

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

О.В. Шпилева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, О.Н. Чуруксаева¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Цель исследования. Изучить эффективность и переносимость химиолучевой терапии (ХЛТ) с локальной гипертермией (ЛГ) у больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ).

Материалы и методы. В период с 2012 по 2017 г. проведено проспективное исследование, в которое были включены больные МРРШМ II B–III B стадий ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$). Больные были рандомизированы на две группы: I группа — основная ($n = 39$), получили ХЛТ с ЛГ, II группа — контрольная ($n = 42$) — ХЛТ.

Результаты. Объективный ответ опухоли в группе с ХЛТ и ЛГ и в группе с ХЛТ достоверно не отличался, полная регрессия составила 38,5 и 31% соответственно ($p > 0,05$). В основной группе количество больных с ранними лучевыми реакциями было значимо меньше, чем в группе контроля, — 76,9 против 100% ($p < 0,05$). Количество больных с поздними лучевыми осложнениями в основной и контрольной группах статистически не отличалось — 35,9 и 40,5% ($p > 0,05$). Период наблюдения за больными составил 5 лет: в группе с ХЛТ и ЛГ прогрессирование заболевания выявлено у 15 (38,5%) больных, в группе контроля — у 24 (57,1%) больных. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость больных в группе с ХЛТ и ЛГ была достоверно лучше, чем в группе контроля, — 61,5 и 69,2% против 42,9 и 52,4% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Использование локальной гипертермии при ХЛТ не влияет на уровень ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений, но обеспечивает статистически значимое улучшение пятилетней безрецидивной и общей выживаемости у больных МРРШМ относительно группы больных, которым была проведена только ХЛТ.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки; сочетанная лучевая терапия; химиотерапия; локальная гипертермия.

THE OUTCOMES OF CHEMORADIATION THERAPY COMBINED WITH LOCAL HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH LOCALLY-ADVANCED CERVICAL CANCER

O.V. Shipileva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, O.N. Churuksaeva¹

¹ Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia

Objective of the study is to investigate the efficacy and tolerability of chemoradiation therapy (CRT) combined with local hyperthermia in patients with locally-advanced cervical cancer.

Materials and Methods. Prospective study involving patients with locally advanced stages II B–III B ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) cervical cancer was carried out for the period from 2012 to 2017. The patients were randomly assigned to 2 groups: group I — experimental (core) ($n = 39$) received chemoradiotherapy (CRT) and local hyperthermia (LH), group II — a control group ($n = 42$) — received chemoradiotherapy (CRT).

Results. The tumor objective response in the group that received chemoradiotherapy (CRT) and local hyperthermia (LH) and in the group with chemoradiotherapy (CRT) didn't differ significantly, complete regression made up 38,5 and 31% respectively ($p > 0,05$). The number of patients with early radiation reactions was remarkably lower in the core group than in the control group — 76,9 versus 100% ($p, 0,05$). The number of patients with late radiation adverse effects in the core

and control groups was not statistically different — 35,9 and 40,5% ($p > 0,05$). Period of patient follow-up was 5 years: in the group that received chemoradiotherapy (CRT) combined with local hyperthermia (LH) progression of the disease was identified in 15 (38,5%) patients, in the control group — in 24 (57,1%) patients. 5-year relapse-free and overall survival of patients in the group that underwent chemoradiotherapy (CRT) combined with local hyperthermia (LH) was significantly higher than in the control group — 61,5 and 69,2% versus 42,9 and 52,4% respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. The use of local hyperthermia (LH) combined with chemoradiotherapy (CRT) doesn't affect the level of early radiation reactions and late radiation complications, but it ensures and contributes to the statistically significant improvement in a 5-year recurrence-free and overall survival of patients with locally advanced cervical cancer compared to a group of patients who undergo only chemoradiotherapy (CRT).

Keywords: locally advanced cervical cancer, radiation therapy, combined radiation therapy, chemotherapy, local hyperthermia.

Введение

По данным мировой и отечественной статистики, рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени сохраняет лидирующие позиции среди злокачественных новообразований у женщин [1, 2]. При этом на момент постановки диагноза в 37,7% случаев выявляются местнораспространенные формы РШМ [3].

Основным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) является сочетанная лучевая терапия (СЛТ), которая применяется в комбинации с химиотерапией [4–6]. Однако, несмотря на достаточно агрессивную терапию, пятилетняя выживаемость больных МРРШМ не превышает 17–62%.

