



*В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин*

## Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

*V.A. Solodkiy, V.A. Titova, G.A. Panshin*

## Modern Conformal Radiation Therapy in the Antitumor Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer

Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из основных социально значимых онкологических заболеваний у женщин различных возрастных групп. При этом сопутствующая химиолучевая терапия с последующей лучевой и автоматизированной брахитерапией является стандартным методом лечения, в первую очередь, местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ), со стадиями заболевания от IB3 до IVA по FIGO, и которая является весьма эффективным терапевтическим методом противоопухолевого лечения для многих пациенток. Следует подчеркнуть, что за последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении РШМ, особенно в области радикальной химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. При этом парадигмы лучевой терапии (ЛТ) перешли от двухмерного (2D) подхода, основанного исключительно на анатомических костных ориентирах, к трехмерному (3D) подходу с визуальным контролем за процессом проведения лучевой терапии, позволяющему доставлять увеличенные очаговые дозы облучения более точно к клиническим мишеням с максимальным сохранением органов риска. В данном кратком обзоре обсуждаются текущие достижения в области противоопухолевого лечения инвазивного МРРШМ с акцентом на визуализацию лечебного процесса (лучевой терапии и автоматизированной брахитерапии) при применении адъювантной и неoadъювантной химиотерапии и радикальной одновременной химиолучевой терапии. Особое внимание уделяется текущим достижениям и будущим направлениям исследований в области лучевой терапии с упором на трехмерную брахитерапию, ЛТ с модулированной интенсивностью под визуальным контролем, а также протонную ЛТ и иммунотерапию при одновременной химиолучевой терапии.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки; дистанционная лучевая терапия; брахитерапия; химиотерапия; протонная терапия; иммунотерапия

**Для цитирования:** Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2023;69(5):824–834. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-824-834

Currently, cervical cancer (CC) is one of the major socially significant oncological diseases affecting women of various age groups. Concomitant chemoradiotherapy followed by radiotherapy and automated brachytherapy is the standard treatment method, primarily for locally advanced cervical cancer (LACC) with disease stages ranging from IB3 to IVA according to FIGO, and it is a highly effective therapeutic approach for many patients. It is worth noting that significant progress has been made in the treatment of CC, especially in the field of radical chemoradiotherapy for LACC, over the past two decades. In this regard, radiation therapy (RT) paradigms have shifted from a two-dimensional (2D) approach based solely on anatomical bony landmarks to a three-dimensional (3D) approach with visual control of the radiation therapy process, allowing for the delivery of increased focal radiation doses more accurately to clinical targets with maximum organ-at-risk preservation. This brief review discusses current achievements in the treatment of invasive LACC with a focus on the visualization of the therapeutic process (RT and automated brachytherapy) when using adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and radical concurrent chemoradiotherapy. Particular attention is paid to current achievements and future research directions in the field of RT, with an emphasis on three-dimensional brachytherapy, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) under visual control, proton RT, and immunotherapy in conjunction with concurrent chemoradiotherapy.

**Keywords:** locally advanced cervical cancer; external beam radiotherapy; brachytherapy; chemotherapy; proton therapy; immunotherapy

**For citation:** Solodkiy VA, Titova VA, Panshin GA. Modern conformal radiation therapy in the antitumor treatment of locally advanced cervical cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):824–834 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-824-834

✉ Контакты: Паньшин Георгий Александрович, эл. почта: g.a.panshin@mail.ru

## Введение

Рассмотрев в нашей предыдущей работе эволюционные направления, связанные с оптимизацией аппаратурно-дозиметрического обеспечения и медицинских технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) [1], в настоящей статье считаем целесообразным дать современный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов противоопухолевой терапии, а также возможные перспективы повышения эффективности специального лечения этого социально значимого онкологического заболевания у женщин различных возрастных групп.

На сегодняшний день рак шейки матки занимает четвертое место в мире по заболеваемости после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких и второе по распространенности в развивающихся странах с предполагаемой вероятностью его выявления в пределах 470 000 новых случаев в год [2].

В то же время, по имеющимся оценкам, во всем мире в 2020 г. было выявлено уже около 604 000 новых случаев этого заболевания и 342 000 смертей от него, хотя заболеваемость и смертность сильно различаются между различными странами [3].

В Российской Федерации до настоящего времени наблюдается хоть и небольшой, но довольно неуклонный рост заболеваемости РШМ. Так в период с 2011 по 2021 гг. число женщин с впервые установленным диагнозом выросло с 14 831 до 15 364 случаев [4].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на наличие программ скрининга, примерно у 30 % пациенток при первичной постановке диагноза выявляется уже поздняя стадия заболевания, а у 30–50 % из них в первые 5 лет после проведения специального лечения обнаруживаются рецидивы опухолевого процесса [5], в связи с чем его результаты особенно для пациенток с местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) остаются довольно плохими, т. к. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у таких пациенток составляет всего лишь около 55 % [6, 7].

Следует подчеркнуть, что добавление одно-временной химиотерапии к лучевой терапии улучшило прогноз для этих пациентов; однако, вместе с тем, связанная с лечением токсичность и развитие отдаленных рецидивов до настоящего времени все еще остаются достаточно острой проблемой при лечении МРРШМ [8, 9].

