

ОНКОТЕРМИЯ В ПРОГРАММАХ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IIb–IVa СТАДИИ С МАССИВНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КЛЕТЧАТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ ТАЗА

**М. Х. Каскулова¹, Ю. М. Крейнина^{1,2,3}, В. А. Солодкий¹, Л. Н. Шевченко¹,
Ю. С. Машкова¹, С. Г. Исаева³**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва

² ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель исследования: определить целесообразность включения модулированной электрогипертермии, МЭГТ (онкотермии) в программы химиолучевого лечения больных раком шейки матки IIb–IVa стадии FIGO с массивным опухолевым поражением клетчаточных пространств таза.

Материалы и методы: в исследование включены 133 больные МРРШМ IIb–IVa стадий FIGO, которым в рамках радикального химио-лучевого лечения проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область таза (РОД 1,8–2 Гр до СОДэкв 45–50 Гр) в условиях еженедельного введения препаратов платины (Цисплатина 40 мг/м² или Карбоплатина АUC2) с целью химиорадиомодификации, четыре-шесть введений на курс, с последующей визуально-контролируемой брахитерапией. Из них у 68 больных основной группы сеансу ДЛТ три раза в неделю предшествовал сеанс МЭГТ на аппарате ЕНУ-2000 в течение 60'–90', 110–130 Вт, 9–14 сеансов на курс. 65 больных составили контрольную группу.

Результаты. Лечение больных МРРШМ IIb–IVa стадии FIGO с применением онкотермии характеризуется хорошей переносимостью, с достоверным увеличением частоты полных и субтотальных частичных регрессий более 80 % объема первичного очага на этапе начала брахитерапии в основной группе до 17,7±5,3 и 33,8±4,4 % против 3,1±2,3 и 10,8±4,4 % в контрольной группе соответственно ($p < 0,01$), достоверно более частым — 55,9 % против 13,8 % ($p = 0,027$) достижением оптимального клинического объема мишени высокого риска HR-CTV для проведения стандартизированной визуально-контролируемой внутриволостной лучевой терапии, без использования гибридных технологий. Включение онкотермии в программы радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ IIb–IVa стадии значительно улучшает показатели безрецидивной выживаемости и уровень локального контроля в основной группе по сравнению с контрольной, с достижением к концу пятилетнего периода наблюдения показателей 72,1±6,7 % против 58,3±6,4 % ($p = 0,041$) и 92,7±8,7 % против 78,5±9,4 % ($p = 0,048$) соответственно и не оказывает негативного влияния на характер, частоту и степень тяжести ранних и поздних осложнений в процессе лечения и после его окончания у больных в основной группе по сравнению с контрольной ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях).

Заключение. Таким образом, включение онкотермии в программы радикального химиолучевого лечения может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного дополнительного метода модификации опухолевого ответа у больных МРРШМ IIb–IVa стадии.

Ключевые слова: рак шейки матки, онкотермия, модулированная электрогипертермия, лучевая терапия, химиолучевое лечение, радиомодификация

ONCOTHERMIA AS A PART OF CHEMORADIATION IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER PATIENTS IIB-IVA FIGO WITH MASSIVE PELVIC TISSUE INVOLVEMENT

M. Kh. Kaskulova¹, Yu.M. Kreynina^{1,2,3}, V. A. Solodky¹, L. N. Shevchenko¹,
Yu.S. Mashkova¹, S. G. Isaeva¹

¹ Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), Moscow

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

Objective: to determine the feasibility of using modulated electrohyperthermia, mEHT (oncothermia), in locally advanced cervical cancer (LACC) IIB–IVA FIGO patients with massive tumor infiltration of pelvic tissue.

Materials and Methods: 133 pts. IIB–IVA cervical cancer FIGO were included randomly in 2015–2019 in 2 arms, to undergo 3D-conformal external beam pelvic irradiation (EBRT), in 1.8–2 Gy, to TD EQD2 45–50 Gy with weekly Cisplatin 40 mg/m² or Carboplatin AUC2, followed by image-guided high dose rate (HDR) ¹⁹²Ir brachytherapy (IGBT), with or without mEHT addition. Oncothermia (mEHT) sessions (EHY-2000) were proceeded 3 times a week, 60–90 min, energy 110–130 W, in 68 pts. (ARM 1) as a part of radical chemoradiation, 9–14 sessions per course; 65 pts. (ARM 2) received standard chemoradiation. Clinical target volume of high-risk (HR-CTV) at the beginning of brachytherapy, short- and long-term treatment results, toxic effects, early and late treatment complications were evaluated and compared in two arms.

