., Jamshidi-Parsian A., Song C.W. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumor vascular thermotolerance and relevant physiological factors // Int. J. Hyperth. – 2010. – V.26. – P. 256-63. doi: 10.3109/02656730903453546
 96. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the ceiling remains unbroken //J. Gynecol. Oncol. – 2019. – 30(4). – e97. doi: 10.3802/jgo.2019.30. e97
 97. Gupta S., Maheshwari A., Parab P. 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 // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – 36(16). – P. 1548-1555. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
 98. Gupta A., Dey T., Rai B., Oinam S.A. et al. Point-Based Brachytherapy in Cervical Cancer With Limited Residual Disease: A Low- and Middle-Income Country Experience in the Era of Magnetic Resonance–Guided Adaptive Brachytherapy // JCO Global Oncology. – 2021. – #7. – P. 1602-1609. DOI: 10.1200/GO.21.00147

99. Hager E.D., Birkenmeir J., Popa C. Hyperthermie in der Oncologie: Eine viel versprechende neue Methode? // Dtsch. Z. Onkol. – 2006. – 38 (3). – P. 100-107.
100. Haie-Meder C., Pötter R., Van Limbergen E., Briot E., De Brabandere M., Dimopoulos J. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D- image- based 3D-treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV// Radiother Oncol. – 2005. – 74. – P. 235–245.
101. Hansen E.K., Roach M. III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3d edition. Springer, 2018.
102. Heeren A.M., van Luijk I.F., Lakeman J. et al. Neoadjuvant cisplatin and paclitaxel modulate tumor-infiltrating T-cells in patients with cervical cancer // Cancer Immunol. Immunother. – 2019. – 68(11). – P.1759-1767. DOI: 10.1007/s00262-019-02412-x
103. Hegyi G., Szigeti G.P., Szász A. Hyperthermia versus oncothermia: cellular effects in complementary cancer therapy// Evidence Based Complement Alternative Med. – 2013. – P. 672873. doi: 10.1155/2013/672873
104. Hellebust T.P., Kirisits C., Berger D. et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy// Radiother. Oncol. – 2010. – 96. – P.153–160. <https://medmetr.ru/products/ehy2000--plus/>
105. ICRU report № 89 Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. Prepared in collaboration with Groupe Européen de Curiothérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (Published June 2016) // Journal of the ICRU. –2013. –Vol. 13. – #1-2.– P. 274.
106. Jensen N.B.K, Pötter R., Spampinato S. et al. Dose-volume effects and risk factors for late diarrhea in cervix cancer patients after radiochemotherapy with image-guided adaptive brachytherapy in the EMBRACE I study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. –2021. – 109. – P. 688-700.

107. Jeon T-W., Yang H., Lee C.G., O S.T. et.al. Electro-hyperthermia up-regulates tumour suppressor Septin 4 to induce apoptotic cell death in hepatocellular carcinoma // *Int. J. Hyp.* – 2016. – V.7. – P.1-9.
108. Goswami J. Dosimetric comparison between conventional and conformal radiotherapy for carcinoma cervix: Are we treating the right volumes? // *South-Asian J Cancer.* – 2013. – #2(3). – P.128-131.
109. Katanyoo K. Comparing treatment outcomes of stage IIIB cervical cancer patients between those with and without lower third of vaginal invasion // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – 28(6). – e79. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e79.
110. Karnofsky D.A., Burchenal J.H.: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press. – 1949. – P. 191-205.
111. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1999 – Vol. 340. – P. 1154-1161.
112. Kidd E.A., Siegel B.A., Dehdashti F. et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – 77(4). – P. 1085–91.
113. Kim J-K., Prasad B., Kim S. Temperature mapping and thermal dose calculation in combined radiation therapy and 13.56 MHz radiofrequency hyperthermia for tumor treatment. – 2017. – *Proc. SPIE 10047, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXVI*, 1004718; http://spie.org/Publications/Proceedings/Paper/10.1117/12.2253163?origin_id=x4318
114. Kim N., Park W., Cho W.K., Cho Y.S. Clinical outcomes after positron emission tomography/computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervical cancer // *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* – 2022. – 18(6). – P. 743-750. doi: 10.1111/ajco.13758.
115. Kirchheiner K., Nout R.A., Tanderup N. et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive

- brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – 89 (1). – P. 88-95.
116. Kissel M., Silva M., Lequesne J. et al. Impact of suboptimal tandem implantation on local control and complications in intracavitary brachytherapy for cervix cancer // *Brachytherapy*. – 2019. – 18(6). – P. 753-762. doi: 10.1016/j.brachy.2019.08.004.9.
117. Kitagawa K., Katsumata N., Shibata T., Kamura T., Kasamatsu T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33(19). – P. 2129- 2135. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
118. Kokka F., Bryant A., Brockbank E., Powell M., Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 123-139.
119. Krenacs T., Benyo Z. Tumor specific stress and immune response induced by modulated electrohyperthermia in relation to tumor metabolic profiles // *Oncothermia Journal*. – 2017. – V. 20. – P.264-272.
120. Krenacs T., Meggyeshazi N., Forika G., et al. Modulated electro-hyperthermia-induced tumor damage mechanisms revealed in cancer models // *Int. J. Molecular Sciences*. – 2020. – V.21. – #6270. – P.1-25.
121. Krishnatry R., Patel F.D., Singh P. et al. CT or MRI for image-based brachytherapy in cervical cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2012. – 42 (4). – P. 309-13.
122. Kubik S., Moszynska-Zielinska M., Fijuth J. et al. Assessment of the relationship between serum squamous cellcarcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advance squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse // *Prz. Menopauzalny*. – 2019. – 18 (1). – P. 23-26.
123. Kumar L., Harish P., Malik P. et al. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer // *Current Problem Cancer*. – 2018. – 42(2). –P.120-128. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.01.016
124. Lee S.Y., Lee N.R., Cho D.H., Kim J.S. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation // *Oncol Lett.* – 2017. – 14(1). – P. 73-78.

125. Lee S.Y., Kim J.H., Han Y.H., Cho D.H. The effect of modulated electro-hyperthermia on temperature and blood flow in human cervical carcinoma // *Int. J. Hyperth.* – 2018. – 34. – P. 953–60. doi: 10.1080/02656736.2018.1423709
126. Lee S-Y., Fiorentini G., Szasz A.M., Szigeti G. Quo vadis oncological hyperthermia // *Frontiers in Oncology.* – 2020. – 20. – P.1690.
127. Liang Y., Lü W., Zhang X., Lü B. Tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // *Diagn. Pathol.* – 2018. – 13(1). P. 93-104. DOI: 10.1186/s13000-018-0770-4
128. Lindegaard J.C., Petric P. Lindegaard A.M. et al. Evaluation of a new prognostic tumor score in locally advanced cervical cancer integrating clinical examination and magnetic resonance imaging // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2020. – 106. – P. 754-763.
129. Looi M.L., Dali A.Z., Ali S.A. et al. Expression of p53, bcl-2 and Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Anal.Quant.Cytol.Histol.* – 2008. – Vol.30 (2). – P.63-70.
130. Lutgens L.C., Koper P.C., Jobsen J.J., van der Steen-Banasik E.M. et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: results of the randomized RADCHOC trial // *Radiother. Oncol.* – 2016. – V. 120. – P.378–82. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.010
131. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. ESMO Guidelines Committee Cervical cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2018. – 29(Suppl. 4). DOI: 10.1093/annonc/mdy160
132. Masri A.L., H., Kakinohana, Y., Toita, T. et al. Accuracy of Intracavitary Applicator Reconstruction for Cervix Cancer Brachytherapy // *SN. Compr. Clin. Med.* – 2020. – 2. – P. 133–139. <https://doi.org/10.1007/s42399-019-00204-z>.
133. Matsumoto K., Yamamoto N., Hagiwara S., Saito M. et al. Optimization of hyperthermia and dendritic cell immunotherapy for squamous cell carcinoma // *Oncol Rep.* – 2011. – V. 25(6). – P.1525-32.
134. M. McCormack, D. Gallardo Rincón, G. Eminowicz, P. Diez et al. A randomize phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE

- trial// *Annals of oncology*. – 2023. – Vol. 34, suppl.2. – S1276.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.028>
135. Meggyeshazi N., Andocs G., Balogh L. et al. DNA fragmentation and caspase-independent programmed cell death by modulated electrohyperthermia // *Strahlenther. Onkol.* – 2014. – 190. – P. 815-822.
136. Meggyeshazi N., Andocs G., Spisak S. et al. Modulated electrohyperthermia causes caspase independent programmed cell death in HT29 colon cancer xenografts // *Virchows Arch.* – 2013. – 463(2). – P. 329-340.
137. Melamed A., Margul D.J., Chen L. et al. Early-Stage Cervical Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, N 20. – P. 1905-1914.
138. Minnaar C.A., Kotzen J.A., Ayeni O.A. et al. The effect of modulated electrohyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: early results from a phase III randomised controlled trial // *PLOS ONE*. – 2019. – 14(6). – e0217894. doi: 10.1371/journal.pone.0217894.
139. Morice P., Uzan C., Zafrani Y. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 122–124.
140. Morris M., Eifel P., Lu J., Grigsby P.W. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 340(15). – P.1137-43.
141. 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). – P. 2470-86. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8.
142. Narayan S. et al. Pros and cons of adding of neoadjuvant chemotherapy to standard concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a regional cancer center experience // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2016 – T. 66 – №. 5 – C. 385-390.

143. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer: Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival / National Institutes of Health. – 1999. <http://www.nih.gov/news/pr/feb99/nci-22.htm>.
144. Nwachukwu C., Mayadev J., Viswanathan A. Concurrent Chemoradiotherapy for Stage IIIB Cervical Cancer—Global Impact Through Power//JAMA Oncol. –2018. – 4(4). – P. 514-515. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5078
145. Ou J., Zhu X., Lu Y., Zhao C. et al. The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer // Eur. J. Pharm. Sci. – 2017. – V.109. – P. 412–18. doi: 10.1016/j.ejps.2017.08.011
146. Papp E., Vancsik T., Kiss E., Szasz O. Energy absorption by the membrane rafts in the modulated electro-hyperthermia (mEHT) // Open J. Biophys. – 2017. – #7. – P. 216–29. doi: 10.4236/ojbiphy.2017.74016
147. Pesti, L., Dankovics, Z., Lorencz, P., et al. Treatment of Advanced Cervical Cancer with Complex Chemoradio-Hyperthermia // Conference of the International Clinical Hyperthermia Society. – 2013. – Article ID: 192435. <https://doi.org/10.1155/2013/192435>
148. Peters W.A., Liu P.Y., Barret R.J. 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. – Vol. 18. – № 8. – P. 1606-1613.
149. Potter R., Haie-Meder C., Limbergen E.V. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // Radiother. Oncol. – 2006. –78(1). – P. 67–77.
150. Potter R., Georg P., Dimopoulos J.C. et al. Clinical outcome of protocol-based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer // Radiother. Oncol. – 2011. – 100(1). – P.116–123.

