

О.К. Курпешев¹, Я. Ван дер Зее²

ГИПЕРТЕРМИЯ В КОНСЕРВАТИВНОМ И ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧАСТЬ II. ОБЩАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

¹Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск²Эразмусский медицинский центр, Университетский медицинский центр, Роттердам, Нидерланды

Контактное лицо: Оразакмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Проведен анализ результатов применения общей гипертермии (ОГ) у больных с местнораспространенными, рецидивными и/или метастатическими опухолями, являющимися, как правило, радио- и химиорезистентными. Большинство пациентов являлись некурабельными, в связи с чем лечение в основном проводилось с паллиативной целью. Анализ показал, что ОГ самостоятельно или в комбинации с химио- и лучевой терапией оказывает выраженный непосредственный и паллиативный эффекты и в ряде случаев обеспечивает длительный контроль за болезнью. Вместе с тем, ОГ может оказывать токсическое действие на нормальные ткани и органы. Это вызывает необходимость дальнейшего совершенствования метода, разработки комплекса профилактических мероприятий, а также совершенствования оборудования для ОГ и термометрии.

СОКРАЩЕНИЯ

ГВБХТ	– гипертермическая внутрибрюшинная ХТ	ОВ	– общая выживаемость
ЗЛ	– злокачественная лимфома	ОГ	– общая гипертермия
ЗМ	– злокачественная мезотелиома	ОО	– объективный ответ
ИК	– инфракрасное	ОС	– остеогенная саркома
ИКОГ	– ИК общая гипертермия	ПО	– полный ответ
ИТ	– иммунотерапия	ПЭ	– паллиативный эффект
КРР	– колоректальный рак	РЛ	– рак легких
КЭ	– клинический эффект	РМЖ	– рак молочной железы
ЛК	– локальный контроль	РПЖ	– рак поджелудочной железы
ЛТ	– лучевая терапия	РШМ	– рак шейки матки
ЛТВТ	– ЛТ всего тела	РЧ	– радиочастота
ЛХ	– лимфома Ходжкина	РЧОГ	– радиочастотная ОГ
МВДПБ	– медиана выживаемости до прогрессирования болезни	РЯ	– рак яичников
МР	– местнораспространенный	СБ	– стабилизация болезни
МРЛ	– мелкоклеточный рак легких	СМТ	– саркома мягких тканей
МСТ	– многоступенчатая терапия	СОД	– суммарная очаговая доза
МТС	– метастазы	Ст	– стабилизация
НМРЛ	– немелкоклеточный РЛ	ХТ	– химиотерапия
		ЧО	– частичный ответ
		ЭКОГ	– экстракорпоральная ОГ

Ключевые слова: *общая гипертермия, паллиативная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, обзор*

Для цитирования: Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть II. Общая гипертермия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 43-58
DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-43-58

HYPERTHERMIA IN CONSERVATIVE AND PALLIATIVE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS. PART II. WHOLE BODY HYPERTHERMIA

О.К. Kurpeshev¹, J. Van der Zee²¹Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia²Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

Contact person: Orazakhmet Kurpeshev, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

CONTENTS

The analysis of the results of the use of whole-body hyperthermia (WBH) in patients with locally advanced, recurrent and / or metastatic tumors, which, as a rule, are radio- and chemo-resistant. Most patients were incurable, in connection with which the treatment was mainly carried out with a palliative purpose. The analysis showed that the method alone or in combination with chemo- and radiation therapy has pronounced direct and palliative effects, in some cases it provides long-term control. However, WBH can have side effects. This necessitates

further improvement of the method, development of a set of preventive measures, as well as improvement of equipment for heating and thermometry.

ABBREVIATIONS

BrCa	– Breast cancer	HL	– Hodgkin's lymphoma
CE	– Clinical effect	NSCLC	– non small cell lung cancer
CR	– complete response	RT	– radiation therapy
CeCa	– cervical cancer	OR	– objective response
CRCa	– colo-rectal cancer	OS	– overall survival
CT	– chemotherapy	OsSa	– osteosarcoma
ECWBH	– extracorporal WBH	OvCa	– ovarian cancer
HIPCT	– hyperthermic intraperitoneal CT	PCa	– pancreatic Cancer
IR	– infrared radiation	PE	– palliative effect
IRWBH	– IR whole body hyperthermia	PR	– partial response
IT	– immunotherapy	RF	– radiofrequency
LA	– locally advanced	RFWBH	– radiofrequency WBH
LCa	– Lung cancer	SD	– stabilization disease
LC	– local control	SCLC	– small cell lung cancer
ML	– malignant limphomas	STS	– soft tissue sarcoma
MM	– malignant mesetelioma	TBRT	– total body RT
MSTDP	– median survival time to disease progression	TTD	– tumor total dose
MST	– multi-step therapy	WBH	– whole body hyperthermia
MTS	– metastases		

Keywords: *general hyperthermia, palliative therapy, chemotherapy, radiation therapy, review*

For citation: Kurpeshev OK, Van der Zee J. Hyperthermia in conservative and palliative treatment of oncological patients. Part II. Whole body hyperthermia. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(2):43-58. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-43-58

Введение

Первые клинические исследования по общей гипертермии (ОГ) в онкологии были начаты Coley W. в конце XIX века [1]. Для искусственного повышения температуры тела он вводил больным ослабленные вирулентные стрептококки или их токсины, извлекаемые из убитых микроорганизмов. Поводом к такому исследованию послужили случаи регрессии опухолей у больных после перенесенных инфекционных заболеваний, сопровождавшихся высокой температурой. В частности, Busch W. [2] в 1866 г. опубликовал клиническое наблюдение о полной регрессии саркомы лица, с двухлетним безрецидивным течением, у женщины после рожистого воспаления. Были попытки создания ОГ и с помощью медикаментозных средств (пирогенов). Однако все способы повышения температуры тела с помощью введения токсинов или лекарств (эндогенная ОГ) были неуправляемы и поэтому в клинической онкологии они не нашли

Introduction

The first clinical studies of whole-body hyperthermia (WBH) in oncology were started by Coley W. at the end of the 19th century [1]. To artificially increase body temperature, he injected patients with attenuated virulent streptococci or their toxins extracted from killed microorganisms. The reason for this study was the observation of tumor regression in patients after infectious diseases, accompanied by high fever. In particular, Busch W. [2] in 1866 published a clinical observation of complete regression of facial sarcoma, with a two-year relapse-free course, in a woman after erysipelas. There have been further attempts to increase the temperature with the help of medications (pyrogens). Although these treatments resulted in considerable improvements in many patients, all types of endogenous WBH (heat produced by the body itself) caused by the administration of toxins or drugs were uncontrollable and life-threatening for patients. For this reason, the method did not find further application in clinical oncology. In the second half of the 20th century, with the development of medical technology, interest in this method reappears. The development of an exogenous

широкого применения. Во второй половине XX века, с развитием медицинской техники и более глубоким пониманием биологии опухолевого роста, интерес к методу появляется вновь. Начинается разработка экзогенной управляемой ОГ, при которой подвод тепла осуществляется извне, что позволяло регулировать уровень температуры и продолжительность воздействия.

Цель обзора – анализ результатов применения экзогенной ОГ самостоятельно (монорежим) и в комбинации с различными методами противоопухолевой терапии в консервативном и паллиативном лечении больных с метастатическими опухолями.

Метод экзогенной ОГ

Общие принципы управляемой экзогенной ОГ заключается в повышении температуры тела, с одновременным проведением мероприятий направленных на

controlled WBH begins, in which heat is supplied from outside, which made it possible to control the temperature level and duration of exposure.

The aim of the review was to analyze the results of the use of exogenous WBH alone (mono-mode) and in combination with various methods of anticancer therapy in conservative and palliative treatment of patients with locally advanced (LA), recurrent and / or metastatic tumors.

Method of exogenous WBH

The general principles of exogenous WBH are to increase temperature, while carrying out measures aimed at reducing heat loss by the body [3–10]. Energy is supplied in two ways: conductive or radiative. In the conductive method, a rise in temperature occurs when the body directly contacts the heat source: hot air, a water bath, molten wax, or, heating is carried out using special packages (bags), mattresses or suits where the heat source (hot water) is supplied. With this method of WBH, heat is transferred from the surface of the skin deeper throughout the blood within the whole body. This conductive method also includes

снижение потери тепла организмом. Подвод тепловой энергии осуществляется двумя способами: кондуктивным и облучательным [3–10]. При первом способе источник нагрева непосредственно контактирует с телом пациента и общий нагрев происходит за счет теплопередачи и переноса его током крови. В качестве источника тепла используются водяная баня, расплавленный парафин или специальные пакеты, матрасы, костюмы, куда подается горячая вода. К такому методу относятся и экстракорпоральная ОГ (ЭКОГ), повышение температуры тела, которая достигается путем перфузии нагретой крови с помощью аппарата искусственного кровообращения. Второй, облучательный способ, наиболее широко распространен в клинической практике. В этом случае на больного воздействуют инфракрасным (ИК) или радиочастотным (РЧ) излучением, и нагрев организма происходит вследствие преобразования поглощенной энергии в тепловую. Следует отметить, что ОГ, создаваемая с помощью ИК излучения (ИКОГ), ближе к кондуктивному методу, так как основная часть энергии поглощается в поверхностных слоях ткани (на глубине до 1 мм), и повышение температуры тела происходит за счет теплопередачи и теплопереноса кровотоком. Температурно-экспозиционные режимы ОГ в разных клиниках колеблются в широком диапазоне: от 40 °C (360 мин) до 43–44 °C (15–20 мин) [3–10]. Лечение проводится под внутривенным или интубационным наркозом, с целью подавления функции терморегуляторного центра и болевых ощущений, а также для лучшего контроля состояния дыхания и кровяного давления. Для уменьшения потери тепла тело пациента во время ОГ укрывается одеялом, полиэтиленовой пленкой или алюминиевой фольгой, а инфузионные жидкости и наркозные газовые смеси подогреваются.

Технические стороны проведения ОГ, достаточно полно освещены в работах ряда авторов [4, 7–10].

extracorporeal WBH (ECWBH), in which an increase in body temperature is achieved by perfusion of heated blood using a cardiopulmonary bypass. The second, radiation method, is the most widespread in clinical practice. With this method, heat is generated by the body absorbing external energy, infrared (IR) or radiofrequency (RF) radiation, which is converted into heat. However, heating using IR radiation (IRWBH) is similar to the conductive method since the main energy flow is absorbed in the surface layers of the tissue (to a depth of one mm) and therefore the general heating of the body mainly occurs due to contact heat transfer from the skin surface and its blood flow. WBH temperature and exposure modes used in different clinics vary in a wide range: from 40 °C (360 min) to 43–44 °C (15–20 min) [3–10]. Treatment is performed under intravenous or intubation anesthesia, in order to suppress the function of the thermoregulatory center and pain, as well as to better control the state of respiration and blood pressure. In cases when the patient remains uncovered during WBH, along with an increase in body temperature, heat loss also occurs, due to evaporation from the body surface and exhaled air. Therefore, to reduce heat loss additional measures are carried out: covering the patient with a blanket, plastic or aluminum sheet. The heat energy supplied to the patient can be further increased by heating the infusion fluids introduced into the body and the gas mixtures for anesthesia.

The technical aspects of carrying out the WBH are sufficiently fully covered in the works of a number of authors [4, 7–10].