Необходимо также подчеркнуть и тот факт, что своевременная постановка адекватного онкологического диагноза в любой клинической ситуации, имеет решающее значение для вы-

бора и проведения соответствующего индивидуального безошибочного противоопухолевого лечения. В настоящее время, согласно новой системе стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) 2018 г., стадии IB3- IVA являются поздними и классифицируются как МРРШМ [10]. Причем, для этой группы пациенток специальное противоопухолевое лечение в виде мультимодального подхода к его реализации включает в своей основе неoadъювантную химиолучевую терапию, дистанционную лучевую терапию с последующей брахитерапией и гистерэктомия [11–13]. При этом следует отметить, что спасательная (сальважная) гистерэктомия возможна только у небольшой части больных с МРРШМ, а прогноз у пациенток с локальным рецидивом заболевания является весьма неблагоприятным и, в конечном итоге, практическая польза от проведения спасительной хирургии представляется весьма сомнительной [14]. К сожалению, приходится констатировать, что, несмотря на беспрецедентные возможности профилактики и применение современного алгоритма диагностического исследования пациенток РШМ, в целом, решить эту проблему с позиции диагностики опухолевого процесса на 0–1 стадиях заболевания и проведения, при этом, адекватного противоопухолевого монотечения (органосохраняющие хирургия или лучевая терапия) до настоящего времени окончательно реализовать практически не удалось [15]. Это обстоятельство заставляет исследователей в настоящее время, как и десять лет назад, все чаще сталкиваться в своих клинических исследованиях именно с «местнораспространенным раком шейки матки» и прибегать к разработке и внедрению, при этом все более дорогостоящих программ многокомпонентного лечения с целью достижения удовлетворяющих результатов специальной противоопухолевой терапии у данной категории онкогинекологических больных [16, 17]. Причем, в основном, эти программы включают использование медицинской ускорительной техники в рамках реализации современных высокотехнологичных визуально контролируемых и адаптивных радиотерапевтических методик, например, таких как VMAT, IMRT и аппаратной брахитерапии (БТ) с применением различных источников излучения (Cf, Ir; Co-60) в сочетании с полихимиотерапией как в нормодозном, так и высокодозном режимах их реализации, причем достаточно часто в условиях радиомодификации [18–24]. На сегодняшний день стандартное лечение МРРШМ состоит из комбинации радиосенсибилизирующей химиотерапии и сочетанной химиолучевой терапии (СХЛТ) — дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с последующей брахитерапией [25, 26].

При этом, следует подчеркнуть, что СХЛТ является стандартом лечения МРРШМ с 1999 г., основываясь на результатах пяти рандомизированных контролируемых исследований III фазы, показавших преимущество выживаемости больных на 30-50 % за счет добавления к лучевой терапии химиотерапии на основе цисплатина (GOG 85, GOG 120, GOG 123, SWOG 8797/Intergroup 0107, RTOG 9001) [27-32].

*Адьювантная химиотерапия при МРРШМ.* Касаясь клинических испытаний, в частности при применении адьювантной химиотерапии, следует отметить, что в уже закончившемся в 2021 г. рандомизированном исследовании III фазы (NCT01414608 — адьювантная химиотерапия после химиолучевой терапии в качестве основного метода лечения МРРШМ, по сравнению с одной химиолучевой терапией. Исследование OUTBACK), включающем 900 пациенток с МРРШМ (стадии IB-IVA по FIGO), не было показано различий в 5-летней общей выживаемости в обеих группах больных (72 % против 71 %, ОР 0,91, 95 % ДИ от 0,70 до 1,18). При этом, в целом, отмечалась чрезмерная токсичность при дополнительном проведении адьювантной химиотерапии (86,5 % против 46,3 %,  $p < 0,001$ ) на фоне отсутствия преимуществ в отношении выживаемости больных [33, 34]. Правда, следует отметить, что в данное исследование не были включены пациентки, нуждающиеся в проведении брахитерапии, или с метастазами в парааортальные лимфатические узлы. Вместе с тем, как известно, в настоящее время стандартом лечения МРРШМ является облучение всего таза и, при показаниях, парааортальных лимфатических узлов, проводимое одновременно с химиотерапией и брахитерапией. При этом вовлечение в опухолевый процесс парааортальных и/или тазовых лимфатических узлов (стадия IIIС по FIGO) является предиктором выживаемости и, в целом, маркером неблагоприятного прогноза у данной категории онкогинекологических больных. Вместе с тем лучевая терапия на область парааортальных лимфатических узлов, реализуемая с применением расширенных полей облучения, обычно используется или в профилактических целях, когда лимфоузлы не выявляются с помощью диагностических методов исследований, но при наличии факторов риска, таких, например, как выраженная лимфоваскулярная инвазия, или после проведения биопсии тазовых лимфоузлов и получения положительного результата проведенного исследования [35]. В то же время следует напомнить, что концепция расширенного парааортального облучения была впервые определена в 1980-х гг. на основе ряда проведенных исследований [36-38]. При этом, в частности, на основе протокола RTOG 7920,

