

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

Влияние сонодинамического компонента неоадьювантной химиотерапии на результаты лечения больных раком шейки матки

Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, Е.М. Франциянц, Н.А. Назаралиева, Е.М. Непомнящая, Е.П. Ульянова, А.А. Овсянникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Анна Петровна Меньшенина anna.menshenina.00@mail.ru

Цель исследования — изучить результаты модифицированной комбинированной неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с сонодинамическим компонентом у больных местно-распространенным раком шейки матки IIА2 стадии.

Материалы и методы. В исследование включены данные 82 больных местно-распространенным раком шейки матки стадии IIА2 (T2a2N0M0). Всем больным проводили курсы НАПХТ по схеме цисплатин + блеомицетин. Пациенткам контрольной группы ($n = 32$) проводили внутривенную НАПХТ; пациенткам основной группы ($n = 50$) внутривенную НАПХТ дополняли контактной сонодинамической химиотерапией с 5-фторурацилом. Количество курсов НАПХТ варьировало от 2 до 3 и зависело от непосредственных результатов лечения. При достижении полной/частичной регрессии опухоли выполняли расширенную невосберегающую экстирпацию матки с придатками. При недостаточном эффекте (стабилизация процесса) проводили химиолучевое лечение.

Результаты. Резектабельность опухоли у пациенток основной группы после 2 курсов НАПХТ с сонодинамическим компонентом значимо выше, чем в контрольной группе, — 94 и 56,2 % соответственно ($p < 0,05$). Большему числу пациенток контрольной группы потребовалось проведение 3-го курса НАПХТ — 43,75 % против 6 % в основной группе ($p < 0,05$). Лекарственный патоморфоз III–IV степени в основной группе зарегистрирован в 64,3 % случаев; в контрольной группе превалировал лекарственный патоморфоз I–II степени (60 %). Общая 5-летняя выживаемость больных в основной группе была значимо выше, чем в контрольной, — 82,1 % против 63,6 % ($p < 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила $78,8 \pm 9,5$ % против $58,8 \pm 6,2$ % в контрольной ($p < 0,05$).

Заключение. Ускоренная регрессия злокачественной опухоли под влиянием комбинированной НАПХТ позволяет сократить количество курсов НАПХТ, увеличить число оптимальных радикальных операций. Эффективность метода объективно подтверждена данными морфологического и иммуногистохимического исследований, что также нашло отражение в показателях 5-летней общей и безрецидивной выживаемости данной категории больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, неоадьювантная химиотерапия, сонодинамическая терапия

Для цитирования: Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Франциянц Е.М. и др. Влияние сонодинамического компонента неоадьювантной химиотерапии на результаты лечения больных раком шейки матки. MD-Оnco 2025;5(3):29–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

Effects of sonodynamic component of neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of cervical cancer patients

T.I. Moiseenko, A.P. Menshenina, E.M. Frantsiyants, N.A. Nazaralieva, E.M. Nepomnyashchaya, E.P. Ulyanova, A.A. Orsyannikova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63, 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Anna Petrovna Menshenina anna.menshenina.00@mail.ru

Aim. The present study aims to investigate the efficacy of a modified combination neoadjuvant polychemotherapy (NACT) with a sonodynamic component in patients diagnosed with stage IIА2 locally advanced cervical cancer.

Materials and methods. The study encompassed data from 82 patients diagnosed with locally advanced cervical cancer, classified as stage IIА2 (T2a2N0M0). All patients underwent NACT courses according to the cisplatin and bleomycin regimen. Patients in the control group ($n = 32$) underwent intravenous NACT, while patients in the main group ($n = 50$) underwent intravenous NACT in conjunction with contact sonodynamic chemotherapy comprising 5-fluorouracil. The number of NACT courses ranged from two to three, contingent upon the immediate treatment outcomes. Following the attainment of complete or partial regression of the tumor, an extended nerve-sparing extirpation of the uterus, including the appendages, was performed. In instances where the initial treatment did not yield the desired outcome, that is, stabilization of the process, the subsequent treatment plan involved the administration of chemoradiation therapy.

Results. The study revealed that patients in the experimental group demonstrated a substantially higher degree of resectability following two cycles of NACT with a sonodynamic component when compared to the control group. The observed values were 94 and 56.2 %, respectively ($p < 0.05$). A greater proportion of patients in the control group required the third course of NACT, with 43.75 % of patients requiring this intervention, compared to 6 % of patients in the main group ($p < 0.05$). The prevalence of drug-induced pathomorphosis grades III–IV in the main group was documented in 64.3 % of cases, while in the control group drug-induced pathomorphosis grades I–II were predominant (60 %). The overall 5-year survival rate of patients in the primary cohort was notably higher than that of the control group. The study revealed that 82.1 % of the subjects in the first group exhibited a positive response, in contrast to 63.6 % of the subjects in the second group ($p < 0.05$). The five-year relapse-free survival rate in the primary cohort was 78.8 ± 9.5 %, while in the control group, it was 58.8 ± 6.2 % ($p < 0.05$).

