

О.К. Курпешев¹, J. van der Zee²**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ**

1. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
2. Онкологический институт Эразмусского медицинского центра, Роттердам, Нидерланды

О.К. Курпешев – зав. отд., д.м.н., член Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO);
Я. ван дер Зий – Ph.D., MD, член Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

Реферат

В обзоре представлен анализ результатов III фазы рандомизированных исследований комбинированного и комплексного лечения онкологических больных с использованием гипертермии (ГТ). Анализ показал, что ГТ в большинстве случаев значительно улучшает результаты лучевой (ЛТ), химио (ХТ)- и химиолучевой терапии (ХЛТ) больных с местнораспространенными, рецидивными и метастатическими формами опухолей, а у инкурабельных больных достигается паллиативный эффект. Основными причинами отсутствия эффекта от локорегионарной ГТ (ЛРГТ) являются низкие температурно-экспозиционные режимы нагревания (< 40 °С, < 60 мин), вследствие несовершенства методики, неправильного выбора гипертермической установки, типа аппликатора, частоты электромагнитного (ЭМ) излучения.

Изучено влияние ГТ на токсические эффекты лучевой и химиолучевой терапии на нормальные ткани. Представлен экономический эффект от использования метода.

В связи с различными принципами работы гипертермических аппаратов, общего стандарта проведения ГТ у онкологических больных не существует, для каждой установки и локализации опухоли он должен разрабатываться индивидуально.

Ключевые слова: гипертермия, рандомизация, лучевая терапия, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиотерапия, термохимиолучевая терапия

Поступила: 29.11.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

СОКРАЩЕНИЯ

Бл	Блеомицин	ОВ	Общая выживаемость
БРВ	Безрецидивная выживаемость	ОВББ	ОВ без болезни
ВББ	Выживаемость без болезни	ОО	Объективный ответ (ПО+ЧО)
ВДП	Время до прогрессирования	ОП	Операция
ВТГТ	Внутриканевая гипертермия	ПО	Полный ответ
ВТЛТ	Внутриканевая ЛТ	ПредОП	Предоперационная
ВПГТ	Внутриполостная ГТ	ПЭ	Паллиативный эффект
ВПЛТ	Внутриполостная ЛТ	ППЭ	Продолжительность ПЭ
ВБП	Выживаемость без прогрессирования	рПО	Патоморфологический полный ответ
ВЧГТ	Высокочастотная ГТ	РМЖ	Рак молочной железы
ГТ	Гипертермия	РШМ	Рак шейки матки
ГТХП	ГТ химиоперфузия	СВЧГТ	Сверхвысокочастотная ГТ
ДЛТ	Дистанционная ЛТ	СЛТ	Сочетанная лучевая терапия
Докс	Доксорубин	СМТ	Саркома мягких тканей
ЁГТ	Ёмкостная ГТ	СОД	Суммарная очаговая доза
ИПХП	Интраперитонеальная химиоперфузия	ТУР	Трансуретральная резекция
ИПГТХП	Интраперитонеальная ГТ химиоперфузия	ТЛТ	Термолучевая терапия
Иф	Ифосфамид	ТХТ	Термохимиотерапия
КЭ	Клинический эффект (ОО+Стабилизация)	ТХЛТ	Термохимиолучевая терапия
КФ	Классическое фракционирование	УВЧГТ	Ультравысокочастотная ГТ
ЛБРВ	Локальная безрецидивная выживаемость	УЗГТ	Ультразвуковая ГТ
ЛРГТ	Локорегионарная ГТ	ФГТ	Фокусированная ГТ
ЛТ	Лучевая терапия	ХП	Химиопрепараты
ЛК	Локальный контроль	ХТ	Химиотерапия
МГц	Мегагерц	ЦФ	Циклофосфан
МОВ	Медиана общей выживаемости	Цис	Цисплатин
ММС	Митомицин С	ЧО	Частичный ответ
Мгс	Метастаз	Эп	Эпирубицин
НМРЛ	Немелкоклеточный рак легких	Эт	Этопозид
НИГТ	Наружная излучательная ГТ		

Введение

В течение нескольких десятилетий в России, ряде стран западной Европы, США, Японии, а за последние 10–15 лет – в Китае активно ведутся исследования по применению гипертермии (ГТ) в комбинированном и комплексном лечении онкологических больных [1–9]. В экспериментальных исследованиях ГТ значительно усиливала действие ионизирующей радиации и химиопрепаратов (ХП) на злокачественные новообразования.

Её вклад в эффективность лечения зависел от уровня температуры и продолжительности нагревания, т.е. от дозы тепла. В клинике в большинстве исследований получен высокий вклад ГТ в результаты ЛТ, ХТ и ХЛТ, однако в ряде работ её роль в противоопухолевом лечении не была установлена [10–15].

Целью обзора является анализ результатов III фазы рандомизированных исследований комбинированного и комплексного лечения онкологических больных с использованием ГТ, установление причин отсутствия

эффекта и критическая оценка неадекватных методов нагрева опухолей.

Результаты исследований

Проведен электронный поиск публикаций по результатам рандомизированных исследований по применению ГТ в клинической онкологии за период 1980–2016 гг. в системе PubMed, Кокрановской базе данных систематических обзоров, в регионарных и международных журналах, материалах международных конгрессов, съездов и конференций. Всего опубликованы данные 92 рандомизированных исследований (III фаза) с I–II уровнями доказательности. После ознакомления с условиями проведения исследования, из дальнейшего анализа была исключена 31 работа: 28 – с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией (ИПГТХП) при раке органов желудочно-кишечного тракта и 3 – с гипертермической химиоперфузией (ГТХП) нижней конечности при меланоме. Причиной исключения явилось несоответствие схемы ХТ в контрольной группе больных, в которых вместо нормотермической химиоперфузии проводили системную ХТ [16–24]. В ряде случаев исследуемая группа отличалась от контроля и объемом циторедуктивной операции [20]. Таким образом, в работах больных контрольной группы находились в более «невыгодных» условиях и, естественно, в исследуемых группах, т.е. с ГТ, в большинстве случаев были получены более высокие результаты лечения.

В итоге анализу подверглись результаты 61 рандомизированного исследования, в которых формально были соблюдены одинаковые условия лечения в исследуемой и контрольной группах.

По странам эти работы распределились следующим образом: Китай – 18, Япония – 10, США – 7, Нидерланды – 4, Индия – 4, Италия – 3, Англия – 2 и по 1 в Германии, Австралии, Белоруссии, Польше, Канаде, Дании, Австрии. Кроме того, проведены 5 международных исследований: «Япония–Китай–Индия–Украина–Ю.Корея», «Нидерланды–Норвегия–Германия», «США–Норвегия–Дания–Германия», «Канада–Англия–Нидерланды», «США–Украина». Еще 1 исследование проведено в рамках Европейского научного общества по гипертермической онкологии (European Society for Hyperthermic Oncology – ESHO).

Из 61 исследований в 59 была использована ЛРГТ, в 2 – общая. В свою очередь, ЛРГТ в 1 работе проведена с помощью ультразвуковой ГТ (УЗГТ), в 2 – использована ГТХП, в 56 – СВЧ-, УВЧ- или ВЧ-гипертермия (классификация ЭМ-излучений дана в привычной для россиян старой системе). В последнем случае в 21 исследовании использована наружная излучательная ГТ (НИГТ), 11 – ёмкостная ГТ (ЁГТ), 11 – внутрисполостная ГТ (ВПГТ), 4 – внутритканевая ГТ (ВТГТ). Для 9 работ, проведенных в Китае, из-за недоступности полноценного текста конкретные методики электромагнитной ГТ не известны.

Многоцентровые рандомизированные исследования описаны в 14 работах: по одной при саркомах мягких тканей (СМТ), опухолях органов малого таза, меланоме кожи, по 2 – при раке мочевого пузыря, пря-

мой кишки, молочной железы, рецидивах и метастазах поверхностных локализаций, 3 – при раке молочной железы (РМЖ).

Из 61 рандомизированного исследования в 54 изучен вклад ГТ в эффективность комбинированного лечения больных с опухолями различной локализации, в 7 – другие аспекты применения ее в клинике. В последнем случае в 2 работах сравнивалась эффективность высоких и низких уровней нагрева при термолучевой терапии (ТЛТ) рецидивов РМЖ или опухолях поверхностных локализаций [25, 26]. В этих исследованиях было показано, что эффективность ТЛТ зависит от температурно-экспозиционного режима ГТ. В третьей работе сравнивали два режима ТЛТ на опухоли поверхностных локализаций, при которых ГТ проводили 1 или 2 раза в неделю [27]. Целью этой работы явилось выяснение роли термотолерантности в эффективности ТЛТ. Установлено отсутствие различий двух режимов ТЛТ, что свидетельствовало об отсутствии влияния термотолерантности на результаты лечения. В четвертой – сравнивалась эффективность ТЛТ с ХЛТ (с цисплатиной – Цис) при местнораспространенном РШМ [28]. В этой работе было установлено отсутствие значимых различий между двумя методами лечения. В пятой работе сравнивали результаты лечения больных канцероматозом плевры при гипертермической перфузии физиологического раствора с цисплатиной (45 °С) и только дистиллированной водой, нагретой до 48 °С, без ХТ [29]. В последнем случае был достигнут такой же эффект, что и при ГТХП с температурой 45 °С. Индекс Карновского в обеих группах повысился на 40 %, медиана выживаемости также была одинаковой и достигла 12,9–13 мес. Авторы считают, что при противопоказаниях к ХТ лечебный эффект может быть достигнут при применении одной гипертермической перфузии с более высокой температурой без ХП. В шестой – изучали иммуномодулирующий эффект общей ГТ у больных колоректальным раком. Показано, что через 1–2 сут после операции у больных, подвергшихся предоперационной общей ГТ, по сравнению с группой больных, не получавших это лечение, в крови значительно повышались содержание опухоль-некротического фактора, белков теплового шока с массой 60 и 90 кД и снижался уровень прокальцитонина [30]. В седьмой – сравнивалась эффективность работы двух моделей устройства HYPERcollar от установки BSD-2000 при лечении больных с опухолями органов области головы и шеи [31].

В 54 рандомизированных исследованиях, посвященных изучению вклада ГТ в эффективность противоопухолевой терапии, для объективной оценки полученных результатов были вынуждены провести систематизацию данных некоторых авторов. Из-за недоступности полного содержания 9 публикаций, посвященных ТЛТ РШМ в КНР, в обзоре анализированы данные мета-анализа этих работ, проведенных Yan X.Y. et al. [32]. Из-за отсутствия отдельных публикаций результатов 5 независимых рандомизированных исследований по ТЛТ РМЖ, проведенных в онкологических центрах Европы и Канады, в обзор включена обобщающая эти исследования статья Vernon C. et al. [33]. В некоторых работах группы больных состояли

из нескольких подгрупп, различающихся по методике лечения или по локализации опухолей, в связи с чем их анализ проводился в отдельности. В частности, из группы больных с опухолями органов малого таза были выделены подгруппы пациентов раком шейки матки, прямой кишки и мочевого пузыря [34, 52, 56], а из группы сарком мягких тканей (СМТ) выделена подгруппа с ретроперитонеальными и абдоминальными локализациями опухоли [35, 36]. Больные РШМ, представленные Chen H.W. et al. [37], в зависимости от методики лечения были разделены на 2 подгруппы – с ТЛТ и ТХЛТ.

Таким образом, вклад ГТ в эффективность противопухолевого лечения был проанализирован в 47 исследованиях, в которых участвовали 5099 больных. По срокам публикаций эти работы распределились следующим образом: 1980–1989 гг. – 7, 1990–1999 гг. – 18, 2000–2009 гг. – 10 и 2010–2016 гг. – 12.

