

На правах рукописи

Каскулова Мадина Хасановна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва–2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук **Крейнина Юлия Михайловна**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Крикунова Людмила Ивановна**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отделение лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины, главный научный сотрудник

- доктор медицинских наук **Бабаева Наталья Александровна**, ФГБУ НМИЦ им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Департамент регионального сотрудничества и интеграции, отдел инновационного развития, ведущий научный сотрудник, врач-онколог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» октября 2024 г. 13.00 часов на заседании диссертационного совета на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Российского научного центра рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) <https://www.rncrr.ru>

Автореферат разослан « » сентября 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на устоявшийся в мире за последние два десятилетия «золотой стандарт» лечения инвазивного рака шейки матки (РШМ), предусматривающий проведение радикальной сочетанной лучевой терапии на фоне химиорадиомодификации Цисплатином $40\text{мг}/\text{м}^2$ с еженедельным режимом введения, результаты подобного лечения у многих больных МРРШМ Пб-IVa стадий FIGO длительное время остаются неудовлетворительными: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 65%, с высокой – до 30-40% – частотой локо-регионарного рецидивирования и системного прогрессирования в течение первых 3-5 лет после окончания лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) с массивными опухолевым поражением клетчаточных пространств таза и регионарных лимфатических узлов, [Хохлова С.В. с соавт., 2021, N. Abu-Rustum et al., 2022, M.McCormack, 2023].

Применение цитостатиков различных групп и их сочетаний, как в симультанном, так и последовательном режимах, не продемонстрировало на больших когортах ожидаемого стойкого положительного влияния на общую и безрецидивную выживаемость и выживаемость без локо-регионарного рецидива у вышеописываемых категорий больных МРРШМ [Мухтарулина С.В., Новикова Е.Г., Крикунова Л.И., 2019, Gupta S., Maheshwari A., 2018, Abu-Rustum N.R., Yashar S. 2023, M.McCormack, 2023]. Это определяет актуальность поиска иных способов повышения чувствительности опухоли шейки матки к основным канцеридным воздействиям.

Многочисленные исследования по применению различных типов и способов гипертермии, как в качестве самостоятельного варианта лечения запущенной онкопатологии, так и дополнительного модификатора опухолевого ответа, в сочетании с «классическими» вариантами противоопухолевой терапии, продемонстрировали эффективность метода при опухолях большинства локализаций [Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., 2008, Ткачев С.И., Ю.А. Барсуков, 2011, Черниченко А. В., Бойко А.В., 2012, Mathis S., 2016, Datta N.R., 2019]. Однако, трудности лоцирования зоны воздействия и обеспечения гомогенности прогрева опухолевого объема, а также существенное негативное влияние гипертермии на

здоровые ткани, входящие в зону нагрева, не позволили на сегодняшний день сформировать обоснованные клинические рекомендации по применению данного варианта терапии в общем лечебном комплексе опухолей большинства локализаций, в том числе и при РШМ [Hager E.D., 2006, Курпешев О.К., 2008, Kirisits A., 2012, Sauer R., 2013, Datta N.R., 2016, Matsumoto K., 2018].

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. 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, что делает метод особенно привлекательным при использовании вблизи органов высокого риска радиационного и термического повреждения – мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого кишечника [Русаков С.В., 2012, 2018, Szasz A., 2001, 2011, Hegyi G., 2013, Andocs G., 2016, Yang K-L., 2016, Prasad B., 2017].

Применение онкотермии продемонстрировало улучшение локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости за счет значимого радиохимиосенсибилизирующего эффекта у больных с персистирующими опухолями неблагоприятного течения различных локализаций, включая глубоко лежащие опухоли таза [Солодкий В.А., Шевченко Т. А., 2021, Gadaleta-Caldarola G., 2014, Vancsik T., 2018, Forika G., 2020] При изучении данной литературы нами обнаружены лишь единичные работы иностранных авторов, исследовавших возможное применение мЭГТ при опухолях шейки матки, с обнадеживающими непосредственными и ближайшими результатами [Pesti L., 2013, Lee S.Y., 2017, Minnaar C.A., 2019].