Results: This schedule of oncothermia during chemoradiation was mostly very well tolerated in all 68 cervical cancer IIB–IVA FIGO patients of Arm 1 and caused a significant increase of complete and subtotal partial ($\geq 80\%$) response at the beginning of brachytherapy in 17,7 \pm 5,3 % and 33,8 \pm 4,4 % of them, versus 3,1 \pm 2,3 % and 10,8 \pm 4,4 % in control Arm 2 respectively ($p < 0,01$). Significant decrease of HR-CTV volume was achieved in Arm 1; optimal HR-CTV for intracavitary IGBT was reached more frequently in Arm 1 versus Arm 2 (55,9 % vs 13,8 %, $p = 0,027$), without indications to hybrid brachytherapy technologies.

Oncothermia as a part of standard chemoradiation in LACC IIB–IVA FIGO patients with massive pelvic tissue involvement significantly improved disease-free survival and local control rates in Arm 1 vs Arm 2: the rates of 72,1 \pm 6,7 % versus 58,3 \pm 6,4 % ($p = 0,041$) and 92,7 \pm 8,7 % versus 78,5 \pm 9,4 % ($p = 0,048$) were achieved at the end of 5-year follow-up respectively. Toxicity during the treatment, early and late complications were compared in 2 arms, no difference in type, frequency and severity was observed in 2 arms, $p \geq 0,05$ for all the comparisons.

Conclusion: oncothermia as a part of standard chemoradiation can be considered as an effective and safe additional method to modify the tumor response in LACC IIB–IVA FIGO patients with massive pelvic tissue involvement.

Keywords: cervical cancer, oncothermia, modulated electrohyperthermia, radiation therapy, chemoradiation, radiosensitization, chemosensitization, tumor response

Введение

До настоящего времени для нашей страны остается актуальной проблема выявления большого числа больных раком шейки матки (РШМ) с запущенными стадиями заболевания, что неблагоприятным образом сказывается и на общих результатах лечения, и на объеме затрат на него. Так, в 2023 г. в РФ, по данным статистического отчета о состоянии онкологической помощи за 2023 г. [1], было зарегистрировано 15 986 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 протяжении десятилетий, с середины прошлого века, базовым и подчас единственно возможным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки (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 45–48 Гр, в сочетании с внутриволостной лучевой терапией различной мощности дозы — от низкой, менее 2 Гр/ч до высокой, более 12 Гр/ч — на зону шейки и тела матки [2–4]. Долгие годы результаты конвенционального сочетанного лучевого лечения больных МРРШМ оставались неудовлетворительными: общая пятилетняя выживаемость не превышала 50 %, снижаясь до 30 % у больных с массивным поражением латеральных параметриев, вовлечением стенок таза, нижней трети влагалища. Не менее трети больных с запущенными опухолевыми процессами получали лишь паллиативное облучение и нередко погибали в течение первого года от момента установления диагноза [5].

За прошедшие десятилетия предпринимались неоднократные попытки улучшить общие результаты лучевого лечения и снизить частоту тяжелых осложнений со стороны критических органов — мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого кишечника, тазобедренных суставов — при МРРШМ путем использования различных вариантов фракционирования дозы и режимов как дистанционного, так и внутриволостного облучения, а также путем использования веществ самой различной природы в качестве радиомодификаторов.