Результаты изучения вклада ГТ в эффективность ЛТ, ХТ и ХЛТ представлены в табл. 1, 2, 3 соответственно.

На начальном этапе исследования, ГТ в комбинации с другими методами лечения применялась в паллиативных целях у больных с рецидивами и/или метастазами опухолей и чаще всего у неоперабельных больных. Полученные данные показали, что данный метод в большинстве случаев значительно улучшает как непосредственные, так и ближайшие, а в некоторых случаях и отдаленные результаты лечения. Его вклад в противопухолевого лечение был выражен особенно при местнораспространенных или рецидивных опухолях, т.е. при радио- и химиорезистентных формах. В целом из 47 исследований значимый вклад ГТ в результаты лечения хотя бы по одному из изученных критериев был получен в 35 (74 %) работах, в 12 (26 %) – он полностью отсутствовал.

Считаем необходимым более подробно остановиться на некоторых полученных результатах.

Perez S.A. et al. [42] по протоколу Общества радиотерапевтических онкологов (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)) провели сравнительное изучение эффективности ЛТ и ТЛТ. Объектом исследования являлись поверхностно расположенные рецидивные и метастатические опухоли у 236 больных. Для нагревания авторы использовали СВЧ-излучение (915 МГц) и поэтому не всегда могли создать ГТ режим при больших объемах новообразований. При размерах опухоли менее 2 см уровень температуры 41–43 °С был зарегистрирован во всех случаях, при 3–4 см – в 70 %, 4 см и более – лишь в 30 %. Поэтому у больных с новообразованиями не менее 3 см не был выявлен значимый вклад ГТ в эффективность ЛТ, а при размерах менее 3 см она значительно влияла на результаты ЛТ. Частота развития рецидивов в течение 12 мес у больных с ПО опухоли при ТЛТ составила 7 %, ЛТ – 45 %. По расчетам авторов, вероятность локального контроля в течение этого срока во всей группе больных с ТЛТ составила 82 %, ЛТ – 12 % ($p = 0,02$).

По данным You Q-S et al. [55], Harima Y. et al. [70], при ТЛТ и ТХЛТ больных РШМ с IB–IVA ст., по сравнению с соответствующим контролем, получен значимо высокий эффект по частоте полного ответа (ПО)

опухоли. Однако показатели 5-летней общей (ОВ), безрецидивной выживаемости (БВ) и выживаемости без болезни (ВББ) хотя и были выше на 9–17 %, но различие было статистически не значимо. По данным метаанализа результатов 9 исследований по ТХЛТ РШМ, проведенных в Китае, был отмечен высокий вклад ГТ по критерию ПО опухоли и 1–2-годичной ОВ [69]. Chen H.W. et al. [37] представили результаты лечения двух подгрупп больных РШМ. В одной подгруппе они изучали эффективность ГТ при ЛТ, в другой – при ХЛТ. В первой подгруппе ГТ не влияла на результаты ЛТ, во 2-ой – она значимо повысила частоту ПО опухолей на ХЛТ, с 50 до 83 % ($p = 0,04$). Van der Zee J. et al. [34, 56], Franckena M. et al. [52] отметили преимущество ТЛТ, по сравнению с ЛТ, у больных раком органов малого таза по показателю ПО опухоли, 3-летнего локального контроля (ЛК) и ОВ. Затем авторы из этой группы выделили 3 подгруппы больных: РШМ, прямой кишки и мочевого пузыря, которые показали разную эффективность ТЛТ. При раке прямой кишки максимальный вклад ГТ заключался только в паллиативном эффекте (ПЭ), раке мочевого пузыря – 3-летнем ЛК и ОВ, РШМ – 12-летнем ЛК и ОВ.

Mitsumori M. et al. [50], при многоцентровом (5 учреждений) изучении эффективности ГТ при ЛТ больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) получили значимое различие по 1-годичному ЛК при ТЛТ по сравнению с ЛТ. В этом исследовании следует обратить внимание еще на 2 обстоятельства. Первое – частота развития отдаленных метастазов после ТЛТ была значимо выше, чем в группе с ЛТ и была равна 25 % (у 10 из 40) и 5 % (у 2 из 40) соответственно, $p = 0,02$. Второе – нагрев опухоли осуществляли при низких температурных режимах. Уровень температуры в опухоли при исследованиях в различных центрах отличался значительно и варьировал от 37 до 43 °С. Наиболее высокие температурные режимы приводятся из госпиталя Китайско-Японской дружбы (39–43 °С, в среднем 40 °С), Киевского городского онкологического диспансера (41–42 °С, в среднем 41 °С) и клиники университета Сун-Ят-сена (37–42 °С, в среднем 40 °С). Температура в опухоли у больных госпиталя Марикнол (Maryknoll Hospital, Ю.Корея) не поднималась выше 37 °С, а в госпитале святой Марии (St. Mary's Hospital, Ю.Корея) находилась в пределах 38–39 °С. По нашему мнению, низкие температурные режимы (38–39 °С) были недостаточны для радиосенсибилизации опухолевых клеток, но достаточны для стимуляции их роста и развития отдаленных метастазов.

Issels R.D. et al. [35] под эгидой EORTC-ESHO провели изучение эффективности неoadьювантной ТХТ (НеоТХТ) высоко-злокачественных (G 2–3), локализованных форм сарком мягких тканей (СМТ). В работу был включен 341 пациент с различными локализациями и гистiotипами СМТ. На первом этапе больные получали в среднем 4 курса индукционной ХТ (с интервалом в 3 нед). В 1-й и 4-й дни каждого курса ХТ в исследуемой группе проводили ГТ (8 сеансов, при режиме 42 °С, 60 мин). После курса ХТ осуществляли широкое иссечение опухоли с последующей ЛТ в СОД 50–60 Гр (63–64 % больным), затем еще 4 курса ХТ по

Таблица 1

Сравнительные результаты лучевой и термолучевой терапии

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, ЛТ/ТЛТ	Режим ЛТ	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		P
						ЛТ	ТЛТ	
38	Разные опухоли поверхностной локализации	15/15	ДЛТ 20–60 Гр	УЗГТ. № 8–30, 43 °С, 15 мин до и 30 мин после ЛТ	ПО	7	47	0,065 ^{##}
39	Меланома: – рецидивы – метастазы	65/63: 9/7 56/56	ДЛТ, 3 фракции по 8–9 Гр	НИГТ (144–915 МГц), № 3, 43°С, 30 мин	ПО ОО ЛК – 5 л.	35 72 27	62 82 45	0,003 0,02 0,006
40	Первичные и рецидивные опухоли области головы и шеи, таза (84 % после ЛТ)	86/87	ВТЛТ, куммулятивная СОД <100 Гр	ВТГТ (РЧ или СВЧ). № 1–2, 42,5 °С, 30–60 мин, до или после ВТЛТ	ПО ЛК – 2 г. ОВ – 2 г.	54 37 29	57 43 36	>0,05 >0,05 >0,05
41	Метастазы и рецидивы разных опухолей поверхностной локализации, 3>7 см.	48/44	ДЛТ, СОД 35–70 Гр	НИГТ (600–915 и 2450 МГц) и ЁГТ: (8 и 13 МГц). № 4–8, 41–45 °С, 40 мин, 1 раз в неделю	ОО	63	82	<0,05
42	Метастазы и рецидивы разных опухолей расположенных поверхностно	117/119	ДЛТ, РД 4 Гр, СОД в среднем 32 Гр	НИГТ (915 МГц). № 8, 42,5 °С, 45–60 мин, 2 раза в неделю	Результаты для опухолей < 3см*: – вероятность локального контроля в группах – частота рецидивов для опухолей с ПО – 1 г.	12 45	82 7	0,02 0,05
43	Мультиформная глиобластома (≤5 см)	39/40	ОП+ ДЛТ (СОД 59 Гр) + ВТЛТ (СОД 60 Гр)	ВТГТ (915 МГц), 42,5–50 °С, 30 мин (после ДЛТ и ВТЛТ)	ВДП МОВ ОВ – 2 г.	33 нед 76 нед 15	49 нед 85 нед 31	0,045 0,045 0,02
44, 45	Метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи, IV ст.	23/21	ДЛТ, СОД 64–70 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 2–6, 42,5 °С, 30 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	41 24 0	83 69 53	0,016 0,015 0,02
46	Рак органов обл. головы и шеи (I–IV ст.)	32/33	ДЛТ, КФ, СОД 50 Гр	ЁГТ (27 МГц). № 10–14, 42,5 °С, ≥ 20 мин, 2 раза в неделю	ПО (III–IV ст.) ОВ без болезни (III–IV ст.) – 1,5 г.	31 13 8	55 46 25	0,08 0,01 0,03
47	Рак органов обл. головы и шеи, T ₃ –T ₄ (II–IV ст.)	26/28	ДЛТ, СОД 66–70 Гр	ЁГТ. № 5–7, 42,3°С, 30 мин, 2 раза в неделю	ПО МОВ,	42 145 сут	79 241 сут	<0,05 <0,05
48	Рак назофарингеальной обл., T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₀ (I–IV ст.)	90/90	ДЛТ, СОД 70 Гр (43 % больных с T ₃₋₄ получали ХТ (Цис+5ФУ)	ВПГТ (915 МГц). № 7, 42,5–43 °С, 50 мин	ПО (T ₂) ПО (T ₃) ЛК (T ₁₋₄) – 5 л. ВВП (T ₁₋₄) – 5 л.	80 77 79 59	97 97 91 69	0,03 0,03 0,022 0,042
49	Рак пищевода, (≤7 см)	66/59	ДЛТ, СОД 60 Гр без ГТ, 40 Гр с ГТ	ВПГТ (915 МГц). № 4–8, 43,5 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 1–2 раза в неделю	ОВ – 1 г. ОВ – 3 г.	59 24	81 42	<0,05 <0,05
33	РМЖ: 1. Первичный 2. Рецидивы после: – ЛТ – ХТ ± гормонотерапия	135/171 12/18 123/153 90/120 33/33	ДЛТ, СОД для первичной опухоли 60–69 Гр, для рецидивов – 40–47 Гр	НИГТ (2450, 915, 433 МГц). № 2–8, ч/з 30–90 мин после ДЛТ, 42,5–43 °С, 30–60 мин, 1–2 раза в неделю	ПО для группы в целом ПО для ранее облученных опухолей ЛК для б-ных с ПО – 3 г.	41 31 20	59 57 47	0,001 <0,05 0,007
50	НМРЛ, IIВ–IIIВ ст.	40/40	ДЛТ, СОД 57–70 Гр	ЁГТ. № 3–7, 39–41 °С, в среднем 60 мин, 1 раз в неделю	ОО ЛК – 1 г. ОВ – 1 г.	38 29 38	45 68 43	0,49 0,036 0,87
11	Рак желудка	98/95	ПредОП ДЛТ, 4 фр. по 5 Гр	НИГТ (460 МГц). № 4, 120 Вт, 60–70 мин	ОВ – 3 г. ОВ – 5 л.	52 45	58 51	>0,05 >0,05
34	Местнораспространенный рак органов малого таза	176/182	ДЛТ, СОД 56–67 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 3 г. ОВ – 3 г.	39 23 24	55 36 30	0,0003 0,04 0,03
10	РШМ, IIIВ ст.	31/33	СЛТ, 60–75 Гр	ЁГТ (27 МГц). № 10, без охлаждения кожи, 42,5 °С, 15–20 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 2 г. ОВ – 2 г.	58 46 73	74 67 81	0,21 >0,05 >0,05
51	РШМ, II–III ст.	22/20	СЛТ, 65–80 Гр	ВПГТ (27 МГц). № 12, 42–43 °С, 30 мин, 3 раза в неделю	ЛК – 18 мес	50	70	>0,05
37**	РШМ, IIВ(23 %), IIIВ(77 %) ст.	30/30	СЛТ 70–75 Гр, РД ВПЛТ 5–10 Гр, № 5	ВПГТ. № 6, ч/з 1 ч. после ДЛТ, 42 °С, 45 мин, 2 раза в нед. Вид ЭМ-излучения не известен	ПО	47	60	>0,05
34, 52	РШМ, IIВ–IVА ст. (подгруппа)	49/52	СЛТ, СОД в среднем 67 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 12 л. ОВ – 12 л.	57 37 20	83 56 37	0,003 0,01 0,03