Результаты лечения

На начальном этапе исследования ОГ использовали преимущественно у некурабельных больных. В связи с этим, во многих работах группы были с небольшими выборками, с разнородными больными по общесоматическому статусу, гистологической структуре и локализации опухолей. Кроме того, температурно-экспозиционный режим ОГ у разных авторов колебался в широком диапазоне, что затрудняло систематизацию полученных данных. Lassche G. et al [11] при анализе 14 работ, выполненных в рамках II фазы рандомизированных исследований, отметили, что частота объективного ответа (ОО) опухолей широко варьирует – от 12 до 89 %, то есть в ряде случаев достигается высокие результаты непосредственного лечения. В этой связи, авторы считают необходимым проведение III фазы рандомизированных исследований. Полностью соглашаясь с мнением авторов, считаем, что они подвергли анализу ограниченное количество работ, так как объем выборки составил 350 больных. Кроме того, ими не освещены результаты работ по ОГ с контрольными группами больных, которые были представлены в ряде исследований. В данный обзор включены все имеющиеся по этой теме публикации, в которые вошли результаты 57 исследований, состоящих из 77 групп и подгрупп (п/гр), с общим объемом выборки 2186 больных. В 8 работах эффективность комбинированного лечения с ОГ сравнивались с контрольными группами (табл. 1–3).

Для упрощения анализа в таблицах представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения в отдельности. Первые оценивались по частоте полного (ПО) и частичного ответа (ЧО), а также стабилизации болезни (СБ). Ряд авторов использовали также такие критерии как объективный ответ (ОО) и клинический эффект (КЭ), которые включали ПО ± ЧО и ОО + СБ соответственно. Паллиативный эффект (ПЭ) изучался по изменению ин-

Treatment outcomes

In view of the complexity and lack of standards for conducting WBH, at the initial stage of the study, incurable patients were mainly referred to this type of treatment. In this connection, in many studies the groups consisted of small samples, the patients were heterogeneous in terms of the initial general somatic status, histological structure and tumor localization. In addition, the temperature-exposure modes of the WBH fluctuated over a wide range. Lassche G. et al [11], when analyzing 14 studies carried out in the framework of phase II randomized trials, noted that the objective response (OR) rate of tumors varies widely, from 12 to 89 %, that is, in some cases, impressive results of direct treatment are achieved. The authors concluded that in order to establish the effectiveness of the method, it is necessary to conduct phase III randomized studies. Fully agreeing with the opinion of the authors, we believe that they analyzed a limited number of works, in this connection, the total sample size was 350 patients. In addition, they did not cover the results of work on WBH with control groups of patients, which were reported in a several studies. In this review we include all publications available on this topic, which included the results of 57 studies consisting of 77 groups and subgroups (s/gr.), with a total sample size of 2186 patients. In 8 studies, the effectiveness of combined treatment with WBH was compared with the data of basic therapy, that is, without heating.

To simplify the analysis, in table 1–3 shows the immediate and long-term results of treatment separately. The first ones were assessed by the frequency of complete (CR) and partial

тенсивности боли и двигательной активности больных. Оценка отдаленных результатов лечения включала общую выживаемость (ОВ), частоту и длительность локального контроля (ЛК), медиану выживаемости до прогрессирования болезни (МВДПБ), частоту развития отдаленных метастазов (МТС) и др. Нагрев осуществляли в монорежиме (ОГ-моно) или в комбинации с ХТ (ОГ + ХТ), ЛТ (ОГ + ЛТ), иммунотерапией (ОГ + ИТ). В нескольких исследованиях ОГ являлась одним из этапов многоступенчатой терапии (МСТ), при которых кроме ХТ и/или ЛТ, для переокисления клеток опухоли у больных создавали искусственную гипергликемию внутривенным введением 10–20 % раствора глюкозы (500–2000 мл).

В табл. 1 представлены непосредственные результаты 41 исследования (54 группы или п/гр.) при которых ОГ создавали с помощью ИК излучения или контактных методов (расплавленный парафин, нагретый воздух, водяная баня, ЭКОГ) [8, 10, 13–40]. В анализ включены 1266 больных, из которых в основные группы вошли 1167 пациентов, остальные 99 составили контрольные группы в 3 исследованиях. Как следует из табл. 1, несмотря на то, что больные ранее подвергались разным видам терапии и опухоли преимущественно были радио-химиорезистентными, в большинстве работ достигнут высокий уровень непосредственных результатов лечения. В целом в группах с ОГ + ХТ частота ПО колебалась от 0 до 18 % (в среднем 5 %), ОО – 7–81 % (40 %), КЭ – 27–93 % (69 %) и ПЭ – 46–100 % (72 %). Следует отметить, что частота ОО при ОГ в монорежиме была такая же, что и при ОГ + ХТ, но КЭ и ПЭ были значительно ниже. Из трех исследований с контрольными группами, в двух – непосредственная реакция опухолей при ОГ + ХТ была значимо выше, чем при одной ХТ [36, 39]. В работе Robins H.I. et al [18] у больных со злокачествен-

ными лимфомами (ЗЛ) частота ОО при комбинации ОГ с ЛТ всего тела (ЛТВТ), по сравнению с ЛТВТ + лонидамид, повысилась от 50 до 88 %. Однако из-за малой выборки в группах ($n = 8–10$) различие было не значимой.

С практической и научной точки зрения интерес представляет работа Maeta M. et al [17], которые провели анализ результатов ЭКОГ у 168 пациентов (444 сеансов) с распространенным раком различной локализации и гистологии, прошедших лечение в семи японских клиниках. Большинство больных были некурабельными: у 59 % исходный статус по Карновскому составлял 20–50 %, у 23,2 % – 51–70 %, у 17,8 % – > 70 %. Непосредственная реакция опухолей оценена у 132 пациентов, у остальных 36 (21,4 %) она не была изучена в связи с тем, что трое имели не измеряемые опухолевые очаги и 33 скончались до оценки лечения: 9 (5 %) – от кахексии, 24 (14 %) – от осложнений. Высокую смертность в основном отмечали у пациентов с низким исходным общим статусом. Несмотря на тяжелое состояние больных, у 29,5 % (у 39 из 132) диагностирован ОО. Наиболее высокие результаты отмечены при раке легких (РЛ), затем – поражении печени, лимфатических узлов, мягких тканей, независимо от того, были ли они первичными, рецидивными или метастатическими.

В табл. 2 проанализированы непосредственные реакции опухолей на ОГ, создаваемую с помощью РЧ излучения (РЧОГ) с частотой 27 и 13,56 МГц [3, 4, 6, 8, 41–47]. Анализу подверглись 11 исследований, состоящие из 18 групп и п/гр, включающие результаты лечения 651 больного. В целом, частота ПО после РЧОГ + ХТ варьировала от 0 до 50 % (в среднем 7 %), ОО – от 20 до 92 % (41 %), КЭ – в пределах 33–94 % (75 %), ПЭ – 57–85 % (73 %). В двух работах при мелкоклеточном раке легких (МРЛ) исследования проводились с контрольными

response (PR), as well as stabilization disease (SD). A number of authors also used such criteria as objective response (OR) and clinical effect (CE), which included CR ± PR and OR + SD, respectively. The palliative effect (PE) was studied by the change in pain intensity and physical activity of patients. Evaluation of long-term treatment outcomes included overall survival (OS), frequency and duration of local control (LC), median survival to disease progression (MSDP), incidence of distant metastases (MTS), etc. Heating was performed in mono mode (WBH-mono) or in combination with CT (WBH + CT), RT (WBH + RT), and immunotherapy (WBH+ IT). In several studies, WBH was one of the stages of multistep therapy (MST), in which, in addition to CT and / or RT, a 10–20 % glucose solution was intravenously administered to induce tumor acidification, which makes cell more sensitive to heating.

Table 1 presents the short-term results of treatment of patients in 41 studies consisting of 54 groups or s/gr. In these works, WBH was created using IR radiation or contact methods (molten paraffin, heated air, water bath, ECWBH) [8, 10, 13–40]. The analysis included 1266 patients, of which 1167 patients were assigned to the main groups, the remaining 99 were control groups in 3 studies. As follows from table 1, despite the fact that patients had previously undergone different types of therapy and in most tumors were resistant to radiotherapy and chemotherapy, in most studies a high level of immediately effects on tumors was observed. In general, in groups with WBH + CT the CR rate ranged from 0 to 18 % (average 5 %), OR – 7–81 % (40 %), CE – 27–93 % (69 %) and PE – 46–100 % (72 %). The OR rate for WBH in mono mode on average reached 39%, which is almost the same as with WBH + CT (40 %). However, CE and PE indicators were significantly lower

and amounted to 40 % and 50 %, respectively. Of the three studies with control groups, in two, the direct response of the tumors with WBH + CT was significantly higher than with only CT [36, 39]. In the work of Robins H.I. et al [18] in patients with malignant lymphomas (ML), the OR rate with a combination of WBH and total body RT (TBRT, TD 1.5–2.5 Gy), compared to TBRT + lonidamide, increased from 50 to 88 %. However, due to the small sample ($n = 8–10$), the difference was not significant.

From a practical and scientific point of view, the work of Maeta M. et al [17], who analyzed the ECWBH results in 168 patients (444 sessions) with advanced cancer of various localization and histology, who were treated in seven Japanese clinics. Most of the patients were not curable and in serious condition: in 59 % the initial Karnovsky status was 20–50 %, in 23.2 % – 51–70 %, 17.8 % – higher than 70 %. Tumor response after treatment was evaluated in 132 patients. In 36 (21.4 %), it was not studied due to the fact that three had undetectable tumor foci, 33 died before treatment assessment: 9 (5 %) from cachexia, 24 (14 %) from complications. Mortality increased with a decrease in the initial general status of patients. Despite the grave condition of patients, OR was seen in 29.5 % (39 out of 132 patients). The best results were observed in patients with lung cancer (LCa), then with tumors in the liver, lymph nodes, soft tissues, regardless of whether they were primary, recurrent or metastatic.

In table 2, the immediate results of the treatment of patients in whom WBH was carried out using RF radiation (RF WBH) with a frequency of 27 and 13.56 MHz were analyzed [3, 4, 6, 8, 41–47]. Eleven studies were analyzed, consisting of 18 groups or subgroups, including the results of treatment of 651 patients with WBH. In 2 studies, studies

Таблица 1

**Непосредственные результаты ОГ, создаваемой с помощью кондуктивного метода и ИК излучения
(в табл. 1 и 2 – в знаменателе общее количество больных, числитель – с реакцией опухоли, в скобках – %)**

