

Для цитирования: 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

For citation: Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Startseva Zh.A., Churuksaeva O.N. Local hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: current view on the problem. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 122–129. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-122-129

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: OVShpileva@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об использовании локальной гипертермии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, комбинации данного метода с химио- и лучевой терапией, а также анализ отдаленных результатов лечения. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary (включались публикации с 2003 по 2020 г., при анализе исторических аспектов использовались статьи с 1987 г.). **Результаты.** В обзоре рассматриваются механизмы биологической эффективности локальной гипертермии, вопросы терапевтического влияния гипертермии на опухоль при проведении химио- и лучевой терапии. Анализ термобиологических эффектов локальной гипертермии показывает, что она является мощным сенсбилизатором канцероцидного действия лучевой и химиотерапии. Повышение радиочувствительности опухоли обусловлено ингибированием процессов репарации поврежденных цепочек ДНК. Гипертермия усиливает перфузию и оксигенацию гипоксических опухолевых клеток, что также повышает радиочувствительность опухоли. Вместе с тем при проведении химиотерапии локальная гипертермия за счет улучшения внутриопухолевого кровотока обеспечивает максимальную адресную доставку цитостатиков в опухоль, в результате чего повышается эффективность лечения. Кроме того, локальная гипертермия оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. В историческом аспекте проведен анализ рандомизированных исследований по использованию гипертермии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, представлены непосредственные и отдаленные результаты, демонстрирующие положительное влияние гипертермического воздействия. **Заключение.** Локальная гипертермия в сочетании с химио- и/или лучевой терапией является перспективным направлением в лечении больных местнораспространенным раком шейки матки, так как позволяет достоверно улучшить результаты лечения, не оказывая существенного влияния на частоту ранних и поздних нежелательных явлений. Однако, несмотря на имеющийся мировой опыт, на сегодняшний день не существует единых методических подходов к проведению локальной гипертермии, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

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

LOCAL HYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER: CURRENT VIEW ON THE PROBLEM

O.V. Shpileva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, O.N. Churuksaeva¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny per., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: OVShpileva@yandex.ru¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to review available data on the combined use of local hyperthermia and chemotherapy/radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, as well as to analyze long-term treatment outcomes. **Material and Methods.** A systemic literature review was conducted using Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases in the interval time between 2003 and 2020. **Results.** The review describes the mechanisms of biological efficiency of local hyperthermia and evaluates the effect of hyperthermia combined with chemotherapy and radiation therapy on cancer cells. Analysis of the thermobiological effects of local hyperthermia indicates that it is a potent sensitizer of cell killing by ionizing radiation and chemotherapy. The increase in tumor radiosensitivity is caused by the inhibition of the repair processes of damaged DNA strands. Hyperthermia enhances perfusion and oxygenation of hypoxic tumor cells with a consecutive increase in tumor radiosensitivity. During chemotherapy, local hyperthermia ensures the maximum targeted delivery of cytotoxic agents to the tumor, thus increasing the effectiveness of treatment. Moreover, local hyperthermia has a direct cytotoxic effect on tumor cells. Randomized trials on the use of hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer have shown positive immediate and long-term treatment outcomes. **Conclusion.** Local hyperthermia combined with chemotherapy and radiation therapy is a promising treatment modality for locally advanced cervical cancer, because it can significantly improve treatment outcomes and reduce the frequency of early and late adverse effects. However, despite the available world experience, there are no unified methodological approaches to local hyperthermia, and therefore further research is required.

Key words: locally advanced cervical cancer, local hyperthermia, radiation therapy, chemotherapy.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным злокачественным опухолям среди женского населения в мире [1]. В России у женщин данная патология занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний (5,2 %) и 2-е место среди всех новообразований половых органов [2], местнораспространенный РШМ выявляется в 37,7 % случаев [3].

