ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИИ

Кулиджанян А.П.^{1,2}, Иванинский О.И.^{1,2}, Пичигина А.К.¹, Лушникова Е.Л.¹, Красильников С.Э.²

¹Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru;

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск

Проведено патоморфологическое (с использованием методов морфометрического анализа) исследование общих подвздошных лимфатических узлов 170 пациенток (средний возраст $32 \pm 5,43$ года) с диагнозом «Рак шейки матки I, II или III стадии»; по классификации «TNM» все пациентки соответствовали T₁N₀₋₁M₀ или T₂N₀₋₁M₀. В 2/3 случаев от всех наблюдений регистрировался плоскоклеточный неороговевающий рак, реже встречался плоскоклеточный ороговевающий рак; аденокарцинома и сарcoma in situ были представлены единичными случаями. Больным проводили следующие виды лечения: радикальную абдоминальную трахелэктомию без неоадьювантной химиотерапии, расширенную экстирпацию матки по Вертгейму без неоадьювантной химиотерапии, расширенную экстирпацию матки по Вертгейму после неоадьювантной химиотерапии препаратами платины, расширенную экстирпацию матки по Вертгейму после неоадьювантной химиотерапии с включением в курс лечения препарата Панавир, индуктора синтеза интерферона. Установлено, что неоадьювантная химиотерапия у пациенток с раком шейки матки вызывает значительную склеротическую трансформацию коркового и мозгового вещества общих подвздошных лимфатических узлов (увеличение объемной плотности соединительной ткани в 3,9–12,9 раза по сравнению с пациентками без неоадьювантной химиотерапии). При этом уменьшается объемная плотность структур с высокой митотической активностью – лимфоидных узелков без центров размножения (в 1,7 раза). Включение иммуномодулятора в схему химиотерапии не предупреждает и не снижает выраженность склеротической трансформации подвздошных лимфатических узлов, но сопровождается восстановлением объемной плотности лимфоидных узелков без герминативных центров.

Ключевые слова: рак шейки матки, подвздошные лимфатические узлы, химиотерапия, патоморфология, морфометрия.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF ILEAL LYMPHATIC NODES IN CANCER OF THE CERVIX AFTER COMBINED CHEMOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY

Kulidzhanyan A.P.^{1,2}, Ivaninsky O.I.^{1,2}, Pichigina A.K.¹, Lushnikova E.L.¹, Krasilnikov S.E.²

¹Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru;

²Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Novosibirsk

Pathomorphological study of iliac lymph nodes in 170 patients (mean age – 32 ± 5.43 years) with the diagnosis of cervical cancer of stage I, II or III was carried out using morphometric analysis methods. According to the classification of "TNM" all patients corresponded to T₁N₀₋₁M₀ or T₂N₀₋₁M₀. In 2/3 of all cases, squamous non-keratinous cancer was registered, squamous cell keratinous cancer was less common, adenocarcinoma and cancer in situ were presented as isolated cases. Patients underwent the following treatments: radical abdominal trachelectomy without neoadjuvant chemotherapy, extended hysterectomy according to Wertheim without neoadjuvant chemotherapy, extended hysterectomy according to Wertheim after neoadjuvant chemotherapy with platinum drugs, an extended hysterectomy according to Wertheim after neoadjuvant chemotherapy with inclusion in the course of treatment immunotherapy drug Panavir. It was found that neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical cancer caused a significant sclerotic transformation of the cortical and medulla substances of the iliac lymph nodes (an increase of the volume density of connective tissue in 3,9 – 12,9 times compared with patients without neoadjuvant therapy). Wherein the volume density of structures with high mitotic activity (lymphoid nodules without germinative centers) reduced in 1,7 times. The inclusion of an immunomodulator in the chemotherapy regimen does not prevent or reduce the severity of sclerotic transformation of the iliac lymph nodes, but is accompanied by the restoration of the volume density of lymphoid nodes without germinative centers.