В связи с этим при МРРШМ для повышения повреждающего действия лучевой терапии (ЛТ) на опухоль в последние годы широко используются различные методы радиомодификации, среди которых особого внимания заслуживает локальная гипертермия (ЛГ) [7]. Рандомизированные клинические исследования показали, что гипертермия является эффективным методом, позволяющим снизить радиорезистентность опухоли за счет увеличения её перфузии и оксигенации, что усиливает канцероцидное действие ионизирующего излучения [8, 9]. Кроме того, гипертермическое воздействие подавляет репарацию суб- и потенциально летальных постлучевых повреждений, в результате чего повышается радиочувствительность опухолевых клеток [10].

В настоящее время в мировой литературе имеется ряд работ по лечению МРРШМ с применением ЛГ, в которых было показано повышение объективного ответа опухоли и локального контроля, а также улучшение выживаемости

больных за счет гипертермического воздействия [11–14]. Вместе с тем эффективность ЛГ при совместном использовании с ЛТ и химиолучевой терапией (ХЛТ) напрямую зависела как от физико-технических свойств нагревательной аппаратуры (вид и частота излучения, мощность дозы, тип электродов), так и от протоколов гипертермии (длительность и количество сеансов, диапазон температур). Таким образом, использование гипертермического воздействия в лечении больных МРРШМ является перспективным направлением, однако в связи с отсутствием единых методических подходов к проведению ЛГ актуальным являются дальнейшие исследования в этом направлении.

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности и переносимости ХЛТ с ЛГ у больных МРРШМ.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены больные с морфологически верифицированным МРРШМ, которым в период с 2012 по 2017 г. было проведено лечение в отделении гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были рандомизированы на две группы методом «случай-контроль»: в I основной группе (39) проведена ХЛТ с ЛГ, во II контрольной группе (42) — выполнена только ХЛТ.

Характеристика больных МРРШМ по основным прогностическим критериям представлена в табл. 1. Общее состояние больных по шкале ECOG составило 0–1 балл. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 50 ± 12 лет. Наиболее часто встречался

Клинико-морфологическая характеристика больных МРРШМ, абс. ч (%)

Показатели	Группы больных		Всего (n = 81)
	Основная (n = 39)	Контроль (n = 42)	
Средний возраст больных, лет	49,8±12,3	50,2±11,9	50,0±12,0
Гистологический тип опухоли: плоскоклеточный рак аденокарцинома	37 (94,9) 4 (9,5)	38 (90,5) 2 (5,1)	75 (92,6) 6 (7,4)
Степень дифференцировки опухоли: высокая (G1) умеренная (G2) низкая (G3)	3 (7,7) 25 (64,1) 11 (28,2)	1 (2,4) 28 (66,7) 13 (30,9)	4 (4,9) 53 (65,4) 24 (29,6)
Форма роста опухоли: экзофитная эндофитная смешанная	6 (15,3) 15 (38,4) 18 (46,1)	8 (19) 12 (28,6) 22 (56,4)	14 (17,3) 27 (33,3) 40 (49,4)
Вариант роста опухоли: влагалищно-параметральный маточно-параметральный	11 (28,2) 28 (71,8)	12 (28,6) 30 (71,4)	23 (28,4) 58 (71,6)
Объем опухоли, см ³ : до 10 10–50 50–100 более 100	3 (7,7) 15 (38,4) 19 (48,7) 2 (5,1)	5 (11,9) 14 (33,3) 19 (45,2) 4 (9,5)	8 (9,9) 29 (35,8) 38 (46,9) 6 (7,4)

плоскоклеточный рак (92,6%) умеренной степени дифференцировки (65,4%). В большинстве случаев в основной и контрольных группах опухоль была смешанной формы роста (49,4%), с преобладанием маточно-параметрального варианта (71,6%) и объемом до 50–100 см³ (46,9%).

Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией Международной федерации гинекологов и акушеров FIGO (2018), а также Международного противоракового союза по системе TNM. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 2. В основной и контрольных группах III В стадия встречалась в 59,3%, II В стадия — в 40,7%.

Таким образом, больные в сравниваемых группах были сопоставимы по основным клинико-морфологическим характеристикам и распространенности опухолевого процесса ($p > 0,05$).