Единственным стандартизованным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) в течение многих десятилетий является сочетанная лучевая терапия (СЛТ) в комбинации с химиотерапией, но 5-летняя выживаемость больных продолжает оставаться низкой (17–62 %), что свидетельствует о резистентности опухоли к проводимому лечению [4–6]. Неудовлетворенность результатами лучевой терапии (ЛТ) у больных МРРШМ является причиной более широкого применения комбинированного метода лечения. В последние годы активно ведется поиск способов повышения эффективности противоопухолевого лечения больных МРРШМ. Для усиления повреждающего эффекта ЛТ и ускорения темпов регрессии опухоли применяются различные методы радиомодификации, которые подразделяются

на физические (гипербарическая оксигенация, общая и локальная гипертермия, искусственная гипоксия) и химические (электроноакцепторные соединения метронидазол, противоопухолевые лекарственные препараты, гипергликемия и др.). Одним из перспективных направлений при лечении МРРШМ считается применение локальной гипертермии (ЛГ) [7–9].

Биологические механизмы действия локальной гипертермии

Эффективность использования ЛГ основана на ряде особенностей, присущих опухолевой ткани. Прежде всего, она обладает патологической сосудистой сетью с пониженной функцией вазорегуляторных механизмов. Вследствие неэффективного кровотока и нарушения транспорта кислорода опухоль находится в состоянии хронической ишемии и гипоксии, что является одним из механизмов развития радиорезистентности. Так, опухолевые гипоксические клетки в 3 раза более устойчивы к ионизирующему излучению, чем обычные клетки. Вместе с тем опухоль является более термочувствительной, чем здоровые нормальные ткани. В процессе ЛГ из-за ослабленного

внутриопухолевого кровотока, что способствует медленному отведению тепла, происходит более быстрое достижение необходимой температуры в опухолевом узле [10–12].

Следует отметить, что биологические эффекты ЛГ во многом зависят от выбранного температурного режима и степени нарушения микроциркуляции в тканях. Так, при умеренных температурах (≤ 42 °C) усиливаются кровоток и оксигенация опухоли, активизируются основные обменные процессы [11]. За счет улучшения перфузии ЛГ позволяет повысить доставку клеток иммунной системы (натуральных киллеров) непосредственно в опухолевую ткань. При более высоких температурах (42–43 °C) в сосудах опухоли наблюдается снижение кровотока вплоть до развития стаза, что способствует аккумуляции тепла по сравнению с нормальными тканями, имеющими высокий кровоток. В результате сокращения кровотока в опухоли снижается содержание в ней кислорода, происходит сдвиг рН в кислую сторону и возникают выраженные изменения различных клеточных структур, нарушается процесс регенерации клеток, находящихся в сублетальном состоянии, за счет ингибирования процессов репарации поврежденных цепочек ДНК [12]. Кроме того, под воздействием температур в диапазоне 40–43 °C происходит истощение запасов АТФ и энергопотенциала опухолевых клеток, возникает изменение S-фазы клеточного цикла, приводящее к блокированию митозов в опухоли. Вышеперечисленные факторы вызывают повреждение опухолевой ткани и изменяют её устойчивость к другим внешним факторам, таким как ионизирующее излучение и химиотерапевтические агенты.

Влияние локальной гипертермии на эффективность химиотерапии

При совместном использовании ЛГ и лекарственных противоопухолевых препаратов отмечается более выраженный цитостатический эффект за счет улучшения доставки химиопрепаратов в ткань опухоли, так как в результате гипертермии происходит усиление внутриопухолевого кровотока. Помимо адресного поступления химиопрепаратов при воздействии ЛГ происходит термозависимая активизация специфического и неспецифического трансмембранного транспорта лекарственных препаратов, что обусловлено дестабилизацией мембран и повышением мембранной проницаемости [13–15].