PJ Eifel и соавт. представили результаты рандомизированного исследования 403-х женщин с МРРШМ стадии IIВ-IVА (диаметр опухоли более или равный 5 см или выявлялись пораженные тазовые лимфатические узлы), в котором сравнивали лучевую терапию с применением расширенного поля облучения (РЛТ) и лучевую терапию таза с сопутствующей терапией фторурацилом и цисплатином (ЛТ + ПХТ). В целом, при среднем времени наблюдения 6,6 года общая выживаемость больных, получавших ЛТ + ПХТ была значительно выше, чем у пациенток, получавших РЛТ (через 8 лет — 67 % против 41 %,  $p < 0,0001$ ). Было также отмечено и общее снижение риска развития рецидива заболевания у данных групп пациенток (с 66 % при РЛТ до 36 % при ЛТ + ПХТ). При этом частота серьезных поздних осложнений лечения была практически одинаковой для двух исследовательских групп [39]. Следует отметить, что в ряде проведенных исследований было также показано, что лучевая терапия с модулированной интенсивностью значительно снижает дозу облучения на органы риска (желудочнокишечный тракт, мочеполовая система и гематологические органы), по сравнению с конформной лучевой терапией, что позволяет более эффективно и безопаснее воздействовать на лимфатические коллекторы тазовой и брюшной областей [40, 41]. Кроме того, ретроспективный анализ, проведенный в четырех учреждениях во Франции в течение 15 мес. наблюдения, оценил также спиральное излучение (томотерапия) с применением расширенного поля облучения при МРРШМ с поражением парааортальных лимфатических узлов и выявил весьма низкие показатели острой мочеполовой и желудочнокишечной токсичности, а полученные краткосрочные результаты, с точки зрения контроля над тазовыми и парааортальными л/узлами и общей выживаемости больных, были сравнимы с результатами специального лечения у тех пациенток, которым применялись другие конформные методики лучевой терапии (42). Вместе с тем следует подчеркнуть, что ценность применения лучевой терапии на парааортальную область минимальна у пациенток с обширным неконтролируемым поражением органов малого таза или наличием отдаленных метастазов [43].

*Неoadьювантная химиотерапия при МРРШМ.* Касаясь применения неoadьювантной химиотерапии при МРРШМ, следует отметить, что в одной из последних статей, опубликованных в 2023 г., посвященной анализу изучения безопасности и эффективности проведения неoadьювантной химиотерапии при введении цисплатина и паклитаксела с последующим проведением одновременной стандарт-

ной химиолучевой терапии при МРРШМ по сравнению с проведением только стандартной схемы химиолучевой терапии, является статья китайских ученых в рамках проведения III фазы клинического исследования. При этом авторы включили в свою научную работу 50 пациенток с МРРШМ (стадия IIВ–IVА по шкале FIGO 2018), результаты специального лечения которых продемонстрировали весьма хороший ответ со стороны опухолевого процесса. В целом, авторы показали, что данная схема противоопухолевого лечения вполне реальна и жизнеспособна в плане ее реализации в клинических условиях с достижением более высоких показателей как общей, так и безрецидивной выживаемостей, по сравнению с стандартной схемой проведения химиолучевой терапии ( $p < 0,01$ ), причем на фоне вполне приемлемой токсичности [44]. Следует подчеркнуть и тот факт, что данное исследование проводилось в рамках все еще продолжающегося в настоящее время многоцентрового исследования фазы III «Индукционная химиотерапия плюс химиолучевая терапия в качестве терапии первой линии при местнораспространенном раке шейки матки (INTERLACE)», предусматривающего еженедельное проведение индукционной химиотерапии плюс химиолучевой терапии в качестве терапии первой линии при МРРШМ, в сравнении со стандартной химиолучевой терапией (при этом этап дистанционной лучевой терапии предусматривает подведение 40–50,4 Гр в 20–28 фракциях плюс внутриволостная брахитерапия для достижения минимальной общей дозы EQD2 78–86 Гр) только у пациенток с МРРШМ (начало — сентябрь 2012 г, предполагаемая дата завершения основного исследования — август 2022 г., основное окончание — май 2026 г.), включающей 500 участников [45]. В связи с этим обстоятельством можно предположить, что уже довольно скоро мы сможем познакомиться с достоверной ролью неoadьювантной химиотерапии у пациенток с МРРШМ.

*Брахитерапия при МРРШМ.* Как известно, брахитерапия является неотъемлемой частью алгоритма специального лечения МРШМ, поскольку способствует повышению дозы лучевой терапии в области первичного опухолевого процесса до излечивающего уровня. При этом, например, по данным К Нан и соавт., использовавших в своем популяционном анализе базу данных (SEER), добавление БТ к лечению 7359 пациенток с МРРШМ (IB2-IVА по FIGO) было связано со значительно более высокой выживаемостью при абсолютном улучшении 4-летней, как онкоспецифической (64,3 % против 51,5 %,  $p < 0,001$ ), так и общей выживаемости (58,2 % против 46,2 %,  $p < 0,001$ ) у больных после

проведения дополнительной БТ по сравнению с теми пациентками, которые не получали БТ [46].