Conclusion. The application of accelerated regression of cancer tumors under the influence of combined NACT has been demonstrated to result in a reduction in the number of NACT courses and an increase in the number of optimal radical surgeries. The efficacy of the method was substantiated by the findings of morphological and immunohistochemical studies, as evidenced by the indicators of 5-year overall and relapse-free survival for this patient population.

Keywords: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, sonodynamic therapy

For citation: Moiseenko T.I., Menshenina A.P., Frantsiyants E.M. et al. Effects of sonodynamic component in neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of cervical cancer patients. MD-Onco 2025;5(3):29–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-29-37>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — одна из немногих злокачественных опухолей с известной этиологией, поэтапной клинической картиной, доступными методами визуализации, отработанными возможностями диагностики и эффективными способами лечения. В то же время РШМ остается существенной проблемой для онкологов многих стран мира, включая Россию, лидируя по заболеваемости, смертности и устойчивой тенденции к омоложению контингента заболевших [1]. Наибольшая часть больных РШМ приходится на социально-активную группу женского населения в возрасте 15–35 лет (46,9 %) с показателем смертности 21,3 % [2]. При этом до 50 % случаев РШМ у женщин репродуктивного возраста выявляют на стадиях ПА2–ПВ, расцениваемых как местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ), когда радикальное хирургическое лечение становится сомнительным или невозможным [3]. Согласно стандартам, химиолучевое лечение является оптимальным вариантом терапии МРРШМ [4–6]. Однако химиолучевое лечение больных МРРШМ как самостоятельный вариант не всегда приводит к выздоровлению: рецидивы заболевания отмечены в 54–91 % случаев. И даже при II стадии РШМ 5-летняя выживаемость после химиолучевой терапии составляет 63,1 % [7–10].

В течение последних десятилетий велось активное изучение альтернативного варианта лечения больных МРРШМ — неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с последующей операцией в случае достижения выраженного эффекта полихимиотерапии [11, 12]. К сожалению, системная НАПХТ 1-й линии препаратами платины и таксанами, предусмотренная отечественными клиническими рекомендациями и используемая во многих онкологических стационарах мира, оказывается исходно неэффективной у 35,2 % больных с МРРШМ [13]. Вопросы оптимизации НАПХТ у данной категории больных сегодня являются крайне актуальными и своевременными. Предпринимаются

попытки качественного изменения схемы НАПХТ, усиления цитотоксического воздействия за счет присоединения физических факторов, влияющих на ареал и глубину проникновения химиопрепаратов в опухолевую ткань не только через системный кровоток, но и путем непосредственного контакта с опухолью [14, 15]. Особое место в обеспечении синергического эффекта действия цитостатиков и среднечастотных ультразвуковых (УЗ) колебаний занимает сонодинамическая терапия (СДТ) — одновременное локальное сфокусированное воздействие лекарственного препарата и УЗ-излучения. Препараты, способные повышать биологическую эффективность УЗ-излучения, принято называть соносенсибилизаторами. К последним относят фотосенсибилизаторы (гематопорфирин, хлорин, фотолон) и цитостатики (цисплатин, циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил (5-ФУ), доксорубин) [16–18]. В ряде зарубежных и отечественных публикаций показана высокая эффективность СДТ в лечении злокачественных опухолей полости рта, глиобластомы, опухолей легких, толстой кишки и анального рака, рака молочной железы, яичников [18–20]. В доступной литературе сведений об одновременном применении комбинированной НАПХТ и ультразвука у больных МРРШМ нами не обнаружено, что послужило поводом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучить результаты модифицированной комбинированной НАПХТ с сонодинамическим компонентом у больных МРРШМ ПА2 стадии.

Материалы и методы

Материалом для данной работы послужили данные 82 больных МРРШМ стадии ПА2 (T2a2N0M0), находившихся на обследовании и лечении в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2014 по 2017 г. В целях проведения исследования больные были разделены на 2 группы — основную и контрольную (см. далее).

Характеристика пациенток и групп исследования.