Авторы	Тип опухоли	Схема лечения	ПО	ОО	КЭ	ПЭ
8	Разные опухоли	ОГ-Моно ОГ+ХТ ОГ+ЛТ	0/6 0/5 4/17 (24)	0/6 1/5 8/17 (47)	0/6 – –	2/3 1/3 11/12 (92)
Pettigrew T. et al., 1975 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ-Моно ОГ+ХТ ОГ+ЛТ	0/49 0/15 0/3	22/49 (45) 12/15 (80) 3/3	22/49 (45) – –	24/49 (49) 10/15 (67) 3/3
Priesching A., 1976 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ+ХТ	0/16	6/16 (42)	–	–
Levin W. et al., 1978 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ+ЛТ	1/14 (7)	8/14 (57)	–	–
16	Разные опухоли	ОГ-Моно ОГ+ХТ ОГ+ ИТ ОГ+ ЛТ	Нет данных к какой группе относятся 4 больных с ПО	22/42 (52) 17/29 (59) 4/6 2/4	22/42 (52) – – –	– – – –
Parks L. et al., 1979 (цит. 8)	Рак легких	ОГ+ХТ	3/25 (12)	13/25 (52)	–	25/25 (100)
Moricca G. et al., 1979 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ+ХТ	0/15	1/15 (7)	–	11/15 (73)
Bull J. M. et al., 1979 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ-Моно	0/13	1/13 (8)	1/13 (8)	–
Barlogie B. et al., 1979 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ-Моно ОГ+ХТ	0/5 0/6	0/5 0/6	0/5 –	– –
Hermann T. et al., 1982 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ+ХТ	0/10	6/10 (60)	–	–
Lange J. et al., 1983 (цит. 8)	Разные опухоли	ОГ+ХТ	0/13	1/13 (8)	–	–
Gerad H. et al., 1984 (цит. 8)	СМТ	ОГ+ХТ	2/11 (18)	4/11 (36)	–	–
Koga S. et al., 1985 (цит. 8)	Гастроинтестинальный рак	ОГ+ХТ	0/13	3/13 (23)	–	–
12	НМРЛ, III ст.	ОГ+ЛТ	–	–	5/6	–
13	Разные опухоли	ОГ+ХТ	1/20 (5)	3/20 (15)	9/20 (45)	–
14	ЗЛ, III-IV ст.	ОГ+ИТ	0/17	2/17 (12)	–	–
15	Разные опухоли	ОГ+ХТ	15/112 (13)	91/112 (81)	–	88/112 (79)
10	Разные опухоли	ОГ+ХТ	1/37 (3)	16/37 (43)	23/37 (62)	13/28 (46)
17	Разные опухоли	ОГ-Моно ОГ+ХТ	0/6 2/126 (2)	2/6 39/126 (31)	2/6 97/126 (77)	– –
18	ЗЛ (лимфомы, хронический лимфолейкоз)	ОГ+ЛТВТ ЛТВТ+lonidamide*	3/8 ² 1/10 (10)	7/8 ² 5/10 (50)	– –	– –
19	Химиорезистентные МТС сарком	ОГ+ХТ	0/17	2/17 (12)	4/17 (24)	–
20	Разные опухоли	ОГ+ХТ	2/30 (7)	4/30 (13)	8/30 (27)	–
21	Рефрактерная саркома (n=17), злокачественная тератома (n=2)	ОГ+ХТ	0/19	7/19 (37)	15/19 (79)	4/8 (50)
22	Рефрактерная саркома	ОГ+ХТ	0/12	7/12 (58)	10/12 (83)	–
23	Разные опухоли	ОГ+ХТ	1/16 (6)	3/16 (19)	–	–
24	Разные опухоли	ОГ+ХТ	2/9	2/9	4/9	–
25	РЯ	ОГ+ХТ	0/12	3/12 (25)	7/12 (58)	–
26	МТС разных опухолей	ОГ+МСТ	0/19	9/19 (47)	16/19 (84)	–
27	Платинорезистентный РЯ	ОГ+ХТ	1/12 (8)	5/12 (43)	9/12 (75)	–
28	РЯ	ОГ+ХТ	0/14	7/14 (50)	13/14 (93)	–
29	ЗМ плевры	ОГ+ХТ	0/27	5/27 (19)	25/27 (93)	–
30	МТС СМТ: 1 п/гр – ХТ ранее не получали; 2 п/гр – ранее получали ХТ	ОГ+ХТ: – для всей гр. – 1 п/гр – 2 п/гр	4/95 (4) 0/33 0/62	27/95 (28) 12/33 (36) 15/62 (24)	60/95 (61) – –	– – –
31	МТС КРР	ОГ+ХТ	2/41(5)	8/41 (20)	31/41 (76)	–
32	Холангиоцеллюл. рак	ОГ+ХТ	0/22	4/22 (18)	14/22 (64)	–
33	Рецидив РЯ	ОГ+МСТ	1/21 (5)	8/21 (38)	18/21 (86)	–
34	Рецидивы и МТС РШМ	ОГ+ХТ	1/25 (4)	7/25 (28)	16/25 (64)	–
35	МТС КРР	ОГ+МСТ	0/9	3/9	–	–
36	Разные опухоли	ОГ-ХТ ХТ (контроль)	4/70 (6) 2/68 (3)	41/70 (59) ^c 27/68 (40)	59/70 (84) 51/68 (75)	– –
37	Рецидивы РЯ: 1 п/гр – платинорезистентные; 2 п/гр – платиночувствительные	ОГ+ХТ: – для всей гр. – 1 п/гр. – 2 п/гр.	4/35 (11) 1/17 (6) 3/14 (21)	16/35 (46) 5/17 (29) 8/14 (57)	25/35 (71) 9/17 (53) 12/14 (86)	– – –
38	МР РПЖ**	ОГ+ХТ	0/13	3/13 (23)	8/13 (62)	–

Окончание таблицы 1

39	Рак желудка (РЖ), IV ст.	ОГ+ГВБХТ [#] +ХТ:	1/26 (4)	16/26 (62) ^с	21/26 (81) ^с	14/26 (54) [#]
		– для всей гр.	1/26 (4)	13/26 (50)	21/26 (81)	–
		– первичная оп.	2/26 (8)	10/26 (38)	13/26 (50)	–
		– МТС в печень	0/26	15/26 (58)	19/26 (73)	–
		– МТС в л/узлы	4/26 (15)	12/26 (46)	17/26 (65)	–
		– асцит				
		ХТ (контроль):	1/21 (5)	5/21 (24)	11/21 (52)	5/21 (24) [#]
		– для всей гр.	1/21 (5)	7/21 (33)	14/21 (67)	–
		– первичная оп.	0/21	4/21 (19)	8/21 (38)	–
		– МТС в печень	0/21	8/21 (38)	11/21 (52)	–
		– МТС в л/узлы	0/21	4/21 (19)	9/21 (43)	–
		– асцит				
40	МТС РЯ после Оп и ХТ: в 1 органе у 3 (23%) больных, в 2-х – у 8 (61,5%, в 3-х – у 2 (15,4%))	ОГ+ХТ	1/13 (8)	2/13 (15)	9/13 (69)	–
Всего		ОГ-Моно	0/79	47/121 (39)	47/121 (39)	26/52 (50)
		ОГ+ХТ	47/919 (5)	379/948 (40)	459/662 (69)	166/232 (72)
		ОГ+МСТ	1/49 (2)	20/49 (41)	34/40 (85)	–
		ОГ+ ИТ	0/17	6/23 (26)	–	–
		ОГ+ЛТ (без [18])	5/34 (15)	21/38 (56)	5/6	17/18 (94)

Примечания: *суммированы данные для двух доз лонитамида 180 и 360 мг/м²; реакция опухоли, оцениваемая как «меньше чем ЧО», объемна с СБ; ^сразличие не значимо; [#]различие значимо; **РПЖ – рак поджелудочной железы; ^гГВБХТ – гипертермическая внутрибрюшинная ХТ; ^{##}число больных, соответствующие 80–100 % по шкале Карновского.

Таблица 2

Непосредственная реакция опухолей после РЧОГ (27 и 13,56 МГц)

Авторы	Тип опухоли	Схема лечения	ПО	ОО	КЭ	ПЭ
Hinkelbein W. et al., 1981 (цит. No 8)	НМРЛ	ОГ+ХТ	2/11 (18)	4/11 (36)	–	–
	МРЛ	ОГ+ЛТ (СОД 18-19 Гр)	0/9	9/9	–	–
41	МРЛ (А, Б, С ст.) [#]	ОГ+ХТ±ЛТ ^{##} :				
		– в целом по группе	9/18 (50)	16/18 (89)	17/18 (94)	–
		– для ст. С	6/13 (46)	12/13 (92)	–	–
42	МРЛ	ОГ+ХТ ХТ (контроль)	2/19 (11) 1/18 (6)	14/19 (74) ^с 8/18 (44)	–	–
43	МТС меланомы	ОГ+ХТ	0/15	3/15 (20)	10/15 (67)	–
44	МРЛ	ОГ+ЛТ+ХТ ХТ (контроль)	11/39 (28) 13/52 (25)	31/39 (79) ^с 33/52 (63)	35/39 (90) ^с 38/52 (73)	–
3	МР и рефрактерные опухоли детей	ОГ+ХТ (адьювант. гр.) [*] ОГ+ХТ (salvage-гр.) ^{**}	1/20 (5) 2/37 (5)	14/20 (70) 14/37 (38)	15/20 (75) 28/37 (76)	–
4, 45	МТС РМЖ: 1 п/гр: МТС в печень; 2 п/гр: МТС в брюшину	ОГ+ХТ: – в целом – 1 п/гр – 2 п/гр	0/70 0/26 0/37	16/70 (23) 5/26 (19) 5/37 (14)	52/70 (74) 22/26 (85) 22/37 (59)	45/70 (64) – –
	МТС КРР: – 1 п/гр: рак прямой кишки – 2 п/гр: рак ободочной кишки	ОГ+ХТ – в целом по группе – 1 п/гр – 2 п/гр	0/90 0/45 0/45	19/90 (21) 14/45 (31) 5/45 (11)	75/90 (83) – –	51/90 (57) – –
	МТС и МР СМТ	ОГ+ХТ	2/55 (4)	22/55 (40)	48/55 (87)	46/55 (84)
4, 46	МТС опухолей: 1 п/гр. – в кости ± мягкие ткани; 2 п/гр. – в мягкие ткани; 3 п/гр. – лимфома Ходжкина (ЛХ); 4 п/гр. – висцеральные МТС	ОГ+ХТ: – 1 п/гр – 2 п/гр – 3 п/гр – 4 п/гр	4/15 (27) 5/38 (13) 3/14 (21) 0/47	10/15 (67) 20/38 (53) 10/14 (71) 13/47 (28)	13/15 (87) 31/38 (82) 12/14 (86) 27/47 (57)	– – – 37/47 (79)
47	МТС разных опухолей: – 1 п/гр: МТС РМЖ – 2 п/гр: МТС РЯ – 3 п/гр: ЛХ	ОГ+ХТ Для всей гр. в целом: – 1 п/гр – 2 п/гр – 3 п/гр	0/30 0/12 0/6 0/12	18/30 (60) 4/12 (33) 5/6 9/12 (75)	25/30 (83) 8/12 (67) 5/6 (83) 11/12 (92)	11/16 (69) 5/8 (63) 3 / 4 (75) 3 / 4 (75)
6	МТС в кости	ОГ+ХТ	–	–	–	35/42 (83)
Итого		ОГ+ХТ (без данных [44])	36/533 (7)	219/533 (41)	379/503 (75)	300/413 (73)

Примечания: [#]стадии А, Б, С – соответственно опухолевый процесс не выходит за пределы одной половины грудной клетки, поражает всю грудную клетку, распространяется за пределы грудной клетки; ^{##}ЛТ проводили на остаточные опухоли при стадии С; ^сразличие, по сравнению с контролем значимо; ^гразличие, по сравнению с контролем не значимо; ^{*}ОГ применялась как адьювант к стандартному лечению при первичных опухолях, а также при поздних рецидивах болезни; ^{**}ОГ применялась в случае отсутствия ответа на программное лечение и при ранних рецидивах (в обеих подгруппах дополнительно применяли цитокины (ронколейкин (IL-2) или Интрон-А (INF-a2b) и ЛАК-терапию)

Table 1

**Immediate results of treatment using WBH created using conductive methods and IR radiation
(in the denominator, the total number of patients, the numerator, with the response of the tumor, in brackets, %)**