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 IIb – IVa стадий FIGO с целью достижения оптимального клинического объема мишени высокого риска к этапу внутриволостной 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 IIb – 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 IIb – 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 IIb – 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 IIb-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.

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 опубликованы 4 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Исследование носило ретроспективно-перспективный характер. В соответствии с основными критериями включения, в окончательный анализ вошли данные,

касающиеся 133 больных с гистологически верифицированным диагнозом рак шейки матки IIb – IVa стадий FIGO (пересмотр 2018 года), получавших радикальное сочетанное лучевое лечение в условиях химиорадиомодификации препаратами платины, с или без сочетания с онкотермией (мЭГТ), в отделении комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 2010 по 2019 гг. Набор пациенток проводился рандомно: для окончательного анализа в *группу I (основную группу)*, набирающуюся проспективно в 2015-2019 гг., было включено 68 больных, у которых курс конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), РОД 1,8-2 Гр до СОДэкв 45-50 Гр в условиях еженедельного введения препаратов платины (Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина АUC2) сочетался с региональной модулированной электрогипертермией (мЭГТ) на область таза, с последующей визуально-контролируемой брахитерапией. В *контрольную группу II* вошло 65 больных: 35 больных, получавших с 2010 по 2015 гг. аналогичное химиолучевое лечение без онкотермии, были включены ретроспективно; оставшиеся 30 пациенток, лечившихся в 2015-19 годах, были рандомизированы при проспективном наборе. Дизайн исследования представлен на рис.1.

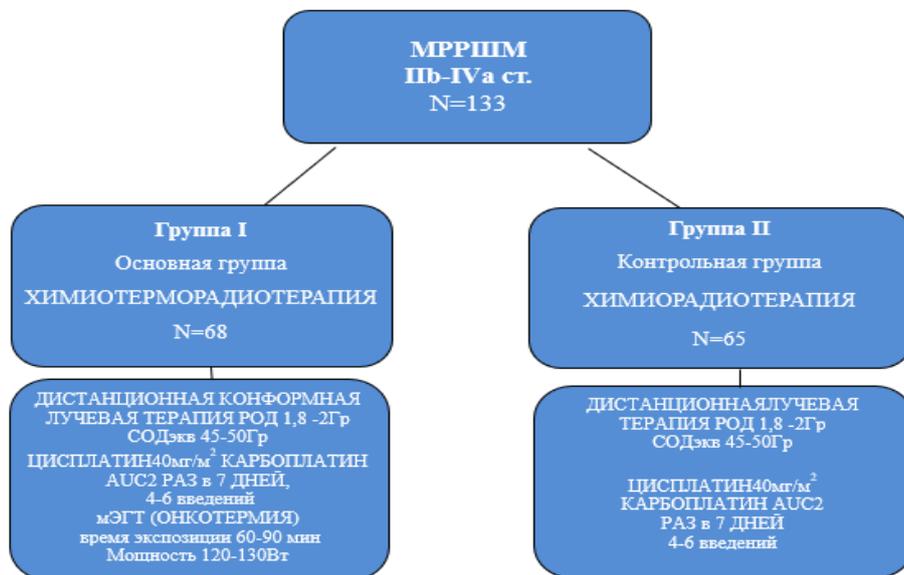


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

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 онкотермии.

Для клинко-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. Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO (2018), а также – международной классификацией по системе TNM (8-е издание, 2017), морфологическое строение опухоли определяли в соответствии с международной классификацией РШМ (классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014). Основные параметры сравнительной клинко-морфологической характеристики больных МРРШМ, включенных в исследование, представлены в табл.1.