Средний возраст пациенток составил $32,4 \pm 0,9$ года. Экзофитная форма опухоли выявлена у 82 % пациенток основной группы и 81,3 % пациенток контрольной группы; эндофитная форма — у 18 % пациенток основной группы и у 18,75 % — контрольной группы. По степени дифференцировки опухоли группы исследования были также сопоставимы: у большинства пациенток (68 % в основной и 71,9 % — в контрольной группе) степень дифференцировки соответствовала умеренной (G_2). Оценка тяжести состояния пациенток по шкале ECOG/BO3 (Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status): у 76 (92,6 %) пациенток — 0 баллов, у 6 (7,3 %) — 1 балл.

Лечение всех пациенток начинали с курсов НАПХТ по схеме РВ: цисплатин 75 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день + блеомицин 15 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни внутривенно струйно (каждые 3 нед).

Для проведения сравнительного анализа пациентки были разделены на 2 группы. В основной группе ($n = 50$) НАПХТ по схеме РВ сочетали с локальной сонодинамической химиотерапией с 5-ФУ. Пациентки контрольной группы ($n = 32$) получали внутривенную НАПХТ по схеме РВ. Разницы в режимах, дозах и интервалах введения системных цитостатиков у больных обеих групп не было. Набор в группы осуществлялся методом «случай—контроль». На внедрение нового варианта НАПХТ получено разрешение этического комитета ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России (Ростов-на-Дону).

Количество курсов НАПХТ определялось индивидуально и варьировало от 2 до 3. При достижении объективного ответа в виде полной или частичной регрессии опухоли выполняли хирургический этап лечения — нервосберегающую расширенную экстирпацию матки с придатками и верхней третью влагалища. При достижении стабилизации процесса после 3 курсов НАПХТ эффект считали недостаточным, больным проводили химиолучевую терапию по радикальной программе в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР) 2014 г. Адъювантное лучевое лечение после выполненной радикальной операции назначали индивидуально в зависимости от выявленных факторов прогрессирования (АОР, 2014 г.).

Для оценки непосредственного эффекта использовали шкалу RECIST1.1, для оценки побочных токсических проявлений химиотерапии — классификацию CTCAE Version 4.03 (2010 г.). В качестве прямого критерия эффективности лечения были выбраны 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных.

Лекарственный патоморфоз (ЛП) оценивали по методу Г.А. Лавниковой (1976), дополнительно исследовали иммуногистохимические параметры в ткани опухоли: Ki-67, p53, BCL-2, VEGF.

Методика комбинированной сонодинамической химиотерапии. Больным основной группы помимо вну-

тривенной химиотерапии проводили локальную контактную химиотерапию с сонодинамическим воздействием с 5-ФУ в виде официального геля, непосредственно воздействуя на опухоль ультразвуком с частотой 0,88 МГц и интенсивностью $0,4\text{--}1,0 \text{ Вт/см}^2$ в зависимости от макроскопической формы роста опухоли. УЗ-воздействие на опухоль осуществляли контактным методом с помощью аппарата для УЗ-терапии УЗТ-1.03У (сертификат соответствия № РООС RU. ИМ 18. В01660, паспорт ТАЗ. 863.013 ПС). Озвучивающую поверхность волновода с нанесенным на нее гелем подвели к очагу опухоли и, легко передвигая, осуществляли УЗ-воздействие на поверхность опухоли. Использовали цитостатик — официальный гель 5-ФУ 22,25 мг (1,5 см столбика геля), для поддержания постоянной концентрации препарата в связи с импрегнацией геля в поверхность опухоли и продолжающимся воздействием нанесение геля осуществляли дополнительно еще 2 раза (т. е. за 1 процедуру пациентка суммарно получала 66,75 мг геля 5-ФУ). На каждом этапе лечения пациентка получала 8 сеансов СДТ между введением системных цитостатиков, что составляло 534 мг 5-ФУ за 1 курс.

Нами были применены следующие режимы контактного сонодинамического воздействия с 5-ФУ: при эндофитной форме роста опухоли — с интенсивностью $1,0 \text{ Вт/см}^2$ в течение 15 мин; при экзофитной форме роста — с интенсивностью $0,4 \text{ Вт/см}^2$ в течение 10 мин. В обоих случаях частота УЗ-воздействия была 0,88 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Соответствие распределения нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Значимость различий оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна—Уитни. Расчет показателей выживаемости проводили с помощью метода Каплана—Майера. Выбор метода статистической обработки определялся видом изучаемых признаков и характером решаемой задачи.

Результаты

При оценке степени воздействия проводимого лечения на характер жалоб пациенток выявлено, что после проведения 2 курсов НАПХТ такой наиболее частый симптом РШМ, как атипические кровянистые выделения из влагалища, отмечен у 14 (28 %) пациенток основной группы и у 16 (50 %) — контрольной. При мониторинговых гинекологических осмотрах у каждой пациентки мы фиксировали визуальные и пальпаторные изменения опухоли.