Keywords: cervical cancer, iliac lymph nodes, chemotherapy, pathomorphology, morphometry.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности женщин во всем мире, несмотря на все усилия, предпринимаемые исследователями и клиницистами по улучшению его диагностики и лечения. Это четвертый по распространенности рак [1], средний уровень заболеваемости которым составляет 9,0 на 100 000 человек в развитых странах и 17,8 на 100 000 – в развивающихся странах. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире от этого заболевания умирают 190 000 женщин (летальность составляет около 30%) [2]. Отмечается «омоложение» данной патологии: 53,2% пациенток находятся в репродуктивном возрасте (30–49 лет), что обуславливает необходимость разработки и применения щадящих методов лечения с возможным сохранением репродуктивной функции [3]. Наблюдается также тенденция к росту запущенных случаев заболевания: в 42,7% РШМ впервые диагностируется на III–IV стадиях.

Появление метастазов из клеток опухоли в лимфатических узлах (ЛУ) является одним из главных звеньев распространения ракового процесса, в том числе и РШМ. В литературе содержатся результаты изучения ЛУ онкологических больных до и после возникновения метастазов. Метастазы в регионарные лимфатические узлы являются, по мнению некоторых авторов, важным прогностическим фактором для пациентов с РШМ [4], что обуславливает необходимость их изучения с использованием расширяющегося арсенала структурно-функциональных и молекулярных методов [5].

Лечение РШМ определяется стадиями заболевания и включает, как правило, хирургическое вмешательство (от малоинвазивных до радикальных манипуляций), химиотерапию (неoadъювантную и адъювантную), сочетанную химио- и лучевую терапию [6]. В последние десятилетия все большее внимание уделяется разработке органосохраняющих хирургических операций при лечении новообразований разной локализации, что обусловлено необходимостью снижения инвалидизации, послеоперационных осложнений, достижения хороших косметических результатов [7; 8]. Однако следует отметить, что малоинвазивная (органосохраняющая) хирургия часто сопровождается значительно более высокими показателями рецидивов и значительным ухудшением общей выживаемости, поэтому во многих случаях предпочтительными являются комбинированные схемы лечения, направленные на эффективное подавление опухолевого роста. Основная роль в подавлении опухолевого роста принадлежит химиотерапии и лучевой терапии, которые оказывают разной степени выраженности как системное, так и местное повреждающее воздействие на другие органы и ткани. Показано, что химиотерапия и отдельные химические соединения, в частности препараты платины,

оказывают повреждающее действие на разные лимфоидные органы [9], что может приводить к иммуносупрессии и нарушениям лимфотока.

Для протекции выраженных цитотоксических повреждений лимфоидных органов, в том числе ЛУ, и индукции в них регенераторных процессов в схемы противоопухолевой терапии все чаще вводят различные иммуномодуляторы. Ранее было показано, что неоадьювантная иммунотерапия ридостином без сочетания с другими видами лечения при раке вызывает выраженный лечебный патоморфоз опухоли и не приводит к повышению частоты послеоперационных осложнений [10], что может быть обусловлено его способностью индуцировать широкий спектр генов системы интерферона [11]. Применение иммуномодуляторов стимулирует процессы регенерации иммунокомпетентных клеток в поврежденных лимфатических коллекторах, также отмечена положительная тенденция к снижению длительности лимфореи в послеоперационном периоде. Однако действие иммуномодуляторов, в том числе и индукторов интерферона, на измененные вследствие химиотерапии ЛУ пациентов при РШМ изучено недостаточно. Оценка динамики структурных преобразований в лимфатических узлах при РШМ при разных схемах химиотерапии имеет большое значение для разработки наиболее эффективных методов лечения этого заболевания.

Цель исследования – изучить характер и выраженность патоморфологических изменений общих подвздошных лимфатических узлов больных при раке шейки матки после неоадьювантной химиотерапии в комбинации с индуктором синтеза интерферона Панавиром.

Материал и методы исследования

Обследованы 170 больных, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» в 2004–2015 гг. с диагнозом «Рак шейки матки I, II или III стадии»; по классификации «TNM» все пациенты соответствовали T₁N₀₋₁M₀ или T₂N₀₋₁M₀. В зависимости от метода неоадьювантной химио- и иммунотерапии женщины были распределены на 4 группы: 1-я группа – 21 больная после радикальной абдоминальной трахелэктомии без неоадьювантной химиотерапии; 2-я группа – 17 пациентов после расширенной экстирпации матки по Вертгейму без неоадьювантной химиотерапии; 3-я группа – 75 пациенток после расширенной экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной монокимиотерапии препаратами паклитакселя и платины [12]; 4-я группа – 57 больных после расширенной экстирпации матки по Вертгейму после неоадьювантной монокимиотерапии препаратами платины и включения в курс лечения препарата Панавир® (вагинальные суппозитории) – оригинального отечественного противовирусного препарата растительного происхождения с иммуномодулирующими