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, лет | 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% |
| Гистологический тип опухоли | | | | | | | |
| плоскоклеточный рак | 67 | 98,5% | 62 | 95,4% | 0,29 | 129 | 97% |

| | | | | | | | | |
|--|----------------------------|----|-------|----|-------|--------|-----|-------|
| аденокарцинома | | 1 | 1,5% | 3 | 4,5% | 0,29 | 4 | 3% |
| 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% |
| 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% |
| 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% |
| 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% |
| 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% |

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $57,9 \pm 2,1$ лет. В обеих группах преобладали больные плоскоклеточным РШМ III стадии – 52 (76,5%) в

основной, 40 (61,5%) – в контрольной, преимущественно Т3b, 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. В обеих группах преобладали больные с объемом опухоли до начала лечения $\geq 50\text{см}^3$ – 50 (73,5%) чел. в основной и 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 группах, что в сочетании с частотой и объемом поражения параметриальной клетчатки делало для большинства больных обеих групп сомнительными перспективы достижения адекватной резорбции опухоли к моменту начала брахитерапии. Наиболее часто у больных в обеих группах встречались опухоли с эндофитной и смешанной, с преобладанием эндофитной, формой роста.

Поражение параметриев наблюдалось у большинства пациенток, включенных в исследование – 129 (97,0%) больных обеих групп, одностороннее поражение зафиксировано у 20 (29,4%) и 19 (29,2%) больных, двустороннее – у 46 (67,6%) и 44 (69,8%) больных основной и контрольной групп соответственно. У большинства больных обеих групп – в 107 (80,5%) случаях – опухоль распространялась на латеральные параметрии; у 56 (42,1%) пациентов отмечалось вовлечение стенки таза в опухолевый процесс с развитием уретерогидронефроза, потребовавшего предварительного дренирования верхних мочевых путей у 39(29,3%) больных.

Всем 133 пациенткам обеих групп, включенным в окончательный анализ, была проведена сочетанная лучевая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями АОР и МЗ РФ. 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 режиме 3D-CRT.

В целом, основная и контрольная группы были сопоставимы по всем основным вышеуказанным критериям, статистически однородными, значимые отличия между ними отсутствовали ($p > 0,05$ при всех межгрупповых сравнениях), что позволило в последующем провести необходимый сравнительный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов лечения больных в обеих группах.

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. 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. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

В рамках решения *первой* задачи 68 больным МРРШМ IIb-IVa стадии в основной группе на протяжении всего ДЛТ я 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.

После опорожнения мочевого пузыря непосредственно перед сеансом онкотермии пациентка укладывалась на специальный водяной матрас, представляющий собой один из асимметричных электродов; на кожу нижних отделов живота от пупка до нижнего края лона устанавливался второй асимметричный электрод в виде катушки D20 см, с максимальным покрытием указанной области. 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. Все параметры проводимого сеанса мЭГТ автоматически выводились на монитор в режиме реального времени и отражалось в графических отчетах, в последующем включавшихся в медицинскую документацию больной.

На начальных этапах исследования у первых 15 больных основной группы нами проводилась прямая термометрия для контроля с помощью оптоволоконных датчиков уровня достигаемых в ходе мЭГТ температур в области первичного очага и органах риска. 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 - $38,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$, значимого различия показаний термометрии в органах риска, выполненных в процессе и к концу курса мЭГТ, с измерениями в ходе первого сеанса онкотермии, не отмечено. Полученные нами данные прямой термометрии у больных МРРШМ дополнительно свидетельствуют о мЭГТ, как об особом варианте «мягкой» гипертермии, а в ряде случаев – и нормотермии, не требующей облигатного контроля температур в опухоли и органах риска.

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 мЭГТ.

В рамках решения *второй* задачи исследования проведена субъективная и объективная оценка переносимости онкотермии (мЭГТ) при у больных основной

группы. По данным динамического анализа данных индивидуальных опросников FACT-Cx на русском языке, процедуры онкотермии в подавляющем большинстве случаев отличала хорошая переносимость, 57 (83,8%) больных МРРШМ основной группы не отмечали побочных эффектов или нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с проведением мЭГТ. Зарегистрированные по данным опросников и объективной оценки нежелательные явления не относились к серьезным и в большинстве случаев не требовали дополнительных лекарственных назначений.

Для объективной оценки переносимости был проведен сравнительный анализ токсических реакций (RTOG/EORTC и NCIC CTCAE v5.0) и общего состояния больных (ECOG) в основной и контрольной группах до начала, в процессе и по окончании этапа ДЛТ. Нами не выявлено изменения спектра токсических реакций в основной группе по сравнению с контрольной: все наблюдавшиеся осложнения имели прогнозируемый характер. 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.