Так, основываясь на ряде исследований, в 1999 г. Национальный институт рака (США) выпустил рекомендации, призванные считать отныне проведение химиолучевой терапии основным видом лечения больных раком шейки матки IB2–IVA стадий [6, 7]. Дальнейшие многолетние многоцентровые крупные исследования с тщательным подгрупповым анализом не подтвердили, однако, столь оптимистичных результатов первых исследований, в особенности у больных МРРШМ III–IVa стадий с массивным поражением параметриев, нижней трети влагалища [8–10]. Результаты 13 мета-анализов, опубликованных после 2010 г., показали, что добавление Цисплатина к лучевой терапии позволяет лишь на 6–8 % улучшить показатели общей выживаемости у всех больных РШМ, со снижением пятилетнего относительного риска выживания без прогрессирования до 0,78 [HR = 0,78, 95 % CI = 0,70–0,87], без локо-регионарного про-

грессирования 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 монокрежиме. У больных III–IVa стадией этот показатель снижается до 3 % [10]. Тем не менее во всем мире в настоящее время стандартной схемой лечения больных РШМ является дополнение дистанционной лучевой терапии еженедельным введением Цисплатина в дозе 40 мг/м² или Карбоплатина AUC2 [11, 12].

Отсутствие значимых прорывов в результатах лечения 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 модулированная электрогипертермия (мЭГТ), или онкотермия, — особый вариант модификации опухолевого ответа, условно отнесенный к разделу «мягкой гипертермии», предусматривающий воздействие на зону опухоли переменного высокочастотного электрического поля (13,56 МГц), модулированного фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне частот 0–5 КГц, выполняемого посредством емкостного сопряжения асимметричных электродов [13].

Сочетание термических и нетермических механизмов противоопухолевого воздействия с преобладающим эффектом последних, 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 [13–17]. Применение онкотермии продемонстрировало 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 [18–24].

Клиническому применению онкотермии в лечении РШМ в доступной литературе посвящено лишь несколько работ, из них всего два репрезентативных рандомизированных контролируемых исследования. В работе L. Pesti с соавт. (2013) [25], 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. Данные об отдаленных результатах авторами не приводятся, в последующем анализ не проводился.

S. Y. Lee с соавторами в 2017 г. 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 были включены 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 три 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 [21].

C. Strauss с соавт. в 2013 г. сообщила о значимом улучшении клинического ответа, без нарастания токсичности и экономических затрат, при дополнении стандартного протокола химиолучевого лечения онкотермией у 236 ВИЧ-инфицированных больных МРРШМ в Южной Африке. Дополнительный подробный анализ данных указанного рандомизированного исследования был опубликован в 2019 г. C. Minnaar [26]. Уровень локального контроля и показатель шестимесячной 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. 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, у 24,1 % ($n = 13$) против 5,6 % ($n = 3$; $p = 0,007$) в контрольной группе. Предварительный анализ трехлетних результатов свидетельствовал о сохранении тренда и значимо более высокой БРВ в подгруппе мЭГТ.

Крайне ограниченное число клинических исследований, касающихся применения онкотермии 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 основные задачи настоящего исследования — адаптировать методику и определить медицинскую целесообразность использования онкотермии в стандартизованных на сегодняшний день программах радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ IIb–IVa стадий FIGO с массивным поражением клетчаточных пространств таза.

Материалы и методы исследования

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. В окончательный анализ и клинико-статистическую обработку вошли данные, касающиеся 133 больных 18–79 лет, с гистологически верифицированным диагнозом рак шейки матки IIb–IVa стадий FIGO 2018 [27], любой морфологической формы, кроме нейроэндокринной, подлежавших радикальному химиолучевому лечению, статусом ECOG 0–3 на момент направления на лучевую терапию, предоставивших информированное добровольное согласие на участие в настоящем клиническом исследовании, рандомизированных для радикального лучевого лечения в условиях химиорадиомодификации препаратами платины, с (основная группа I, проспективная) или без (контрольная группа II, проспективно-ретроспективная) применения онкотермии в отделе-

нии комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 2010 по 2019 г.