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, ЛТ/ТЛТ	Режим ЛТ	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ЛТ	ТЛТ	
53	РШМ, ПИВ ст.	20/20	СЛТ, СОД 82 Гр	ЁГТ. № 3, 41,8 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО БРВ – 3 г.	50 49	80 80	0,048 0,048
13	РШМ, ПИВ–IVA ст.	55/55	СЛТ, 46–86 Гр	ЁГТ (8 МГц). № 4–7, 42°С, 60 мин	ЛК – 3 г.: ПИВ–IVA ст. ПВ ст. ОВ – 3 г.: ПИВ–IVA ст. ПВ ст.	70 74 81 74 94	70 73 68 73 55	>0,05 0,80 >0,05 0,80 0,016
54	Рак прямой кишки	5/9	ДЛТ, СОД 40 Гр, предОП	ЁГТ (8 МГц). № 8–10, >42 °С, 40–50 мин, 2 раза в неделю	ЧО	20	100	<0,05
55	Рак прямой кишки	38/44	ДЛТ, СОД 30–40 Гр, предОП.	ВПГТ (915 МГц). № 6–8, 45–50 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО ОВ – 5 л.	5 50	23 67	<0,05 >0,05
34, 56	Рак прямой кишки (подгруппа): – первичные – рецидивные	71/72 12/12 59/60	ДЛТ, СОД 57 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42°С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПЭ ППЭ	25 7 мес	45 17 мес	0,04 >0,05
12	Рак прямой кишки: рецидивы, нерезектабельные опухоли	37/36	ДЛТ, СОД 43–45 Гр	НИГТ (434 МГц). № 4–52 (в среднем 26), за сеанс 2–3 раза по 10 мин с 30 мин интервалом, 2–3 раза в неделю	ПО ОВ – 2 г.	5 19	6 11	>0,05 >0,05
57	Рак мочевого пузыря, T ₁₋₃ N ₀ M ₀	51/51	ДЛТ, СОД 20–25 Гр, 5 фр., ч/з 3 дня ОП	ВПГТ (13,56 МГц). № 1–3, 43±0,5 °С, 60 мин	ОВ – 3 г. БРВ 3 г.	67 59	94 79	<0,05 <0,05
34	Рак мочевого пузыря (подгруппа), T ₂₋₄ (ПВ–IV ст.)	56/58	ДЛТ, СОД 64–66 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 5, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО ЛК – 3 г. ОВ – 3 г.	51 33 22	73 42 28	0,01 >0,05 >0,05

Примечание: # – В этой и других таблицах стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках; ## – по нашим расчетам $p = 0,035$; * – для опухолей размером ≥ 3 см различия между ЛТ и ТЛТ по всем показателям не значимы; ** – в одном исследовании сравнивали 2 схемы применения ГТ: в комбинации с ЛТ (табл. 1) и с ХЛТ (табл. 3)

Таблица 2

Сравнительные результаты химио- и термехимиотерапии

Литература	Диагноз	Число б-х, ХТ/ТХТ	Основное лечение	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ХТ	ТХТ	
58	Рак мочевого пузыря, T _a –T ₁ , G ₁₋₃	23/29	ММС (внутрипузырно) + ТУР	ВПГТ (915 МГц). № 6–8, 42,5–46 °С, 60 мин	рПО	22	66	0,01
59, 60	Рак мочевого пузыря, T _a –T ₁ , G ₁₋₃	42/41	ТУР + ММС (внутрипузырно)	ВПГТ (915 МГц). № 12, 42±2 °С, ≥ 40 мин	БРВ – 2 г. ВБВ – 10 л.	38 15	82 53	<0,05 0,001
61	Рак желудка, T ₂₋₄	18/22	ОП+ ИПХП (ММС + Цис)	ИПГТП. № 1, 41–42 °С, 60 мин (для профилактики перитонеального мтс)	ОВ – 3 г.	51	68	<0,05
62	Рак желудка, T ₂ –T ₄	44/48	ОП+ИПХП (ММС,Цис)	ИПГТП. № 1, 42–43 °С, 60 мин	ОВ – 5 лет	43	61	>0,05
35	Саркома мягких тканей (СМТ), G ₂₋₃ (все локализации, первичные, рецидивы)	172/169	ХТ (Эт+Иф+Докс), по 4 цикла до и после ОП. Между курсами ХТ у	НИГТ (70–120 МГц). № 16, 42 °С, 60 мин, по 2 сеанса на каждом цикле ХТ	ОО ЛК – 4 г. ВБВ – 4 г.	13 55 35	29 66 42	0,002 0,003 0,011
36 (подгруппа б-х [35])	СМТ забрюшинной и абдоминальной областей, с R ₀ –R ₁ резекцией (G ₂₋₃)	73/76	63–64 % больных ЛТ в СОД 50–60 Гр	НИГТ (70–120 МГц). № 16, 42 °С, 60 мин, по 2 сеанса на каждом цикле ХТ	ЛК – 5 л. ВБВ – 5 л.	45 27	56 34	0,04 0,04
63	РМЖ, T ₂₋₃	13/15	4 курса ХТ (Докс+ЦФ) + ОП	ФГТ (915 МГц) после 1 и 2 курса ХТ, 44,6–45,6 °С, в среднем по 35 мин	Уменьшение размера опухоли в среднем по группе	59	88	0,048
64	Рак пищевода T ₂ –T ₄	20/20	ХТ (Бл+Цис) + ОП	ВПГТ (13,56 МГц). № 6, 42,5–44 °С (30 мин) на поверхности опухоли	ПЭ ОО Выраженный лечебный патоморфоз	40 25 14	70 50 58	0,055 0,095 <0,05
65	Метастазы в печени	14/12	Введение в печёночную артерию: Эп+ ММС+ 5ФУ	ЁГТ (8 МГц), 40–60 мин, 1 раз в неделю	ОО	7	40	>0,05
66	Канцероматоз плевры при: – РМЖ – НМРЛ	50/52: 16/15 34/37	Интраплеврально Цис, 1 раз в нед. № 2	ЁГТ (8 МГц). № 4, 41,5 °С, 60 мин, 2 раза в неделю	ОО: – РМЖ – НМРЛ	54 56 53	81 87 78	0,01 >0,05 <0,05
67	Плоскоклеточный рак легких	22/22	Докс, ЦФ, Винкристин	Общая ГТ. № 3, 41±0,5 °С, 60 мин	ОО	36	68	<0,05

Таблица 3

Сравнительные результаты ХЛТ и ТХЛТ

Литература	Диагноз	Число б-х, ХЛТ/ТХЛТ	Основное лечение	Режим ГТ	Критерий оценки	Результаты, %		p
						ХЛТ	ТХЛТ	
37*	РШМ, Пб(23 %) и ПбВ(77 %) ст.	30/30	СЛТ, СОД 90–95 Гр, Цис	ВПГТ (№ 6) ч/з 1 ч после ДЛТ, 42 °С, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО	50	83	0,04
68	РШМ, II–III ст.	109/96	СЛТ, СОД 75–80 Гр, Цис	ВПЛТ, ВТГТ (0,5 МГц), № 4, ≥42,5 °С, 45 мин	ЛК – 3 г. ВББ – 3 г.	84 67	88 60	>0,05 >0,05
69	РШМ, IА–IV ст. (мета-анализ 9 работ)	333/336	СЛТ, СОД 70–90 Гр, Цис, 5–ФУ	ВПГТ (915 МГц) или ЁГТ (13,56 МГц). № 4–12 по 60 мин, 1–2 раза в неделю	ПО ОВ – 1 г. ОВ – 2 г.	51 80 65	73 92 81	<0,05 <0,05 <0,05
15	РШМ, (с Пб–ПбВ ст. – 70–71 %)	51/49	СЛТ (СОД – нет данных)+ Цис	НИГТ (70–120 МГц), № 4, 42 °С, 60 мин, 1 раз в неделю	ПО БРВ – 5 л. ОВ – 5 л.	74 59 66	79 55 60	>0,05 >0,05 >0,05
70	РШМ, IВ–IВА	50/51	СЛТ, СОД 78 Гр + Цис	ЁГТ (8 МГц). № 4–6, T _{max} 42,2 °С, 60 мин в среднем, 1 раз в неделю	ПО ЛБРВ – 5 л. ОВ – 5 л. ОВББ – 5 л.	78 71 65 61	88 80 78 71	0,047 >0,05 >0,05 >0,05
71	Метастазы рака назофарингеальной области, N ₂ –N ₃	78/76	ДЛТ СОД 70–78 Гр + Цис	НИГТ (915 МГц). № 3–14, 41,5–42 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 2 раза в неделю	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	49 60 39	62 73 52	0,014 0,001 0,001
72	Рак назофарингеальной области	40/43	ДЛТ СОД 70–74 Гр, 4 курса ХТ (Паклитаксел + Цис)	ЁГТ (13,5 МГц). № 21, 41–43 °С на поверхности опухоли, 60 мин	ВББ ОВ – 3 г.	38 мес 54	48 мес 73	0,048 0,041
73	Рак пищевода, I–IV ст.	34/32	ПредОП ДЛТ (СОД 30 Гр) с ХТ (Бл или Цис)	ВПГТ (13,5 МГц). № 5–8, 42,5–44 °С на поверхности опухоли, 30 мин, 2 раза в неделю	рПО ОВ – 3 г.	6 24	25 50	<0,05 >0,05
74	Злокачественная глиома, G ₃₋₄ : – первичная – рецидивная после ОП	15/15 9/8 6/7	ДЛТ (СОД 60 Гр) + ХТ (темозоломид)	ВТГТ (13,5 МГц). № 1, 43 °С на периферии опухоли, 60 мин + (ДЛТ+ХТ)**	Средний диаметр опухоли до лечения Через 3 мес после лечения	5,13 см 6,0 см (+17 %)	4,99 см 2,8 см (-44 %)	0,01

Примечание: * – Авторы в одном исследовании сравнивали 2 схемы лечения с ГТ: в комбинации с ЛТ (табл. 1) и с ХЛТ (табл. 3), ** – ДЛТ+ХТ проведены всем больным в контрольной группе, в основной – только больным с рецидивами опухоли, больные с первичной опухолью получали только ВТГТ

той же схеме, что и до операции с ГТ или без нее. В результате в исследуемой группе, за исключением пациентов с СМТ конечностей, результаты лечения были значимо выше по критериям ОО, медианы локального контроля (МЛК) и выживаемости без болезни (ВББ). Полученные данные позволили ESMO рекомендовать включение ГТ в стандарты лечения нерезектабельных форм СМТ [75]. Позже Angele M. K. et al. [36] из той же группы выделили подгруппу больных с СМТ забрюшинной и абдоминальной области с резекцией R₀–R₁. Результаты показали, что и в этой группе ЛРГТ значимо повышала 5-летнюю ВББ и ЛК.