До начала лечения всем больным выполнялось комплексное обследование, включающее бимануальное исследование, осмотр шейки матки в зеркалах, биопсию опухоли для гисто-

логического исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, рентгенографию органов грудной клетки.

В основной и контрольной группах проводилась СЛТ в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на аппарате Theratron Equinox (изотоп Co-60 с $E\gamma = 1,25$ МэВ) в стандартном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр × 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–48 Гр и внутриволостной лучевой терапии (ВПЛТ) на аппарате MultiSource (изотоп Co-60 с $E\gamma = 1,25$ МэВ) с РОД 5 Гр × 2 дня в неделю до СОД 50 Гр. Суммарная очаговая доза в точке А составляла 70–80 Гр, в точке В — 50–60 Гр. Для дозиметрического планирования ДЛТ и ВПЛТ использовались планирующие системы XiO и HDRplus. Одновременно с ЛТ у больных обеих групп проводилось внутривенное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю (суммарная доза не менее 300 мг).

Локальная гипертермия у больных основной группы осуществлялась на аппарате Celsius TCS

Таблица 2

Распространенность опухолевого процесса, абс. ч (%)

Стадия заболевания, TNM		Группы больных		Всего (n = 81)
		Основная (n = 39)	Контроль (n = 42)	
II B	T26N0M0	16 (41)	17 (40,5)	33 (40,7)
III B	T36N0M0	6 (15,3)	4 (9,5)	10 (12,3)
	T26N1M0	12 (30,8)	13 (30,9)	25 (30,9)
	T3aN1M0	1 (2,5)	1 (2,4)	2 (2,5)
	T36N1M0	4 (10,2)	7 (16,6)	11 (13,6)

(рабочая частота 13,56 МГц, мощность до 600 Вт) по схеме: 2 раза в неделю, 8–10 процедур, за 2 часа до сеанса ВПЛТ, продолжительность нагрева 40–60 минут при температуре 40–42°C.

Изучение непосредственной эффективности ХЛТ в сочетании с ЛГ (объективный ответ опухоли на проводимое лечение) проводилось на основании данных МРТ органов малого таза с использованием шкалы RECIST 1.1.

Объем опухоли шейки матки вычислялся по формуле:

$$V = (L+W+H)i/60.79,$$

где V — объем шейки матки; L — длина шейки матки; W — ширина шейки матки; H — максимальный переднезадний размер; 60.79 — постоянный коэффициент.

Лучевые реакции и лучевые повреждения оценивались с помощью шкалы RTOG/EORTC (1995).

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось в соответствии с рекомендуемыми сроками в течение 5 лет.

Для обработки полученных результатов применялся пакет программ Statistica 12 (Stat-Soft Inc.). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики.

Результаты

Лечение в запланированном объеме в основной и контрольной группах было завершено у всех больных. Достоверных отличий по структуре и частоте объективного ответа опухоли на проведенное лечение в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Полная регрессия опухоли при ХЛТ с ЛГ и ХЛТ составила 38,5 и 31%, частичная регрессия 51,3 и 57,1%, стабилизация у 2,6 и 4,8%, прогрессирование произошло у 7,7 и 7,1% соответственно.

Таблица 3

Лучевые реакции и осложнения, абс. ч (%)

Показатели	Группы больных	
	Основная (n = 39)	Контроль (n = 42)
Лучевые реакции:		
ректит	4 (10,6)*	13 (30,9)
цистит	5 (12,8)*	14 (33,3)
эпителиит	28 (71,8)	33 (78,6)
анемия	10 (25,6)	16 (38,1)
лейкопения	15 (38,5)*	26 (61,9)
Всего больных с реакциями:	30 (76,9)*	42 (100)
Лучевые осложнения:		
ректит	5 (12,8)	10 (23,8)
цистит	9 (23,1)	9 (21,4)
Всего больных с осложнениями:	14 (35,9)	17 (40,5)

Примечание: * достоверность отличий относительно группы контроля ($p < 0,05$)