References	Tumor type	Treatment	CR	OR	CE	Pain relief
8	Various	WBH-Mono WBH+CT WBH+RT	0/6 0/5 4/17 (24)	0/6 1/5 8/17 (47)	– – –	2/3 1/3 11/12 (92)
Pettigrew T. et al., 1975 (cit. 8)	Various	WBH-Mono WBH+CT WBH+ RT	0/30 20/271 10/48	22/49 (45) 12/15 (80) 3/3	– – –	24/49 (49) 10/15 (67) 3/3
Priesching A., 1976 (cit. 8)	Various	WBH+CT	0/16	6/16 (42)	–	–
Levin W. et al., 1978 (cit. 8)	Various	WBH+RT	1/14 (7)	8/14 (57)	–	–
16	Various	WBH-Mono WBH+CT WBH+interleukin WBH+RT	There is no data to which group the 4 pts with CR	22/42 (52) 17/29 (59) 4/6 2/4	– – – –	– – – –
Parks L. et al., 1979 (cit. 8)	Lung ca (LCa)	WBH+CT	3/25 (12)	13/25 (52)	–	25/25 (100)
Moricca G. et al., 1979 (cit. 8)	LCa	WBH+CT	0/15	1/15 (7)	–	11/15 (73)
Bull JM. et al., 1979 (cit. 8)	Various	WBH-Mono	0/13	1/13 (8)	–	–
Barlogie, 1979 (cit. 8)	Various	WBH-Mono WBH+CT	0/5 0/6	0/5 0/6	– –	– –
Herman T. et al., 1982 (cit. 8)	Various	WBH+CT	0/10	6/10 (60)	–	–
Lange J. et al., 1983 (cit. 8)	Various	WBH+CT	0/13	1/13 (8)	–	–
Gerad H. et al., 1984 (cit. 8)	STS	WBH+CT	2/11 (18)	4/11 (36)	–	–
Koga S. et al., 1985 (cit. 8)	Gastrointestinal ca	WBH+CT	0/17	3/17 (18)	–	–
12	NSCLC, III st.	WBH+RT	–	–	5/6	–
13	Various	WBH+CT	1/20 (5)	3/20 (15)	9/20 (45)	–
14	ML, III-IV st.	WBH+IT	0/17	2/17 (12)	7/17 (41)	–
15	Various	WBH+CT	15/112 (13)	91/112 (81)	–	88/112 (79)
10	Various	WBH+CT	1/37 (3)	16/37 (43)	23/37 (62)	13/28 (46)
17	Various	WBH-Mono WBH+CT	0/6 2/126 (2)	2/6 32/126 (31)	2/6 97/126 (77)#	– –
18	ML (lymphoma, chronic lymphocytic leukemia)	WBH+TBRT (1.5-2.5 Gy) TBRT+lonidamide*(control)	3/8 ⁺ 1/10 (10)	7/8 ⁺ 5/10 (50)	– –	– –
19	Chemoresistant MTS of sarcomas	WBH+CT	0/17	2/17 (12)	7/17 (41)	–
20	Various	WBH+CT	2/30 (7)	4/30 (13)	8/30 (27)	–
21	Refractory sarcoma (n=17), malignant teratoma (n=2)	WBH+CT	0/19	7/19 (37)	15/19 (79)	4/8 (50)
22	Refractory sarcoma	WBH+CT	0/12	7/12 (58)	10/12 (83)	–
23	Various	WBH+CT	1/16 (6)	3/16 (19)	–	–
24	Various	WBH+CT	2/9	2/9	4/9	–
25	OvCa	WBH+CT	0/12	3/12 (25)	7/12 (58)	–
26	Different Ca MTS	WBH+MST	0/19	9/19 (47)	16/19 (84)	–
27	Platinum resistant OvCa	WBH+CT	1/12 (8)	5/12 (43)	9/12 (75)	–
28	OvCa	WBH+CT	0/14	7/14 (50)	13/14 (93)	–
29	Malignant pleural mesothelioma	WBH+CT	0/27	5/27 (19)	25/27 (93)	–
30	STS	WBH+CT: – no prior CT – prior CT	4/95 (4) 0/33 0/62	27/95 (28) 12/33 (36) 15/62 (24)	– – –	– – –
31	MTS of CRCa	WBH+CT	2/41(5)	8/41 (20)	31/41 (76)	–
32	Cholangiocel. Ca	WBH+CT	0/22	4/22 (18)	14/22 (64)	–

End of Table 1

33	Relapse OvCa	WBH+MT	1/21 (5)	8/21 (38)	18/21 (86)	–
34	Relapse and MTS CeCa	WBH+CT	1/25 (4)	7/25 (28)	16/25 (64)	–
35	MTS of CRCa	WBH+MST	0/9	3/9	–	–
36	Various	WBH+CT CT (control)	4/70 (6) 2/68 (3)	41/70 (59) ^c 27/68 (40)	59/70 (84) 51/68 (75)	– –
37	Relapse OvCa: 1 s/gr – platinum-resistant; 2 s/gr – platinum-sensitive	WBH+CT: – 1 st s/gr – 2 nd s/gr	4/35 (11) 1/17 (6) 3/14 (21)	16/35 (46) 5/17 (29) 8/14 (57)	25/35 (71) 9/21 (53) 12/14 (86)	– – –
38	Pancreatic Ca (PCa)	WBH+CT	0/13	3/13 (23)	8/13 (62)	–
39	Gastric Ca, st. IV	WBH+HIPCT [#] +CT:	1/26 (4)	16/26 (62) ^c	21/26 (81) ^c	14/26 (54) ^{##} 5/21 (24) ^{##}
		Primary focus	1/26 (4)	13/26 (50)	21/26 (81)	
		Hepatic MTS	2/26 (8)	10/26 (38)	13/26 (50)	
		Lymph node	0/26	15/26 (58)	19/26 (73)	
		Ascites	4/26 (15)	12/26 (46)	17/26 (65)	
		CT (control):	1/21 (5)	5/21 (24)	11/21 (52)	
		Primary focus	1/21 (5)	7/21 (33)	14/21 (67)	
		Hepatic MTS	0/21	4/21 (19)	8/21 (38)	
		Lymph node	0/21	8/21 (38)	11/21 (52)	
Ascites	0/21	4/21 (19)	9/21 (43)			
40	MTS OvCa after operation and CT: in 1 organ by 3 (23%) pts, 2–8 (61.5%), 3 – 2 (15.4%)	WBH+CT	1/13 (8)	2/13 (15)	9/13 (69)	–
Summation of studies		WBH-Mono WBH+CT WBH+MST WBH+ IT WBH+RT (without [18])	0/79 47/919 (5) 1/49 (2) 0/17 5/34 (15)	47/121 (39) 379/948 (40) 20/49 (41) 6/23 (26) 21/38 (56)	47/121 (39) 459/662 (69) 34/40 (85) – 5/6	26/52 (50) 166/232 (72) – – 17/18 (94)

Note: ^asummarized the data for two doses of lonidamide 180 and 360 mg / m²; the tumor response assessed as “less than PR” are combined with SD; ^bthe difference is not significant; ^cthe difference is significant; [#]HIPCT – hyperthermic intraperitoneal CT; ^{##}the number of patients corresponding to 80–100 % according to the Karnofsky scale

Table 2

Immediate response of tumors after RFWBH (27 and 13.56 MHz)

References	Tumor type	Treatment	CR	OR	CE	Pain relief
Hinkelbein W. et al. 1981 (cit. 8)	NSCLC	WBH+CT	2/11 (18)	4/11 (36)	–	–
	SCLC	WBH+RT (TTD 18-19 Gy)	0/9	9/9	–	–
41	SCLC, A, B, C cr. [#]	WBH+CT±RT ^{##} : – all st. (A, B, C). – for st. C	9/18 (50) 6/13 (46)	16/18 (89) 12/13 (92)	17/18 (94) –	– –
42	SCLC	WBH+CT CT (control)	2/19 (11) 1/18 (6)	14/19 (74) ^c 8/18 (44)	– –	– –
43	Disseminated melanoma	WBH+CT	0/15	3/15 (20)	10/15 (67)	–
44	SCLC	WBH+CT+RT (RFBWH at 15, water bath – 24 pts) RT+CT (control)	11/39 (28) 13/52 (25)	31/39 (79) ^b 33/52 (63)	35/39 (90) ^b 38/52 (73)	–
3	LA and refractory tumors of children	WBH+CT (adjuvant gr.) [*] WBH+CT (salvage-gr.) ^{**}	1/20 (5) 2/37 (5)	14/20 (70) 14/37 (38)	15/20 (75) 28/37 (76)	– –
4, 45	MTS of BrCa in: – hepatic (1st s/gr) – peritoneal (2 nd s/gr)	WBH+CT total:	0/70	16/70 (23)	52/70 (74)	45/70 (64)
		– 1 st s/gr – 2 nd s/gr	0/26 0/37	5/26 (19) 5/37 (14)	22/26 (85) 22/37 (59)	– –
	MTS of CRCa: – 1 st s/gr – rectal cancer – 2 nd s/gr – colon cancer	WBH+CT total:	0/90	19/90 (21)	75/90 (83)	51/90 (57)
		– 1 st s/gr – 2 nd s/gr	0/45 0/45	14/45 (31) 5/45 (11)	– –	– –
	MTS and LA STS	WBH+CT	2/55 (4)	22/55 (40)	48/55 (87)	46/55 (84)
4, 46	MTS of various tumors: 1 st s/gr. – MTS in the bone ± soft tissues, 2 nd s/gr. – MTS to soft tissues, 3d s/gr. – Hodgkin’s lymphoma (HL), 4 th s/gr. – visceral MTS	WBH+CT:	4/15 (27)	10/15 (67)	13/15 (87)	–
		– 1 st s/gr.	5/38 (13)	20/38 (53)	31/38 (82)	–
		– 2 nd s/gr.	3/14 (21)	10/14 (71)	12/14 (86)	–
		– 3d s/gr. – 4 th gr.	0/47	13/47 (28)	27/47 (57)	37/47 (79)
47	MTC various tumors: 1 st s/gr. – Br Ca 2 nd s/gr. – OvCa 3d s/gr. – HL	WBH+CT – for the whole gr.	0/30	18/30 (60)	25/30 (83)	11/16 (69)
		– 1 st s/gr.	0/12	4/12 (33)	8/12 (67)	5/8 (63)
		– 2 nd s/gr.	0/6	5/6	5/6 (83)	3/4 (75)
		– 3d s/gr.	0/12	9/12 (75)	11/12 (92)	3/4 (75)
6	MTS in bone	WBH+CT	–	–	–	35/42 (83)
Summation of studies		WBH+CT (without data [44])	36/533 (7)	219/533 (41)	379/503 (75)	300/413 (73)

Note: [#]stage A, B, C - accordingly, the tumor process does not go beyond one half of the chest, affects the entire chest, spreads outside the chest; ^{##} RT was performed on residual tumors at stage C; ^bthe difference is not significant compared with the control; ^{*}WBH was used as an adjuvant to the standard treatment for primary tumors, as well as for late relapses of the disease, ^{**}WBH was used in the absence of a response to program treatment and in early relapses (cytokines (roncoleukin (IL-2) or Intron-A (INF-a2b) were additionally used in both subgroups and LAC therapy)

группами [42, 44]. В одном случае частота ОО при ОГ + ХТ, по сравнению с одной ХТ, была значимо выше [42], в другом – ОО повышался от 63 до 79 %, КЭ – от 73 до 90 %, но различия были не значимы [44].

В табл. 3 представлены отдаленные результаты лечения, полученные в 23 исследованиях на 1066 больных [3, 4, 13, 18, 19, 26, 29, 30–34, 37–40, 42, 44, 45, 48–51]. Из 23 работ в 19 изучены и непосредственные реакции опухолей представленные в табл. 1 и 2. В остальных 4 работах анализу подверглись только отдаленные эффекты [48–51]. Из таблицы следует, что хотя больные были с отягощенным анамнезом и опухоли в основном относились к резистентным формам, полученные результаты показали перспективность применения метода. Об этом также свидетельствуют сравнительные данные с контрольными группами больных, которые получены в семи исследованиях. Из семи работ, в двух установлено значимое повышение ОВ при ОГ + ХТ, по сравнению с одной ХТ [50, 51]. В остальных пяти результаты в исследуемых группах были выше, чем в контрольных, но значимо не различались из-за малой выборки в некоторых группах ($n = 8–26$) [18, 39, 42]. Кроме того, отсутствие различий между группами в работе Levin R.D. et al [48] можно объяснить тем, что ХТ (доксорубин) проводилась через 18 ч после завершения ОГ. За этот промежуток времени химиосенсибилизирующий эффект ГТ мог значительно уменьшиться или исчезнуть полностью.