Особый интерес представляют работы Kang M et al. [71], которые на регионарных метастазах (N₂–N₃) назофарингеального рака показали не только высокий эффект ТХЛТ по сравнению с ХЛТ, но и изучили его зависимость от уровня температуры, последовательности воздействия ГТ и ЛТ, а также количества сеансов ГТ. По их данным, частота ПО, оцененная в различные сроки наблюдения (3 мес и 5 лет), не зависела от последовательности нагревания и облучения, но она была значимо лучше при нагревании свыше 43 °С, по сравнению с температурой ниже 43 °С. Кроме того, при менее чем 4 сеансах ГТ частота ПО опухолей было значимо ниже, чем при 4–10 сеансах. Однако увеличение количества сеансов ГТ свыше 10 приводило к снижению этого по-

казателя. И, не менее важный факт, ГТ регионарных метастазов не приводила к повышению частоты развития отдаленных метастазов, после ХЛТ она составила 44 %, ТХЛТ – 37 % (p = 0,397).

Работа Engelhardt R. [67] является единственным рандомизированным исследованием по оценке эффективности общей ГТ (ОГТ). У больных плоскоклеточным раком легких с регионарными метастазами он наблюдал значимо высокий эффект по частоте ОО опухоли после применения ОГТ в комбинации с ХТ по сравнению с одной ХТ.

Полученные результаты применения ГТ для опухолей различной локализации представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что неудачи ГТ отмечены, в основном, у больных с опухолями внутренних органов, т.е. при их глубоком расположении. При раке желудка эффект от ГТ отсутствовал из 3 исследований в 2, при РШМ – из 11 в 6. Однако при раке прямой кишки эффект ГТ отсутствовал только в 1 из 4 исследований. При этом эффективность ГТ проявилась в виде повышения показателей ПО, ЧО или ПЭ. Следует отметить, что ПО получен в группе больных с ТЛТ, при котором проводили внутриполостную ГТ (ВПГТ) и где 5-летняя ОВ повысилась до 67 % по сравнению с 50 % при ЛТ. Однако из-за небольшой выборки в группах (38 и 44 больных в группах) различие было не значимым [55].

Таблица 4
Значимость вклада ГТ в эффективность
противоопухолевой терапии для различных
локализаций опухоли

Диагноз	Всего	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Злокачественная глиобластома	2	2	–
Рак органов обл. головы и шеи	7	6	1
Опухоли поверхностных локализаций	3	2	1
Меланома	1	1	–
Саркома мягких тканей (СМТ)	2	2	–
Рак пищевода	4	3	–
Рак молочной железы (РМЖ)	2	2	–
Плоскоклеточный рак легких	1	1	–
Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)	1	1	–
Рак желудка	3	1	2
Рак прямой кишки	4	3	1
Рак шейки матки (РШМ)	11	5	6
Рак мочевого пузыря	4	4	–
Карциноматоз плевры (РМЖ, НМРЛ)	1	1	–
Метастазы КРР в печень	1	–	1
Рак органов малого таза	1	1	–
Всего	47 (100 %)	35 (74 %)	12 (26 %)

Основные неудачи исследования по ГТ приходится на 1980 гг., т.е. на начальные этапы исследования, когда еще не было совершенной аппаратуры, недостаточны были теоретические и практические знания. Из 12 работ с отсутствием эффекта ГТ, 5 (42 %) приходится на эти годы, а всего в этот период были проведены 7 рандомизированных исследований.

Местные токсические эффекты на нормальные ткани

Указанные эффекты при ЛРТГ проявляются в виде ожога кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), преимущественно у больных с рецидивами опухолей после ранее проведенной ЛТ или операции. Кроме того, при ТЛТ наблюдается тенденция к усилению лучевых реакций кожи или слизистых оболочек. Частота и степень выраженности их зависит от исходного состояния тканей, разовой и суммарной дозы ЛТ, способа нагрева. При грамотно проведенных сеансах ГТ местные токсические эффекты минимальны. По данным рандомизированных исследований Varma S. et al. [76] и Sharma S. et al. [77], у больных РМЖ и РШМ частота и интенсивность развития местных токсических эффектов на коже и слизистой оболочке после ЛТ и ТЛТ значительно не различались. В частности, у больных РМЖ не было существенной разницы по развитию на коже проявления токсичности II степени для участков, подвергшихся одной ЛТ или ТЛТ ($p = 0,38$), и она не зависела от количества сеансов ГТ ($p = 0,09$) [76]. У больных РШМ при комбинации ЛТ с наружной ёмкостной гипертермией острые лучевые реакции кожи II степени развились в 60 % случаях, после одной ЛТ – в 64 %, III степени – в обеих группах были по 8 % [77]. В течение 18 мес наблюдения из поздних эффектов в основной группе гиперпигментацию кожи наблюдали у 17 % больных, в контрольной – у 14 %, лучевой фиброз подкожно-жировой клетчатки – в 4 % и 9 % соответственно. Частота развития лучевого цистита в основной группе составила 9 %, контрольной – 5 %, ректита – в 22 % и 18 % случаях соответственно.

В исследованиях Perez C.A. et al. [42] при лечении больных с рецидивами (после ЛТ) и метастазами опухолей поверхностных локализаций ожог кожи после ГТ развился в 30 % наблюдений. Острую лучевую язву кожи после ЛТ наблюдали в 16 % случаях, ТЛТ – в 12 %, некроз – в 3 и 9 % соответственно. В позднем периоде стойкие язвы появились только после ЛТ (15 %). Вместе с тем, в группе больных с ТЛТ в 20 % случаях наблюдали развитие некроза кожи и ПЖК. На наш взгляд, высокая частота ожогов и некроза кожи и ПЖК связана с двумя причинами. Первая – использование СВЧГТ (915 МГц) при опухолях больших размеров (>3 см). В этих случаях, из-за высокого градиента СВЧ-излучения по глубине, для достижения ГТ режимов в опухоли (41–43 °С), на коже или в ПЖК вынужденно создавались более высокие уровни температур. Вторая – нарушение термочувствительности кожи. У 38 % больных ТЛТ проводилась по поводу рецидива опухоли после ранее проведенной ЛТ, то есть чувствительность кожи у больных уже была изменена.

Van der Zee J. et al. [2] показали, что при проведении ГТ больным с рецидивами рака молочной железы, у которых чувствительность кожи была изменена вследствие ранее проведенного хирургического лечения, у 25 % пациентов развились ожоги. При ГТ глубоко расположенных новообразований, когда чувствительность кожи была не изменена, частота ожогов снизилась до 3–12 %. При этом частота развития ожогов после ёмкостного способа нагрева выше по сравнению с излучательным и варьировала в пределах 5–16 % и 0–3 % соответственно. По мнению авторов, во время проведения любого вида ГТ важно избегать давления на нормальные ткани. Давление может нарушать циркуляцию крови и соответственно теплоотвод, тем самым приводя к повышению температуры в нормальных тканях. Эти факторы могут повышать риск развития побочных реакций в виде ожогов или повышение частоты и интенсивности развития лучевых реакций и повреждений нормальных тканей [77–79].

Причины отсутствия эффекта от ГТ

Отсутствие эффекта от применения ГТ в 12 работах было обусловлено различными причинами. В тезисах доклада Flameling B. et al. [15] более подробные данные об условиях лечения не были освещены, в связи с чем трудно судить о причине отсутствия эффекта от применения ГТ. В 5 работах отсутствие вклада ГТ, по нашему мнению, связано с применением неадекватных режимов нагревания [11–13, 40, 68], в 4 – малой выборкой [37, 38, 62, 65]. В этих работах ГТ повышала эффективность лечения на 13–40 % (в среднем на 26 %), однако из-за малой выборки в сравниваемых группах ($n = 12–30$) различия были не значимы. В остальных 2 работах отсутствие значимого вклада ГТ было связано как с неадекватным режимом нагревания, так и с малой выборкой [10, 51]. В этих работах ГТ, несмотря на неадекватный режим ее применения, повышала эффективность лечения на 16–21 % (в среднем на 19 %).

Считаем необходимым проанализировать неудачи применения ГТ, где причинами послужили отсутствие гипертермического режима в опухоли и малая выборка. В работе Emami B. et al. [40] мы её связыва-

ем с низкотемпературным режимом ГТ в опухоли. В этом исследовании объектом являлись больные с первичными и рецидивными опухолями органов области головы и шеи, таза. Авторы применили внутритканевую ГТ (ВТГТ), при которой создавалась низкая температура в опухоли (около игл-аппликаторов она составляла 42,5 °С), ограничиваясь 1–2 сеансами ГТ, а у некоторых больных – короткой продолжительностью нагревания – 30 мин. Невысокий эффект от ТЛТ больных раком желудка в исследовании Shchepotin I. V. et al. [11] связан с неграмотным применением ГТ. Как показывают данные литературы и наш собственный опыт, СВЧ-гипертермия (434 МГц) из-за короткой длины волны и, соответственно, малой глубины проникновения неприменима при раке желудка и опухолях любых внутренних органов.

Trotter J. M. et al. [12] при раке прямой кишки еженедельно проводили 2–3 сеанса ВПГТ. При этом, каждый сеанс ГТ состоял из двух-трех 10-минутных воздействий с интервалами в 30 мин. В резюме статьи причина такой схемы ЛРГТ не описывается. На наш взгляд, это было связано с перегревом слизистой оболочки прямой кишки (из-за отсутствия охлаждения), что не позволяло нагревать опухоль более продолжительно, что сказалось отрицательно на эффективности лечения. Vasanthan A. et al. [13] при многоцентровом исследовании (5 клиник) по ТЛТ больных РШМ (FIGO, ПВ–IVA) не получили преимуществ по сравнению с одной ЛТ. Анализ показал, что при этом исследовании у многих больных не был достигнут необходимый температурный режим в опухоли.

У больных из госпиталя Mary Knoll (г. Пусан, Ю. Корея) уровень температуры в опухоли колебался от 37,5 до 39 °С, в клинике университета Sun Yat-sen (г. Чангджоу, Китай) – от 40,2 до 40,6 °С и только в Киевском онкологическом диспансере и в Онкологическом институте г. Ченнай (Индия) уровни были выше 41 °С: 40,1–44,4 и 41,3–42,5 °С соответственно. Пекинская клиника китайско-японской дружбы не представила результатов термометрии. О неадекватном нагреве опухоли в этих исследованиях в свое время писали и van der Zee J. et al. [81]. Кроме того, средний объем опухоли в исследуемых группах был больше по сравнению с контролем и составил 60,3 см³ по сравнению с 49,5 см³, что также могло отразиться на результатах ТЛТ.

Для понимания важности температурного режима при ГТ опухолей приводим данные рандомизированных исследований у больных РМЖ, проведенных Sherar M. et al. [25]. Авторы провели анализ результатов ТЛТ рецидива РМЖ в зависимости от режима ГТ при эквивалентной 43 °С термальной дозе ТД_{≤6} мин и ТД_{>6} мин. По нашим расчетам, согласно общепринятой формуле Sapareto S. A., Dewey W. C. [82], TD = 6 мин эквивалентна нагреванию при температуре 40 °С или 41,0 °С в течение 96 или 384 мин соответственно. В этих исследованиях частота ПО рецидивов рака молочной железы после ЛТ составила 36 %, при ТЛТ с режимом ГТ TD_{≤6} мин она была равна 50 % ($p > 0,05$), с TD_{>6} мин – 77 % ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при исполь-

зовании ГТ в противоопухолевом лечении доза тепла имеет важное значение.

В работе Zolciak-Siwinska A. et al. [68] отсутствие вклада ГТ при ХЛТ больных РШМ, на наш взгляд, связано с неравномерным нагревом опухоли и непродолжительным временем воздействия. В этой работе больные были со стадией FIGO II и III, где у 36 % размер опухоли превышал 3,5 см. Одновременно с внутритканевой ЛТ (ВПЛТ) проводилась ЭМ ГТ (500 кГц) емкостным способом, путем введения 1 активного электрода в полость шейки матки и от 2 до 6 иглокатых электродов в опухоль. Пассивным наружным электродом служила фольга, обернутая вокруг таза. Температура около активных электродов была выше 42,5 °С, продолжительность нагрева 45 мин.