Эффективность химиотерапии при ЛГ определяется рядом факторов. Существуют общие для всех химиопрепаратов закономерности модификации, основанные на изменении уровня доставки препарата в ткани, и специфические – индивидуальные для каждого лекарственного агента, основанные на его физико-химических свойствах. В частности, взаимодействие ЛГ с цисплатином характеризуется

синергизмом, т.е. увеличением цитостатического эффекта химиопрепарата. Вместе с тем для некоторых химиопрепаратов, таких как таксаны, 5-ФУ и метотрексат, специфичным является диссинергизм – снижение цитостатических эффектов на фоне применения ЛГ [16]. В целом ЛГ позволяет повысить эффективность химиотерапии в 1,5–2,5 раза, благодаря чему в ряде случаев возможно снижение дозировки цитостатика без потери контроля над заболеванием. Необходимо отметить, что для обеспечения максимального клинического эффекта сеансы ЛГ следует проводить одновременно с введением химиопрепаратов или сразу после инфузии цитостатиков, когда достигается максимальная концентрация лекарственных препаратов [17]. Таким образом, с учетом физико-химических свойств отдельных цитостатиков ЛГ позволяет повысить противоопухолевую эффективность химиотерапии.

Преимущества сочетания локальной гипертермии и лучевой терапии

Проведение ЛТ в условиях ЛГ является обоснованной альтернативой химиолучевому лечению у больных МРРШМ, которые имеют противопоказания к химиотерапии, так как термолучевая терапия (ТЛТ) обеспечивает аналогичные показатели выживаемости [7–9, 18]. Одним из важных эффектов ЛГ является снижение радиорезистентности опухоли за счет увеличения её перфузии и оксигенации, что усиливает повреждающее действие ионизирующего излучения [19, 20]. Повышение радиочувствительности опухоли также обусловлено ингибированием процессов репарации ДНК, изменением ядерной агрегации белков и порядковой организации хроматина. Доказано, что ЛТ и ЛГ дополняют друг друга: в результате проведения ЛТ образуются свободные радикалы, повреждающие ДНК опухолевых клеток, а локальная ГТ ингибирует её репарацию. В связи с этим при ТЛТ сначала проводится сеанс ЛГ, чтобы к началу ЛТ из-за теплового воздействия ферменты репарации (система репликаз) уже были повреждены [19–21].

В клинической практике интервал между сеансами ЛГ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) варьирует от 30 мин до 4 ч. В то же время по результатам рандомизированного исследования RADCHOK [18] было показано, что более длительный промежуток между сеансом ЛГ и ДЛТ приводит к снижению радиочувствительности опухоли. Это первое клиническое исследование, которое продемонстрировало влияние временного интервала на исход лечения у больных с запущенным РШМ. Кроме того, результаты как однофакторного, так и многофакторного анализа показывают, что короткий промежуток времени между сеансом локальной ГТ и ЛТ приводит к снижению частоты местных рецидивов и повышению общей выживаемости (ОВ) больных [22].

Локальная гипертермия в лечении местнораспространенного рака шейки матки

В мировой литературе имеется ряд работ, посвященных использованию ЛГ в лечении больных МРРШМ. В рандомизированном исследовании S. Sharma et al. [23] были представлены результаты лечения 50 больных РШМ (FIGO, IА–IIIВ стадия). Больные были распределены на 2 группы: в I группе (n=25) проводилась ЛТ, во II группе (n=25) применялись ЛТ и ЛГ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ до суммарной очаговой дозы 45 Гр (20 фракций в течение 4 нед) и внутрисполостное облучение в дозе 20–35 Гр. Одновременно с курсом ЛТ проводилась емкостная гипертермия (27 МГц) с использованием активного вагинального и пассивного наружного электрода. Гипертермическое воздействие осуществлялось 3 раза в нед (всего 12 сеансов) непосредственно перед ДЛТ. Температура поддерживалась в пределах 42–43 °С, а продолжительность нагрева составляла 30 мин. Период наблюдения за больными после завершения лечения – 18 мес. Было показано, что локальный контроль при ТЛТ был лучше и составил 70 %, чем при ЛТ, – 50 %, однако статистически значимых отличий достигнуто не было. Вместе с тем количество отдаленных метастазов при ТЛТ было больше относительно ЛТ – 17,4 и 4,3 % соответственно.