Анализ представленных данных по ОГ свидетельствует, что её вклад в результаты противоопухолевой терапии проявляется выраженным ПЭ [4, 10, 45, 46]. В работе Bull J.M. et al [10] из 37 больных с генерализацией опухолевого процесса 28 получали наркотические анальгетики из-за сильного болевого синдрома. После ОГ + ХТ + IFN- α у 13 (46 %) боли значительно умень-

were performed with control groups ($n = 70$) [42, 44]. In general, in the groups of patients undergoing RF WBH + XT, the frequency of CR ranged from 0 to 50 % (on average 7 %), OR – from 20 to 92 % (41 %), CE – 33–94 % (75 %), PE – 57–85 % (73 %). Studies with a control group in small cell lung cancer (SCLC) showed that in one case, the OR frequency in WBH + XT, compared to one CT ($n = 52$), was significantly higher [42], but in another study, although this indicator increased from 63 to 79 %, CE – from 73 to 90 %, the differences were not significant [44].

In table 3 shows the long-term results of treatment obtained in 23 studies on 1066 patients [3, 4, 13, 18, 19, 26, 29, 30–34, 37–40, 42, 44, 45, 48–51]. Of these 23 studies, the short-term results of 19 are presented in tables 1 and 2. In the remaining 4 studies, only long-term treatment results have been analyzed [48–51]. It follows from the table that although the patients had progressive disease and the tumors were mainly resistant to radio and chemotherapy, the results show that the method is promising. This is also evidenced by comparative data with control groups of patients, which were carried out in 7 studies. Of 7 works, two showed a significant increase in OS with WBH + CT, compared with one CT [50, 51]. In the remaining five, the results in the studied groups were better than in the control, but did not significantly differ due to the small in the some groups ($n = 8–26$) [18, 39, 42]. The lack of effect in the work of Levin RD. et al [48] can also be attributed to the fact that CT (doxorubicin) was carried out 18 hours after the completion of the WBH and during this period of time the chemosensitizing effect of HT had probably significantly decreased or completely disappeared.

The analysis of the presented data on WBH indicates that its contribution to the results of anticancer therapy is further demonstrated by pronounced palliative effects [4, 10, 45,

шились, что позволило пятерым снизить дозу препаратов, восьми – отменить полностью. Родина А.А. [45] при ОГ + ХТ больных с диссеминированными опухолями различной локализации также получила выраженный ПЭ. Из 215 пациентов стойкий симптоматический эффект достигнут у 142 (66,1 %): раком желудка – у 45 (64,3 %) из 70, колоректальным раком (КРР) – у 51 (56,7 %) из 90, саркомой мягких тканей (СМТ) у 46 (83,6 %) из 55. Важным является тот факт, из 79 больных, которые практически не были способны обслуживать сами себя, у 57 (72,2 %) состояние улучшилось настолько, что им не требовалось посторонняя помощь. Тихонова О.А. [46], отмечает, что после ОГ с ХТ, из 68 больных с МТС различных опухолей в мягкие ткани у 57 (84 %) отметили выраженный субъективный эффект в виде улучшения общего состояния. Из 40 пациентов, предъявлявших жалобы на боль различной интенсивности, болевой синдром купирован у 30 (75 %), из них у 6 (5 %) полностью отменены наркотические анальгетики. При висцеральных МТС ($n = 49$) субъективное улучшение в виде уменьшения одышки, повышения способности к самообслуживанию достигнуто в 37 (79 %) случаях, боли стали значительно меньше беспокоить у 23 (49 %) больных.

Токсические эффекты

Метод является мощным экстремальным фактором, который приводит к активации симпатико-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, сдвигу кислотно-щелочного равновесия, изменению биохимических показателей, свертывающей системы крови, гемодинамики, нарушению проницаемости клеточных мембран, деградации клеток [4, 5, 7–9, 20, 28, 31, 39, 47]. При ОГ токсические эффекты могут быть термическими, как следствие прямого действия высокой

46]. In the work of Bull J.M. et al [10] of 37 patients with generalization of the tumor process, 28 received narcotic analgesics due to severe pain. After WBH + XT + IFN- α in 13 (46 %) of them, the pain decreased significantly, which allowed five to reduce the dose of drugs, eight to completely stop pain medication. Rodina AA. [45] with WBH + CT, patients with disseminated tumors of different localization achieved similar PE. Out of 215 patients, a stable symptomatic effect was achieved in 142 (66.1 %): with gastric cancer in 45 (64.3 %) of 70, colorectal cancer (CRCa) in 51 (56.7 %) of 90, soft tissue sarcoma (STS) in 46 (83.6 %) of 55. Important is the fact that out of 79 patients who were practically not able to take care of themselves, in 57 (72.2 %) the condition improved so much that they did not need outside help anymore. According to Tikhonova OA. [46], after WBH + CT, of 68 patients with metastases (MTS) of various tumors into the soft tissues, 57 (84 %) received a pronounced subjective effect in the form of an improvement in their general condition. Of the 40 patients who complained of pain of varying intensity, the pain syndrome was stopped in 30 (75 %), of which 6 (15 %) had completely canceled narcotic analgesics. In visceral MTS ($n = 49$), subjective improvement in the form of reduced dyspnea, increased self-care ability was achieved in 37 (79 %) patients, pain decreased in 23 (49 %).

Toxic effects

The method is a powerful extreme factor that leads to activation of the sympathetic-adrenal, hypothalamic-pituitary-adrenal systems, a shift in acid-base balance, a change in biochemical parameters, the blood coagulation system, impaired permeability of cell membranes, cell degradation [4, 5, 7–9, 20, 28, 31, 39, 47]. In WBH, the

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения

Авторы	Тип опухоли	Число б-х	Лечение	Критерий оценки	Результаты	
		ОГ+/ОГ-			ОГ+	ОГ-
42	МРЛ, ст. С*	13/-	ОГ+ХТ±ЛТ	Медиана ОВ	7 мес	-
12	НМРЛ, III ст.	6/-	ОГ+ЛТ	Частота ЛК – 10 мес	67 %	-
18	Узловая лимфома и хронический лимфолейкоз	8/10	ОГ+ЛТВТ	Медиана ОВ МВДПБ	52,5 мес 9,4 мес	7,6 мес ^{>} 2,4 мес ^{>}
19	Химиорезистентные МТС сарком	17/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	4 мес 5 мес	- -
26	МТС РМЖ, КРР, РЯ	19/-	ОГ+МСТ	Медиана продолжительности: ЛК в п/гр с ЧО ЛК в п/гр со СБ	3 мес 3 мес	- -
29	ЗМ	17/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	77 мес 30 мес	- -
30	МТС СМТ	95/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	327 дн 123 дн	- -
31	МТС КРР	44/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	50 нед 21 нед	- -
33	Рецидив РЯ	21/-	ОГ+МСТ	Медиана ОВ МВДПБ	17 мес 7 мес	- -
34	МР и МТС РШМ	25/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	8 мес 5 мес	- -
37	Рецидивы РЯ	35/-	ОГ+ХТ	Медиана ОВ МВДПБ	62 мес 29 нед	- -
38	МР РПЖ	13/-	ОГ+ХТ	МВДПБ Медиана ОВ ОВ – 1 г.	5 мес 11 мес 38 %	- - -
39	РЖ, IV ст.	26/21	ОГ+ИПГХП*	ОВ – 1 г.	39 %	19 % ^{>}
40	МТС РЯ после операции и ХТ	13/-	ОГ+ХТ	Продолжительность ремиссии ОВ – при медиане 11,7 мес	6 мес 46 %	- -
42	МРЛ	19/18	ОГ+ХТ	Длительность ЛК в п/гр с ПО Длительность ЛК в п/гр с ЧО	195 дн 112 дн	105 дн ^{>} 105 дн ^{>}
44	МРЛ	39/52	ОГ+ЛТ+ХТ	ОВ – 1 г Медиана ОВ	37 % 10 мес	20 % ^{>} 8 мес ^{>}
3	МР и рефрактерные опухоли у детей 1 п/гр. – адьювантная 2 п/гр. – salvage	71/- 33/- 38/-	ОГ+ХТ	ОВ для всей 1 п/гр – 3/5 г.: – из них для СМТ: 3/5 г. ОВ для всей 2 п/гр – 3/5 г.: – из них для СМТ: 3/5 г.	60 % / 55 % 50 % / 50 % 35 % / 15 % 25 % / 18 %	- - - -
4, 45	Висцеральные МТС РЖ	70/-	ОГ+ХТ	ОВ – 1 / 3 г	57 % / 26 %	-
	МТС КРР: – Рак ободочной кишки – Рак прямой кишки	90/- 45/- 45/-	ОГ+ХТ ОГ+ХТ ОГ+ХТ	ОВ – 1 / 3 г ОВ – 1 / 3 г ОВ – 1 / 3 г	94 % / 68 % 61 % / 53 % 65 % / 15 %	- - -
	Метастатическая и МР СМТ	55/-	ОГ+ХТ	ОВ – 1 / 3 г	94 % / 64 %	-
48	МТС РМЖ:	28/28	ОГ+ХТ	МВДПБ Медиана ОВ	165 дн 398 дн	169 дн ^{>} 364 дн ^{>}
49	МТС РЯ	28/-	ОГ+ХТ	Медиана ремиссии Медиана ОВ	5 мес 13 мес	- -
50	РМЖ	35/105	Адьювантная ОГ+ХТ+ ИТ±ЛТ	При медиане наблюдения 70 мес: – умерли – развились отдаленные МТС – средняя время развития МТС	0 % 9 % 52 мес	11 % ^{<} 58 % ^{<} 36 мес ^{<}
51	Рак легких, ст. IV	7/16	ОГ+ХТ	Медиана ОВ, в сроки после: – завершения курса ОГ – установления диагноза	271 дн 450 дн	- 96 ^{<} дн

Примечания: *опухолевый процесс распространяется за пределы грудной клетки; [>]различие не значимо; [<]различие значимо.