Следует отметить, что в процессе комбинированной сонодинамической химиотерапии объем экзофитной опухоли уменьшался значительно быстрее, чем в контрольной группе. При этом поверхность опухоли оставалась свободной от некротических масс, теряя контактную кровоточивость. Уменьшение размеров опухоли

происходило от периферии, постепенно освобождая своды и вагинальную порцию шейки матки. Создавалось впечатление, что регрессия опухоли происходила путем естественного уменьшения объема патологической ткани, без признаков некроза и вторичных изменений. Параллельно при бимануальном осмотре мы фиксировали регрессию инфильтрации вокруг шейки матки. При выраженном эффекте лечения на шейке матки оставались мелкие плоские разрозненные дефекты эпителия — яркие, но не травмируемые и не кровоточащие. При эндофитной форме роста опухоли визуальные изменения были выражены не столь ярко. Мы наблюдали уменьшение размеров непосредственно пораженной зоны шейки матки, сокращение зоны опухолевой патологии в области наружного зева, инфильтрации в парацервикальной клетчатке. После каждого курса НАПХТ проводили УЗ-мониторинг в комбинированном режиме.

Общий клинический эффект в виде полной/частичной регрессии опухоли после 2 курсов комбинированной сонодинамической химиотерапии зарегистрирован в 94 % случаев в основной группе и в 56,3 % — в группе контроля. При этом в основной группе после 2 курсов комбинированной сонодинамической химиотерапии полную регрессию опухолевого поражения регистри-

ровали в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Частичная регрессия опухоли у пациенток основной группы отмечена в подавляющем числе случаев — 76 % (табл. 1). Таким образом, после 2 курсов НАПХТ были прооперированы 94 % больных основной группы и 56,2 % — контрольной группы (см. табл. 1). После 3 курсов химиотерапии резектабельность опухоли увеличилась до 96 % в основной группе и только до 78,2 % — в контрольной (см. табл. 1). Прогрессирование заболевания на фоне предоперационной химиотерапии не наблюдалось ни у одной из пациенток. Трех курсов неоадьювантной химиотерапии оказалось недостаточно для проведения хирургического этапа лечения (стабилизация процесса) у 21,9 % пациенток контрольной группы и только у 4 % пациенток основной группы (см. табл. 1).

Частота основных нежелательных явлений (лейкопении, тромбоцитопении, анемии, тошноты, рвоты) у больных обеих групп была сопоставима. Добавление локального сонодинамического воздействия, а также еще одного цитостатика (5-ФУ) не приводило к ухудшению состояния больных по сравнению с традиционной химиотерапией и не нарушало сроков последующего лечения. Местных побочных явлений контактной химиотерапии не отмечено. Сама процедура не сопро-

Таблица 1. Степень регрессии опухоли после 2 и 3 курсов неоадьювантной полихимиотерапии у больных в основной и контрольной группах, n (%)

Table 1. Degree of tumor regression after 2 and 3 courses of neoadjuvant chemotherapy in patients of the main and control groups, n (%)

Эффективность терапии Effectiveness of therapy	Основная группа (n = 50) Main group (n = 50)	Контрольная группа (n = 32) Control group (n = 32)
После 2 курсов After 2 courses		
Полный ответ Complete response	9 (18)*	3 (9,4)
Частичный ответ Partial response	38 (76)*	15 (46,9)
Прогрессирование заболевания Disease progression	—	—
Стабилизация Stabilization	3 (6)*	14 (43,8)
После 3 курсов After 3 courses		
Полный ответ Complete response	—	—
Частичный ответ Partial response	1 (2)*	7 (21,8)
Прогрессирование заболевания Disease progression	—	—
Стабилизация Stabilization	2 (4)*	7 (21,9)

*Статистически значимо по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

*Statistically significant compared to the control group ($p < 0.05$).

Таблица 2. Экспрессия опухолевыми клетками маркеров mut-p53, BCL-2, Ki-67 в исследуемых группах, %

Table 2. Expression of mut-p53, BCL-2, Ki-67 markers by tumor cells in the studied groups, %

Маркеры апоптоза и пролиферации Markers of apoptosis and proliferation	До лечения (n = 30) Before treatment (n = 30)	Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)	Основная группа (n = 49) Main group (n = 49)
Ki-67	41,8 ± 5,6	26,1 ± 2,9*	18,8 ± 2,1*, **
mut-p53	18,4 ± 4,1	8,3 ± 2,4*	7,6 ± 1,2*
BCL-2	36,3 ± 4,1	19,8 ± 5,7*	12,7 ± 3,8*

*Различия показателей статистически значимы по отношению к группе без лечения ($p < 0,05$); **различия показателей статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

*Differences are statistically significant in relation to the untreated group ($p < 0.05$); **differences are statistically significant in relation to the control group ($p < 0.05$).