В процессе проведения ЛТ при достижении СОД 23–26 Гр и на протяжении месяца после завершения облучения у больных обеих групп были отмечены ранние лучевые реакции (табл. 3.) Количество больных с ранними лучевыми реакциями в группе ХЛТ с ЛГ было достоверно меньше, чем в группе контроля, — 76,9 против 100% ($p < 0,05$). Наиболее часто в группе ХЛТ с ЛГ и в группе ХЛТ отмечались явления эпителиита — 71,8 и 78,6% соответственно. Существенно реже встречались лучевые ректиты и циститы, количество которых в группе ХЛТ с ЛГ было статистически меньше относительно группы контроля — 10,6 и 12,8% против 30,9 и 33,3% соответственно ($p < 0,05$). Из гематологических реакций в основной и контрольной группах встречались анемия — 25,6 и 38,1% соответственно ($p > 0,05$) и лейкопения, которая достоверно реже развивалась в группе ХЛТ с ЛГ, чем в группе контроля, — 38,5 против 61,9% ($p < 0,05$). Развившиеся ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени, не препятствовали продолжению ЛТ и не требовали перерыва в лечении. С целью их коррекции использовалась стандартная симптоматическая терапия.

В интервале 4–6 месяцев после окончания ЛТ в основной и контрольной группах были зарегистрированы поздние лучевые осложнения (табл. 3). При этом как по количеству больных с осложнениями, так и по частоте поздних лу-

чевых ректитов и циститов достоверных отличий в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Поздние лучевые осложнения были I–II степени, в связи с чем проводилось местное лечение с использованием противовоспалительных препаратов и стимуляторов репаративных процессов.

В целом следует отметить, что ЛГ переносилась удовлетворительно и была проведена у всех больных основной группы в запланированном объеме. Вместе с тем у шести (15,4%) больных после 4–5 сеансов гипертермического воздействия на передней брюшной стенке в зоне расположения аппликатора для проведения ЛГ был выявлен фиброз подкожно-жировой клетчатки, который не имел клинических проявлений и не требовал какой-либо коррекции.

С целью оценки выживаемости больных МРРШМ были прослежены пятилетние результаты лечения (рис. 1–2).

В группе ХЛТ с ЛГ прогрессирование заболевания выявлено у 15 (38,5%) больных, из них 12 (30,8%) больных умерли за истекший период. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость больных МРРШМ достигла 61,5 и 69,2% соответственно.

В группе контроля прогрессирование опухолевого процесса зафиксировано у 24 (57,1%) больных, в течение всего периода наблюдения умерли 20 (47,6%) больных. Пятилетняя без-

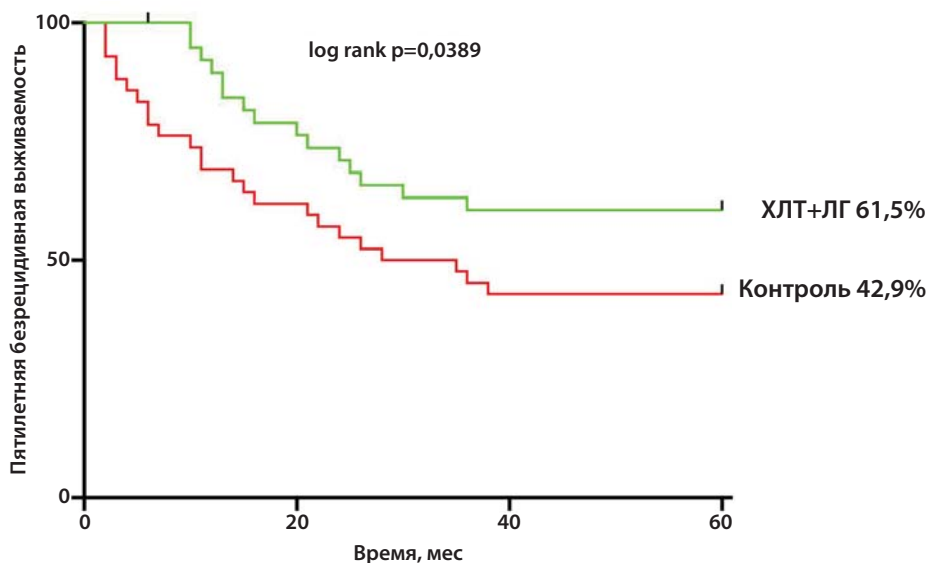


Рис. 1. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных МРРШМ

рецидивная и общая выживаемости составила 42,9 и 52,4% соответственно.

Сравнительный анализ результатов лечения показал, что ХЛТ с ЛГ обеспечивает статистически значимое улучшение пятилетней безрецидивной ($p = 0,0389$) и общей ($p = 0,045$) выживаемости больных МРРШМ II В–III В стадий ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) относительно группы контроля.