Table 3

Long-term outcomes of treatment

References	n	Tumor type	Treatment	Evaluation criterion	Results	
					WBH+	WBH-
42	13/-	SCLC, st. C*	WBH+CT±RT	Mediana OS	7 mns	-
13	6/-	NSLC, st. III	WBH+RT	LC – 10 mns	67 %	-
18	8/10	Nodular lymphoma or chronic lymphocytic leukemia	WBH+TBRT (control: TBRT+lonidamide)	Median survival time Median time to treatment failure	52.5 mns 9.4 mns	7.6 m ^{>} 2.4 m ^{>}
19	17/-	Chemoresistant MTS of sarcomas	WBH+CT	Mediana OS Median OS before progression	4 mns 5 mns	- -
26	19/-	MTS of BrCa, CRCa, OvCa	WBH+MST	Median LC in PR Median LC in SD	3 mns 3 mns	- -
29	17/-	Malignat pleural mesetelioma	WBH+CT	Mediana OS Median OS before progression	77 mns 30 mns	- -
30	95/-	MTS STS	WBH+CT	Mediana OS Median OS before progression	327 ds 123 ds	- -
31	44/-	MTS of CRCa	WBH+CT	Median observation time Median time to progression Median OS	70 wks 21 wks 50 ws	- - -
33	21/-	Recurrent OvCa	WBH+MST	Median time to progression Median survival time (MST)	7 mns 17 mns	- -
34	25/-	Advanced and MTS CeCa	WBH+CT	Mediana OS Median time to progression	8 mns 5 mns	- -
37	35/-	Recurrent OvCa	WBH+CT	- Median OS Median OS before progression	62 % 29 wks	- -
38	13/-	LA Pancreatic Ca	WBH+CT	Median progression-free time Median survival time OS – 1 y	5 mns 11 mns 38 %	- - -
39	26/21	Stomach cancer, st. IV	WBH+HIPEC+CT	OS – 1 y	36 %	19 % ^{>}
40	13/-	MTS OvCa after operation and CT	WBH+CT	The average duration of remission Alive with median follow-up of 11.7 mns	6 mns 46 %	- -
42	19/18	SCLC	WBH+CT	Duration of LC after CR Duration of LC after PR	195 ds 112 ds	105 d ^{>} 105 d ^{>}
44	39/52	SCLC	WBH+CT+RT (RFBWH at 15, water bath - 24 pts)	OS – 1 y Median OS	37% 10 mns	
3	71/-	Locally advanced and refractory tumors of children: 1 st s / gr. – adjuvant 2 nd s / gr. – salvage	WBH+CT	1 st s / gr. (n=33) OS for toutal s / gr. – 3/5 ys: – STS: 3/5 ys 2 nd s / gr. (n=38) OS for toutal s / gr. – 3/5 ys – STS: 3/5 ys	60/55 % 50/50 % 35/15 % 25/18 %	- - - -
4, 45	70/-	MTS BrCa in the internal organs	WBH+CT	OS for CE – 1 / 3 ys	57/26 %	-
	45/-	Colon cancer	WBH+CT	OS for CE – 1 / 3 ys	61/53 %	-
	45/-	Rectal cancer	WBH+CT	OS for CE – 1 / 3 ys	65/15 %	-
	55/-	STS	WBH+CT	OS for CE – 1 / 3 ys	94/64 %	-
48	28/28	MTS BrCa	WBH+CT (CT 18 hs after of HT)	Median time tumor progression Median OS	165 ds 398 ds	169 d ^{>} 364 d ^{>}
49	28/-	MTS OvCa	WBH+CT	Median remission Median of life	5 mns 13 mns	- -
50	35/105	BrCa	Adjuvant WBH+CT+RT+IT	Died within 70 mns MTS appeared over 52 mns	0 % 9%#	11% 58% ^{<}
51	7/16	Lung Ca, IV st.	WBH+CT	MST after: – completion of the course the WBH – diagnosis	271 ds 450 ds	- 96 ds ^{<}

Примечания: * the tumor process extends beyond the chest; >the difference is not significant; <the difference is significant.

температуры, и нетермическими, как результат усиления побочного действия ХТ. К первым относятся ожоги кожи, индурация мягких тканей вследствие перегрева, ко вторым – простой герпес, ларингиты, фебрильная температура, нарушения гематологических и биохимических показателей крови. В очень редких случаях развиваются ДВС-синдром, почечная и/или печеночная недостаточность. Частота и интенсивность развития их зависит от температурно-экспозиционного режима ОГ и дозы химиопрепаратов.

Токсические эффекты развивающиеся при использовании кондуктивных методов ОГ и инфракрасного излучения подробно освещены в работах [9–11]. Поэтому в данном обзоре рассмотрены их проявления при РЧОГ [4–6]. Карев И.Д. и соавт. [4], из 802 сеансов РЧОГ осложнения средней степени наблюдали в 200 (25 %) случаях, тяжелой – 26 (3,2 %). Смертельные исходы имели место у 3 (0,4 %) больных от ДВС-синдрома, артериального кровотечения из опухоли и отека головного мозга при не распознанном МТС. Kurpeshev O.K. [6], при проведении 91 сеанса РЧОГ (40–42,3 °С, 60–90 мин) у 42 пациентов с МТС различных опухолей, в 12 (13 %) случаях отмечал повышение температуры у больных до 37–38,5 °С в течение первых 1–3 сут, в 9 (9,9 %) – простой герпес, 8 (8,8 %) – ожог кожи, 4 (4,4 %) – индурацию мягких тканей, 4 (4,4 %) – периферическую нейропатию, 2 (2,2 %) – дисциркуляторную энцефалопатию, 3 (3 %) – анемию IV степени. В двух случаях после ОГ + ХТ развились ДВС-синдром и почечно-печеночная недостаточность, приведшие к смертельным исходам. У данных больных режим ОГ в фазе плато в одном случае составлял 42 °С / 80 мин, в другом – 42,3 °С / 60 мин. У остальных пациентов, подвергшихся более низкому температурно-экспозиционному режиму ОГ (40–41,8 °С / 60–90 мин), тяжелых токсических

toxic effects can be thermal, due to the direct action of high temperature, and non-thermal, as a result of the increased side effects of CT and RT. The first include skin burns, induration of soft tissues, the second – herpes simplex, laryngitis, febrile temperature, changes in hematological and biochemical blood parameters, and in some cases, disseminated intravascular coagulation syndrome (DICS), or renal-hepatic insufficiency. Their severity depends on the temperature-exposure mode of the WBH and the dose of CT drugs.

Toxic effects developing when using conductive methods of WBH and IRWBH are described in detail in [9–11]. Therefore, in this review, their manifestations are considered in RFWBH [4–6]. Karev ID et al [4], out of 802 sessions of RFWBH, moderate complications were observed in 200 (25 %) cases, severe in 26 (3.2 %). Fatalities have occurred in 3 (0.4 %) patients with DIC syndrome, arterial bleeding from the tumor, and cerebral edema with unrecognized MTS. Kurpeshev OK [6], when conducting 91 sessions of RFWBH (40–42.3 °C / 60–90 min) in 42 patients with MTS of various tumors, in 12 (13 %) cases there was an increase in temperature in patients to 37–38.5 °C during the first 1–3 days, in 9 (9.9 %) herpes simplex, 8 (8.8 %) skin burns, 4 (4.4 %) soft tissue induration, 4 (4.4 %) peripheral neuropathy, 2 (2.2 %) encephalopathy due to circulation problems, 3 (3 %) anemia of the IV degree. Two sessions (2.2 %) of WBH were fatal due to the development of DIC and renal-hepatic insufficiency. In these patients, the WBH regime in the plateau phase in one case was 42 °C/80 min, in the other 42.3 °C / 60 min. In other patients exposed to lower temperature-exposure regimes of WBH (40–41.8 °C / 60–90 min), severe toxic effects were not observed. It should

эффектов не наблюдали. Следует отметить, что у всех пациентов после РЧОГ в крови наблюдали миоглобинемию разной степени выраженности [5].

Заключение

Из обзора следует, что у больных с местнораспространенным, рецидивным и метастатическим опухолевым процессом ОГ самостоятельно или в комбинации с ХТ и/или ЛТ оказывает выраженный непосредственный и паллиативный эффекты. В ряде случаев метод обеспечивает длительный контроль за болезнью (локальный и/или общий) при допустимых уровнях токсического эффекта. В связи с большой гетерогенностью опухолей, включенных в исследования, а также использованных режимов ОГ, наблюдаются значительные различия в полученных результатах. Эффективность ОГ по сравнению с контрольными группами, изучена в 8 работах. В двух из них сравнение проводили только по непосредственной реакции опухолей [36, 44], в трех – по непосредственным и отдаленным эффектам [18, 39, 42], в трех – только по отдаленным результатам лечения [48, 50, 51]. Анализ показал, что усиление непосредственной реакции опухолей в основной группе наступило в трех из пяти исследований [36, 39, 42]. Из оставшихся двух частота ОО при ТХТ, по сравнению с ХТ, повышалась на 16–40 %, но значимо не различалась из-за малой выборки в исследуемых группах [18, 44]. Улучшение отдаленных результатов лечения отмечено в двух работах из шести [50, 51]. В исследовании Levin W. et al [48] отсутствие эффекта в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, скорее всего связано с длительным интервалом (18 ч) между проведением ОГ и введением химиопрепарата (доксорубин). В анализируемых работах почти все больные были с рецидивами или метастазами опухолей, ранее безуспешно подвергавшиеся противоопухолевой терапии. И повышение

be noted that in all patients after RFWBH in the blood, myoglobinemia of varying severity was observed [5].

Conclusion

From the review it follows that in patients with locally advanced, recurrent and metastatic tumor processes, WBH alone or in combination with CT and / or RT has a pronounced direct and palliative effect. The treatment also may provide long-term control of the disease (local and / or general) with acceptable levels of toxic effect. Due to the large heterogeneity of the tumors included in the study, as well as the used WBH regimes, significant differences in the results are observed.

The efficacy of WBH was investigated in 8 studies including a control group not treated with WBHT, one of which was a randomized study. In two study, comparisons were made only for the short-term reaction of tumors [36, 44], in three both immediate and long-term effects were studied [18, 39, 42], and in three only long-term treatment results [48, 50, 51]. In general, out of five studies on short-term response of tumors, three revealed a significant contribution of WBH to the effectiveness of chemotherapy [36, 39, 42], of the remaining two, the frequency of OR during TCT, in comparison with CT, increased by 16–40 %, but did not differ significantly due to the small sample in the studied groups [18, 44]. When studying long-term results of treatment, WBH increased the results of CT in two out of six studies [50, 51]. In Levin et al [48], the lack of effect in the study group, as compared to the control group, may be due to the long interval (18 h) between the WBH and the administration of the chemotherapy drug (doxorubicin). In the studies analyzed, almost all patients were with relapses or metastases of tumors who had previously been unsuccessfully exposed to antitumor therapy. And the increase

эффективности ХТ или ХЛТ в комбинации с ОГ у этих пациентов указывает, что нагревание действительно подавляет развитие множественной лекарственной устойчивости в опухолевых клетках [52, 53].

Не подлежит сомнению, что наиболее выраженный вклад ОГ в результаты противоопухолевой терапии проявляется по ПЭ, частота которого колеблется от 46 до 100 % (в среднем 71 %). По данным ряда авторов, ОГ оказывает выраженный паллиативный эффект, что позволяет некоторым больным отменить наркотические обезболивающие препараты [4, 10, 45, 46]. Вероятнее всего немаловажную роль в этом играет увеличение содержания эндорфина в крови, уровень которого в диапазоне 41–43 °С растет с повышением температуры [54]. По всей видимости, изменения в гормональном балансе после ОГ приводят и к снятию депрессивного синдрома [55].

Наряду с химио- и радиосенсибилизирующими действиями ОГ на опухоли, такой же эффект она оказывает и на нормальные ткани, что ведет к осложнениям различной степени выраженности. Токсические эффекты могут быть термическими и нетермическими, связанными, соответственно, с прямым повреждающим действием температуры (ожоги, индукция мягких тканей) и усилением системной токсичности ХТ. При комбинации ОГ с ХТ нетермические осложнения в основном проявляются в виде миелосупрессии II–IV ст., частота которой колеблется от 13 до 80 %. Более частые и тяжелые осложнения имели место преимущественно в ранних исследованиях, когда было меньше опыта и в большинстве случаев использовались более высокие температурные режимы и в основном применялись кондуктивные методы ОГ. В целом, смертельные исходы от различных методов ОГ составляют 0–4 % и вполне сопоставимы с такими показателями при хирургическом лечении больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости [56, 57].

in the effectiveness of CT or CRT in combination with WBHT in these patients indicates that heating actually suppresses the development of multidrug resistance in tumor cells [52, 53].