Больные с радиологическими признаками метастатического поражения парааортальных лимфоузлов в исследование не включались. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Основные параметры сравнительной клинкоморфологической характеристики больных МРРШМ, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 57,9±2,1 года. 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

Таблица 1

Сравнительная клинко-морфологическая характеристика больных в основной и контрольной группах

Параметр сопоставления Группа		Основная n = 68		Контроль n = 65		p	Всего n = 133	
		Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Срок наблюдения, мес (медиана)		43,5±14,3		47,7±14,4		0,22	46,8±14,4	
Возраст, года		57,8±4,3	100 %	58,1±4,4	100 %	0,36	57,9±2,1	100 %
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 %
Стадия заболевания								
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 %)	
Гистологический тип								
Плоскоклеточный рак		67	98,5 %	62	95,4 %	0,29	129	97 %
Аденокарцинома		1	1,5 %	3	4,5 %	0,29	4	3 %

Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика больных в основной и контрольной группах

Параметр сопоставления		Основная n = 68		Контроль n = 65		p	Всего n = 133	
		Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Форма роста опухоли								
Экзофитная		14	20,5 %	13	20 %	0,93	27	20,1 %
Эндофитная		19	27,9 %	21	32,3 %	0,58	40	30,1 %
Смешанная	экзо	15	22,1 %	14	21,5 %	0,94	29	21,7 %
	эндо	20	29,6 %	17	26,2 %	0,68	37	27,8 %
Опухолевое поражение клетчаточных пространств таза								
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 %
Объем опухоли до начала лечения								
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 %
Вариант конформного облучения								
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 %

лимфоузлов имела 41 (60,3 %) больная в основной и 34 (52,3 %) больных в контрольной группах соответственно.

Больные плоскоклеточным раком шейки матки составляли абсолютное большинство в обеих группах. Наиболее часто в обеих группах встречались опухоли с эндофитной и смешанной, с преобладанием эндофитной формой роста, первичной опухоли. Поражение клетчаточных пространств таза наблюдалось у большинства пациенток, включенных в исследование, — 129 (97,0 %) больных обеих групп.

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.

По объему первичной опухоли, определявшемуся автоматически с помощью программного обеспечения использованных УЗ- и МР-сканеров, значимых различий по объему первичной опухоли между основной и контрольной группой не выявлено; в обеих группах преобладали больные с объемом опухоли до начала лечения $\geq 50 \text{ см}^3$. 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 первичного очага 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. На первом 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 пять 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 ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях), в обеих группах преобладало равномерное облучение таза box-методом, с двух передне-задних и двух боковых полей, в режиме 3D-CRT. Химиорадимодификация в обеих группах проводилась в общепринятом режиме: Цисплатин в дозе 40 мг/м² или Карбоплатин AUC2 вводились внутривенно капельно еженедельно в ходе 60–90-минутной инфузии, после стандартной премедикации, включавшей антиэметики,

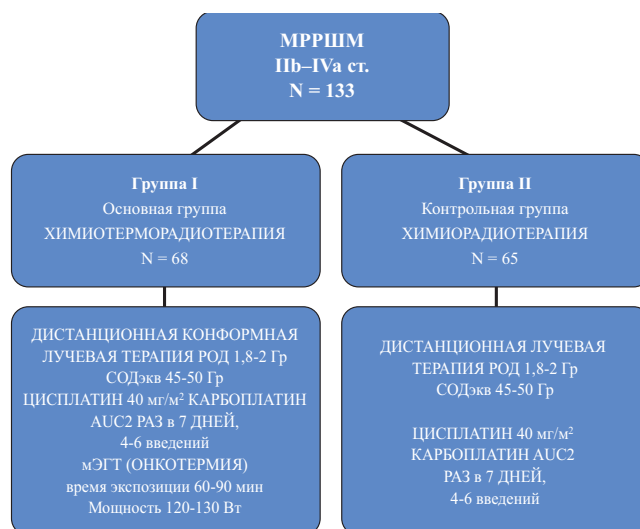


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

водную нагрузку и форсированный диурез у больных, получавших Цисплатин.

Модулированная электрогипертермия (мЭГТ) у 68 больных в основной группе проводилась на аппарате ЕНУ-2000 (рис. 2), работающем на открытой радиочастоте 13,56 МГц. Его функционал основан на принципе емкостного сопряжения, когда тело пациента выполняет функцию диэлектрика между пластинами конденсатора. 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 ее индивидуальную настройку. Мониторинг температуры в ткани опухоли обеспечивается автоматически, расчетным путем, на основе непрерывного измерения поглощенной энергии и импеданса тканей.