Обсуждение

В настоящее время в литературе широко обсуждается возможность повышения эффективности ХЛТ у больных МРРШМ за счет использования ЛГ [7, 10, 12–15]. По данным разных авторов, проведение ХЛТ в сочетании с ЛГ обеспечивает высокие показатели объективного ответа опухоли. При этом частота полных регрессий опухоли на проводимую терапию колеблется в широком диапазоне — от 45,5 до 88% [12, 16], что было обусловлено отличиями в дозах СЛТ и схемах химиотерапии, особенностями используемых аппаратов и протоколов для проведения ЛГ. В нашем исследовании частота полных регрессий после проведения ХЛТ с ЛГ была выше, чем после ХЛТ, — 38,5 против 31% соответственно, однако статистической значимости достигнуто не было ($p > 0,05$).

Несмотря на сложное и многокомпонентное лечение, ХЛТ в сочетании с ЛГ была завершена у всех больных основной группы в пол-

ном объеме. При проведении ХЛТ дополнительное использование ЛГ не оказывало негативного влияния на количество ранних лучевых реакций (76,9%) и поздних лучевых осложнений (35,9%) относительно больных, перенесших только ХЛТ, что согласуется с литературными данными [12, 14, 16, 17]. Во всех случаях развившиеся лучевые реакции и осложнения соответствовали I–II степени тяжести по шкале RTOG/EORTC (1995), не требовали перерыва в ХЛТ и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии.

Важным показателем эффективности противоопухолевого лечения является выживаемость онкологических больных. По данным метаанализа [17], включающего девять исследований, показано достоверное увеличение одно- и двухлетней выживаемости больных при ХЛТ с ЛГ ($p = 0,01$) относительно ХЛТ.

Представляет интерес многоцентровое рандомизированное исследование [12] по оценке отдаленных результатов лечения у 101 больной РШМ IB–IVA стадии. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемости после ХЛТ с ЛГ была значимо выше, чем после ХЛТ, — 70,8 и 77,8% против 60,6 и 64,8% соответственно ($p < 0,05$).

В исследовании Y. Wang et al. [14], в которое были включены 373 больных РШМ IB–IV стадии, получены аналогичные результаты. Общая

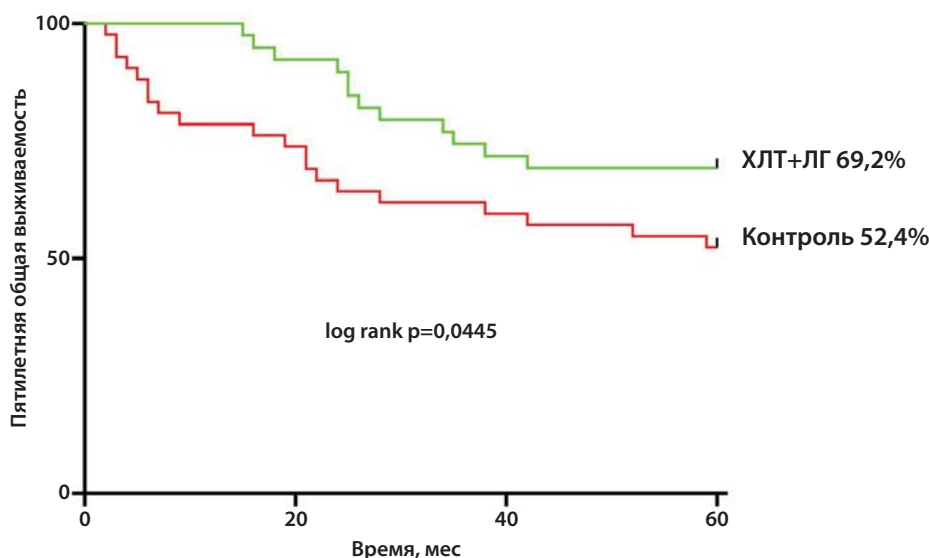


Рис. 2. Пятилетняя общая выживаемость больных МРРШМ

пятилетняя выживаемость в группе ХЛТ с ЛГ была достоверно лучше по сравнению с группой ХЛТ — 81,9% против 72,3% ($p = 0,04$).

По данным нашего исследования, в результате ХЛТ с ЛГ показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемостей больных МРРШМ II В–III В стадий ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) также были значимо выше относительно ХЛТ — 61,5 и 69,2% против 42,9 и 52,4% соответственно ($p < 0,05$), что соответствует результатам других исследований [12, 14].