There is no doubt that the most pronounced contribution of WBH to the results of antitumor therapy is manifested in PE, the frequency of which ranges from 46 to 100 % (an average of 71 %). According to some authors, WBH has such a pronounced palliative effect that it allows some patients to cancel narcotic pain medications [4, 10, 45, 46]. Most likely, an increase in the level of endorphin in the blood after WBH plays an important role, the level of which, in the range of 39.5–41.8 °C, increases with increasing temperature [54]. Apparently, changes in the hormonal balance after WBH also lead to withdrawal and depressive syndrome in patients [55].

Along with the chemo- and radiosensitizing effects of WBH on tumors, it has the same effect on normal tissues, which leads to complications of varying severity. Toxic effects can be thermal and non-thermal, associated, respectively, with direct damaging effects of temperature (burns, soft tissue induction) and increased systemic toxicity of chemotherapy. With a combination of WBH with chemotherapy, the frequency of non-thermal complications mainly manifests itself in the form of grade II–IV myelosuppression, and ranges from 13 to 80 %. It should be noted that more frequent and severe complications occurred mainly in early studies, when there was less experience and many used higher temperature conditions and used conductive WBH methods. In general, deaths from various WBH methods are 0–4 % and are quite comparable with such indicators in the surgical treatment of patients with malignant neoplasms of the abdominal organs [56, 57].

The likelihood of developing complications determines the strict definition of indications and contraindications

Вероятность развития осложнений обуславливает строгое определение показаний и противопоказаний к ОГ, а также выбор уровня нагрева. В мире используются различные температурно-экспозиционные режимы, диапазон которых колеблется весьма широко: от 40 °С (360 мин) до 43–44 °С (15–20 мин) [3, 4, 6–8, 10, 12, 35, 37]. Это свидетельствует об отсутствии единых подходов в осуществлении ОГ. В 2005 г. Hildebrandt et al [9] на основе накопленного опыта и анализа данных литературы предложили общие подходы к проведению ИКОГ с целью обеспечения единообразия в исследовании и оценке полученных результатов. В 2018 г. немецкая группа по гипертермии опубликовала руководство по применению ИКОГ, что позволило им значительно расширить применение метода в клинической практике [58].

Реальными путями снижения токсических эффектов являются: 1) проведение ОГ в мягком режиме, но с более продолжительным воздействием, 2) редукция дозы химиопрепаратов на 20–50 %, в зависимости от температурно-экспозиционного режима ОГ, 3) увеличение временного интервала между ОГ и введением химиопрепаратов.

Кроме рассмотренных результатов применения ОГ, в мире проведены другие исследования, которые возможно в будущем расширят область применения метода в консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии. К ним относятся комбинация ОГ с таргетными, генно-терапевтическими препаратами, а также вакцино-терапией на основе аутологических дендритных клеток [59–61].

Для дальнейшего успешного развития метода необходима также разработка комплекса профилактических мероприятий, анестезиологических пособий, совершенствование гипертермических и термоизмерительных систем.

to WBH, as well as the choice of the heating level. In the world, various temperature and exposure modes are used, the range of which varies very widely: from 40 °C / 360 min to 43–44 °C / 15–20 min [3, 4, 6–8, 10, 12, 35, 37]. These data indicate the lack of unified approaches to the implementation of the WBH. In 2005, Hildebrandt et al [9], based on the accumulated experience and analysis of literature data, proposed general approaches to the conduct of the IRWBH in order to ensure uniformity in the study and assessment of the results obtained. In 2018, the German Hyperthermia Group published guidelines on the use of IRWBH, which allowed them to significantly expand the application of the method in clinical practice [58].

Toxic effects can be reduced by: 1) conducting WBH in mild mode, that is, at a relatively low temperature, but with a longer exposure, 2) reducing the dose of chemotherapy by 20–50 %, depending on the temperature-exposure mode of the WBH, 3) an increase in the time interval between WBH and the introduction of chemotherapy drugs.

In addition to the considered results of the use of WBH, a number of other studies have been carried out in the world, which may in the future expand the scope of the method in conservative and palliative antitumor therapy. These include a combination of WBH with targeted, gene-therapeutic drugs, as well as vaccine therapy based on autologous dendritic cells [59–61].

For further successful development of the method, it is also necessary to develop a set of preventive measures, anesthetics, and improve hyperthermic and thermo-measuring systems. The results observed from this treatment make clear that its contribution to cancer treatment can be worthwhile, and deserves further investigation.

REFERENCES / СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Coley W.B. The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas, with a Report of Ten Original Cases. *Am. J. Med. Sci.* 1893;105:487-511.
- Busch W. On the Influence Which more Violent Erysipeline Sometimes Exerts on Organized Neoplasms. *Negotiations of the Natural History Association of the Prussian Rhineland and Westphalia.* 1866;23:28-30 (German). [Busch W. *Über Den Einfluss, Welchen Heftigere Erysipelin Zuweilig auf Organisierte Neubildungen Ausüben // Verhandlungen des Naturhistorischen Vereines der Preussischen Rheinlande und Westphalens.* 1866. No. 23. P. 28-30].
- Ismail-zade R.S. *Obshchaya Upravlyayemaya Gipertermiya v Kompleksnom Lechenii Daleko Zashedshikh i Refrakternykh Form Zlokachestvennykh Opukholey u Detey = Total Controlled Hyperthermia in the Complex Treatment of Advanced and Refractory Forms of Malignant Tumors in Children.* Extended Abstract of Doctor's thesis in Medicine. Minsk Publ., 2008.42 p. (In Russian). [Исмаил-заде Р.С. *Общая управляемая гипертермия в комплексном лечении далеко зашедших и рефрактерных форм злокачественных опухолей у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* Минск, 2008. 42 с.].
- Karev I.D., Rodina A.A., Gut N.V. *Obshchaya Vysokotemperaturnaya Gipertermiya v Lechenii Disseminirovannykh Khimiorезистентnykh Opukholey = General High-Temperature Hyperthermia in the Treatment of Disseminated Chemoresistant Tumors.* Materialy III Syezda Onkologov i Radiologov SNG = Materials of the III Congress of Oncologists and Radiologists of the CNG. Minsk, 25-28 May, 2004. Part 1. Minsk Publ., 2004. P. 146-149. (In Russian). [Карев И.Д., Родина А.А., Гут Н.В. *Общая высокотемпературная гипертермия в лечении диссеминированных химиорезистентных опухолей // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.* Минск, 25-28 мая 2004. Ч. 1. Минск, 2004. С. 146-149].
- Mardynskiy Yu.S., Kurpeshev O.K., Pavlov V.V., Smirnova I.A. Reactions and Complications after General Electromagnetic Hyperthermia of Tumors at the "Yachta-5" Device. *Rossiyskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2001;6:4-8. (In Russian). [Мардынский Ю.С., Курпешев О.К., Павлов В.В., Смирнова И.А. Реакции и осложнения после общей электромагнитной гипертермии опухолей на установке "Яхта-5" // *Российский Онкологический журнал.* 2001. № 6. С. 4-8].
- Kurpeshev O. Radiofrequency Whole Body Hyperthermia (WBHT) in Cancer Treatment. 28th Annual Meeting Society for Thermal Medicine, New Orleans, USA. 2011. Abstract 0081. New Orleans, 2011.
- Suvernev A.V., Ivanov G.V. *Intensivnoye Teplolecheniye = Intensive Heat Therapy.* Novosibirsk, Akademicheskoye Izdvo "Geo" Publ., 2014. 106 p. (In Russian). [Сувернев А.В., Иванов Г.В. *Интенсивное теплолечение.* Новосибирск: Академическое изд-во "Гео", 2014. 106 с.].
- Van der Zee J., Faithfull N.S., van Rhoon G.C., Reinhold H.S. Whole Body Hyperthermia as a Treatment Modality. *Physics and Technology of Hyperthermia.* Ed. Field S.B., Franconi C. Springer, Dordrecht, 1987. P. 420-440. DOI <https://doi.org/10.1007/978-94-009-3597-6>.
- Hildebrandt B., Hegewisch-Becker S., Kerner T., Nierhaus A., Bakhshandeh-Bath A., Janni W., Zumschlinge R., Sommer H., Riess H., Wust P. Current Status of Radiant Whole-Body Hyperthermia at Temperatures >41.5 °C and Practical Guidelines for the Treatment of Adults. The German 'Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2005;21:2:169-183. DOI: 10.1080/02656730400003401.
- Bull J.M.C., Scott G.L., Strelb F.R., Nagle V.L., Oliver D., Redwine M., Rowe R.W., Ahn C.W., Koch S.M. Fever-Range Whole-Body Thermal Therapy Combined with Cisplatin, Gemcitabine, and Daily Interferon-Alpha: a Description of a Phase I-II Protocol. *Int. J. Hyperthermia.* 2008;24:8:649-662.
- Lassche G., Crezee J., Van Herpen C.M.L. Whole-Body Hyperthermia in Combination with Systemic Therapy in Advanced Solid Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2019;139:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.023>.
- Robins H.I., Longo W.L., Steeves R.A. A Pilot Study of Whole Body Hyperthermia and Local Irradiation for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Confined TO THE Thorax. *Int. J. of Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1988;15:2:427-431.
- Robins H.I., Longo W.L., Lagoni R.K., Neville A.J., Hugander A., Schmitt C.L., Riggs C. A Phase I Trial of Lonidamine with Whole Body Hyperthermia in Advanced Cancer. *Cancer Res.* 1988;43:6587-6592.
- Robins H.I., Sielaff K.M., Storer B., Hawkins M.J., Borden E.C. Phase I Trial of Human Lymphoblastoid Interferon with Whole Body Hyperthermia in Advanced Cancer. *Cancer Res.* 1989;49:6:1609-15.
- Takeuchi T., Takeuchi A., Yokoyama M. Clinical Experiences of Far-Infrared Whole-Body Hyperthermia by the Use of rhd2002. *Hyperthermic Oncol. 7th Proceed. Int. Congr. Abstracts.* Roma. 1996;2:272-273.
- Larkin J.M.A. Clinical Investigation of Total-Body Hyperthermia as Cancer Therapy. *Cancer Research.* 1979;39:2252-2254.
- Maeta M., Koga S., Wada J., Yokoyama M., Kato N., Kawahara H., Sakai T., Hino M., Ono T., Yuasa K. Clinical Evaluation of Total-Body Hyperthermia Combined with Anticancer Chemotherapy for Far-Advanced Miscellaneous Cancer in Japan. *Cancer.* 1987;59:6:1101-1106. DOI: 10.1002/1097-0142(19870315)59:6<1101::aid-cnrcr2820590610>3.0.co;2-g.
- Robins H.I., Longo W.L., Steeves R.A., Cohen J.D., Schmitt C.L., Neville A.J., O'Keefe S., Lagoni R., Riggs C. Adjunctive Therapy (Whole Body Hyperthermia Versus Lonidamine) to Total Body Irradiation for the Treatment of Favorable B-Cell Neoplasms: A Report on Two Pilot Clinical Trials and Laboratory Investigations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990;18:909-920. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90416.
- Bull J.M., Cronau L.H., Newman B.M., Jabboury K., Allen S.J., Ohno S., Smith T., Tonnesen A.S. Chemotherapy Resistant Sarcoma Treated with Whole Body Hyperthermia (WBH) Combined with 1-3-Bis(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU). *Int. J. Hyperthermia.* 1992;8:3:297-304.
- Robins H.I., Cohen J.D., Schmitt C.L., Tutsch K.D., Feierabend C., Arzooonian R.Z., Alberti D., d'Oleire F., Longo W., Heiss C. Phase I clinical trial of carboplatin and 41.8 °C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1993;9:1787-1794. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1787. PMID: 8355046.
- Wiedemann G.J., d'Oleire F., Erdmute K.E., Eleftheriadis S., Bucszy P., Feddersen S., Kiouche M., Geisler J., Mentzel M., Schmucker P., Feyerabend T., Weiss C., Wagner T. Ifosfamide and Carboplatin Combined with 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma and Malignant Teratoma. *Cancer Research.* 1994;54:5346-5350.
- Wiedemann G.J., Robins H.I., Gutsche S., Mentzel M., Deeken M., Katschinski D.M., Eleftheriadis S., Crahe R., Weiss C., Storer B., Wagner T. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) Combined with 41.8 °C Whole Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma. *Eur. J. Cancer.* 1996;32:5:888-892. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00622-2.
- Robins H.I., Rushing D., Kutz M., Tutsch K.D., Tiggelaar C.L., Paul D., Spriggs D., Kraemer C., Gillis W., Feierabend C., Arzooonian R.Z., Longo W., Alberti D., d'Oleire F., Qu R.P., Wilding G., Stewart J.A. Phase I Clinical Trial of Melphalan and 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia in Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:158-164. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.158. PMID: 8996137.
- Robins H.I., Katschinski D.M., Longo W., Grosen E., Wilding G., Gillis W., Kraemer C., Tiggelaar C.L., Rushing D., Stewart J.A., Spriggs D., Love R., Arzooonian R.Z., Feierabend C., Alberti D., Morgan K., Simon K., d'Oleire F. A Pilot Study of Melphalan, Tumor Necrosis Factor- α and 41.8 °C Whole-Body Hyperthermia. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999; 43:409-414.
- Gruber Y., Hegewisch-Becker S., Bakhshandeh-Bath A., Sommer H., Hoffmann R., Hossfeld D.K. Whole-Body Hyperthermia at 41.8 °C Combined with Ifosfamide and Carboplatin in Relapsed Ovarian Carcinoma Pretreated with a Platin-Containing Regimen. *Ann. Oncol.* 2000;11:377.