Мы считаем, что такое расположение электродов было недостаточно для обеспечения равномерного нагрева больших по объему опухолей, что подтверждается рядом экспериментальных исследований. Dewhirst M.W. et al. [83] считают, что при ВТГТ, из-за высокого градиента доз, для равномерного нагрева опухоли расстояние между иглами-электродами должно быть не более 10 мм. В противном случае будет подведена недостаточная доза тепла в опухоль. Это подтверждается экспериментальными исследованиями Astrahan M. et al. [84], который показал, что при таком способе ГТ (500 кГц) температура в глазном яблоке обезьян, где кровотока и соответственно теплоотвода нет, температура падает на 0,3 °С на каждые 3 мм. Соответственно, на наш взгляд, в тканях, где имеется кровоток, градиент температур будет еще выше. По данным Lee D.-J. et al. на тканезквивалентном фантоме, при расстоянии 1 см от центральной оси внутритканевого СВЧ-аппликатора (915 МГц) удельная поглощенная мощность (Specific Absorption Rate – SAR) уменьшается на 50 % [85].

Таким образом, в работе Zolciak-Siwinska A. et al. [68] при количестве используемых иглокатых электродов от 2 до 3 и температуре около электродов 42,5–43 °С мог происходить недогрев опухолей размерами более 3 см. Отрицательные результаты применения ГТ, полученные у Datta N.R. et al. [10] при ТЛТ РШМ, связаны с тем, что ГТ проводили емкостным методом без охлаждения кожи, что приводило к перегреву кожи. По этой причине режим ГТ состоял из короткого воздействия (15–20 мин) при уровне температуры в канале шейки матки в пределах 42,5 °С. Таким образом, в этом исследовании имел место недогрев опухоли по продолжительности воздействия. Тем не менее, авторам удалось получить повышение частоты ПО от 58 до 74 %, и двухгодичного локального контроля – от 16 до 21 %. Однако из-за небольшого объема выборки (26 и 27 человек в группах) различия были не значимы.

Sharma S. et al. [51] при сравнительном изучении эффективности ЛТ и ТЛТ у больных РШМ (FIGO, II–III st.) наблюдали локальный контроль в течение 18 мес у 50 и 70 % соответственно. Однако различия статистически были не значимы. На наш взгляд, это могло быть связано малой выборкой ($n = 20–22$) и неадекватным нагревом. ГТ в этих исследованиях проводили емкостным методом с использованием активного вагинально-

го и пассивного наружного электрода. Нагрев осуществляли через день перед ДЛТ в количестве 5 сеансов. Температура на поверхности опухоли колебалась в пределах 42–43 °С. Общая продолжительность нагрева в режиме плато составляла 30 мин. Из представленных данных следует, что опухоль, из-за высокого градиента температуры, не могла нагреваться в полноценном гипертермическом режиме. Кроме того, при непродолжительном 30-минутном нагреве в фазе плато ГТ не могла существенно модифицировать эффект лучевой терапии.

Экономический эффект

Процедура ГТ требует сравнительно больших трудовых затрат. Тем не менее, по данным de Wit G.A. et al. [86], благодаря значительному терапевтическому эффекту при использовании ГТ, имел место реальный экономический выигрыш. Средний показатель ПО опухолей малого таза (РШМ, прямой кишки и мочевого пузыря), подвергшиеся одной ЛТ, составил 37 %, ТЛТ – 58 % ($p = 0,003$). В первый год после лечения больные с локальным контролем опухоли находились в стационаре в среднем 5 сут, без локального контроля – 27 сут, соответственно сократились и расходы для пациентов с ТЛТ. Стоимость лечения одной большой РШМ на первом году наблюдения после ТЛТ, по сравнению с ЛТ, в среднем уменьшилась почти на 4 тыс. евро [87].

Обсуждение

Анализ рандомизированных исследований по использованию ЛРТГТ в клинической онкологии показал, что определяющим фактором результативности применения метода является уровень температуры в опухоли, которая должна быть не ниже 40 °С с продолжительностью воздействия не менее 60 мин. Одной из трудно решаемых задач в клинике является нагрев опухолей без перегрева окружающих ее нормальных тканей. В настоящее время особых проблем при нагревании опухолей, локализованных поверхностно (1–3 см) или на средней глубине (3–6 см), не возникает. Для этих целей широко используется СВЧ-гипертермия (915, 434 МГц) с контактными наружными аппликаторами. При возможности квазиоптической фокусировки СВЧ-излучения глубина нагрева может достигать до 7–8 см [88].

Трудности возникают при ГТ внутренних органов. Для этих целей используется ёмкостной или излучательный способ ГТ с помощью кольцевых фазированных антенн. Первый метод мало применим у больных с выраженной ПЖК (более 1 см) из-за ее перегрева. Неправильный выбор гипертермической установки, типа аппликатора или частоты ЭМ излучения не позволяет достичь полноценного режима ГТ, что сказывается на результатах лечения. Вместе с тем, в ряде исследований, несмотря на явно несовершенные методики нагрева, был показан высокий вклад ГТ в эффективность противоопухолевого лечения, что вызывает определенные сомнения в полученных результатах. Примерами служат проведение наружной СВЧГТ (915, 434, 460 МГц) при лечении больных раком гортани, глотки, мочевого пузыря, предстательной железы,

желудка и ВПГТ (2450, 915 МГц) – при раке анального канала [14, 89, 90–92]. Полноценная ГТ опухолей этих локализаций СВЧ-излучением невозможна из-за ее низкой проникающей способности. Мощность излучения при частотах 915 и 434 МГц на глубине 10–12 мм в мышечной ткани уменьшается до 50 %, при 2450 МГц – такой же перепад наблюдается на глубине 5–6 мм [93].

Разработка линзовых волноводных или микрополосковых аппликаторов со специальной вставкой (болюсом) при этих частотах позволила увеличить глубину нагрева на 1–3 см [88, 94]. Тем не менее, при СВЧГТ опухолей, расположенных на средней глубине (3–6 см) сохраняется высокий градиент температуры. Кроме того, при СВЧГТ может иметь место появление стоячих волн на границе раздела тканей, что повышает риск развития термических осложнений. Поэтому применение данного вида ГТ при указанных локализациях опухолей не всегда позволяет добиться необходимого температурного режима или он может быть достигнута ценой тяжелых термических или комбинированных, термолучевых повреждений нормальных тканей. Приведенные отрицательные стороны СВЧГТ особенно выражены при 2450 МГц. Поэтому данная частота в клинике практически не используется.

Еще большие проблемы возникают при использовании внутриволокнистой СВЧГТ. При таком методе глубина нагрева, по сравнению с наружной ГТ, меньше в 2,5–3 раза, т.е. имеет место еще более высокий градиент температуры. Кроме того, наш опыт показывает, что при внутриволокнистой СВЧГТ рака шейки матки и анального канала аппликатор оказывает механическое давление на прилежащие окружающие ткани, вследствие чего в них замедляется кровоток и, соответственно, уменьшается теплоотвод. В свою очередь, это приводит к повышению температуры в них и выраженным болевым ощущениям. По этой причине в этих органах на глубине 2 см уровень температуры при СВЧГТ с частотой 915 или 434 МГц не удается поднять выше 39–39,5 °С. Попытка повышения температуры на фоне обезболивающей терапии чаще всего заканчивается развитием ожога. Таким образом, при местнораспространенных формах РШМ и анального канала невозможно создать полноценный режим внутриволокнистой СВЧГТ. Поэтому неясен высокий вклад внутриволокнистой СВЧГТ (915 и 2450 МГц), полученный при комбинированном лечении больных раком анального канала [91, 92].

С точки зрения корректности применения ЛРТГТ нам также непонятно, как можно проводить нагрев РШМ, злокачественной глиобластомы головного мозга, тем более с защитой глаз, на установке Oncotherm (13,56 МГц) [95, 96]. Суть лечения на этом аппарате заключается в воздействии переменным высокочастотным электрическим полем (13,56 МГц), посредством ёмкостного сопряжения и функционально асимметричной пары электродов [97]. Один электрод является «активным», второй – «пассивным», роль которого выполняет кушетка площадью до 1,8 м². При такой конструкции излучательной части аппаратов электрическое поле концентрируется непосредственно под «активным» электродом на глубине до 3–4 см, далее

энергия рассеивается по всему телу больного (функция электродов аналогична работе хирургического электроножа). Поэтому температура в новообразованиях внутренних органов при максимальной мощности 150 Вт не достигает даже 38 °С. Термометрия, проведенная нами у больной раком шейки матки (масса тела 50 кг) в одном из онкорadiологических центров Москвы, показала, что при 90-минутном воздействии нарастающей мощностью (80–110 Вт) на установке Opcotherm температура во влагалище, прямой кишке и уретре к концу сеанса достигла лишь 36,9–37,3 °С. Дальнейшее повышение мощности излучения было невозможно из-за ощущения сильного жжения на коже передней брюшной стенки.

Такой режим ГТ может способствовать стимуляции роста опухолевых клеток. По всей видимости, по этой причине Borbenyi E. et al. [98] при воздействии электрическим полем на данной установке, в комбинации с ХТ, из 17 больных (рак поджелудочной железы – 7, толстой кишки – 4, молочной железы – 3, легких – 2, почки – 1) у 8 (47 %) наблюдали прогрессирование заболевания в процессе лечения. Более того, на отсутствие гипертермического режима в опухоли указывают и сами разработчики метода в описании новой медицинской технологии, утвержденной Минздравом России [97]. На стр. 5 они пишут: «... в теории онкотермии (так называется метод лечения, именованный по названию установки – примечания авторов) статическая/гипертермическая фаза воспринимается как нежелательная». Тем не менее, авторы в тексте упоминают, что имеет место электрогипертермия, но оговаривая, что: «... температура при онкотермии отвечает менее чем за четверть общей эффективности метода, тогда как остальные $\frac{3}{4}$ обеспечивают нетермические факторы (полевые, электродинамические)». С утверждениями авторов о минимальном вкладе ГТ в лечебный эффект можно согласиться, более того, считаем, что он отсутствует полностью.

Недоумение вызывает также появившееся публикация по применению установки Celsius TCS для ЛРГТ рака легких, шейки матки, глиобластомы головного мозга, где якобы достигается температура 42–45 °С [99]. На самом деле, конструкция электродов-аппликаторов Celsius TCS не позволяет достичь в опухолях внутренних органов полноценного гипертермического режима (более 40 °С). В клинической практике разработчики Celsius TCS рекомендуют пользоваться расчетными данными, представленными в виде таблиц. В таблицах для основных локализаций опухолей они приводят необходимые режимы лечения: мощность излучения, длительность процедуры, а также количество тепла, вырабатываемого при воздействии.

По всей видимости, в основу расчета взяты результаты экспериментальных исследований Noh J.M. et al. [100], проведенных на свиньях (масса тела 40 кг) под общим наркозом. Каждое животное в течение дня с интервалами 30 мин получало 6 сеансов ЛРГТ по 60 мин. На каждом сеансе воздействие осуществляли нарастающей мощностью: на 1-ом – от 40 до 100 Вт, на 2-ом – от 50 до 120 Вт, на 3-ем – от 60 до 150 Вт, на 4-ом – от 75 до 180 Вт, на 5-ом – от 85 до 200 Вт, на 6-ом – от 100 до

200 Вт. Несмотря на замедление кровотока вследствие общего наркоза и, соответственно, теплоотвода, повышение температуры в печени на первых двух сеансах не было отмечено, в конце 3-го и 4-го сеансов она повысилась на 1 °С, 5-го сеанса – на 1,5 °С и только к концу 6-го сеанса температура в органе поднялась на 2,7 °С (с 34 до 36,7 °С).