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



Рис. 2. Аппарат для проведения модулированной электрогипертермии (онкотермии) EHY-2000 (а) и пример динамического графического контроля параметров воздействия (б)

граница расположения верхнего электрода смещалась ниже на 3–4 см с захватом всей лобковой области (рис. 3). Процедуры выполнялись на протяжении всего этапа дистанционного облучения таза, три раза в неделю, непосредственно перед сеансом дистанционной лучевой терапии.

В дни, когда лечение дополнялось химиорадиомодификацией, внутривенное капельное введение цитостатиков Цисплатина 40 мг/м² или Карбоплатина 150 мг/м² непосредственно предшествовало сеансу онкотермии. Средний интервал от окончания введения до начала сеанса мЭГТ составил 24,7±9,3 мин (18–36 мин). Анестезиологическое пособие перед началом сеан-



Рис. 3. Позиционирование больной и электродов в процессе проведения сеанса онкотермии на область малого таза. Больная К., рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1M0) с двусторонним поражением параметриев, влагаллица до нижней трети, с пролабированием опухоли из половой щели, инфильтрацией задней стенки уретры

са мЭГТ не требовалось. Время экспозиции составляло от 60 до 90 мин; первый сеанс длился 60 мин, последующие — до 90 мин. Начальная мощность на входе составляла 90 Вт, с градуированным подъемом мощности по 10 Вт каждые 3–5 мин 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 120–130 Вт, у девяти (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. 4).

Оценка переносимости онкотермии проводилась на основании русифицированной версии опросника FACT-Sx, адаптированной под задачи настоящего исследования [28], заполнявшиеся больными основной группы после каждого сеанса терморрадиотерапии. 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

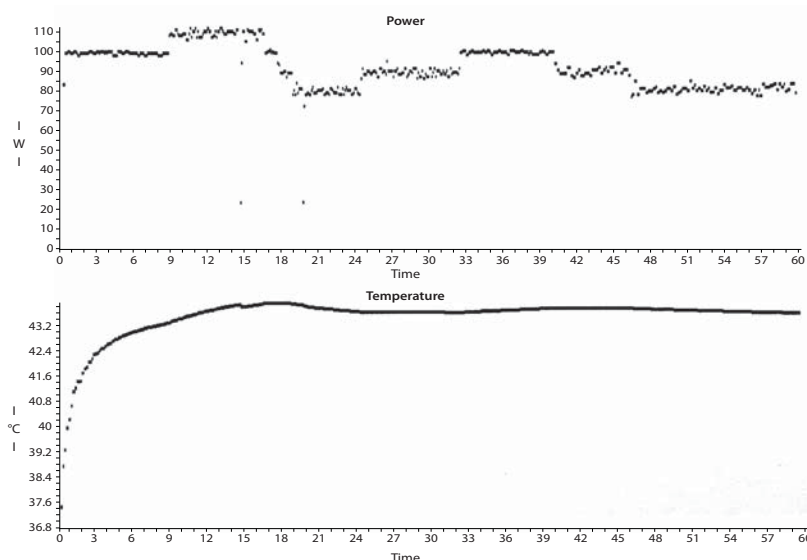


Рис. 4. Пример графического отчета о сеансе онкотермии у больной РШМ

сеанса онкотермии и по его окончании. Также до и после каждого сеанса термордиотерапии 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 27.11.2017).

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, всего по данному протоколу в рамках настоящего исследования было выполнено 782 сеанса онкотермии. По окончании дистанционного облучения всем пациенткам в обеих группах проводилась внутриволостная гамма-терапия (ВПГТ) на брахитерапевтическом комплексе MicroSelectron HDR с использованием источника ^{192}Ir высокой мощности дозы, преимущественно с применением тандема и системы овоидов (аппликатора Флетчера), два-три раза в неделю, четыре — шесть фракций; РОД6Гр предписывалась в соответствии с международными рекомендациями GEC-ESTRO на D90 HR-CTV до суммарной эквивалентной дозы от двух этапов лечения на D90 HR-CTV СОДэкв 84–90 Гр, расчет и оценка эквивалентных разовых и суммарных

доз в клинических объемах и критических органах выполнялась с использованием интерактивных таблиц GEC-ESTRO на основе линейно-квадратичной модели с соотношением $\alpha/\beta = 10$ для опухоли и $\alpha/\beta = 3$ для органов риска.