Следует подчеркнуть, что исторически сложилось так, что БТ при МРРШМ в прошлом веке проводилась с помощью 2D-метода, при котором эквивалентная кумулятивная доза 2 Гр (EQD2) составляла от 80 до 85 Гр и которая доставлялась к облучаемому объему тканей в соответствии с манчестерской системой, впервые введенной в клиническую практику в 1938 г. Однако с появлением КТ и МРТ процедура проведения БТ превратилась в методический подход, основанный на отношении к объему облучаемых тканей, с учетом изменений размера и положения опухоли при реализации курса радиотерапевтического лечения. Этот подход позволял проводить высокодозную конформную лучевую обработку клинического целевого объема с одновременным максимальным щажением органов риска.

При этом в 2005 г. European Brachytherapy Group и Европейское общество лучевой терапии и онкологии (GEC-ESTRO) опубликовали первые рекомендации по основным концепциям терминов, используемых для применения БТ на основе 3D-изображений (3D-БТ) [47].

С тех пор было разработано несколько согласованных руководств и протоколов по определению границ мишеней при брахитерапии РШМ [48–50]. При этом в нескольких исследованиях сообщалось об улучшении результатов локального контроля и выживаемости больных, а также снижении токсичности при использовании 3D-БТ по сравнению с 2D-БТ. Так, например, начатое в 2005 г. французское многоцентровое исследование STIC было первым проспективным нерандомизированным исследованием, в котором сравнивались радиотерапевтические методики (2D- и 3D-БТ) при лечении 801 пациентки с МРРШМ, и в котором было показано, что 3D-БТ возможна и безопасна в рутинной практике на фоне улучшения местного контроля с вдвое меньшей токсичностью, наблюдаемой при 2D планировании [51]. Хотелось бы подчеркнуть, что концепция использования МРТ для проведения 3D адаптивной брахитерапии под визуальным контролем (3D- IGABT) при МРРШМ была представлена еще около 20 лет назад. В целом же, 3D- IGABT может проводиться либо под контролем КТ, либо под контролем МРТ, причем последний протокол считается золотым стандартом, поскольку он предопределяет визуализацию и оконтуривание остаточного объема опухоли после дистанционной лучевой терапии. В связи с этим хотелось бы подчеркнуть, что исследование RetroEMBRACE является крупнейшим ретроспективным многоцентровым исследованием, проводимым в 12 медицинских

центрах, в первом всеобъемлющем отчете которого сообщается о результатах специального лечения 731 женщины с МРРШМ (IB-IVB по FIGO), получавших химиолучевую терапию и адаптивную брахитерапию под визуальным контролем (IGBT) с помощью КТ или МРТ. При этом А. Sturdza и соавт., анализирувавшие его результаты, отметили, что IGBT в сочетании с радиохимиотерапией приводит к отличному локальному и регионарному (тазовому) контролю над опухолевым процессом, а также достижением высокой онкоспецифической и общей выживаемости на фоне невыраженной токсичности. При этом 3/5-летние актуариальный локальный контроль над опухолью, регионарный (тазовый) контроль, онкоспецифическая выживаемость и общая выживаемость составили, соответственно, 91 % / 89 %, 87 % / 84 %, 79 % / 73 %, 74 % / 65 %, что является, в принципе, улучшением результатов ранее проводимого в историческом плане специального лечения с использованием 2D-БТ [52]. В то же время в недавно опубликованных результатах уже проспективного многоцентрового когортного исследования EMBRACE-I, оценивающего локальный контроль над опухолевым процессом и токсичность после химиолучевой терапии с последующей IGABT на основе МРТ у 1 251 пациентки с МРРШМ (IB- IVB по FIGO) были получены следующие данные. При медиане наблюдения 51 месяц актуариальный общий 5-летний локальный контроль над опухолевым процессом достиг 92 %, а актуариальная кумулятивная 5-летняя токсичность 3-5 степени выраженности составила всего 6,8 %, причем для мочеполовой системы — 8,5 %, для желудочно-кишечного тракта — 5,7 % и для вагинальных осложнений и свищей — 3,2 %. В целом, авторы пришли к выводу о том, что химиолучевая терапия и IGABT на основе МРТ приводят к эффективному и стабильному долгосрочному локальному контролю над первичным опухолевым процессом на всех стадиях МРРШМ [53]. В другом исследовании RetroEMBRACE, посвященном оценке влияния на локальный контроль и позднюю токсичность применения уже комбинированной внутрисполостной (ВП) и интерстициальной (ВТ, внутритканевой) брахитерапии (ВП/ВТ) в большой многоцентровой популяции, L. Fokdal и соавт. проанализировали результаты данного специального лечения 610 пациенток с МРРШМ, которые были разделены на две практически равнозначные группы с применением внутрисполостной ВП (n = 310) и внутритканевой (ВТ) лучевой терапии (n = 300). При этом именно в группу ВП/ВТ входило более чем 20 % всех исследуемых пациенток. В результате проведенного исследования не было обнаружено существенной