вождалась усилением кровянистых выделений из опухоли, ощущениями дискомфорта, не вызвала кольпитов, циститов, ректитов. Предлагаемый вариант комбинированной сонодинамической химиотерапии не влиял на течение послеоперационного периода, заживление операционной раны, формирование влаглищного рубца.

В результате предлагаемой нами терапии в основной группе ЛП III и IV степени был отмечен у 51 и 14,3 % пациенток соответственно. В контрольной группе ЛП III степени отмечен в 28 % случаев, ЛП IV степени не зафиксирован ни в одном из наблюдений. Кроме того, у 12 % пациенток контрольной группы признаков ЛП не выявлено.

Показатель пролиферативной активности Ki-67 в основной группе снизился на 55 % по сравнению с данными до лечения, на 28 % — по сравнению с показателем контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Экспрессия mut-p53 у пациенток основной группы была

в 2,4 раза ниже по сравнению с таковой в опухоли до лечения, а у пациенток контрольной группы — в 2,2 раза ниже ($p > 0,05$). Среднее значение уровня экспрессии BCL-2 в цитоплазме опухолевых клеток у пациенток контрольной группы было на 45 % ниже по сравнению с таковым до лечения, тогда как у пациенток основной группы — на 65 % ниже (различия статистически значимы: $p < 0,05$). По результатам сравнительного анализа данный показатель в основной группе был ниже на 36 %, чем в контрольной, хотя различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). В основной группе внутриопухолевая микрососудистая плотность была в 1,6 раза ниже по сравнению с данными контрольной группы и в 6 раз ниже по сравнению с характеристиками опухоли до лечения ($p < 0,05$).

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 78,8 %, а в контрольной — 58,8 % ($\log\text{-rank test: } p = 0,137$) (рис. 1). Различия статистически значимы по тесту Гехан–Вилкоксона ($p = 0,0390$). Ме-

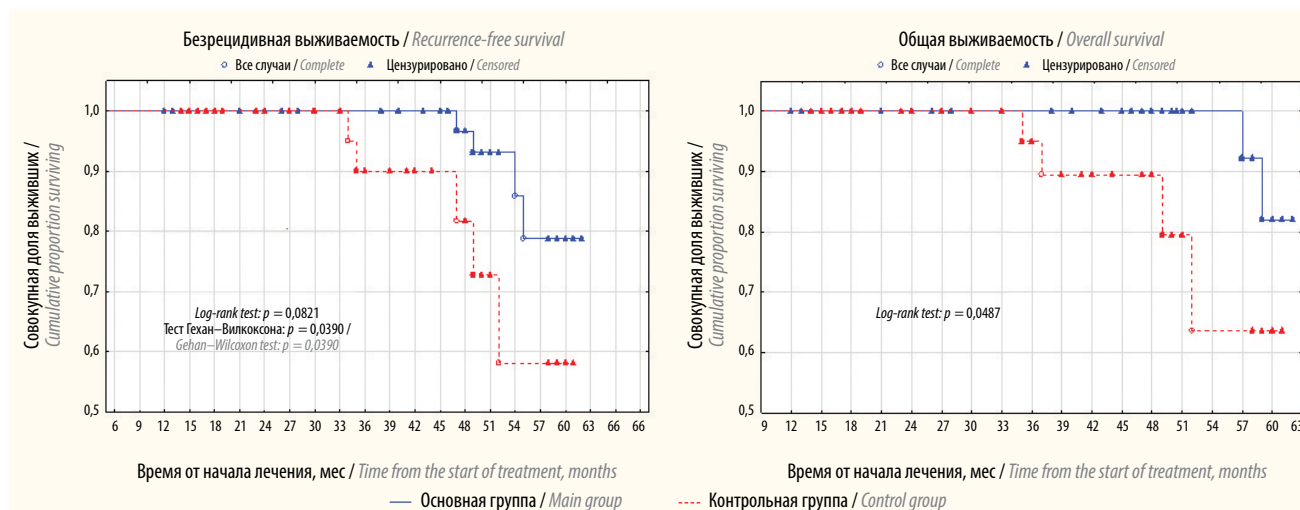


Рис. 1. Анализ выживаемости больных раком шейки матки при различных вариантах лечения (кривые Каплана–Майера): а — 5-летняя безрецидивная выживаемость; б — 5-летняя общая выживаемость

Fig. 1. Survival rates of cervical cancer patients with different treatment options (Kaplan–Meier curves): а — 5-year recurrence-free survival rate; б — 5-year overall survival rate

дианы безрецидивного периода в основной и контрольной группах не достигнуты. Средняя продолжительность жизни в основной группе составила $42,0 \pm 2,4$ мес, в контрольной — $37,2 \pm 2,6$ мес.