В исследование N.R. Datta et al. [24] вошло 53 больных РШМ IIIВ стадии, которые получали ЛТ (n=26) или ЛТ в сочетании с ЛГ (n=27). Лучевая терапия проводилась в разовой очаговой дозе 2 Гр до СОД 60–70 Гр. Перед ЛТ применялась емкостная ЛГ (27 МГц) с использованием наружных электродов, 2 раза в неделю (всего 10 сеансов), в течение 45 мин, температура в цервикальном канале находилась на уровне 42,5 °С. При проведении ЛТ за счет дополнительного использования ЛГ авторам удалось повысить частоту полных ответов опухоли с 58 до 74 %, а также значимо увеличить 2-летнюю безрецидивную выживаемость – с 27 до 59 %.

В рандомизированном исследовании H.W. Chen et al. [25] были представлены результаты лечения 60 больных РШМ IIIВ–IIIВ стадии. В I группе (n=30) применялась ЛТ, во II группе (n=30) в дополнение к ЛТ проводилась ЛГ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 40 Гр и высокодозное внутрисполостное облучение в разовой дозе 5–10 Гр до СОД 25–60 Гр. ЛГ осуществлялась через 1 час после ДЛТ, 2 раза в нед (всего 6 сеансов), продолжительность нагрева 45 мин, температура – 42 °С. Показано, что полный ответ опухоли был выше при ТЛТ – 60 %, чем при ЛТ, – 46,7 %, но значимых различий не получено (p=0,302).

В исследование Y. Narima et al. [26] включены 40 больных РШМ IIIВ стадии (по FIGO), которые были распределены на 2 группы: в I группе (n=20) применялась ЛТ, во II группе (n=20) – ТЛТ. Во всех случаях выполнялась СЛТ на область малого таза: ДЛТ в разовой дозе 1,8 Гр до СОД 52,2 Гр

и высокодозная внутрисполостная ЛТ в разовой дозе 7,5 Гр до СОД 30 Гр. Во II группе больных после дистанционного облучения проводилась емкостная гипертермия (8 МГц, Thermotron) с использованием наружных электродов: 1 раз в нед (всего 3 сеанса) в течение 60 мин при температуре 40,6 °С. Полный ответ опухоли в группе ТЛТ был значимо выше, чем в группе ЛТ, – 80 против 50 % соответственно (p=0,048). Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных также была лучше после ТЛТ – 58,2 и 63,6 %, чем после ЛТ, – 48,1 и 45 % соответственно, но эти различия не были значимыми. Вместе с тем результаты 3-летнего локального контроля значимо лучше были после ТЛТ относительно ЛТ – 79,7 % против 48,5 % (p=0,048).

J. Van der Zee et al. опубликовали 2 статьи [27, 28], в которых были представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования (The Dutch Deep Hyperthermia Trial), включавшего 114 больных РШМ IIIВ–IVА стадии (по FIGO). Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 1,8–2 Гр до СОД 46–50,4 Гр и внутрисполостное облучение – высокодозное (17 Гр, n=38) или низкодозное (20–30 Гр, n=53). Электромагнитная ЛГ (70–120 МГц) проводилась после дистанционного облучения, 1 раз в нед (всего 5 сеансов), в течение 60–90 мин, температура – 42 °С. Показано, что полный ответ опухоли значимо выше после ТЛТ относительно ЛТ – 83 против 57 % (p=0,003). Кроме того, в результате ТЛТ 3-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 61 и 51 %, что значимо выше, чем при ЛТ, – 41 и 27 % соответственно (p=0,009). В последующем по результатам 12-летнего наблюдения подтверждено, что эта тенденция сохранялась, результаты локального контроля оставались лучше после ТЛТ относительно ЛТ – 56 против 37 % (p=0,01), выживаемость – 37 против 20 % (p=0,03) [29]. При этом не было зафиксировано различий в частоте острых лучевых реакций и поздних лучевых осложнений. Таким образом, за счет дополнительного использования ЛГ удалось значимо повысить не только непосредственную эффективность ЛТ, но и общую выживаемость больных. В связи с этим в настоящее время в Нидерландах сочетание ЛТ с ЛГ является стандартным методом лечения распространенного РШМ [30].