свойствами, способствующего индукции синтеза интерферона. Комбинированную химиотерапию паклитакселем (175 мг) и цисплатином (75 мг) проводили в 3 курса (каждый последующий курс через 21 день). Панавир включали в схему химиотерапии с началом каждого курса (по 10 вагинальных суппозиториям, по 0,2 мг активного вещества). Оперативное вмешательство проводили через 21 день после окончания 3-го курса химиотерапии.

Средний возраст всех обследованных больных при РШМ составил $32 \pm 5,43$ года: у больных с удалением матки по Вертгейму – $32,2 \pm 5,61$ года, у больных с радикальной трахелэктомией – $31,2 \pm 4,87$ года.

По клиническим особенностям опухоли во всех группах были представлены следующими формами: экзофитная, экзофитно-язвенная, эндофитная, эндофитно-язвенная, смешанная и опухоль, растущая из цервикального канала. По гистологическому строению все опухоли были представлены плоскоклеточным неороговевающим или ороговевающим раком, аденокарциномами различной степени дифференцированности и cancer in situ. Все пациентки из всех групп в полной мере получали симптоматическое лечение и коррекцию сопутствующих заболеваний.

Для патоморфологического изучения биоптаты ЛУ, забранные во время оперативного вмешательства, фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина, затем после стандартной проводки заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону по общепринятым методикам. Препараты исследовали в микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1000 раз.

С помощью морфометрического анализа в ЛУ оценивали объемную плотность (в %) капсулы, соединительной ткани отдельно в корковом и мозговом веществе, подкапсульного синуса, поверхностной и глубокой коры, лимфоидных узелков без центров и со светлыми центрами, мозговых синусов и мягкотных тяжей. Морфометрические исследования проводили на изображениях, полученных с помощью цифровой видеокамеры и программного обеспечения Axiovision (Carl Zeiss, Германия) при увеличении в 200 раз.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы MS Excel 7.0 (Microsoft, США), вычисляли среднее значение, его ошибку. Значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам биопсии шейки матки группы больных по видам примененных операций – расширенная экстирпация матки по Вертгейму и органосохраняющая радикальная трахелэктомия – значительно друг от друга не отличались. Преобладали

(около 2/3 от всех наблюдений) пациентки с плоскоклеточным неороговевающим раком (таблица 1), несколько реже встречались женщины с плоскоклеточным ороговевающим раком; аденокарцинома и cancer in situ были представлены единичными случаями.

Таблица 1

Патоморфологический анализ операционного материала при раке шейки матки

Диагноз	Виды операций	
	расширенная экстирпация матки по Вертгейму	органосохраняющая радикальная трахелэктомия
Cancer in situ	2,6%	10%
Плоскоклеточный неороговевающий рак	55,8%	80%
Плоскоклеточный ороговевающий рак	29,9%	10%
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	11,7%	0
Размер образования (см ²)	6,69±4,65	9,67±4,04
Глубина инвазии (см)	0,629±0,367	0,446±0,164
Реактивная гиперплазия лимфатического узла	14,3%	0
Жировая трансформация лимфатического узла	9,1%	0
Отек лимфатического узла	2,6%	0
Метастазы в лимфатический узел	11,7%	0

По результатам гинекологического осмотра женщин с РШМ выявлено, что у больных, которым затем была выполнена радикальная трахелэктомия, практически в 2 раза чаще встречалась опухоль, выглядевшая как эрозия шейки матки. В группе пациенток, подвергшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, значительно чаще были обнаружены экзофитно-язвенная и эндофитно-язвенная формы рака, а также формы опухоли, растущие из цервикального канала.

При ранней диагностике РШМ опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки, выглядит как эрозия шейки матки, в таких случаях женщинам можно выполнять органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии. При позднем обнаружении опухоли в процесс вовлечен более обширный массив тканей, сама опухоль занимает больший объем, кровоснабжение опухолевой ткани нарушается и ее поверхность изъязвляется. В результате визуально выявляется опухоль с изъязвлением, растущая экзофитно или эндофитно или занимающая полость канала шейки матки.