Включение онкотермии (мЭГТ) в программы радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ не оказало негативного влияния на течение проводимого курса облучения и статус больных ECOG в основной группе: не зафиксированы ассоциированные с мЭГТ незапланированные перерывы, общая пролонгация лучевого этапа лечения, редукция доз, прекращение лечения, 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 IIb стадии, с 3,9% до 55,8% ($p < 0,001$) при IIIa-c стадиях соответственно.

В рамках решения *третьей задачи* исследования нами проведен сравнительный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов радикального химиолучевого лечения больных МРРШМ в основной и контрольной группах, с и без применения мЭГТ. При оценке общей эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах, представленной в таблице 2, отмечено

статистически значимое большее число тотальных и субтотальных (более 80%), регрессий объема первичной опухоли в основной группе по сравнению с контрольной – 12 (17,7±5,3%) и 23 (33,8±4,4%) против 2 (3,1±2,3%) и 7(10,8±4,4%) соответственно. При постадийном сравнении значимые различия ($p < 0,05$) вышеуказанных показателей выявлены как для больных IIb (23,8% против 3,8% и 47,6% против 11,5%), так и для пациенток IIIa-c стадий (15,9% против 2,9% и 47,7% против 11,7%) основной и контрольной групп соответственно.

При оценке динамики объема мишени на момент начала внутриволостной лучевой терапии (HR-CTV), как одного из критериев непосредственной эффективности первого этапа радикального лечения в основной и контрольной группах (Табл.3), частота достижения оптимального – до 30см³ – 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, $p = 0,027$).

Также значимо чаще в основной группе по сравнению с контрольной отмечалась полная резорбция параметральных инфильтратов и минимальная и остаточная инфильтрация одного параметрия менее 5мм – в 64,7±4,4% против 13,8%±7,4% ($p < 0,001$) и 17,7% случаев против 6,2% ($p = 0,04$) соответственно.

Таблица 2.

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 |
|--|-----------|---------------------------|-----------|------------------------------|-----------|--------|
| | | Число больных, чел. | % | Число больных, чел. | % | |
| Полная регрессия | | 12 | 17,7±5,3* | 2 | 3,1±2,3* | 0,01 |
| Частичная регрессия | Всего | 56 | 82,3±0,9 | 56 | 86,1±1,4 | 0,55 |
| | ≥ 80% | 23 | 33,8±4,4* | 7 | 10,8±4,4* | <0,001 |
| | ≥ 50-79% | 24 | 46,2±3,1 | 17 | 26,2±4,9 | 0,25 |
| | менее 50% | 9 | 13,2%* | 32 | 49,2±2,0* | <0,001 |
| Стабилизация | | 0 | 0* | 5 | 9,2* | 0,02 |
| Прогрессирование | | 0 | 0 | 2 | 3,1 | 0,14 |

* различия значимы, $p < 0,05$.

Таблица 3.

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 |
|-------------------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|--------|
| | Число больных, чел. | % | Число больных, чел. | % | |
| до 30 см ³ | 38 | 55,9%* | 9 | 13,8%* | <0,001 |
| 30–50 см ³ | 23 | 33,8% | 20 | 30,8% | 0,71 |
| более 50 см ³ | 7 | 10,3%* | 36 | 55,4%* | <0,001 |

* различия значимы, $p < 0,05$.

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 (KI67, STK15, CCNB1, PTEN, CCND1, MYC, P16INK4a, MYBL2, BCL2, BAX, BAG, NDRG1, TERT, ESR 1, PGR, C-erbB2, GRB7, CTSL2, CD68) на биоптатах проспективно набранных 60 больных обеих групп – случайно выбранных 30 больных основной группы и 30 соответствующих больных контрольной группы, подобранных методом подбора пар. Забор материала проводился методом кор-биопсии до начала лучевого лечения, на СОД 24-28Гр и по окончании ДЛТ. Всего для окончательного анализа оказалось пригодными 168 образцов. 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 β 2-микроглобулин.