Общая 5-летняя выживаемость больных, подвергавшихся дополнительно НАПХТ с сонодинамическим компонентом, была значимо выше, чем при использовании только системной НАПХТ. Так, если в контроле она составила 63,6 %, то в основной группе — 82,1 % (*log-rank test*: $p = 0,0487$) (см. рис. 1).

Обсуждение

Предоперационная системная химиотерапия в лечении больных МРРШМ внесена в клинические рекомендации АОР 2024 г. Однако существует определенная неудовлетворенность, связанная со схемой НАПХТ, — ее токсичностью и исходной резистентностью РШМ. В настоящее время уже не требуется клинических доказательств несовершенства «золотого стандарта» полихимиотерапии. Улучшения непосредственного эффекта НАПХТ пытаются достичь посредством изменения схемы НАПХТ, путей ее доставки через эндолимфатическое или артериальное русла или через подведение цитостатиков непосредственно в ткань опухоли [14, 15, 21–28].

Известно, что системный и внутриартериальный способы подведения химиопрепаратов в опухолевую ткань ограничены степенью васкуляризации опухоли. Этот транспортный барьер препятствует локальной концентрации активного цитостатика в зоне роста опухоли. По мнению ряда исследователей, УЗ-воздействие с частотой 0,5–3 МГц и интенсивностью 0,5–5 Вт/см² обладает способностью усиливать цитотоксичность некоторых препаратов, в том числе 5-ФУ за счет эффекта кавитации, увеличения проницаемости клеточных мембран и реализации индуцированных ультразвуком процессов свободнорадикального окисления [16].

В основу разработки предложенного нами способа СДТ (патент РФ № 2595855 от 27.07.2015) были положены результаты экспериментальных исследований *in vitro*, проведенных в нашем онкоцентре в модельных опытах на культуре клеточной линии HeLa и на опухолевой ткани плоскоклеточного рака прямой кишки. Полученные данные о цитотоксическом влиянии сочетанного воздействия среднечастотного ультразвука с цитостатиком (цисплатин, 5-ФУ) позволили подобрать оптимальную дозировку химиопрепарата и опре-

делить эффективную продолжительность процедуры в зависимости от глубины продвижения цитостатика в опухоль [29–31]. Таким образом, мы обосновали разные режимы СДТ с 5-ФУ на экзофитные и эндофитные варианты РШМ в предложенной нами методике.

Особенностью данного метода предоперационного лечения больных МРРШМ явилось сочетание 2 способов введения химиопрепаратов в организм: системного и локального, поддерживаемого ультразвуком. Фактически СДТ проводилась на фоне системной циркуляции в организме больных цисплатина и блеомицетина, доза которых, достигая опухоли, подвергалась УЗ-воздействию, наращивая свою цитотоксичность. При этом частота нежелательных явлений у больных на фоне комбинированной НАПХТ с сонодинамическим компонентом не увеличивалась по сравнению с группой контроля. Не исключено, что ультразвук низкой интенсивности действительно способствует уменьшению проявления эндогенной интоксикации, как полагают некоторые авторы [32]. Ускоренная регрессия карциномы шейки матки под влиянием комбинированной НАПХТ, особенно при экзофитных вариантах опухоли, позволяла сократить количество курсов НАПХТ, увеличить число оптимальных радикальных операций. Объективно подтвердить эффективность метода позволили данные морфологического и иммуногистохимического исследований — ЛП III–IV степени у больных основной группы отмечен более чем в 65 % случаев, что нашло отражение в показателях 5-летней общей и безрецидивной выживаемости данной категории больных.