A. Vasanthan et al. [31] представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования, спонсируемого МАГАТЭ, которое не выявило различий в локальном контроле и показателях выживаемости при использовании ТЛТ и ЛТ. В исследовании включено 110 больных РШМ IIIВ–IVА стадии (по FIGO). ЛГ осуществлялась при помощи радиочастотных (8 МГц) емкостных нагревательных аппаратов, 1 раз в нед (от 5 до 7 сеансов), примерно в 50 % случаев применялся интравагинальный электрод, средняя температура – 41,6 °С

(38,1–42 °С), продолжительность нагрева – 60 мин. Следует отметить, что СЛТ и ЛГ проводились на разных аппаратах с использованием различных протоколов лечения, ДЛТ применялась в разовой дозе 1,8–2 Гр до СОД 50 Гр (0–70), доза внутриволнового облучения отличалась в разных центрах, а локальная ГТ могла проводиться как до, так и после ДЛТ. В связи с этим данное исследование было подвергнуто критике на международном уровне из-за сомнений относительно адекватности нагрева опухоли и сопоставимости групп больных.

Аналогичные результаты получены А. Zolciak-Siwinska et al. [32]. В исследование было включено 205 больных РШМ II–III стадии (по FIGO), составивших 2 группы: в I группе (n=109) проводилась интерстициальная брахитерапия; во II группе (n=96 больных) – интерстициальная брахитерапия и электромагнитная емкостная (0,5 МГц) гипертермия, которая осуществлялась 1 раз в нед при температуре 42,5 °С и продолжительности нагрева 45 мин. Для ЛГ использовались наружный пассивный электрод и несколько активных электродов (1 – в полость шейки матки и 2–6 игольчатых электрода в опухоль). При анализе результатов в сравниваемых группах не выявлено различий в показателях локального контроля и безрецидивной выживаемости.

Основываясь на данных голландских [27–29] и азиатских [24, 26] исследователей, можно сделать вывод о том, что ЛГ в сочетании с ЛТ позволяет значительно повысить объективный ответ опухоли, показатели локального контроля и улучшить выживаемость больных МРРШМ относительно ЛТ. В метаанализе Cochrane [7] также продемонстрировано значимое улучшение эффекта от ЛТ за счет использования ЛГ, особенно при РШМ IIIВ стадии. Положительные результаты применения ТХЛ получены в работах и других авторов [23, 25], однако из-за небольшого объема выборки достоверности отличий достигнуто не было. Отсутствие эффекта от ЛГ, зафиксированное только в 2 исследованиях [31, 32], было обусловлено неоднородностью групп больных, отличиями в аппаратуре и протоколах гипертермического воздействия (вид источника излучения, рабочая частота, тип электродов, диапазон температур, экспозиция и кратность процедур).

Дальнейшие исследования были посвящены оценке эффективности ЛГ при совместном использовании с химиолучевой терапией (ХЛТ). В рандомизированном исследовании Н. W. Chen et al. [25] проводилось сравнение термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) с ХЛТ, ТЛТ и только ЛТ. Каждая группа состояла из 39 больных. Химиотерапия включала цисплатин 30 мг в 1–3-й дни, 5-фторурацил 500 мг в 1–3-й дни и винкристин 1 мг в 8 и 15-й дни цикла. Полный ответ опухоли был максимальным при использовании ТХЛТ – 83,3 % и минимальным при проведении ЛТ – 46,7 % (p=0,001). В многоцентровом исследовании по изучению ТХЛТ [33], включающем 68 больных

РШМ, полный ответ опухоли достиг 89,7 %, локальный контроль – 58,8 %, при этом 69,1 % больных пережили запланированный период наблюдения (медиана – 81 мес). По данным метаанализа [34], в который вошло 9 исследований по сравнению ТХЛТ и ХЛТ, показано значимое увеличение 1- и 2-летней выживаемости (p=0,01) при использовании ТХЛТ. Следует отметить, что достоверных отличий по уровню нежелательных явлений при ТХЛТ и ХЛТ не отмечено.