Серьезные клинические исследования на установке Celsius TCS с проведением термометрии не проведены. Имеется только работа Yu J.I. et al. [101], которые ЛТ больных с метастазами колоректального рака в печень комбинировали с воздействием на установке Celsius TCS. Курс лечения состоял из 5 сеансов ЛРГТ точно в таком же режиме, что и Noh J.M. et al. [100] применяли на свиньях. ЛТ состояла из 7 фракций (по 3 Гр) тотального облучения печени. В результате, в течение 1 мес из 10 пролеченных больных частичный ответ был достигнут у 3 (30 %), стабилизация – у 4 (40 %), уменьшение боли – также у 4 (40 %). Однако за это время 1 пациент умер от прогрессирования метастазов в плевре, у 3 пациентов развилась токсичность III степени. Как отмечают авторы, эти два процесса были связаны с прогрессированием заболевания. Поэтому в данном исследовании непонятна роль ЛРГТ – то ли был эффект от ее применения, то ли она стимулировала прогрессирование опухолевого процесса.

К сожалению, авторы не проводили измерения температуры в печени и метастазах. Поэтому приходится только предполагать, какой уровень нагрева был в печени на основании данных, полученных в эксперименте на свиньях [100], т.к. режим воздействия в обоих исследованиях был одинаков. Как было отмечено ранее, в опытах на свиньях на 5-м сеансе ЛРГТ при мощности подаваемого излучения 85–200 Вт, температура в печени животных повысилась от 33,5 до 35 °С, т.е. прирост составил всего 1,5 °С. Допуская, что вес больных у Yu J.I. et al. [101] был больше, чем у свиней (40 кг), а также с учетом того, что лечение проводили без наркоза, т.е. терморегуляторный центр не был подавлен, можно с уверенностью предположить, что прирост температуры в печени пациентов был еще меньше (менее 1,5 °С), т.е. она нагревалась примерно до 37,5–38 °С, а, возможно, и того меньше.

Прямая термометрия, проведенная нами у больного раком прямой кишки в одном из онкологических диспансеров России, также показала, что на этой установке невозможно создать полноценный гипертермический режим в глубокорасположенных опухолях (внутренних органов). Воздействовали на область таза в течение 60 мин с помощью пары электродов диаметрами по 250 мм при исходной мощности 60 Вт и максимальной 150 Вт. Передне-задний размер таза больного составлял 135 мм, максимальная толщина ПЖК в этой области не превышала 12 мм. Контроль температуры осуществляли через прямую кишку на поверхности опухоли с помощью лабораторного спиртового термометра. На 40 мин после начала воздействия температура на поверхности опухоли повысилась почти до 38 °С, а на 50 мин – до 38,5 °С и на этом уровне держалась до конца сеанса. Дальнейшее повышение мощности было невозможно из-за появления сильного жжения на коже

под аппликатором. Учитывая, что при низких гипертермических режимах разница между внутрипросветной и внутриопухолевой температурой отсутствует, считаем, что у данного больного не был достигнут радио- или химиосенсибилизирующий эффект ГТ на опухоль.

Из представленного обзора следует, что в большинстве исследований ЛРГТ повышала результативность ЛТ, ХТ и ХЛТ онкологических больных с опухолей различных локализаций. Однако в ряде работ, в основном при создании в опухоли низкого температурно-экспозиционного режима (менее 40 °С, менее 60 мин), вклад ГТ в противоопухолевую терапию не был выявлен. Появление публикаций с высокими результатами лечения при таких режимах ГТ требует тщательного анализа и широкого обсуждения в научной печати и на онко-радиологических форумах.

Заключение

ЛРГТ в большинстве случаев значительно повышает результативность лучевой, химио- и химиолучевой терапии больных с местнораспространенными, рецидивными и метастатическими формами опухолей. При термолучевой терапии наблюдается тенденция к усилению местных лучевых реакций окружающих опухоль нормальных тканей. Выраженные побочные эффекты и осложнения встречаются редко и, в основном, зависят от грамотности и подготовленности медицинского персонала. Наиболее частыми и значимыми осложнениями являются ожоги покровных тканей, преимущественно у больных с рецидивами опухолей после ранее проведенной ЛТ или выраженной ПЖК.

Результаты лечения во многом определяются температурно-экспозиционным режимом ГТ, т.е. дозой тепла. ЛРГТ должна назначаться 2–3 раза в неделю в количестве 4–10(12) сеансов, в зависимости от разовой дозы ЛТ и циклов ХТ. Оптимальными режимами ЛРГТ являются 42–43 °С (60–90 мин). При более высоких (44–46 °С) или низких (менее 42 °С) температурах необходима коррекция длительности нагревания. Согласно формуле Sapareto S. A., Dewey W. C. [82] на каждый градус повышения или снижения от 43 °С продолжительность нагревания должна сокращаться в 2 или увеличиваться в 4 раза соответственно. Однако больным сложно находиться длительное время в неподвижном состоянии, и поэтому в клинической практике, даже при уровне температуры в опухоли 40 °С, продолжительность сеанса ГТ не превышает 90 мин.

Тем не менее, при таких режимах ГТ достигаются высокие непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения. Отсутствие эффекта от применения ГТ связано с несовершенством методики нагрева, неправильным выбором гипертермической установки, аппликатора, частоты ЭМ излучения. В частности, рассмотренные гипертермические установки Celsius TCS и Oncotherm хотя и генерируют высокочастотные излучения (13,56 МГц), но по конструктивным особенностям аппликаторов могут применяться для ГТ опухолей глубиной расположения до 4–6 см. Полученные некоторыми авторами данные о высоком вкладе ГТ при

несовершенных методиках ее использования требуют тщательного анализа и обсуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск, 2007, 219 с.
2. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical group consensus // *Int. J. Hypert.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
3. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Максимов С.А. комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием «условно-динамического» режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии // *Сибирское мед. обозрение.* 2011. Т. 67. № 1. С. 80–84.
4. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Курпешев О.К. и соавт. Применение термохимиолучевой лечения у больных с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // *Российский онкол. ж.* 2006. № 4. С. 20–23.
5. Курпешев О.К. Возможности и перспективы использования гипертермии в медицине // *Клиническая медицина.* 1996. № 1. С. 14–16.
6. Datta N. R., Ordonez S.G., Gaipal U.S. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future // *Cancer Treatment Reviews.* 2015. Vol. 41. № 9. P. 742–753. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
7. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials // *Thermal Med.* 2015. Vol. 31. № 2. P. 5–12.
8. Wust P. *Thermotherapy in oncology.* 1st edition – Bremen UNI-MED, 2016 (UNI-Med Science), 95 p.
9. Pang C. L. K. *Hyperthermia in Oncology* // Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Group. 2016. 353 p.
10. Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): A controlled clinical study // *Indian Med. Gaz.* 1987. Vol. 121. P. 68–71.
11. Shchepotin I.B., Evans S.R.T., Chorny V. et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma // *Surg. Oncol.* 1994. Vol. 3. № 1. P. 37–44.
12. Trotter J.M., Edis A.J., Blackwell J.B. et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer // *Australas. Radiol.* 1996. Vol. 40. № 3. P. 298–305.
13. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H. et al. 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. Vol. 61. № 1. P. 145–53.
14. Масленникова А.В. Термолучевая и химиолучевая терапия местно-распространенного рака глотки и гортани. – Н. Новгород: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2008. 37 с.
15. Flameling B., Nordberg T., Ott O.J. et al. An international multicentre phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015. P. 55–56.
16. Ghussen F., Nagel K., Groth W. et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 200. № 6. P. 764.
17. Hafstrom L., Rudenstam C.M., Blomquist E. et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 2091–2094.
18. Chen J., Su Z., Song Z., Lin L. Clinical application of postoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with venoclysis for gastric cancer // *China J. Cancer Prevention and Treatment.* 2006. Vol. 12. P. 937–938.
19. Ding W.T., Duan D.M., Sun G.S., Gu C. Clinical observation on early intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation // *Tumor.* 2007. Vol. 27. № 7. P. 585–587.
20. Verwaal V. J. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy // *Cancer J.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 212–215.
21. Mi D.H., Li Z., Yang K.H., Cao N. et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 2. P. 156–67.

22. Sun J., Song Y., Wang Z. et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 526–36.
23. Yang X.-J., Huang C.-Q., Suo T. et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 6. P. 1575–1581.
24. Olofsson R., Mattsson J., Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 5. P. 295–298 (DOI: 10.3109/02656736.2014.931601)
25. Sherar M., Liu F.F., Pintilie M. et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39. № 2. P. 371–380.
26. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R. et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 3079–3085.
27. Engin K., Tupchong L., Moylan D. J. et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours // *Int. J. Hyperthermia*. 1993. Vol. 9. № 3. P. 327–340. DOI: 10.3109/02656739309005034.
28. Lutgens L.S., Koper P. C., Jobsen J.J. et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 3. P. 378–382. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.
29. Ba M., Long H., Wang Y. et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 °C for malignant pleural effusion // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 139. № 12. P. 2005–2012.
30. Sulyok I., Fleischmann E., Stift A. et al. Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery // *Brit. J. Anaesthesia*. 2012. Vol. 109. № 5. P. 754–761. DOI: 10.1093/bja/aes248.
31. Rijnen Z., Togni P., Roskam R. et al. Quality and comfort in head and neck hyperthermia: A redesign according to clinical experience and simulation studies // *Int. J. of Hyperthermia*. 2015. Vol. 31. № 8. P. 823–830. DOI: 10.3109/02656736.2015.1076893.
32. Yan X.-Y., Liu W.-C., Yan Z.-S., Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis // *Chin. J. Evid-Based. Med.* 2014. Vol. 14. P. 752–758.
33. Vernon C.C., Hand J.W., Field S.B. et al. (International Collaborative Hyperthermia Group). Hyperthermia in the treatment of superficial localized primary and recurrent breast cancer – results from five randomized controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 35. P. 731–744.
34. Van der Zee J., Gonzales, Gonzales D, van Rhooon G.O. et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1119–1125.
35. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study // *The Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 561–570. www.thelancet.com/oncology. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
36. Angele M.K., Albertsmeier M., Prix N.J. et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study // *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260. № 5. P. 749–756.
37. Chen H.W., Fan J.J., Luo W. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer // *Chinese J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 24. P. 249–251.
38. Marmor J. B., Hahn G. M. Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors // *Cancer*. 1980. Vol. 46. № 9. P. 1986–1991.
39. Overgaard J., Gonzalez Gonzalez D., Hulshof M.C. et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 540–543.
40. Emami B., Scott C., Perez C.A. et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34. № 5. P. 1097–1104.
41. Egawa S., Tsukiyama I., Watanabe S. et al. A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers // *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1989. Vol. 1. P. 135–140.
42. Perez C.A., Pajak T., Emami B. et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol. (CCT)* – 1991. – Vol. 14. № 2. – P. 133–141.
43. Sneed P. K., Stauffer P. R., McDermott W. et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 40. P. 287–295.
44. Valdagni R., Amichetti M., Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: A prospective randomized clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. Vol. 15. P. 13–24.
45. Valdagni R., Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 28. P. 163–169.
46. Datta N.R., Bose A.K., Kapoor H.K., Gupta S. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. P. 479–486.
47. Huilgol N.G., Gupta S., Sridhar C.R. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial // *J. Cancer Res. Ther.* 2010. Vol. 6. P. 492–496.
48. Hua Y., Ma S., Fu Z. et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase III clinical study // *Int. J. Hyperthermia*. 2011. Vol. 27. № 2. P. 180–186. DOI: 10.3109/02656736.2010.503982.
49. Wang J., Li D. A clinical study on intraluminal hyperthermia combined with external irradiation for esophageal carcinoma // *Chinese J. Cancer Research*. 1996. Vol. 8. № 3. P. 200–204.
50. Mitsumori M., Zhi-Fan Z., Olynychenko P. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // *Int. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 12. № 3. P. 192–198.
51. Sharma S., Patel F.D., Sandhu A.P. et al. A prospective randomized study of local hyperthermia as a supplement and radiosensitizer in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy // *Endocuriether/Hyperthermia Oncol.* 1989. Vol. 5. P. 151–159.
52. Franckena M., Stalpers L.J.A., Koper P. C.M. et al. Longterm 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. Vol. 70. № 4. P. 1176–1182.
53. Harima Y., Nagata K., Harima K. et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma // *Int. J. Hyperthermia*. 2001. Vol. 17. № 2. P. 97–105.
54. Kakehi M., Ueda K., Mukojima T. et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. № 4. P. 719–40.
55. You Q.-S., Wang R.-Z., Suen G.-Q. et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients // *Int. J. Hyperthermia*. 1993. Vol. 9. № 1. P. 19–24.
56. Van der Zee J., Gonzales, Gonzales D. Regional hyperthermia for rectal cancer – Authors' reply // *Lancet*. 2000. Vol. 356. P. 772.
57. Strotzky A.V., Fradkin S.Z., Zhavrid E.A., Karpovick U.A. Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia // *Strahlenther Onkol.* 1991. Vol. 161. P. 346.
58. Colombo R., Da Pozzo L.F., Lev A. et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. № 4. P. 1227–1232.
59. Colombo R., Da Pozzo L.F., Salonia A. et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 23. P. 4270–4276.
60. Colombo R., Salonia A., Leib Z. et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) // *BJU International*. 2011. Vol. 107. № 6. P. 912–918.

61. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K. et al. Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer: Randomized Controlled Study // *World J. Surg.* 1994. Vol. 18. P. 150–155.
62. Yonemura Y., de Aretxabala X., Fujimura T. et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study // *Hepatogastroenterology*. 2001. Vol. 48. P. 1776–1782.
63. Vargas H. I., Dooley W.C., Fenn A. J. et al. Study of preoperative focused microwave phased array thermotherapy in combination with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast carcinomas // *Cancer Therapy*. 2007. Vol. 5. P. 401–408.
64. Sugimachi K., Kuwano H., Ide H. et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial // *Int. J. Hyperthermia*. 1994. Vol. 10. № 4. P. 485–93.
65. Kondo M., Itani K., Yoshikawa T. et al. A prospective randomized clinical trial comparing intra-arterial chemotherapy alone and when combined with hyperthermia for metastatic liver cancer // *Gan To Kagaku Ryoho* 1995. Vol. 22. P. 1807–1811.
66. Song H., Chen L., Wang J. et al. Regional hyperthermia combined with intrapleural chemotherapy in patients with malignant pleural effusion // *Chinese-German J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 10. № 6. P. 360–365.
67. Engelhardt R., Neumann H., Muller U., Lohr G.W. Clinical studies in whole body hyperthermia // In: Sugahara T. and Saito M. editors *Hyperthermic Oncology*. Vol. 2. – London: Taylor and Francis; 1989. P. 509–510.
68. Zolciak-Siwinska A., Piotrkowicz N., Jonska-Gmyrek J. et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 100. P. 194–199.
69. Yan X.Y., Liu W.C., Yan Z.S., Ma J. Efficacy and safety radiochemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis // *Chin J. Evid-Based Med.* 2014. Vol. 14. P. 752–758.
70. Harima Y., Ohguri T., Imada H. et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2016. Vol. 32. № 7. P. 801–808.
71. Kang M., Liu W.Q., Qin Y.T. et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14. P. 7395–7400.
72. Zhao C., Chen J., Yu B., Chen X. A new therapeutic option for nasopharyngeal carcinoma. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Biol.* 2014. Vol. 90. № 10. P. 853–858. DOI: 10.3109/09553002.2014.916579.
73. Kitamura K., Kuwano H., Watanabe M. et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 1995. Vol. 60. № 1. P. 55–58.
74. Sun J., Guo M., Pang H. et al. Treatment of malignant glioma using hyperthermia // *Neural Regen Res.* 2013. Vol. 8. № 29. P. 2775–2782. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
75. Casali P. G., Jost L., Sleijfer S et al. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. Supplement 2. P. 1189–1193. DOI: 10.1093/annonc/mdn101.
76. Varma S., Myerson R., Moros E. et al. Simultaneous radiotherapy and superficial hyperthermia for high-risk breast carcinoma: A randomised comparison of treatment sequelae in heated versus non-heated sectors of the chest wall hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. Vol. 28. № 7. P. 583–590. DOI: 10.3109/02656736.2012.705216.
77. Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D. et al. Side-effects of local hyperthermia results of a prospectively randomized clinical study // *Int. J. Hyperthermia*. 1990. Vol. 6. № 2. P. 279–285.
78. Rietbroek R.C., Bakker P. J., Schilthuis M.S. et al. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34. № 4. P. 887–893.
79. Maluta S. J., Omano M., Dall'oglio S. et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. № 2. P. 108–117.
80. Inman B.A., Stauffer P. R., Craciunescu O. et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 3. P. 171–175. DOI: 10.3109/02656736.2014.882021.
81. Van der Zee J., Van Rhooon G.C., Wust P. In regard to Dr Vasanthan et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 940–941.
82. Sapareto S. A., Dewey W. C. Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. Vol. 10. P. 787–800.
83. Dewhirst M.W., Gibbs F.A.Q., Roemer R.B., Samulski T.V. *Hyperthermia*. // In: *Clinical Radiation Oncology*. Ed. by Gunderson L.L., Tepper J.E. A Harcourt Health Sciences Company. – New York, Edinburg, Philadelphia. 2006. Chapter 14. P. 256–282.
84. Astrahan M., Liggett P., Petrovich Z., Luxton G. A 500 KHz localized current field hyperthermia system for use with ophthalmic plaque radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1987. Vol. 3. P. 423–432.
85. Lee D.-J., O'Neill M., J., Lam K-S. et al. A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. № 11. P. 2003–2008.
86. De Wit G.A., de Charro F.T., van der Zee J., van Rhooon G.C. Economic evaluation of a new cancer treatment: hyperthermia in the management of advanced pelvic cancer // 10th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC). Baltimore, USA. 1994. Abstract № 203.
87. Van der Zee J., González González D. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer // *Int. J. Hyperthermia*. 2002. Vol. 18. № 1. P. 1–12.
88. Kok H.P., Correia D., der Greef M. et al. SAR deposition by cured CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia: Measurements and simulations // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. № 2. P. 171–184.
89. Козлов А.А. Роль СВЧ-гипертермии в паллиативном лечении больных раком предстательной железы и рецидивами рака мочевого пузыря. Автореф. канд. мед. наук. – СПб. 2006. 24 с.
90. Kouloulas V., Triantopoulou S., Vrouvas J. et al. Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T₃N₀ laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow-up // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2014. Vol. 34. № 3. P. 167–173.
91. Малихов Г.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. 2004. 23 с.
92. Ким Д. Ф. Комбинированное органосохраняющее лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М. 2014. 24 с.
93. Ito K., Furuya K. Basics of microwave interstitial hyperthermia // *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 1996. Vol. 12. № 1. P. 8–21.
94. Новрузов И. И., Комаров В. В. Исследование электромагнитных и тепловых полей в ближней зоне контактного волноводного аппликатора // *Технические науки. Электроника, измерительная и радиотехника*. 2011. Т. 20. № 4. С. 151.
95. Крейнина Ю.М., Шевченко Л.Н., Каскулова М.Х. Химиотерморадиотерапия у больных раком шейки матки с различными типами параметральной инфльтрации // *Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития»*. 27–28 апреля 2017 г. Сочи. С. 65.
96. Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain gliomas by adjuvant electro-hyperthermia Treatment // *Cancer Therapy*. 2012. Vol. 8. P. 139–149.
97. Русаков С.В. Сас А., Сас О., Сас Н. Способ лечения солидных злокачественных опухолей методом онкотермии (медицинская технология) – М., 2011. 96 с.
98. Borbenyi E., Szasz A.M., Muhl D., Kiss E., Kvasnika M., Toth A., Torgyik L., Dank H.M. Modulated Electro-Hyperthermia in Oligometastatic Cancer Patients: initial experience and clinicopathologic evaluation // 31rd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. 21–23 June. Athens, Greece. 2017. P. 40–41.
99. Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Симонов К.А. Локальная гипертермия – эффективный метод радиомодификации в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями // *Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития»*. Сочи. 2017 г. С. 102.
100. Noh J.M., Kim H.Y., Park H.C. et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver // *Radiat. Oncol. J.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 256–261.

101. Yu J.I., Park H.C., Choi D.H. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer // *Radiat. Oncol. J.* 2016. Vol. 34. № 1. P. 34–44. DOI: 10.3857/roj.2016.34.1.34.

Для цитирования: Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 52–67.

Doi: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 3. P. 52–67

Review

DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640

Results of Randomized Studies on Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev¹, J. van der Zee²

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru
2. Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

O.K. Kurpeshev – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Member of European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO);
J. van der Zee – Ph.D., MD, Member of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)

Abstract

The review presents statistics of published randomized phase III trials on the addition of hyperthermia (HT) to other cancer therapies, and analyzes the results of these trials. In total, 47 comparisons could be made for treatments with or without HT. These trials were done in a large variety of solid tumors, and in centers in Asia, Europe, North America and Australia. In general, these studies were relatively small – 17 studies included more than 100 patients. The total number of patients was 5099. In the majority of the studies, HT was applied with electromagnetic radiation. Most studies (74 %) have shown that additional HT significantly improves the results of radiation, chemo- and chemoradiotherapy in patients with, in general, locally advanced relapsed and metastatic forms of malignant tumors. Improved results were reported for complete and overall response, loco-regional tumor control, disease free and overall survival, and, in one study, for palliative effects.

In these randomized trials also acute and/or late toxicity has been investigated. In the majority of the trials, addition of HT did not result in significant increases of toxic effects. The economic consequences of HT as part of cancer treatment are discussed.

Twenty-six percent of the studies failed to show a significant beneficial effect of HT which are discussed in more detail. In 4 studies with a trend of a better outcome in the plus HT treatment arm, with an absolute difference of 10 % or more, the lack of significance is probably due to a low number of patients included. In other studies, there was an unbalanced distribution of tumor characteristics over the two study arms, with worse prognostic factors in the plus HT arm, inadequate techniques, using too high frequency of electromagnetic radiation, and/or a small applicator, and/or a short heating time, so that a sufficient energy deposition in the tumor volume could not be achieved. These results make clear that it is important to develop guidelines for the application of HT, in addition to the existing ones. In view of the different principles of operation of HT applicators, it is important that such guidelines will become available for each individual device. Further, it is important to conduct larger randomized trials. Larger studies would probably increase the number of significant and also more relevant outcomes, and promote a wider acceptance of HT as part of cancer treatment.

Key words: hyperthermia, randomization, radiation therapy, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemotherapy, thermochemoradiation therapy.