151. Pötter R., Tanderup K., Kirisits C. et al. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies//Clin. Transl. Radiat. Oncol. – 2018. – 9. – P. 48-60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
152. Potter R., Tanderup K., Schmid M.P. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study // Lancet. – 2021. – 22(4). – P. 538-547. doi: 10.1016/S14702045(20)30753-1.
153. Prasad B., Kim S., Cho W. et.al. Quantitative estimation of the equivalent radiation dose escalation using radiofrequency hyperthermia in mouse xenograft models of human lung cancer // Scientific Reports. Nature. – 2019. – #9. – P. 3942.
154. Qin W., Akutsu Y., Andocs G., Suganami A. et al. Modulated electro-hyperthermia enhances dendritic cell therapy through an abscopal effect in mice // Oncol. Rep. – 2014. – 32(6). – P. 2373-9. doi:10.3892/or.2014
155. Ribeiro I., Janssen H., De Brabandere M. et al. Long-term experience with 3D image-guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // Radiother Oncol. – 2016. – 120(3). – P. 447-454. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.016.
156. Richel O., Vorde Z., Rietbroek R., Van der Velden J. et al. Phase II study of carboplatin and whole-body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer // Gynecol. Oncol. – 2004. – 95(3). – P.680-685.
157. Roeske J.C., Lujan A., Rotmensch J. et al. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – 48 (5). – P. 1613- 1621.
158. Romero F., Multon M-C., Ramos-Morales F. et al. Human securin, hPTTG, is associated with Ku heterodimer, the regulatory subunit of the DNA-dependent protein kinase // Nucl. Acids. Res. – 2001. – Vol.29 (6). – P.1300-1307.
159. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – 340(15). – P. 1144-53.
160. Rose P.G., Ali S., Watkins E., Thigpen J.T. et al. Gynecologic Oncology Group: Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic

- irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. – 2007. – 25(19). – P. 2804-2810. doi 10.1200/JCO.2006.09.4532
161. Roussakow S. Redefining Hyperthermia: A Not Temperature-Dependent Solution of The Temperature Problem // Oncothermia Journal. – 2018. – V. 22. – P. 116-150.
https://oncotherm.com/sites/oncotherm/files/201803/Redefining_Hyperthermia.pdf
162. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. Pain 1976; 2 (2): 175–184.
163. Shelley C. E., Barraclough L. H., Nelder C. L., Otter S. J. Adaptive radiotherapy in the management of cervical cancer: review of strategies and clinical implementation // Clinical Oncology. – 2021. – 33(9). – P. 579–90.
164. Shen Y., Liu P., Zhang A., Xu L.X. Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating// Ann. Biomed Eng. – 2008. –36(8). – P. 1409-1419.
165. Shrivastava S., Mahantshetty U., Engineer R. et al. Gynecologic Disease Management Group. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial// JAMA Oncol. – 2018. – 4(4). – P. 506-513. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5179
166. Singh R.B., Chander S., Mohanti B.K. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study // Gynecol. Oncol. – 2013. –129(1). – P. 124-128. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.01.011
167. Song J., Hu Q., Ma Z., Zhang J., Chen T. Value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR in predicting parametrial invasion in cervical stromal ring focally disrupted stage IB-IIA cervical cancers // Abdom. Radiol. – 2019. – 44(9). P. 3166-3174. DOI: 10.1007/s00261-019-02107-y
168. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L.U. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study // Radiother Oncol. – 2016. – 120(3). – P. 428-433. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.

169. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – 71(3). – P. 209-249
170. Szasz A., Szasz O., Szasz N. Electro-hyperthermia: a new paradigm in Cancer Therapy // *Dtsch Zeitschrift fur Onkol.* – 2001. – 33. – P. 91–99. doi 10.1055/s-2001-19447
171. Szasz A., Szasz N., Szasz O. *Oncothermia: Principles and Practices*. Springer, NY. – 2011. – 565p. ISBN 978-90-481-9498-8. doi 10.1007/978-90-481-9498-8
172. Szasz O. Molecular basis of modulated electro-hyperthermia combination with radio- and chemo-therapies // *Oncothermia Journal.* – 2019. – V. 26. – P.149-157.
173. Tanioka M., Yamaguchi S., Shimada M. et al. Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study // *Med. Oncol.* – 2017. – 34(8). – P. 134, 2017. DOI: 10.1007/s12032-017-0992-4
174. Tangjitgamol S., Tharavichitkul E., Tovanabutra C. et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019. – 30. – e82.
175. Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand // *BMC Cancer.* – 2016. – 16. P. 501. doi10.1186/s12885-016-2558-9
176. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors//*J. Nat. Cancer Inst.* — 2000. Vol.92 (3). - P.205-216.
177. Tripathi A., Rawat S. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2019. – 69(6). – P. 546-552. doi: 10.1007/s13224-019-01236-0.
178. Vale C.L., Tierney J.F., Davidson S.E., Drinkwater K.J., Symonds P. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a