Результаты

Непосредственный эффект использования мЭГТ на фоне стандартного курса химиордиотерапии в основной группе оценивался по характеру объективного ответа первичной опухоли в соответствии с критериями RECIST 1.1 для оценки объективного ответа солидных опухолей [29]. Дополнительно значимость применения онкотермии на первом этапе радикального лечения больных МРРШМ IIb–IVa стадии оценивали по полноте регрессии опухолевой инфильтрации клетчаточных пространств таза, а также по значению клинического терапевтического объема мишени HR-CTV на момент начала брахитерапии и по формированию условий для внутриволостного облучения без использования гибридных аппликаторов, по данным МР-топометрии и комплексного УЗИ малого таза с доплероэхографией, выполнявшихся при планировании первого сеанса брахитерапии.

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-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ В. К. Боженко) 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.

Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных МРРШМ IВ–IVА стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с действующими критериями RECIST 1.1 через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 и 60 мес. 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).

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 три месяца 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.

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 использовани-

ем 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 $p < 0,05$.

Процедуры онкотермии в подавляющем большинстве случаев отличала хорошая переносимость: 83,8 % больных, леченых с применением онкотермии, 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 выявил значимое улучшение общего состояния большинства больных основной группы на момент окончания этапа дистанционной лучевой терапии, со статистически значимым ростом доли больных 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-c стадиях соответственно. Отрицательного влияния непосредственно сеансов онкотермии на статус больных по ECOG при анализе данных субъективной и объективной оценки не отмечено.

При оценке общей эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах 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 двух (3,1±2,3 %) и семи (10,8±4,4 %) — в контрольной. Значимость различий сохранялась и при поэтапном сравнении полноты объективного ответа у больных в основной и контрольной группах (табл. 2).

При оценке динамики объемов мишени на момент начала внутриволостной лучевой терапии как одного из критериев непосредственной эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах частота достижения оптимального клинического терапевтического объема мишени HR-CTV на момент начала брахитерапии была значимо более высокой в основной группе по сравнению с контрольной — у 38 (55,9 %) против 13 (13,8 %), $p < 0,001$. Значительно реже в основной группе

Таблица 2

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 %*
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 %
	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*
	≥ 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 %
	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 %*
Стабилизация		0	0	0	0*	2 7,7 %	2 5,9 %	2 40 %	6* 9,2 %
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.

объем HR-CTV на момент начала брахитерапии составлял более 50 см³ — в ctvb (10,3 %) случаях против 36 (55,4 %) в контрольной группе.

При оценке полноты резорбции опухолевой инфильтрации клетчаточных пространств таза после этапа дистанционной конформной лучевой терапии в основной и контрольной группах как одного из значимых факторов, определяющих возможность использования в дальнейшем стандартизованных вариантов внутриместной 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 5 мм — в 17,7 % случаев против 6,2 % ($p = 0,04$). Остаточная инфильтрация 6–10 мм 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 онкотермии 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 оказались пригодными 168 образцов. При сравнительном анализе лог-рангов экспрессии генов до и после лечения в основной и контрольной группах отмечено значимо более выраженное снижение экспрессии всех исследованных генов после лечения в основной группе по сравнению с контрольной: к концу лечения в основной группе на фоне применения онкотермии 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 химиотерапии 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.

Достигнутые высокие непосредственные результаты лечения больных МРРШМ с применением онкотермии положительно сказались и на общих ближайших и отдаленных результатах лечения в целом. 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. 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 пятилетнего периода наблюдения показателей выживаемости без прогрессирования в малом тазу в основной и контрольной группах 92,7±8,7 % против 78,5±9,4 % ($p = 0,048$) соответственно (рис. 5).

Значимое улучшение показателей трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости больных в основной группе по сравнению с контрольной сохранялись и при подгрупповом анализе, для стадий T2b, составив 85,7±6,5 %

против $66,7 \pm 7,8\%$, $p = 0,043$ и $85,7 \pm 8,0\%$ против $61,9 \pm 9,2\%$, $p = 0,016$ соответственно, и не зависело от статуса регионарных лимфоузлов N0 или N1. 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 или альтернативных подходов к лечению больных МРРШМ с клинико-радиологическими признаками метастатического поражения тазовых лимфоузлов, вне зависимости от объема местного распространения.