В многоцентровом рандомизированном исследовании Y. Narima et al. [35] представлены результаты лечения 101 больной РШМ IB–IVA стадии (по FIGO). В I группе больные получали ХЛТ, во II группе – ТХЛТ. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при ТХЛТ составили 77,8 и 70,8 % соответственно, что было выше, чем при ХЛТ, – 64,8 и 60,6 % соответственно. Полный ответ опухоли значимо чаще наблюдался при ТХЛТ, чем при ХЛТ, – 88 и 77,6 % соответственно (p=0,047). При этом ТХЛТ удовлетворительно переносилась и не повышала частоту ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений по сравнению с ХЛТ.

В 2019 г. были опубликованы результаты III фазы рандомизированного исследования С. А. Minnaar et al. [36], в которое вошли 210 больных РШМ IIB–IIIB стадии (по FIGO). Больные распределялись на две группы: в I группе (n=104) получали ХЛТ и ЛГ; во II группе (n=106) – ХЛТ. Сочетанная ЛТ включала ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 50 Гр и высокодозную брахитерапию в разовой дозе 8 Гр до СОД 24 Гр. Химиотерапия проводилась цисплатином в дозе 80 мг/м², 2 цикла с интервалом в 21 день. Гипертермия осуществлялась с помощью емкостного нагревательного прибора Oncotherm (13,56 МГц) 2 раза в нед (10 сеансов) за 30 мин до дистанционного облучения, на протяжении 55 мин при температуре 42,5 °С. Период наблюдения после завершения лечения составил 6 мес. Показано, что полный ответ опухоли в группе ТХЛТ был достоверно выше – 45,5 %, чем при ХЛТ, – 24,1 % (p=0,003). Безрецидивная выживаемость в группе ТХЛТ была также значимо выше, чем в группе ХЛТ, – 38,6 против 19,8 % соответственно (p=0,003). Вместе с тем достоверных различий по количеству лучевых осложнений и уровню качества жизни между группами не выявлено.

В 2020 г. Y. Wang et al. [37] представили данные по оценке эффективности и переносимости ТХЛТ. В исследование включено 373 больных РШМ IB–IV стадии (по FIGO), разделенных на 2 группы: в I группе проводилась ХЛТ, во II группе – ХЛТ в сочетании с ЛГ. Показано значимое увеличение общей 5-летней выживаемости в группе ТХЛТ – до 81,9 % по сравнению с группой ХЛТ – 72,3 % (p=0,04). Между группами не отмечено существенной разницы по количеству ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что эффективность ЛГ напрямую зависит от физико-технических параметров используемых нагревательных аппаратов (частота и вид излучения, мощность дозы, тип электродов) и протоколов гипертермического воздействия (уровень температуры, длительность и количество сеансов). В частности, в многоцентровом рандомизированном исследовании T. Ohguri et al. [38], в котором проводилось сравнение ТХЛТ и ХЛТ, показано, что если в процессе ЛГ достигалась необходимая температурная доза ($SEM43T90 \geq 1$), то полный ответ опухоли и 5-летняя безрецидивная выживаемость были значимо выше, чем при ХЛТ ($p=0,036$), и наоборот, если температурная доза при гипертермии была низкая ($SEM43T90 < 1$), то разницы в ответе опухоли и в показателях выживаемости между группами не наблюдалось.