Royal College of Radiologists' audit// Clin. Oncol. (R Coll Radiol). –2010. – 22(7). – P. 590-601. doi: 10.1016/j.clon.2010.06.002.

179. Vancsik T., Kovago Cs., Kiss E. et al. Modulated electro-hyperthermia induced loco-regional and systemic tumor destruction in colorectal cancer allografts // J. Cancer. – 2018. – V.9. – #1. – P.41-53.

180. Vancsik T., Forika G., Balogh A., Kiss E., et al. Modulated electro-hyperthermia induced p53 driven apoptosis and cell cycle arrest additively support doxorubicin chemotherapy of colorectal cancer in vitro // Cancer Med. – 2019. – 8(9). – P. 4292-4303.

181. Van der Zee J, Van Rhoon GC. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. – 2006. – 22(3). – P.229-234.

182. Veldeman L., Madani I., Hulstaert F. et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies // The Lancet Oncology. – 2008. –9(4). – P.367-75.

183. Vici P., Buglioni S., Sergi D. DNA damage and repair biomarkers in cervical cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: an exploratory analysis // PLoS One. – 2016. – 11(3). – e0149872. doi: 10.1371/journal.pone.0149872

184. Wand Y.S. The systemic efficacy of combined immunotherapy with oncothermia and intratumoral injection of dendritic cells // Therm. Med. – 2014. – 30(S): GSE19.

185. Wang S. et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer // Chin. J. Cancer. – 2010. – 29(11). – P. 959-63.

186. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study / // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 1139–1148.

187. Wismeth C., Dudel C., Pascher C. et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas:

- phase I clinical results// J. Neurooncol. – 2010. – 98. – P. 395–405. doi: 10.1007/s11060-009-0093-0
188. Yang K-L., Huang C-C., Chi M-S., Chiang H-C., et.al. In vitro comparison of conventional hyperthermia and modulated electro-hyperthermia // Oncotarget. – 2016. – V.20. – 7(51). – P. 84082-84092. doi: 10.18632/oncotarget.11444
189. Yard B.D., Adams D.J., Chie E.K. et al. A genetic basis for the variation in the vulnerability of cancer to DNA damage // Nat. Commun. – 2016. – 7. – P. 11428. doi: 10.1038/ncomms11428.
190. Ye Q., Yuan H.X., Chen H.L. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis // J Cancer Res Clin Oncol. – 2013. – V.139. – P. 1887-1898.
191. Yoo H.J., Lim M.C., Seo S.S., Kang S., Joo J. Phase I/II clinical trial of modulated electro-hyperthermia treatment in patients with relapsed, refractory or progressive heavily treated ovarian cancer // Jpn J. Clin. Oncol. – 2019. – P. 1–7. doi: 10.1093/jjco/hyz071
192. Yunbao X., Mengting Zh., Jiaying Zh. Et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the 5-year overall survival of patients with resectable cervical cancer: A systematic review and meta-analysis//Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – V.60(3). – P. 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.03.008>
193. Zhang Y., Yan H., Li R., Guo Y., Zheng R. High expression of survivin predicts poor prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with paclitaxel and carboplatin // Medicine (Baltimore). – 2019. – 98(20): e15607. doi: 10.1097/MD.0000000000001560