Нами также 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 двух (2,9%) больных — в наружных подвздошных, у двух (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. В основной группе преобладали олигометастатические очаги, многоочаговое поражение выявлено только у двух (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 восемь случаев такого метастазирования.

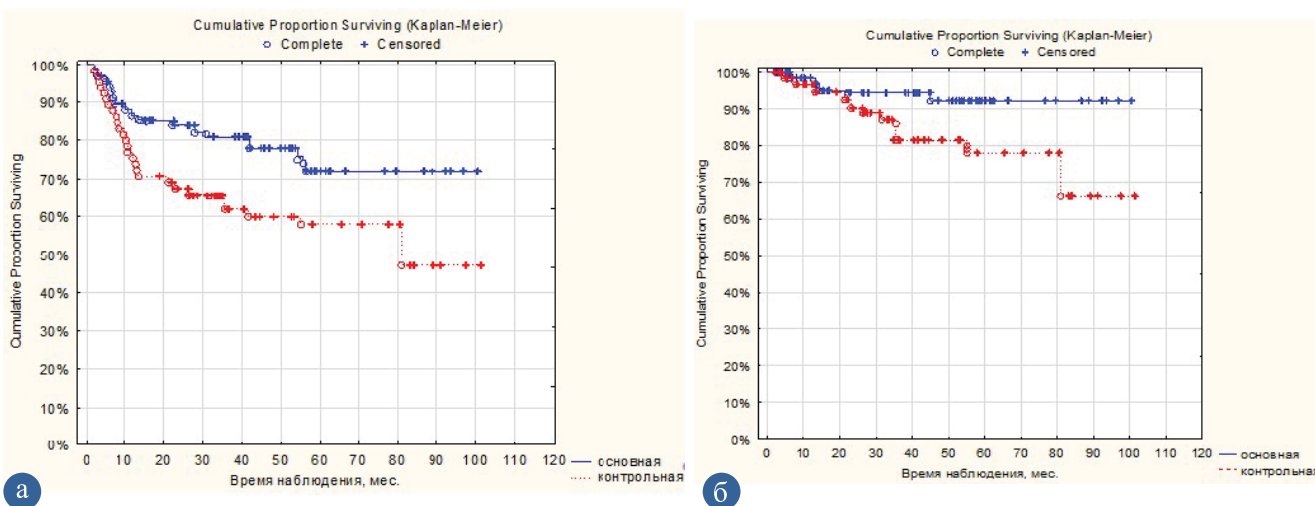


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость (а) и выживаемость без локо-регионарного рецидива в основной и контрольной группах (б) у больных МРРШМ в основной и контрольной группах

При анализе ранних и поздних осложнений в основной и контрольной группах спектр не отличался от ожидаемого, значимых различий в общей частоте и степени тяжести поздних осложнений у больных МРРШМ в основной и контрольной группе также не выявлено. Наиболее часто на всех сроках наблюдения фиксировались осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ и мочевых путей, преимущественно соответствовавшие степени I. Фистульных осложнений со стороны этих органов у больных без признаков прогрессирования основного заболевания, равно как и внутричашечковых фиброзов, в нашем исследовании не зафиксировано ни в одной из групп на протяжении всего срока наблюдения.

Заключение

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 IIb–IVa стадии в качестве эффективного и безопасного метода модификации опухолевого ответа. Лечение больных МРРШМ IIb–IVa стадии FIGO с применением онкотермии характеризуется хорошей переносимостью, 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 внутриволостной лучевой терапии и не оказывает негативного влияния на характер, частоту и степень тяжести ранних и поздних осложнений в процессе лечения и после его окончания у больных в основной группе по сравнению с контрольной ($p \geq 0,05$ при всех сравнениях).