Контактное кровотечение из опухоли значительно чаще регистрировалось у женщин, подвергавшихся в дальнейшем экстирпации матки с транспозицией яичников, относительно пациенток, которым далее выполняли органосохраняющую операцию радикальной трахелэктомии (40,3 против 15% соответственно).

При больших опухолях в патологический процесс вовлекаются и стенки кровеносных сосудов. При малейшем воздействии, в том числе и при прикосновении к

таким участкам, из опухоли начинается кровотечение. То есть контактное кровотечение из шейки матки при РШМ свидетельствует о прорастании опухолью стенок кровеносных сосудов, распространении процесса как минимум на подслизистую оболочку органа.

В параметрии у 11,7% женщин, которым затем выполняли экстирпацию матки по Вертгейму с транспозицией яичников, были обнаружены инфильтрация, уплотнения и болезненность. Параметрий у всех больных, которым в дальнейшем была сделана радикальная трахелэктомия, был свободен и не имел патологических признаков. Симптомы поражения параметрия появляются в результате или прогрессирования опухолевого процесса, или присоединения инфекции. И в том и в другом случаях это является признаком распространенного РШМ, при котором целесообразна расширенная экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников.

У пациенток с РШМ без неoadъювантной терапии в подвздошных ЛУ содержалось большое число широких лимфоидных узелков как с центрами размножения, так и без центров, и часто была расширена паракортикальная зона (рисунок 1а). То есть были выявлены характерные для ЛУ онкологических больных без метастазов явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии [13]. Кроме того, в корковом и мозговом веществе ЛУ у больных без предварительной химиотерапии формировались многочисленные тонкие прослойки соединительной ткани (рисунок 1б). Появление таких соединительнотканых прослоек, вероятно, обусловлено длительным воспалительным процессом в регионе лимфосбора до возникновения опухоли и при ее инфильтративном росте.

Рис. 1. Подвздошный лимфатический узел больной при РШМ, удаленный во время радикальной трахелэктомии без неоадьювантной терапии:

а – расширение паракортикальной зоны. Окраска гематоксилином и эозином; б – прослойки соединительной ткани в корковом веществе. Окраска по Ван Гизону

У пациенток с РШМ после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников и неоадьювантной химиотерапией в подвздошных ЛУ отмечалось выраженное уменьшение коркового и мозгового вещества (рисунок 2а), усиливались процессы склеротической трансформации как коркового, так мозгового вещества (рисунок 2б).

Рис. 2. Подвздошный лимфатический узел больной при РШМ, удаленный во время экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии: а – лимфоидные узелки и синусная система практически отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином; б – многочисленные прослойки соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону

У больных с РШМ после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии в сочетании с иммунотерапией в корковом веществе ЛУ объем соединительной ткани также был увеличен, в результате чего отмечалась фрагментация коркового вещества (рисунок 3а). Прослойки соединительной ткани формировались в основном периваскулярно и вокруг лимфоидных фолликулов, не проникая в них (рисунок 3б). Следует отметить значительное уменьшение объема мозгового вещества и его фиброзирование.

Рис. 3. Подвздошный лимфатический узел больной с РШМ, удаленный во время экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неоадьювантной химио- и иммунотерапии: а – широкие лимфоидные фолликулы без герминативных центров в корковом веществе, отсутствие мозговых синусов. Окраска гематоксилином и эозином; б – отсутствие соединительной ткани в лимфоидных узелках без центров размножения. Окраска по Ван Гизону

Данные морфометрического анализа подтверждают значительное склерозирование всех структурных отделов общих подвздошных ЛУ у пациенток с РШМ после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников и с неоадьювантной химиотерапией, в том числе дополненной иммунотерапией (таблица 2). Так, объемная плотность соединительной ткани в корковом веществе возросла при обоих видах лечения соответственно в 3,9 и 4,2 раза по сравнению с экстирпацией матки по Вертгейму с транспозицией яичников без неоадьювантной химиотерапии и в 4 и 4,4 раза по сравнению с трахелэктомией без неоадьювантной химиотерапии.