Заключение

Лечение МРРШМ остается проблемной зоной онкогинекологии. В последнее время терапевтические возможности применения ультразвука весьма расширились. Одним из примеров подобных инноваций является СДТ — минимальное неинвазивное локальное противоопухолевое воздействие, в котором синергически проявляют взаимодействие цитостатик — сенситизатор — и фокусное УЗ-излучение, которое существенно усиливает противоопухолевую активность химиопрепарата. Сочетание нескольких соносенситизаторов-цитостатиков вполне может обладать усиленным канцерцидным эффектом: стимулируя апоптоз, вызывать гибель опухолевых клеток на фоне адекватного иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. Вестник Казахского национального медицинского университета 2019;(1):678–80.
Pak R.V. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Vestnik = Vestnik Kazhaskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Vestnik KazNMU 2019;(1):678–80. (In Russ.).
2. Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):77–84.
DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84.
Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(3):77–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84
3. Протасова А.Э., Лященко В.А. Социально-демографические и клинко-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):93–9.
DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99
Protasova A.E., Lyashchenko V.A. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):93–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99
4. Мкртчян Л., Каприн А., Иванов С. и др. Эффективность лечения местнораспространенного рака шейки матки в зависимости от факторов прогноза. Вопросы онкологии 2019;65(4):584–9. DOI:10.37469/0507-3758-2019-65-4-584-589
Mkrtchyan L., Kaprin A., Ivanov S. et al. The effectiveness of treatment for locally advanced cervical cancer depending on the factors of prognosis. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2019;65(4):584–9. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-584-589
5. Дубинина А.В. Современные методики химиолучевой терапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки. Онкогинекология 2021(1):75–87.
Dubinina A.V. Novel techniques of chemoradiation therapy in the treatment of locally-advanced cervical cancer. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2021(1):75–87. (In Russ.).
6. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S. et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(1):64–84. DOI: 10.6004/jncn.2019.0001
7. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру 2019;11(166):50–4.
DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54
Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical cancer: issues with prevention and screening in the Russian Federation. Doctor.Ru = Doctor.Ru 2019;11(166):50–4. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54
8. Оводенко Д.Л. Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2–IIIB. Дис. ... д.м.н. М., 2020. 233 с.
Ovodenko D.L. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for cervical cancer stages IB2–IIIB. Dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2020. 233 p. (In Russ.).
9. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C. et al.; innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021;22(5):609–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5
10. De Foucher T., Bendifallah S., Ouldamer L. et al.; Groupe de Recherche Francogyn, France. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. Eur J Surg Oncol 2019;45(4):659–65.
DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.014
11. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А. и др. Оценка результатов неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIБ–IIIB стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(2):76–81.
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-76-81
Ashrafyan L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A. et al. Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (Stages IIB–IIIB). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2015;11(2):76–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-76-81
12. Ульрих Е.А., Боршевский В.Г., Захаров И.С. и др. Химиотерапия рака шейки матки и контрацепция: дискуссионные вопросы и клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):147–52.
DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152
Ulrikh E.A., Borshchevskiy V.G., Zakharov I.S. et al. Chemotherapy for cervical cancer and contraception: discussion issues and clinical case. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system. 2024;20(1):147–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-147-152
13. Ou Z., Zhao D., Li B. et al. A preoperative nomogram for predicting chemoresistance to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical squamous carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer Res Treat 2021;53(1):233–42.
DOI: 10.4143/crt.2020.159
14. Останко В.С. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки. Дис. ... д.м.н. Ростов-на-Дону, 2003. 392 с.
Ostanko V.S. Optimization of diagnostics and treatment of cervical cancer. Dis. ... doct. med. sci. Rostov-on-Don, 2003. 392 p. (In Russ.).
15. Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Старцева Ж.А., Чуруксаева О.Н. Локальная гипертермия в лечении местнораспространенного рака шейки матки: современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал 2021;20(4):122–9.
DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129
Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Startseva Zh.A., Churuksaeva O.N. Local hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: current view on the problem. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(4):122–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129
16. Церковский Д.А., Протопопов Е.Л., Ступак Д.С. Сонодинамическая и фото-сонодинамическая терапия в онкологии. Biomedical photonics 2019;8(2):31–46.
DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46.
Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Sonodynamic and sono-photodynamic therapy in oncology. Biomedical Photonics 2019;8(2):31–46. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46
17. Mo S., Coussios C.C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer. Expert Opin Drug Deliv 2012;9(12):1525–38. DOI: 10.1517/17425247.2012.739603
18. Yamaguchi T., Kitahara S., Kusuda K. et al. Current landscape of sonodynamic therapy for treating cancer. Cancers (Basel) 2021;13(24):6184.
DOI: 10.3390/cancers13246184
19. Крохмаль Ю.Н. Модифицированное химиолучевое лечение больных местнораспространенным раком слизистой полости рта. Автореф. дис. ... к.м.н. Ростов-на-Дону, 2014.
Krokhmal Yu.N. Modified chemoradiation treatment for patients with locally advanced cancer of the oral mucosa. Abstract of dis. ... cand. med. sci. Rostov-on-Don, 2014. (In Russ.).