разницы в развитии поздней токсичности между группой ВП/ВТ и группой ВП. Таким образом, в целом, авторы резюмировали, что комбинированная ВП/ВТ брахитерапия улучшает терапевтическое соотношение при МРРШМ, позволяя повышать очаговую дозу, специфичную для опухоли, что приводит к значительно более высокозначимому местному контролю над опухолевым процессом при больших опухолях без дополнительного развития поздних радиационных осложнений, связанных с лечением [54]. Таким образом, полученные результаты представляют собой несомненный конкретный прорыв в лечении МРРШМ, а установленные методики противоопухолевого лечения данной категории онкогинекологических больных можно считать в качестве эталона для клинического применения и использования для всех будущих исследований. При этом несомненно, что исследования EMBRACE-I и RetroEMBRACE явились важным шагом вперед для достижения международного консенсуса в отношении определения селективных целей и очаговых доз в адаптивной брахитерапии под визуальным контролем при МРРШМ. Необходимо подчеркнуть, что следующим логическим шагом, в принципе, является подтверждение превосходного клинического результата с использованием самых передовых методов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, основанных на доказательном протоколе предполагаемых доз и объемов облучения. В связи с этим следующее исследование EMBRACE II представляет собой интервенционное и наблюдательное многоцентровое исследование, целью которого является поддержка и улучшение высокого уровня местного, локального и системного (дистанционного) контроля над опухолевым процессом с использованием современного противоопухолевого лечения с применением передовых методов лучевой терапии (IMRT и IGRT) и брахитерапии (внутриполостная/внутритканевая лучевая терапия. Клиническая проверка) при одновременной минимизации частоты развития побочных реакций для всех органов риска (прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевого пузыря и влагалище) в плане повышения качества жизни больных МРРШМ [55]. При этом следует подчеркнуть, что EMBRACE II основывается на результатах исследования EMBRACE, которые уже внедряются в повседневную клиническую практику и направлены для дальнейшего повышения эффективности противоопухолевой терапии всех стадий РШМ с использованием современных методов конформной лучевой терапии и брахитерапии.

*Протонная лучевая терапия при МРРШМ.* Улучшение результатов специального противоопухолевого лечения при целом ряде злокаче-

ственных новообразований, с помощью передовых радиотерапевтических методов на основе фотонов, вызвали вполне определенный интерес у исследователей, направленный на проверку гипотезы о том, может ли протонно-лучевая терапия (ПЛТ) помочь в дальнейшем максимизировать результаты терапевтического воздействия при гинекологическом раке. При этом исходные подходы в этом направлении использовали протонную терапию в качестве повышения очаговой дозы у пациенток, не подходящих для проведения БТ. Так, например, первоначальный японский опыт с 25 пациентками с МРРШМ (стадии IВ-IVА по FIGO), которым после внешнего фотонного облучения таза применяли протонную терапию для достижения медианы очаговой дозы на первичный опухолевый очаг в среднем, 86 Гр при наблюдении в течение среднего периода 139 мес. (диапазон 11–184 мес.) продемонстрировал превосходный локальный контроль над местным опухолевым процессом. Так пятилетний локальный контроль у пациенток со стадиями IВ и IВВ/IVА составил, 100 % и 61 % соответственно, а десятилетняя общая выживаемость при этих стадиях опухолевого процесса составила 89 % и 40 % соответственно. Вместе с тем, через 5 лет у 4 % пациенток развились тяжелые (4 степени и более) поздние постлучевые осложнения со стороны кишечника или мочевого пузыря [56]. Таким образом, в целом, было показано, что современная техника проведения протонной терапии весьма эффективна для тех больных, которым противопоказано внутриволостное облучение с достижением, при этом превосходных кумулятивных доз на первичный опухолевый очаг, по сравнению даже с стереотаксической лучевой терапией на основе объемно-модулированной дуговой терапии (VMAT) [57–61]. В то же время следует подчеркнуть, что даже самые современные методы проведения дистанционной лучевой терапии на первичный опухолевый очаг при МРРШМ, в т. ч. даже и такие, как протонная терапия с модулированной интенсивностью, в связи с развитием постлучевых осложнений со стороны органов риска при ее реализации, не могут сравниться с результатами специального лечения при проведении 3D- IGABT, которая, в связи с этим, и на сегодняшний день продолжает оставаться стандартом локального лечения МРРШМ.

*Брахитерапия при МРРШМ. Иммуноterapia при МРРШМ, как дополнение к химиолучевой терапии.* Необходимо отметить, что достижения в области химиолучевой терапии при лечении МРРШМ, особенно при использовании под визуальным контролем высокотехнологичных современных конформных дистанционных методов лучевой терапии (ИМРТ/VMAT) и брахитерапии