Таблица 2

Объемная плотность (в %) структурных отделов общих подвздошных лимфатических узлов различных групп больных при раке шейки матки ($M \pm m$)

Структурный отдел	Трахелэктомия без	Экстирпация матки по Вертгейму с транспозицией яичников
-------------------	-------------------	---

	неoadъювантной терапии	без неoadъювантн ого лечения	химиотерапия	сочетание химио- и иммунотерапии
Капсула	1,73±0,79	1,72±0,79	3,78±0,94	3,01±1,41
Соединительная ткань в корковом веществе	1,47±0,52	1,56±0,51	6,01±1,41*	6,50±2,12
Соединительная ткань в мозговом веществе	0,93±0,88	1,96±0,68	11,60±1,69*	12,01±1,41*
Краевой синус	1,07±0,13	0,80±0,12	0,56±0,11	0,50±0,11
Корковое плато	14,10±1,41	15,40±1,76	14,40±1,24	13,50±2,12
Паракортикальная зона	31,30±4,50	29,70±3,31	38,80±4,80	31,50±4,95
Узелки без центра размножения	3,20±0,78	3,24±0,72	1,94±1,66	3,50±1,12
Узелки с центром размножения	12,7±0,98	12,60±1,41	8,72±1,49	11,50±0,71
Мякотные тяжи	15,70±1,45	15,30±1,1	6,78±4,91	8,50±4,95
Мозговые синусы	17,80±2,54	17,7±1,87 ⁵	7,44±5,26	9,50±3,54 ³

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с оперативными вмешательствами без неoadъювантной химиотерапии.

Объемная плотность соединительнотканых прослоек в мозговом веществе ЛУ у больных после экстирпации матки по Вертгейму с транспозицией яичников после неoadъювантной химиотерапии и ее сочетания с иммунотерапией была больше соответственно в 12,5 и 12,9 раза, чем у пациенток после трахелэктомии без неoadъювантной терапии. После экстирпации матки по Вертгейму с неoadъювантной химиотерапией и сочетанием с иммуномодулятором данный показатель был также выше соответственно в 5,9 и 6,1 раза, чем у пациенток с экстирпацией матки без предварительного введения цитостатиков.

Скорее всего, увеличение объема соединительной ткани в корковом и мозговом веществе ЛУ больных с РШМ после химиотерапии обусловлено гибелью большого числа митотически активных клеток под действием цитостатиков [14] и склерозом таких участков паренхимы. То есть соединительнотканые прослойки замещают фрагменты ЛУ с большим числом погибших клеток.

Необходимо отметить, что в группе больных после химиотерапии во многих наблюдениях (5 из 15; 33,3%) в ЛУ не были найдены лимфоидные узелки без герминативных центров. В других группах пациенток, в том числе и после сочетания химиотерапии с введением иммуномодулятора, подобные фолликулы присутствовали во всех наблюдениях. Именно в лимфоидных узелках без герминативных центров содержится множество митотически активных клеток, особенно в условиях постоянной стимуляции антигенами из

опухоли и сопутствующего воспалительного очага. Заметно снижалась у пациенток с РШМ, у которых применялась неоадьювантная химиотерапия, объемная плотность узелков без центров размножения и узелков с центрами размножения (соответственно в 1,7 и 1,4 раза) по сравнению с пациентками, у которых химиотерапия не применялась (таблица 2). Цитостатики, ингибируя делящиеся клетки, приводят к исчезновению таких лимфоидных узелков. В остальных зонах ЛУ митотическая активность выражена в меньшей степени, поэтому другие структурные отделы в меньшей степени склерозированы после введения препаратов для химиотерапии.

Лимфатические узлы, дренирующие первичную опухоль, имеют важное значение для инициации эффективного противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа [15]. Тем не менее иммуносупрессивные факторы, обусловленные раком, химио- и лучевой терапией, вызывают иммунодефицит опухолевых ЛУ, позволяя опухолевым клеткам проникать в лимфатические сосуды и метастазировать. Иммуномодуляторы, добавленные в схему химиотерапии, стимулируют оставшиеся неповрежденными иммунокомпетентные клетки ЛУ. Вследствие активирующего действия иммуномодулирующих веществ структура ЛУ в нашем исследовании восстанавливалась быстрее, на что указывала нормализация объемной плотности лимфоидных узелков без герминативных центров. Быстрее также восстанавливались обусловленные этими узелками защитные функции ЛУ. Вместе с тем заместительный склероз у больных данной группы существенно не уменьшался.