Заключение

Химиолучевая терапия с ЛГ у больных МРРШМ II В–III В стадий ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) не влияет на уровень ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнениях, но обеспечивает статистически значимое улучшение пятилетней безрецидивной и общей выживаемости относительно больных, которым была проведена только ХЛТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. World Health Organization. Cervical Cancer — Early Diagnosis and Screening. Geneva, Switzerland, 2018.
4. Datta N.R., Stutz E., Liu M., Rogers S., Klingbiel D., Siebenhüner A., Singh S., Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gynecol Oncol.* 2017 May;145(2):374–385. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.033.
5. Leath C.A. 3rd., 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 Sep;150(3):391–397. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.06.023.
6. Shrivastava S., Mahantshetty U., Engineer R., Chopra S., Hawaldar R., Hande V., Kerkar R.A., Maheshwari A., Shylasree T.S., Ghosh J., Bajpai J., Gurrani L., Gulia S., Gupta S.; Gynecologic Disease Management Group. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):506–513. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5179.
7. Datta N.R., Stutz E., Gomez S., Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Feb 1; 103(2): 411–437. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037.
8. Cihoric N., Tsikkinis A., van Rhoon G., Crezee H., Aebbersold D.M., Bodis S., Beck M., Nadobny J., Budach V., Wust P., Ghadjar P. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry // *Int J Hyperthermia.* 2015;31(6):609–14. doi: 10.3109/02656736.2015.1040471.
9. Crezee J., van Leeuwen C.M., Oei A.L., van Heerden L.E., Bel A., Stalpers L.J.A., Ghadjar P., Franken N.A.P., Kok H.P. Biological modelling of the radiation dose escalation effect of regional hyperthermia in cervical cancer // *Radiat Oncol.* 2016 Feb 2;11:14. doi: 10.1186/s13014-016-0592-z.
10. Datta N.R., Kok H.P., Crezee H., Gaipal U.S., Bodis S. Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses // *Front Oncol.* 2020 Jun 12; 10: 819. doi: 10.3389/fonc.2020.00819.
11. Franckena M., Stalpers L.J., Koper P.C., Wiggeraad R.G., Hoogenraad W.J., van Dijk J.D., Wárlám-Rodenhuis C.C., Jobsen J.J., van Rhoon G.C., van der Zee J. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15; 70(4): 1176–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2348.
12. Harima Y., Ohguri T., Imada H., Sakurai H., Ohno T., Hiraki Y., Tuji K., Tanaka M., Terashima H. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // *Int J Hyperthermia.* 2016 Nov; 32(7): 801–8. doi: 10.1080/02656736.2016.1213430.
13. Ohguri T., Harima Y., Imada H., Sakurai H., Ohno T., Hiraki Y., Tuji K., Tanaka M., Terashima H. Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial // *Int J Hyperthermia.* 2018 Jun; 34(4): 461–468. doi: 10.1080/02656736.2017.1352105.

14. Wang Y., Hong W., Che S., Zhang Y., Meng D., Shi F., Su J., Yang Y., Ma H., Liu R., Gao Y., Wang J., Hui B., Wang J., Lu J., Wang T., Liu Z., Chen H. Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jul 1; 107(3): 499–511. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.006.
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): 122–129. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129.
16. Minnaar C.A., Kotzen J.A., Ayeni O.A., Naidoo T., Tunmer M., Sharma V., Vangu M.D., Baeyens A. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019 Jun 19; 14(6): e0217894. doi: 10.1371/journal.pone.0217894.
17. Yan X., Liu W., Yan Z. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis // *Chin J Evid-based Med*. 2014; 14: 752–58.

АВТОРЫ

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. e-mail: ovshpileva@yandex.ru

Shpileva Olga V., MD, Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, e-mail: ovshpileva@yandex.ru

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

Kolomiets Larisa A., MD, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 5, Kooperativny per., 634009, Tomsk; Oncology Department, Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением лучевой терапии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: zhanna.alex@rambler.ru

Startseva Zhanna A., MD, Professor, Head of Radiation Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, e-mail: zhanna.alex@rambler.ru

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: churuksaevaon@mail.ru

Churuksaeva Olga N., MD, DSc, Leading Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, e-mail: churuksaevaon@mail.ru