(IGABT) на основе МРТ, привели к улучшению профиля локального контроля над опухолевым процессом на фоне снижения токсичности у данной категории онкогинекологических больных. Тем не менее общая выживаемость у пациенток с прогрессирующим заболеванием при МРРШМ остается, до настоящего времени, все еще весьма удручающей, и при этом считается, что данная ситуация, в основном, обусловлена развитием отдаленных метастазов, а, отнюдь, не локальными рецидивами. Таким образом, необходимы новые дополнительные системные методы специального лечения для улучшения выживаемости у пациенток с МРРШМ, одним из которых представляется иммуноterapia. Считается, что РШМ является высокоиммуногенным, т. к. он является вирусным типом рака (ВПЧ — вирус папилломы человека), поэтому он, в принципе, должен поддаваться лечению иммуноterapiей. При этом, как известно, РШМ входит в число опухолей с наибольшим количеством соматических мутаций, образованием неоантигенов и инфильтратом иммунных клеток [62, 63]. Следует также подчеркнуть, что знаковое исследование «Атлас генома рака» по инвазивному РШМ выявило несколько целевых мутаций в этом типе рака, особенно амплификации лиганда запрограммированной смерти регуляторов контрольных точек иммунного ответа (PD-L1 и PD-L2 [64]). Наконец, несколько других исследований показали что ВПЧ-позитивность связана именно с повышенной экспрессией PD-L1 [65, 66]. Следует подчеркнуть, что в совокупности все эти факторы свидетельствуют в пользу того, что РШМ должен реагировать на таргетную терапию ингибиторами контрольных точек. В связи с этим обстоятельством на сегодняшний день проводятся десять клинических испытаний, оценивающих комбинацию иммуноterapiи и радикальной химиолучевой терапии при лечении РШМ. При этом, в частности, в июне 2021 г. компания Merck объявила о том, что двойное слепое рандомизированное исследование фазы 3 KEYNOTE-826 (NCT03635567) достигло своей основной конечной точки в отношении общей (ОВ) и без прогрессирования (ВБП) выживаемости для лечения первой линии больных с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ. В общей сложности 548 пациенток получали пембролизумаб или плацебо в соотношении 1:1 каждые 3 недели плюс химиотерапию на основе препаратов платины и, по усмотрению исследователя, бевацизумаб. Результаты первого промежуточного анализа были недавно опубликованы в ноябрьском выпуске журнала *New England Journal of Medicine* за 2021 г. и показали, что медиана ВБП составляет 10,4 мес. в группе больных с пембролизумабом

и 8,2 мес. в группе плацебо,  $p < 0,001$ ). В то же время 2-летняя ОВ составила 53,0 % в группе с пембролизумабом и 41,7 % в группе плацебо,  $p < 0,001$ ). Вместе с тем, наиболее частые побочные эффекты 3–5 степени выраженности возникали у 81,8 % пациентов в группе пембролизумаба и у 75,1 % пациентов в группе плацебо, из которых были анемия (30,3 % — в группе пембролизумаба и 26,9 % — в группе плацебо) и нейтропения (12,4 % и 9,7 % соответственно), причем явления 5-й степени встречались у 14 пациентов в каждой группе (4,6 % и 4,5 % соответственно) (ClinicalTrials.gov, NCT03635567) [67]. В конечном итоге, в целом, авторы пришли к выводу о том, что ВВП и ОВ были значительно выше при приеме пембролизумаба, чем при приеме плацебо среди пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ, которые также получали химиотерапию с бевацизумабом или без него. В то же время в продолжающемся и на сегодняшний день исследовании NCT04221945 ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18 (Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба с одновременной сочетанной лучевой терапией по сравнению с плацебо в сочетании с сопутствующей химиолучевой терапией для лечения местно-распространенного рака шейки матки высокого риска прогрессирования) планируется набор 980 пациенток (начало — 12 мая 2020 г., завершение — 7 декабря 2024 г.) с МРРШМ (FIGO 2014, стадии IIB с поражением лимфоузлов или стадии III-IVA), которые не получали предшествующего лечения. Рандомизация будет стратифицирована на основе применения метода конформной дистанционной лучевой терапии (IMRT или VMAT в сравнении с не-IMRT), стадии рака на момент скрининга (стадия IВ2-IIВ в сравнении с III-IVA) и запланированной общей дозы лучевой терапии [68]. Несомненно, что результаты этого и других продолжающихся исследований весьма ожидаемы, и в дальнейшем они, возможно, позволят дать окончательный ответ на вопрос о том, может ли при МРРШМ иммунотерапия совместно с сочетанной конформной лучевой терапией с химиотерапией улучшить системный (дистанционный) контроль над опухолевым процессом и, в целом, повысить выживаемость больных с МРРШМ без значительного увеличения токсичности.

### Заключение

Лучевая терапия играет первостепенную роль в лечении МРРШМ. При этом за последние два десятилетия технологии радиационной онкологии быстро развивались. Примечательно, что

использование современных высокотехнологичных методик дистанционной лучевой терапии (VMAT/IMRT), в т. ч. и с визуальным контролем (IG-IMRT) и высокодозной внутриволостной брахитерапии под управлением 3D-изображения (3D-IGABT) значительно улучшило результаты лечения и профили токсичности для пациентов с МРРШМ и в настоящее время эта методика противоопухолевой терапии при МРРШМ считается золотым стандартом специального лечения при данной онкологической патологии во многих странах. Тем не менее, еще есть вполне определенные практические возможности для совершенствования методик специального лечения, включающие добавление иммунотерапии к схемам химиолучевой терапии или переход к еще более персонализированному подходу к лечению МРРШМ с идентификацией факторов риска и биомаркеров, которые можно использовать для возможной деэскалации опухолевого роста и усиления эффекта лечения в соответствии с индивидуальной группой риска пациенток (возможно, EMBRACE III?).

В настоящее время успехи иммунотерапии постоянно возрастают, причем с высоким уровнем доказательства того, что результаты лечения пациентов улучшаются, главным образом, при местнораспространенной и метастатической стадий заболевания, однако необходим окончательный анализ продолжающихся испытаний применения иммунолучевой терапии при МРРШМ.