В отделении гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 г. проводится исследование по оценке эффективности и переносимости ТХЛТ у 40 больных РШМ ПВ–ПВ стадии (по FIGO). Сочетанная ЛТ включает ДЛТ в разовой дозе 2 Гр до СОД 46 Гр и внутрисполостную ЛТ в разовой дозе 5 Гр до СОД 50 Гр. Одновременно с ЛТ проводится введение цисплатина в дозе 40 мг/м² 1 раз в нед (суммарная доза не менее 300 мг). ЛГ осуществляется на аппарате Celsius TCS (Германия) 2 раза в нед (всего 10 сеансов) при температуре ≥ 42 °C и

продолжительности нагрева 40–60 мин. Объективный ответ опухоли на ТХЛТ был достаточно высоким и составил 95 %, включая полную и частичную регрессию, равную 27,5 и 67,5 % соответственно. При этом частота лучевых реакций после ТХЛТ достоверно не отличалась от таковой после ХЛТ. Оценка влияния ТХЛТ на выживаемость больных будет представлена позднее по завершении анализа отдаленных результатов.

Таким образом, несмотря на многолетний опыт применения ЛГ в медицинской практике, в том числе при лечении МРРШМ, сохраняется интерес к данному виду терапии, о чем свидетельствует возрастающее количество клинических исследований. Гипертермическое воздействие в лечении больных МРРШМ с использованием ЛГ и/или химиотерапии является перспективным направлением, так как позволяет значимо улучшить результаты лечения без увеличения частоты нежелательных явлений. В то же время, несмотря на проведенные исследования, клинические рекомендации по использованию ЛГ у больных МРРШМ отсутствуют. На текущий момент не отработаны единые методические подходы к проведению ЛГ (способы и техники нагрева, длительность сеанса, необходимые температуры и общее количество процедур). Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Globocan 2018*: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in November 2018 [Internet]. URL: <http://globocan.iarc.fr> (cited 05.02.2018).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
3. *World Health Organization*. Cervical Cancer – Early Diagnosis and Screening. Geneva, Switzerland, 2018.
4. *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 Dec 10; 26(35): 5802–12. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4368.
5. Hanna T.P., Delaney G.P., Barton M.B. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. *Radiother Oncol*. 2016 Sep; 120(3): 370–377. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.008.
6. Li H., Wu X., Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27(4): e43. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e43.
7. Lutgens L., van der Zee J., Pijls-Johannesma M., De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Mastrigt G.A., Lammering G., De Ruyscher D.K., Lambin P. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1): CD006377. doi: 10.1002/14651858.CD006377.pub2.
8. 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.
9. 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.
10. Ihara M., Takeshita S., Okaichi K., Okumura Y., Ohnishi T. Heat exposure enhances radiosensitivity by depressing DNA-PK kinase activity during double strand break repair. *Int J Hyperthermia*. 2014 Mar; 30(2): 102–9. doi: 10.3109/02656736.2014.887793.
11. Datta N.R., Ordóñez S.G., Gaipal U.S., Paulides M.M., Crezee H., Gellermann J., Marder D., Puric E., Bodis S. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov; 41(9): 742–53. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
12. Dewhurst M.W., Lee C.T., Ashcraft K.A. The future of biology in driving the field of hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(1): 4–13. doi: 10.3109/02656736.2015.1091093.
13. Kuo M.T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Jan; 11(1): 99–133. doi: 10.1089/ars.2008.2095.
14. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4; 144(5): 646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
15. van den Tempel N., Horsman M.R., Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4): 446–54. doi: 10.3109/02656736.2016.1157216.
16. Weiss C., Engehausen D.G., Krause F.S., Papadopoulos T., Dunst J., Sauer R., Rödel C. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 15; 68(4): 1072–80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.054.
17. Westermann A.M. Cisplatin combined with radiation therapy and hyperthermia in treating patients with stage II, stage III, or stage IV cervical cancer [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00008112> (cited 05.02.2018).
18. Lutgens L.C., Koper P.C., Jobsen J.J., van der Steen-Banasik E.M., Creutzberg C.L., van den Berg H.A., Otevanger P.B., van Rhoon G.C., van Doorn H.C., Houben R., van der Zee J. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol*. 2016 Sep; 120(3): 378–382. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.
19. 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.
20. Crezee J., van Leeuwen C.M., Oei A.L., van Heerden L.E., Bel A., Stalpers L.J., Ghadjar P., Franken N.A., 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.