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 (Табл. 4) 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 4.

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, $p < 0,05$.

Оценка ближайших и отдаленных общих результатов лечения больных МРРШМ IIb – IVa стадий FIGO в основной и контрольной группах проводилась в соответствии с действовавшими на момент выполнения исследования рекомендациями AOP, 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.

Включение мЭГТ в программы радикального лечения больных МРРШМ IIb-IVa стадии значимо 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 ($p = 0,041$) (Рис.2).

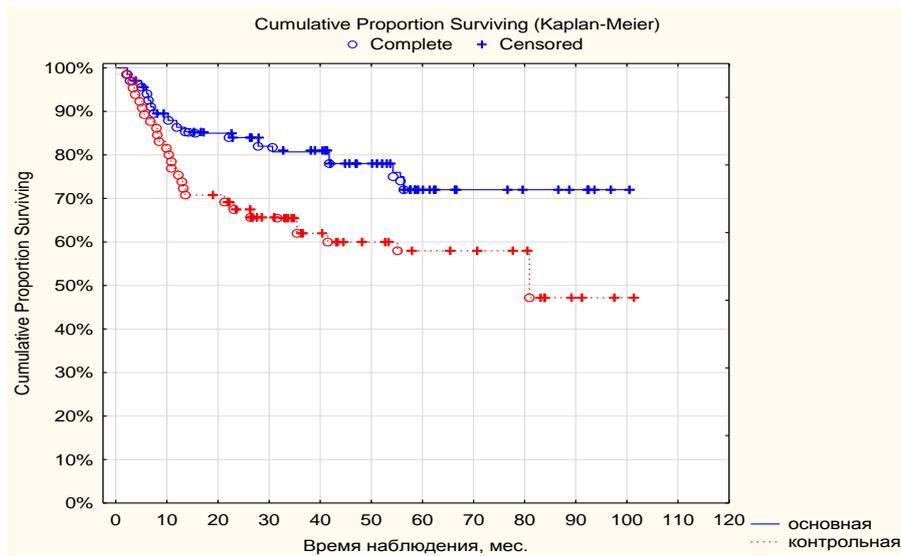


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РШМ в основной и контрольной группах

Отмечено также статистически достоверное улучшение уровня локального контроля в основной группе в сравнении с контрольной (Рис.3), 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. Значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости больных в основной группе по сравнению с контрольной сохранялись и при подгрупповом анализе для стадий FIGO IIb и IIIc, 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: значимость различий показателя БРВ в основной и контрольной группах достигнута как в подгруппе больных (N0) без клиничко-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 $54,0\% \pm 9,5$, $p=0,047$).

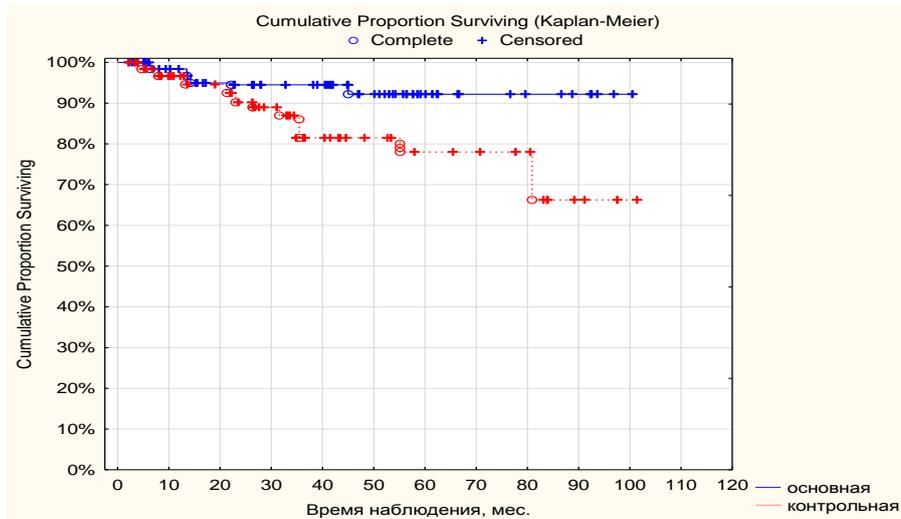


Рис.3. Выживаемость без локо-регионарного рецидива в основной и контрольной группах.