### Будущие перспективы

На сегодняшний день представляется достаточно неоспоримым тот факт, что для пациенток с МРРШМ необходимы более совершенные системные методы лечения, например, такие как новые терапевтические подходы, сочетающие лучевую и химиотерапию с современной молекулярной терапией. При этом таргетная молекулярно-прицельная терапия может воздействовать на резистентные сигнальные пути опухолевых клеток, которые могут вызывать развитие отдаленных рецидивов заболевания. Другой подход включает применение неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией у пациенток с пораженными парааортальными лимфатическими узлами, которые не реагируют на лучевую терапию с применением расширенных полей облучения. При этом представляется, что именно антиангиогенные препараты могут стать еще одним новым терапевтическим подходом, который будет способствовать оказанию действенной помощи этим пациенткам. Несомненно, что следует также интенсифицировать применение стереотаксических методов облучения, особенно ограниченных опухолевых очагов

в сочетании с агрессивной иммунотерапией или химиотерапией. При этом ценность такого подхода к проведению специального лечения больных с МРРШМ заключается в реализации более короткого курса облучения с меньшим количеством побочных эффектов и возможностью, в частности, проведения, в связи с этим более интенсивной завершающей химиотерапии [69, 70].

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов:

Солодкий В.А. — концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, утверждение окончательного варианта статьи;

Титова В.А. — концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста;

Паньшин Г.А. — сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы.

#### Authors' contributions

Solodkiy V.A. — contributed to the research conceptualization and scientific design, actively participated in discussions and the interpretation of acquired data related to the publication's subject matter, and provided final approval for the article;

Titova V.A. — played a key role in formulating the research concept and scientific design, conducted comprehensive literature data collection and analysis pertinent to the topic of the publication, actively engaged in discussions and data interpretation, and performed text editing;

Panshin G.A. — assisted in gathering and scientifically processing relevant literature data for the publication, actively contributed to discussions and data interpretation, was responsible for crafting the initial draft, and performed the final editing of the article in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии, 2023;69(1):15-23 [Solodkiy VA, Titova VA, Panshin GA. Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(1):15-23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23>.
2. Zhao M, Wu Q, Hao Y, et al. Global, regional, and national burden of cervical cancer for 195 countries and territories, 2007-2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. BMC Womens Health. 2021;21(1):419. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01571-3>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. State of oncological care for the Russian population in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
5. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e40. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e40>.
6. Benard VB, Watson M, Saraiya M, et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017;123(Suppl 24):5119-5137. <https://doi.org/10.1002/cncr.30906>.
7. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(1):111-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>.
8. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(35):5802-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368>.
9. Mileshkin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(5):468-482. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(23\)00147-X/](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(23)00147-X/).
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(Suppl 2):22-36. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
11. Koh WJ, Abu-Rustum NR, 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. <https://doi.org/10.6004/jncn.2019.0001>.
12. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_4):iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
13. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2021;21(6):657-671. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646>.
14. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. 2005;12(4):332-7. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.05.020>.
15. Титова В.А. Медицинские аспекты отечественных инновационных технических и технологических возможностей

- дистанционной и контактной лучевой терапии в онкологии: наука-практическому здравоохранению. Трудный пациент. 2021;19(4):60-64 [Titova VA. Medical aspects of domestic innovative technical and technological capabilities of remote and contact radiation therapy in oncology: Science - practical health care. *A Difficult Patient*. 2021;19(4):60-64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2021-4-60-64>.
16. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки. Российский онкологический журнал. 2020;25(3):92-102 [Kravets OA, Romanova EA, Gorbunova VA. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2020;25(3):92-102 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102>.
  17. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Автореф дис. ... докт. мед. наук. М. 2011:43 [Kreinina YuM. Strategy and tactics of radiotherapy in multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer. Author's thesis. ... doctor of medical sciences. Moscow. 2011:43 (In Russ.)].
  18. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Столярова И.В., и др. Результаты локального применения радиомодификаторов при лучевой терапии больных раком шейки матки и тела матки. Медицинская радиология. 1990;9:50 [Vinokurov VL, Zharinov GM, Stolyarova IV, et al. Results of local application of radiomodifiers in radiation therapy for patients with cervical and uterine body cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1990;9:50 (In Russ.)].
  19. Бойко А.В., Демидова Л.В., Телеус Т.А., и др. Использование радиомодификации для расширения показаний к радикальному лучевому лечению больных с местно распространенными формами рака шейки матки - PDF (Русский). Казанский медицинский журнал. 2000;81(4):287-9 [Boiko AV, Demidova LV, Teleus TA, et al. The use of radiomodification to expand the indications for radical radiation treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. *Kazan Medical Journal*. 2000;81(4):287-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/kazmj99852>.
  20. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор. Вестник РНЦРР. Статья опубликована 12 апреля 2010 года. [Shevchenko L.N. Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia. Literature review. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 2010. (In Russ.)]. Available from: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v10/papers/shevch\\_v10.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm).
  21. Миндубаев Э.Ю., Насруллаев М.Н., Хасанов Р.Ш., и др. Оптимизация комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки IIb стадии с применением технологии гибридной радиомодификации. Вестник РНЦРР. Статья опубликована 30 ноября 2013 года. [Mindubaev EY, Nasrullaev MN, Hasanov RSh, et al. Stage IIb local cervical cancer complex treatment optimization with the technology of hybrid radiomodification. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 2013. (In Russ.)]. Available from: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/burmistrov\\_v13.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/burmistrov_v13.htm).
  22. Панов А.В., Бурмистров М.В., Зинченко С.В., и др. Метод комбинированной радиомодификации в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Поволжский онкологический вестник. 2014;32-35 [Panov AV, Burmistrov MV, Zinchenko SV, etc. The method of combined radiomodification in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. *Oncology Bulletin Of The Volga Region*. 2014;32-35 (In Russ.)].
  23. Rodionova OG, Gusareva MA, Sheiko EA, et al. Combination ozone therapy as an effective method of radiomodification in chemoradiation treatment of patients with cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl):17515-17515.
  24. Faye MD, Alfieri J. Advances in radiation oncology for the treatment of cervical cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(2):928-944. <https://doi.org/10.3390/currncol29020079>.
  25. Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(3):436-445. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003001>.
  26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 4.2019 [Internet]. 2019. [cited 08.02.2021]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>.
  27. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401501>.
  28. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154-61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401503>.
  29. Katke A, Nanda R, Thejaswini B, et al. Weekly vs. tri-weekly cisplatin based chemoradiation in carcinoma cervix: a prospective randomized study of toxicity and compliance. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2021;26(6):948-954. <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0115>.
  30. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1339>.
  31. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>.
  32. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401502>.
  33. Mileskin LR, Moore KN, Barnes E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 18):LBA3.
  34. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the ceiling remains unbroken. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(4):e97. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e97>.
  35. Lee J, Lin JB, Chang CL, et al. Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):291-298. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.003>.