Включение онкотермии в программы радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ IIb–IVa стадии значительно улучшает показатели безрецидивной выживаемости и уровень локального контроля в основной группе по сравнению с контрольной, с достижением к концу пятилетнего 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. Кроме того, не отмечено негативного влияния применения онкотермии в программах радикального химиолучевого лечения МРРШМ IIb–IVa стадии FIGO на частоту отдаленного метастазирования, сроки проявления и локализацию локо-регионарных отдаленных метастазов у данной категории больных. При этом зафиксировано значительно меньшее общее количество очагов отдаленного метастазирования, преимущественно в виде олигометастазов, у больных МРРШМ IIb–IVa стадии в группе онкотермии по сравнению с контрольной — $19,1 \pm 3,4$ % против $66,2 \pm 1,1$ % ($p = 0,027$) соответственно.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: исследование утверждено на заседании НЭК ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвующих в исследовании. При проведении исследования были соблюдены права пациентов и правила биоэтики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Павлов А. С., Костромин К. Н. Рак шейки матки. Лучевая терапия. — М., «Медицина», 1983. — 160 с.

6. 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.
7. 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>
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рак шейки матки. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/537_1
12. Abu-Rustum N. R., Yashar C. et al. Cervical Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
13. 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.
14. 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. — V 2. — P. 1603–9.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. Солодкий В. А., Панышин Г. А., Шевченко Т. А., Измайлов Т. П. 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.
19. Forika G., Balogh A., Vancsik T., Zalatnai A. et al. Modulated electro-hyperthermia 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.
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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>.
26. Minnaar C. A., Kotzen J. A., Ayeni O. A. et al. The effect of modulated electro-hyperthermia 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.
27. 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.

28. FACT-Cx_ENG_Final_Ver4_16Nov07.pdf https://www.facit.org/_files/ugd/626819_bbea87f4402140998cb87c0a5cf6b6de.pdf

29. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каскулова Мадина Хасановна, врач-радиотерапевт отделения контактной радиотерапии взрослых, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, e-mail: lialiakazu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5467-1940>

Kaskulova Madina Kh., M. D., Department of Adult Contact Radiotherapy (Brachytherapy) of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), 117997, Profsoyuznaya, 86, Moscow, Russia, e-mail: lialiakazu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5467-1940>

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики, ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, 603000, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, профессор кафедры онкологии, радиотерапии, реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: kreynina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7229-594X>. SPIN-код: 3270-7053, AuthorID: 356263

Kreynina Yuliya M., Doctor of Medical Sciences, Laboratory of Radiotherapy and Complex Treatment of Oncological Diseases, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), 117997, Profsoyuznaya, 86, Moscow, Russia; Prof., Department of oncology, radiotherapy, and radiodiagnosis, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 603000, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1; Prof., Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Trubetskaya Street, 8, Building 2, e-mail: kreynina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7229-594X>. SPIN-код: 3270-7053, AuthorID: 356263

Солодкий Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, e-mail: director@rnccr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. SPIN-код: 9556-6556, AuthorID: 440543

Solodky Vladimir A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Prof., Director the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), 117997, Profsoyuznaya, 86, Moscow, Russia, e-mail: director@rnccr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. SPIN-код: 9556-6556, AuthorID: 440543

Шевченко Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением контактной радиотерапии взрослых, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, e-mail: lyuda-1976@mail.ru, SPIN-код: 2526-0471, <https://orcid.org/0000-0003-0032-1747>, AuthorID: 702205

Shevchenko Lyudmila N., Ph.D. in Medical Sciences, Head of the Department of Adult Contact Radiotherapy (Brachytherapy) of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), 117997, Profsoyuznaya, 86, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0032-1747>, SPIN-код: 2526-0471, AuthorID: 702205

Машкова Юлия Сергеевна, врач-радиотерапевт отделения контактной радиотерапии взрослых, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, e-mail: yuly-mashkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7380-7431>

Mashkova Yuliya S., M. D., Department of Adult Contact Radiotherapy (Brachytherapy) of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (RSCRR), 117997, Profsoyuznaya, 86, Moscow, Russia, e-mail: yuly-mashkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7380-7431>

Исаева Сатият Габидуллаевна, врач-аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: isaevasapiat79@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8560-0181>

Isaeva Sapiiat G., PhD resident, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Trubetskaya Street, 8, Building 2, e-mail: isaevasapiat79@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8560-0181>