Общая частота локо-регионарного прогрессирования в основной группе была значимо ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 5 (7,4%) против 14 (21,5%), $p=0,03$. Нами не отмечено изолированных локальных центральных рецидивов в основной группе; прогрессирование в тазу зафиксировано преимущественно 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, (6(9,2%) против 1(1,5%), $p=0,04$). Нами не отмечено негативного влияния мЭГТ на частоту отдаленного органного метастазирования с преобладанием олигометастатических очагов. 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.

В рамках решения четвертой задачи исследования был проведен сравнительный анализ ранних и поздних осложнений радикального лечения у больных в основной и контрольной группах в соответствии с классификацией RTOG/EORTC. 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 ДЛТ, с регрессией их частоты и степени тяжести, при отсутствии достоверных различий между основной и контрольной группами в отношении всех видов осложнений. Спектр поздних осложнений в группах также 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 МРРШМ 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 стандартизованной визуально-контролируемой внутривидовой 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 Пб-IVa стадии FIGO, при этом зафиксировано значимо меньшее общее количество очагов отдаленного метастазирования, преимущественно в виде олигометастазов, у больных МРРШМ Пб-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 химиотерморрадиомодификации с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC2 в радикальном лечении больных МРРШМ Пб-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 химиорадиомодификацией, 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 химиотерморрадиомодификации с еженедельным введением Цисплатина 40мг/м² или Карбоплатина AUC2, противопоказано больным МРРШМ Пб-IVa стадии с активными инфекционными заболеваниями, не купируемым тяжелым общим состоянием (ЕСОG>3 или шкале Карновского ≤ 40 баллов), не купируемыми противопоказаниями к проведению химиотерапии препаратами платины (гиперчувствительность, тяжелые нарушения секреторно-выделительной функции почек, гипоплазия костного мозга), субдекомпенсацией 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Крейнина Ю.М., Шевченко Л.Н., Каскулова М.Х., Дыкина А.В., Смыслов А.Ю., Троценко С.Д., Хороненко Н.А. Актуальные технологии конформной лучевой терапии в современных программах лечения рецидивов рака шейки, тела матки и яичников // Онкогинекология. 2020. № 2 (34). С. 60-70.

2. Каскулова М.Х., Крейнина Ю.М., Солодкий В.А., Шевченко Л.Н., Машкова Ю.С., Белокопытов Л.Д. Модулированная электрогипертермия (онкотермия) в лечении опухолей различных локализаций (Обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2021. Т. 21
https://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v21/docs/Kasculova_t3.pdf

3. Каскулова М.Х., Крейнина Ю.М., Солодкий В.А., Цаллагова З.С., Шевченко Л.Н., Машкова Ю.С. Значение модулированной электрогипертермии (онкотермии) в достижении адекватной резорбции опухоли у больных местнораспространенным раком шейки матки IIb-IVa стадии FIGO // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2024. Т.24, № 3. С.1-20.

4. Каскулова М.Х., Крейнина Ю.М., Солодкий В.А. , Шевченко Л.Н., Машкова Ю. С., Исаева С.Г. Онкотермия в программах химио-лучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки Пб-IVa стадии с массивным опухолевым поражением клетчаточных пространств таза // Онкогинекология. 2024. № 2. С. 44-54.

Список сокращений и условных обозначений:

БРВ - безрецидивная выживаемость

ВПЛТ- внутриволостная лучевая терапия

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЛТ – лучевая терапия

МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки

МРТ – магнитно-резонансная томография

мЭГТ - модулированная электрогипертермия (онкотермия)

ОВ - общая выживаемость

ПЗР-передне-задний размер

РОД – разовая очаговая доза

РШМ - рак шейки матки

СОД – суммарная очаговая доза

3D-CRT - 3D-конформная дистанционная лучевая терапия

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