REFERENCES

1. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS et al. Local hyperthermia in radiation therapy of malignant tumors (experimental and clinical study). Obninsk. 2007. 219 p. Russian.
2. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical group consensus. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(2):111-22.
3. Kurpeshev OK, Mardynsky YuS, Maksimov SA. Combined treatment of patients with oral cancer using the “conditionally-dynamic” mode of fractionation of radiation therapy and loco-regional hyperthermia. *Siberian Medical Review.* 2011;67(1):80-84. Russian.
4. Pankratov VA, Andreev VG, Kurpetshev OK et al. The use of thermochemical radiation treatment in patients with locally advanced laryngeal and laryngopharynx cancer. *Russian Oncol.* 2006;(4):20-3. Russian.
5. Kurpeshev OK. Opportunities and prospects of using hyperthermia in medicine. *Clinical medicine.* 1996(1):14-6. Russian.
6. Datta NR, Ordonez SG, Gaipl US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treatment Reviews.* 2015;41(9):742-53. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.009.
7. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. *Thermal Med.* 2015;31(2):5-12.
8. Wust P. *Thermotherapy in Oncology.* 1st edition. Bremen: UNI-MED. 2016. 95 p.
9. Pang CLK. *Hyperthermia in Oncology.* Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Gr. 2016. 353 p.
10. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): A controlled clinical study. *Indian Med. Gaz.* 1987;121:68-71.
11. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol.* 1994;3(1):37-44.
12. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol.* 1996;40(3):298-305.
13. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, et al. 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;61(1):145-53.
14. Maslennikova AV. Thermal radiation and chemoradiotherapy of locally advanced cancer of the pharynx and larynx. N. Novgorod: Author. Diss. doctor. med. sciences. 2008. 37 p. Russian.
15. Flameling B, Nordberg T, Ott OJ, et al. An international multicentre phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015. P. 55-6 (conference abstract).
16. Ghussen F, Nagel K, Groth W, et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg.* 1984;200(6):764.
17. Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E, et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1991;(9):2091-4.
18. Chen J, Su Z, Song Z, Lin L. Clinical application of postoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with venoclysis for gastric cancer. *China J of Cancer Prevention and Treatment.* 2006;12:937-8.
19. Ding WT, Duan DM, Sun GS, Gu C. Clinical observation on early intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation. *Tumor.* 2007;27(7):585-7.

20. Verwaal VJ. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy. *Cancer J*. 2009;15(3):212-5.
21. Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):156-67.
22. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:526-36.
23. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg. Oncol*. 2011;18(6):1575-81.
24. Olofsson R, Mattsson J, Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(5):295-8. DOI: 10.3109/02656736.2014.931601.
25. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):371-80.
26. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:3079-85.
27. Engin K, Tupchong L, Moylan DJ, et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours. *Int J Hyperthermia*. 1993;9(3):327-40. DOI: 10.3109/02656739309005034.
28. Lutgens LS, Koper PC, Jobsen JJ, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother. Oncol*. 2016;120(3):378-82. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.02.010.
29. Ba M, Long H, Wang Y, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 °C for malignant pleural effusion. *J Cancer Res. and Clin. Oncol*. 2013;139(12):2005-12.
30. Sulyok I, Fleischmann E, Stift A, et al. Effect of preoperative fever-range whole-body hyperthermia on immunological markers in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Brit J Anaesthesia*. 2012;109(5):754-61. DOI: 10.1093/bja/aes248.
31. Rijnen Z, Togni P, Roskam R, et al. Quality and comfort in head and neck hyperthermia: A redesign according to clinical experience and simulation studies. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(8):823-30. DOI: 10.3109/02656736.2015.1076893.
32. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-Based Med*. 2014;14:752-8.
33. Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. (International Collaborative Hyperthermia Group). Hyperthermia in the treatment of superficial localized primary and recurrent breast cancer – results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:731-44.
34. Van der Zee J, Gonzales, Gonzales D, van Rhooen G.O, et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2000;355:1119-25.
35. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The Lancet Oncol*. 2010;11(6):561-70. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
36. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Ann Surg*. 2014;260(5):749-56.
37. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chinese J Clin Oncol*. 1997;24:249-51.
38. Marmor JB, Hahn GM. Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. *Cancer*. 1980;46(9):1986-91.
39. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet*. 1995;345:540-3.
40. Emami B, Scott C, Perez CA, et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(5):1097-104.
41. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, et al. A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *J Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 1989;1:135-40.
42. Perez CA, Pajak T, Emami B, et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am. J Clin Oncol. (CCT)* 1991;14(2):133-41.
43. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott W, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:287-95.
44. Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: A prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:13-24.
45. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;28:163-9.
46. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia*. 1990;6:479-86.
47. Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:492-6.
48. Hua Y, Ma S, Fu Z, et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: A phase III clinical study. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(2):180-6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
49. Wang J, Li D. A clinical study on intraluminal hyperthermia combined with external irradiation for esophageal carcinoma. *Chinese J Cancer Res*. 1996;8(3):200-4.
50. Mitsumori M, Zhi-Fan Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J of Clin. Oncol*. 2007;12(3):192-8.
51. Sharma S, Patel FD, Sandhu AP, et al. A prospective randomized study of local hyperthermia as a supplement and radiosensitizer in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy. *Endocuriether/Hyperthermia Oncol*. 1989;5:151-9.
52. Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM, et al. Longterm 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;70(4):1176-82.
53. Harima Y, Nagata K, Harima K, et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001;17(2):97-105.
54. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia*. 1990;6(4):719-40.
55. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia*. 1993;9(1):19-24.
56. Van der Zee J, Gonzales, Gonzales D. Regional hyperthermia for rectal cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2000;356:772.
57. Strotzky AV, Fradkin SZ, Zhavrid EA, Karpovick UA. Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia. *Strahlenther Onkol*. 1991;161:346.
58. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996;155(4):1227-32.
59. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4270-76.
60. Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU International*. 2011;107(6):912-8.
61. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion for the Prevention of Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer: Randomized Controlled Study. *World J Surg*. 1994;18:150-5.

62. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1776-82.
63. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, et al. Study of preoperative focused microwave phased array radiotherapy in combination with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast carcinomas. *Cancer Therapy*. 2007;5:401-8.
64. Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int J Hyperthermia*. 1994;10(4):485-93.
65. Kondo M, Itani K, Yoshikawa T, et al. A prospective randomized clinical trial comparing intra-arterial chemotherapy alone and when combined with hyperthermia for metastatic liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22:1807-11.
66. Song H, Chen L, Wang J, et al. Regional hyperthermia combined with intrapleural chemotherapy in patients with malignant pleural effusion. *Chinese-German J Clinical Oncol*. 2011;10(6):360-5.
67. Engelhardt R, Neumann H, Muller U, Lohr GW. Clinical studies in whole body hyperthermia. In: Sugahara T. and Saito M. editors. *Hyperthermic Oncology*; 2. London: Taylor and Francis; 1989 P. 509-10.
68. Zolciak-Siwinska A, Piotrkowicz N, Jonska-Gmyrek J, et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III study. *Radiother. Oncol*. 2013;100:194-9.
69. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-Based Med*. 2014;14:752-8.
70. Harima Y, Ohguri T, Imada H, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):801-8.
71. Kang M, Liu W.Q, Qin YT, et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:7395-400.
72. Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. A new therapeutic option for nasopharyngeal carcinoma. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(10):853-8. DOI: 10.3109/09553002.2014.916579.
73. Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, et al. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol*. 1995;60(1):55-8.
74. Sun J, Guo M, Pang H, et al. Treatment of malignant glioma using hyperthermia. *Neural Regen Res*. 2013;8(29):2775-82. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.29.009.
75. Casali PG, Jost L, Sleijfer S et al. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl.2):1189-93. DOI:10.1093/annonc/mdn101.
76. Varma S, Myerson R, Moros E, et al. Simultaneous radiotherapy and superficial hyperthermia for high-risk breast carcinoma: A randomised comparison of treatment sequelae in heated versus non-heated sectors of the chest wall hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(7):583-90. DOI:10.3109/02656736.2012.705216.
77. Sharma S, Sandhu AP, Patel FD, et al. Side-effects of local hyperthermia results of a prospectively randomized clinical study. *Int J Hyperthermia*. 1990;6(2):279-85.
78. Rietbroek RC, Bakker PJ, Schilthuis MS, et al. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(4):887-93.
79. Maluta SJ, Omano M, Dall'oglio S, et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):108-17.
80. Inman BA, Stauffer PR, Craciunescu O, et al. A pilot clinical trial of intravesical mitomycin-C and external deep pelvic hyperthermia for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(3):171-5. DOI:10.3109/02656736.2014.882021.
81. Van der Zee J, Van Rhoon GC, Wust P. In regard to Dr Vasanthan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:145-53.
82. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10:787-800.
83. Dewhurst MW, Gibbs FAQ, Roemer RB, Samulski TV. *Hyperthermia*. In: *Clinical Radiation Oncology*. Ed. by Gunderson L.L, Tepper J.E.). A Harcourt Health Sciences Company. – New York, Edinburg, Philadelphia. 2006. Chapter 14. P. 256-282.
84. Astrahan M, Liggett P, Petrovich Z, Luxton G. A 500 KHz localized current field hyperthermia system for use with ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J hyperthermia*. 1987;3:423-32.
85. Lee D-J, O'Neill M, J, Lam K-S, et al. A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys*. 1986;12(11):2003-8.
86. De Wit GA, de Charro FT, van der Zee J, van Rhoon GC. Economic evaluation of a new cancer treatment: hyperthermia in the management of advanced pelvic cancer. 10th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC). Baltimore, USA. 1994. Abstract № 203.
87. Van der Zee J, González González D. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002;18(1):1-12.
88. Kok HP, Correia D, der Greef M, et al. SAR deposition by cured CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia: Measurements and simulations. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):171-84.
89. Kozlov AA. The role of microwave hyperthermia in the palliative treatment of prostate cancer patients and relapses of bladder cancer. Author's abstract of PhD Med. Saint-Petersburg. 2006. 24 p. Russian.
90. Kouloulialis V, Triantopoulou S, Vrouvas J, et al. Combined chemoradiotherapy with local microwave hyperthermia for treatment of T₃N₀ laryngeal carcinoma: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(3):167-73.
91. Malikhov GG. Combined and complex treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Author's abstract. diss. PhD Med. Moscow. 2004. 23 p. Russian.
92. Kim DF. Combined organ-preserving treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Author's abstract. diss. PhD Med. Moscow. 2014. 24 p. Russian.
93. Ito K, Furuya K. Basics of microwave interstitial hyperthermia. *Jpn. J Hyperthermic Oncol*. 1996;12(1):8-21.
94. Novruzov II, Komarov VV. Investigation of electromagnetic and thermal fields in the near zone of a contact waveguide applicator. Technical sciences. Electronics, measuring and radio-engineering. 2011;20(4):151. Russian.
95. Kreynina YuM, Shevchenko LN, Kaskulova MKh. Chemothermadiotherapy in patients with cervical cancer with various types of parametric infiltration. Proceedings of I All-Russian Congress RATRO. "New technologies in radiotherapy and nuclear medicine. Development prospects". April 27-28, 2017. Sochi. P. 65. Russian.
96. Sahinbas H. Retrospective clinical study for advanced brain gliomas by adjuvant electro-hyperthermia Treatment. *Cancer Therapy*. 2012;8:139-49.
97. Rusakov SV, Sas A, Sas O, Sas N. Method of treatment of solid malignant tumors by oncothermia (medical technology). Moscow. 2011. 96 p. Russian.
98. Borbenyi E, Szasz AM, Muhl D, Kiss E, Kvasnika M, Toth A, Torgyik L, Dank H.M. Modulated Electro-Hyperthermia in Oligometastatic Cancer Patients: initial experience and clinicopathologic evaluation. 31st Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. 21-23 June. Athens, Greece. 2017. P. 40-1.
99. Startseva ZhA, Choinzonov EL, Gribova OV, Simonov KA. Local hyperthermia is an effective method of radioiodine modification in combined treatment of patients with malignant neoplasms. Proceedings of the I All-Russian Congress RATRO. "New technologies in radiotherapy and nuclear medicine. Development prospects". Sochi. 2017. P. 102. Russian.
100. Noh JM, Kim HY, Park HC, et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver. *Radiat Oncol J*. 2014;32(4):256-61.
101. Yu JI, Park HC, Choi DH. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Radiat Oncol J*. 2016;34(1):34-44. DOI: 10.3857/roj.2016.34.1.34.

For citation: Kurpeshev OK, van der Zee J. Results of Randomized Studies on Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3): 52-67. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640