21. Sun X., Xing L., Ling C.C., Li G.C. The effect of mild hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for radiotherapy, vascular targeting and imaging. *Int J Hyperthermia*. 2010; 26(3): 224–31. doi: 10.3109/02656730903479855.

22. Кисличко А.Г., Кисличко С.А., Поздеев Н.М. Лечебный эффект гипертермии в комбинированном лечении при немелкоклеточном раке легкого (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2012, 1: 54–9. [Kislichko A.G., Kislichko S.A., Pozdeyev N.M. Treatment effectiveness hyperthermia in combination treatment in non-small cell cancer of the lung (review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2012, 1: 54–9. (in Russian)].

23. Sharma S., Singhal S., Sandhu A.P., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1991 Mar; 17(1): 5–12. doi: 10.1111/j.1447-0756.1991.tb00244.x.

24. Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIB): a controlled clinical study. *Indian Med Gazette* 1987; 121: 68–71.

25. Chen H., Jun-Jie F., Wei L. A randomized trial of hyperthermoradiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chin J Clin Oncol* 1997; 24: 249–251.

26. Harima Y., Nagata K., Harima K., Ostapenko V.V., Tanaka Y., Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001 Mar-Apr; 17(2): 97–105. doi: 10.1080/02656730010001333.

27. van der Zee J., González González D., van Rhoon G.C., van Dijk J.D., van Putten W.L., Hart A.A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group*. *Lancet*. 2000 Apr 1; 355(9210): 1119–25. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02059-6.

28. van der Zee J., González G.D. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002 Jan-Feb; 18(1): 1–12. doi: 10.1080/02656730110091919.

29. Franckena M., Stalpers L.J., Koper P.C., Wiggendaad R.G., Hoogenraad W.J., van Dijk J.D., Wärlam-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.

30. van der Zee J., van Rhoon G.C. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2006; 22(3): 229–34. doi: 10.1080/02656730600722578.

31. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H., Zhi-Fan Z., Yu-Bin Z., Oliynychenko P., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jan 1; 61(1): 145–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.057.

32. Zolciak-Siwinska A., Piotrkowicz N., Jonska-Gmyrek J., Nicke-Psikuta M., Michalski W., Kawczyńska M., Bijok M., Bujko K. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. *Radiother Oncol*. 2013; 109(2): 194–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.011.

33. Westermann A., Mella O., Van Der Zee J., Jones E.L., Van Der Steen-Banasik E., Koper P., Uitterhoeve A.L., De Wit R., Van Der Velden J., Burger C., Schem B.C., Van Der Wilt C., Dahl O., Prosnitz L.R., Van Tinteren H. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB–III–IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia – an update. *Int J Hyperthermia*. 2012; 28(6): 549–53. doi: 10.3109/02656736.2012.673047.

34. 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.

35. 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.

36. Minnaar C.A., Kotzen J.A., Aveni 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 randomised controlled trial. *PLoS One*. 2019 Jun 19; 14(6): e0217894. doi: 10.1371/journal.pone.0217894.

37. 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.

38. 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.

Поступила/Received 25.01.2021
Принята в печать/Accepted 04.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1441-0681. AuthorID (РИНЦ): 780619. Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением лучевой терапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шпилева Ольга Владимировна: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, написание текста.

Коломиец Лариса Александровна: разработка концепции и дизайна, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старцева Жанна Александровна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чуруксаева Ольга Николаевна: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Shpileva, MD, Junior Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor, Head of Radiation Therapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Leading Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Shpileva: study conception and design, data collection and interpretation, writing of the manuscript.

Larisa A. Kolomiets: study conception and design, critical revision for important intellectual content.

Zhanna A. Startseva: critical revision for important intellectual content.

Olga N. Churuksaeva: data collection, data interpretation, data analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.