Изменения ЛУ при развитии злокачественных опухолей, как правило, стереотипны и проявляются в виде паракортикальной гиперплазии, фолликулярной реакции с появлением герминативных центров и синусного гистиоцитоза. Прогностическое значение паракортикальной гиперплазии большинство авторов рассматривает как благоприятный признак, поскольку она отражает пролиферацию основных противоопухолевых клеточных элементов – Т-лимфоцитов. Относительно других иммуноморфологических реакций, особенно фолликулярной гиперплазии, единого мнения не существует [13].

Заключение

По данным комплексного патоморфологического анализа, неоадьювантная химиотерапия у больных с РШМ вызывает значительную склеротическую трансформацию коркового и мозгового вещества общих подвздошных ЛУ. Объемная плотность соединительной ткани в этих отделах ЛУ возрастает в 3,9–12,9 раза по сравнению с пациентками после трахелэктомии без неоадьювантной терапии. Под действием цитостатиков заметно уменьшается объемная плотность структур с высокой митотической активностью – лимфоидных узелков без центров размножения. Введение иммуномодулятора

в схему химиотерапии не предупреждает и не снижает степень фиброзирования ЛУ, но способствует восстановлению практически на исходном уровне количественных морфологических показателей лимфоидных узелков без герминативных центров.

Список литературы

1. Pimple S., Mishra G., Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. vol. 28. no. 1. P. 4-10.
2. Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Parkin D.M., Ferlay J., Mathers C., Forman D., Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet.* 2012. vol. 380. no. 9856. P. 1840-1850.
3. Costales A., Michener C., Escobar-Rodriguez P.F. Radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018. vol. 19. no. 12. P. 75.
4. Shim S.H., Lee S.W., Park J.Y., Kim Y.S., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Nam J.H. Risk assessment model for overall survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2013. vol. 128. P. 54-59.
5. Aalijahan H., Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. *Exp. Mol. Pathol.* 2018. pii: S0014-4800(18)30168-0. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.11.010.
6. Leath C.A., Monk B.J. Twenty-first century cervical cancer management: A historical perspective of the gynecologic oncology group/NRG oncology over the past twenty years. *Gynecol. Oncol.* 2018. vol. 150. no. 3. P. 391-397.
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сиб. онкол. журн. 2011. № 2 (44). С. 72-78.
8. Closon F., Tulandi T. Uterine myomata: Organ-preserving surgery. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016. vol. 35. P. 30-36.
9. Mallmann P., Mallmann C. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of cervical cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2016. vol. 39. no. 9. P. 522-524.
10. Красильников С.Э., Обухова Л.А., Тархов А.В., Юкляева Н.В. Изменения структуры регионарных лимфатических узлов и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при плоскоклеточном раке шейки матки в условиях введения цитостатиков и индуктора интерфероногенеза ридостина // Бюллетень СО РАМН. 2005. Т. 25. № 1. С. 21-27.
11. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Телков М.В., Колодяжная Л.В., Ершов Ф.И. Препарат “Ридостин” индуцирует транскрипцию широкого спектра генов системы интерферона в клетках человека // Бюл. exper. биол. и мед. 2013. Т. 156. № 8. С. 179-182.

12. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005. 704 с.
13. Цыплаков Д.Э., Петров С.В. Гиперпластическая фолликулярная реакция регионарных лимфатических узлов при раке (иммуногистохимия, ультраструктура, прогностическое значение) // Арх. патол. 1997. Т. 59. № 4. С. 55-60.
14. Ikezawa Y., Nakazawa M., Tamura C., Takahashi K., Minami M., Ikezawa Z. Cyclophosphamide decreases the number, percentage and the function of CD25+ CD4+ regulatory T cells, which suppress induction of contact hypersensitivity. J. Dermatol. Sci. 2005. vol. 39. no. 2. P. 105-112.
15. Rotman J., Koster B.D., Jordanova E.S., Heeren A.M., de Gruijl T.D. Unlocking the therapeutic potential of primary tumor-draining lymph nodes. Cancer. Immunol. Immunother. 2019. DOI: 10.1007/s00262-019-02330-y.