36. Gaffney DK, Jhingran A, Portelance L, et al. Radiation therapy oncology group gynecological oncology working group: comprehensive results. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):956-62. <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000135>.
37. Rotman M, Choi K, Guse C, et al. Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(3):513-21. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90475-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90475-y).
38. Wolfson AH, Winter K, Crook W, et al. Are increased tumor aneuploidy and heightened cell proliferation along with heterogeneity associated with patient outcome for carcinomas of the uterine cervix? A combined analysis of subjects treated in RTOG 9001 and a single-institution trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):111-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.069>.
39. Eifel PJ, 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):872-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.197>.
40. Liang JA, Chen SW, Hung YC, et al. Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):901-7. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829f4dc5>.
41. Fernandez-Ots A, Crook J. The role of intensity modulated radiotherapy in gynecological radiotherapy: Present and future. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;18(6):363-70. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.001>.
42. Jouglar E, Thomas L, de la Rochefordière A, et al. Toxicity and early clinical outcomes in cervical cancer following extended field helical tomotherapy to para-aortic lymph nodes. *Cancer Radiother*. 2016;20(8):794-800. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.06.007>.
43. Sapienza LG, Gomes MJL, Calsavara VF, et al. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):312-317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.044>.
44. Li J, Li Y, Wang H, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel followed by chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer*. 2023;23(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10517-x>.
45. Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer (INTERLACE), Registry name identifier: NCT01566240. *ClinicalTrials.gov*, 2023. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240> (accessed 2023-08-20).
46. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>.
47. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235-45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.015>.
48. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006;78(1):67-77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>.
49. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2010;96(2):153-60. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.004>.
50. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):320-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.005>.
51. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol*. 2012;103(3):305-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007>.
52. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):428-433. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011>.
53. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. EMBRACE Collaborative Group. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):538-547. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30753-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1).
54. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):434-440. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.020>.
55. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;9:48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.
56. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1265-71. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04075-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04075-0).
57. Clivio A, Kluge A, Cozzi L, et al. Intensity modulated proton beam radiation for brachytherapy in patients with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(5):897-903. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.027>.
58. Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol*. 2015;10:91. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0402-z>.
59. van de Schoot AJ, de Boer P, Crama KF, et al. Dosimetric advantages of proton therapy compared with photon therapy using an adaptive strategy in cervical cancer. *Acta Oncol*. 2016;55(7):892-9. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1139179>.
60. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at re-

- duction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):267-73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.007>.
61. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, et al. The quest for evidence for proton therapy: Model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.004>.
  62. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21. <https://doi.org/10.1038/nature12477>.
  63. Wang J, Li Z, Gao A, et al. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cells in cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109444. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109444>.
  64. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* 2017;543(7645):378-384. <https://doi.org/10.1038/nature21386>.
  65. Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep.* 2017;15(3):1063-1070. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6102>.
  66. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, et al. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015;28(12):1594-602. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108>.
  67. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856-1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
  68. Lorusso D, Xiang Y, Colombo N, et al. 254TiP ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. *Annals of Oncology.* 2020;31:1341-2. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.248>.
  69. 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. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
  70. Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New strategies for multimodality therapy in treating locally advanced cervix cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2016;26(4):344-8. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.05.003>.

Поступила в редакцию 03.05.2023

Прошла рецензирование 29.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторах

Солодкий Владимир Алексеевич / Solodky Vladimir Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-код: 9556-6556.

Титова Вера Алексеевна / Titova Vera Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-код: 9410-6747.

Паньшин Георгий Александрович / Panshin Georgy Alexandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-код: 3159-5642, эл. почта: [g.a.panshin@mail.ru](mailto:g.a.panshin@mail.ru).