20. Кит О.И., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М. и др. Способ лечения анального рака с переходом на кожу. Сибирский онкологический журнал 2019;18(3):84–9. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89
Kit O.I., Rozenko L.Ya., Frantsiyants E.M. et al. Method of treatment for anal cancer affecting the skin. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(3):84–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89
21. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Аleshikova О.И. и др. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Доктор.Ру 2018;2(146):20–5.
Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. The role of the selective uterine artery chemoembolization in combination therapy of locally advanced cervical cancer. Doctor.Ru = Doctor. Ru 2018;2(146):20–5. (In Russ.).
22. Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неoadъювантной дозоинтенсивной платино-содержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):56–64. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64
Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):56–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64
23. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Мальцагова Х.Р. Современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки — внутриартериальная химиотерапия. Злокачественные опухоли 2019;9(3S1):91–2.
Novikova E.G., Chulkova O.V., Maltcagova H.R. Modern approach to treatment of locally advanced cervical cancer — intraarterial chemotherapy. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumours 2019;9(3S1):91–2. (In Russ.).
24. Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А. и др. Анализ результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2020;20(2):1–20.
Solodkiy V.A., Ashrafyan L.A., Babaeva N.A. et al. Analysis of the results of selective chemoembolization of the uterine arteries in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology 2020;20(2):1–20. (In Russ.).
25. Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М. и др. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неoadъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток. Сибирский онкологический журнал 2021;20(3):82–9. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89
Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M. et al. Stage IB2–IIIB cervical cancer: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(3):82–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89
26. Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В. и др. Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неoadъювантной регионарной химиотерапией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(1):17–22. DOI: 10.17116/onkolog20221101117
Serova L.G., Khmelevsky E.V., Boiko A.V. et al. Combination treatment option in conjunction with neoadjuvant regional chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsen = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221101117
27. Li X., Huang K., Zhang Q. et al. Early response to neoadjuvant chemotherapy can help predict long-term survival in patients with cervical cancer. Oncotarget 2016;7(52):87485–95. DOI: 10.18632/oncotarget.11460
28. Zou W., Han Y., Zhang Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2–IIIB cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14(11):e0225264. DOI: 10.1371/journal.pone.0225264
29. Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Комарова Е.Ф. и др. Влияние ультразвукового воздействия на доставку цитостатика вглубь опухолевой ткани. Современные проблемы науки и образования 2013;(6). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11650> (дата обращения: 12.05.2025).
Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Komarova E.F. et al. The influence of ultrasonic exposure on transport of cytostatic agent deep into the tumor tissue. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of Science and Education 2013;(6). (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11650> (accessed: 12.05.2025).
30. Водолажский Д.И., Назаралиева Н.А., Моисеенко Т.И. и др. Усиление цитотоксического действия 5-фторурацила при сочетанном применении с ультразвуком. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки 2018;2(198):100–5. DOI: 10.23683/0321-3005-2018-2-100-105
Vodolazhsky D.I., Nazaralieva N.A., Moiseenko T.I. et al. Intensification of cytotoxic activity of 5-fluorouracil in combined use with ultrasound. Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvenniye nauki = News of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural Sciences 2018;2(198):100–5. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2018-2-100-105
31. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Горошинская И.А. и др. Изучение поврежденности ДНК клеток культуры HeLa методом ДНК-комет при комбинированном воздействии ультразвуком и 5-фторурацилом. Сибирский онкологический журнал 2019;18(5):68–73. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-68-73
Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A. et al. Study of the DNA damage in HeLa cells exposed to the combination of ultrasound and 5-fluorouracyl. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology 2019;18(5):68–73. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-68-73
32. Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов. Омский научный вестник 2012;1(108):120–5.
Pedder V.V., Naboka M.V., Kosylenok V.K. et al. Possibilities of endogenous intoxication syndrome correction in oncologic patients applying physical and chemical factors. Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin 2012;1(108):120–5. (In Russ.).

Вклад авторов

Т.И. Моисеенко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.П. Меньшенина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.М. Франциянц, Е.М. Непомнящая: разработка дизайна исследования;

Н.А. Назаралиева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.П. Ульянова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.А. Овсянникова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.I. Moiseenko: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;

A.P. Menshenina: research design development, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

E.M. Frantsiyants, E.M. Nepomnyashchaya: research design development;

N.A. Nazaralieva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

E.P. Ulyanova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;

A.A. Ovsyannikova: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Моисеенко / T.I. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>

А.П. Меньшенина / A.P. Menshenina: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Е.П. Ульянова / E.P. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.