26. Bremer K., Meyer A., Lohmann R. Pilot Study of Whole-Body Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Patients with Metastasized Pretreated Progressive Breast, Ovarian, and Colorectal Carcinomas. *Tumor Diagn. & Ther.* 2001;22:115-120.
27. Westermann A.M., Grosen E.A., Katschinski D.M., Jäger D., Rietbroek R., Schink J.C., Tiggelaar C.L., Jäger E. A Pilot Study of Whole Body Hyperthermia and Carboplatin in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Eur. J. Cancer.* 2001;37:9:1111-1117.
28. Strobl B, Janni W, Rjosk D, Rack BK, Kornya L, Bakhshandeh-Bath A, Hegewisch-Becker S, Hildebrandt B, Harald L, Sommer I. Chemotherapy with Carboplatin/Ifosfamide Combined with Whole Body Hyperthermia in Recurrent Ovarian Cancer—Results of a Phase II Study (Dolphin-1-Study). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002;19:A2523.
29. Bakhshandeh A., Bruns I., Traynor A., Robins H.I., Eberhardt K., Demedts A., Kaukel E., Koschel G., Gatzemeier U., Kohlmann T., Dalhoff K., Ehlers E.M., Gruber Y., Zumschlinge R., Hegewisch-Becker S., Peters S.O., Wiedemann G.J. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide Combined with 41.8 °C Whole Body Hyperthermia for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer.* 2003;39;3:339-345.
30. Westermann A.M., Wiedemann G.J., Jager E., Jager D., Katschinski D.M., Knuth A., Vörde sive Vörding P.Z., Van Dijk J.D.P., Finet J., Neumann A., Longo W., Bakhshandeh A., Tiggelaar C.L., Gillis W., Bailey H., Peters S.O., Robins H.I. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group Trial. Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Combined with 41.8 Degrees C Whole-Body Hyperthermia for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Oncology.* 2003;64;4:312-321. DOI: 10.1159/000070287.
31. Hegewisch-Becker S., Gruber Y., Corovic A., Pichlmeier U., Atanackovic D., Nierhaus A., Hossfeld D.K. Whole Body Hyperthermia (41.8 °C) Combined with Bimonthly Oxaliplatin, High-Dose Leucovorin and 5-Fluorouracil 48-Hour Continuous Infusion in Pretreated Metastatic Colorectal Cancer: a Phase II Study. *Ann. Oncol.* 2002;13:1197-1204. DOI: 10.1093/annonc/mdf216.
32. Hegewisch-Becker S., Corovic A., Jaeger E., Goekkurk J., Panse J., Nierhaus A., Hossfeld D.K., Hossfeld D.K., Pantel K. Whole Body Hyperthermia (WBH, 41.8 °C) Combined with Carboplatin and Etoposide in Advanced Biliary Tract Cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:1247.
33. Douwes F., Bogovi C.J., Douwes O., Migeod F., Grote C. Whole-Body Hyperthermia in Combination with Platinum-Containing Drugs in Patients with Recurrent Ovarian Cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2004;9;2:85-91.
34. Richel O., Zum Vörde Sive Vörding P.J., Rietbroek R., Van der Velden J., Van Dijk J.D., Schilthuis M.S., Westermann A.M. Phase II Study of Carboplatin and Whole Body Hyperthermia (WBH) in Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004;95;3:680-685.
35. Hildebrandt B., Drager J., Kerner T., Deja M., Löffel J., Stroszczyński C., Ahlers O., Felix R., Riess H., Wust P. Whole-Body Hyperthermia in the Scope of von Ardenne's 'Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT)' Combined with Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer – a Phase I/II Study. *Int. J. Hyperthermia.* 2004;20:317-333. DOI: 10.1080/02656730310001637316.
36. Liu X.-L., Fang M.A., Zhou C.-X., Huang M., Gong H.-Y., Xie G.-Y., Hu C.-H. Therapeutic Effect of Whole-Body Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer. *J. Cent South. Univ. (Med Sci).* 2006;31;3:350-352.
37. Atmaca A., Al-Batran S.-E., Neumann A., Kolassa Y., Jäger D., Knuth A., Jäger E. Whole-Body Hyperthermia (WBH) in Combination with Carboplatin in Patients with Recurrent Ovarian Cancer – A Phase II Study. *Gynecol. Oncol.* 2009;112:384-388. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.11.001.
38. Bakhshandeh-Bath A., Stoltz A.S., Homann N., Wagner T., Stolting S., Peters S.O. Preclinical and Clinical Aspects of Carboplatin and Gemcitabine Combined with Whole-Body Hyperthermia for Pancreatic Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2009;29:3069-3077.
39. Zhao C., Dai C., Chen X. Whole-Body Hyperthermia Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Stage IV Advanced Gastric Cancer. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28;8:735-741. DOI:10.3109/02656736.2012.734894.
40. Douwes F.R. Local and Whole Body Hyperthermia in Chemoresistant Ovarian Cancer. Abstracts of the XXXI Conference of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS). *Oncothermia J.* 2013;7:70-71.
41. Neumann H., Fabricius H.A., Engelhardt R. Moderate Whole-body Hyperthermia in Combination with Chemotherapy in the Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung: a Pilot Study. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1982;61:427-9.42. Engelhardt R. Rationale for Clinical Application of Hyperthermia and Drugs. *Strahlentherapie und Oncologie.* 1987;163:428-9.
43. Engelhardt R., Muller U., Weth-Simon R., Neumann H.A., Lohr G.W. Treatment of Disseminated Malignant Melanoma with Cisplatin in Combination with Whole-Body Hyperthermia and Doxorubicin. *Int. J. Hyperthermia.* 1990;6;3:511-515.
44. Zhavrid E.A., Sachivko N.V., Fradkin S.Z., Rudko A.S. Total Hyperthermia in Chemoradiotherapy of Lung Cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 1991;37;9-10:962-967 (Russian). [Жаврид Э.А., Сачивко Н.В., Фрадкин С.З., Рудько А.С. Общая гипертермия при химиолучевой терапии рака легкого // Вопросы онкологии. 1991. Т.37, № 9-10. С. 962-967].
45. Rodina A.A. Obshchaya Vysokotemperaturnaya Gipertermiya v Lechenii Nekotorykh Disseminirovannykh Khimiorезистентnykh Opukholey = Total High-Temperature Hyperthermia in the Treatment of Certain Disseminated Chemoresistant Tumors. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Medicine. *Nizhniy Novgorod Publ., 2003.* 27 p. (In Russian). [Родина А.А. Общая высокотемпературная гипертермия в лечении некоторых диссеминированных химиорезистентных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2003. 27 с.].
46. Tikhonova O.A. Obshchaya Gipertermiya v Kompleksnom Lechenii Khimioradiorezistentnykh form Disseminirovannykh Opukholey Osnovnykh Lokalizatsiy = Total Hyperthermia in the Complex Treatment of Chioradio-Resistant Forms of Disseminated Tumors of the Main Localizations. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Medicine. *Nizhniy Novgorod Publ., 2002.* 22 p. (In Russian). [Тихонова О.А. Общая гипертермия в комплексном лечении химиорadiorezistentных форм диссеминированных опухолей основных локализаций. Автореф. дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2002. 22 с.].
47. Kurpeshev O.K. Obshchaya Gipertermiya pri Disseminirovannykh i Khimiorезистентnykh Formakh Zlokachestvennykh Opukholey = Total Hyperthermia in Disseminated and Chemoresistant Forms of Malignant Tumors. Materialy II Kongressa Onkologov Uzbekistana = Materials of the II Congress of Oncologists of Uzbekistan. *Tashkent Publ., 2011.* P. 261-262. (Russian). [Курпешев О.К. Общая гипертермия при диссеминированных и химиорезистентных формах злокачественных опухолей // Материалы II Конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 2011. С. 261-262].
48. Levin R.D., Sanchez R., Kim Y.D., Mellijor A., Doyle M.A., Simonich W., Williams R.M. Whole Body Hyperthermia Experience in Breast Cancer at American International Hospital. Consensus on Hyperthermia for the 1990s (Edited by H.I. Bicher et al.). *New York, Plenum Press, 1990.* P. 387-388.
49. Jaeger D., Atmaca A., Neumann A., Unckell J., Orth J., Jaeger E., Knuth A. 41,8 °C Whole Body Hyperthermia (WBH) Combined with Carboplatin in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma. *Annals Oncology.* 2000;11;4:82.
50. Rethfeldt E., Becker M., Koldovsky P. Whole-Body Hyperthermia in the Treatment of Breast Cancer. 23rd Congress of the International Association for Breast Cancer Research. Abstract. *Breast Cancer Research.* 2001;3;1:A51. <https://doi.org/10.1186/bcr379>.
51. Zwischenberger J.B., Vertrees R.A., Bedell E.A. Percutaneous Venovenous Perfusion-Induced Systemic Hyperthermia for Lung Cancer: A Phase I Safety Study. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77;6:1916-1924; discussion 1925.
52. Xi L., Tekin D., Bhargava P., Kukreja R.C. Whole Body Hyperthermia and Preconditioning of the Heart: Basic Concepts, Complexity, and Potential Mechanisms. *Int. J. Hyperthermia.* 2001;17;5:439-455.

53. Robins H.I., Kalin N., Shelton S.E., Martin P.A., Shecterle L.M., Barksdale C.M., Neville A.J., Marshall J. Rise in Plasma Beta-Endorphin, ACTH, and Cortisol in Cancer Patients Undergoing Whole Body Hyperthermia. *Horm. Metab. Res.* 1987;19:441–443. DOI: 10.1055/s-2007-1011847.
54. Hanuscha K.-U., Janssen C.W. The Impact of Whole-Body Hyperthermia Interventions on Mood and Depression – Are We Ready for Recommendations for Clinical Application? *Int. J. Hyperthermia.* 2019;36;1:572–580. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1612103>.
55. Locker G.J., Worel N., Bojic A., Heinrich G., Brodowicz T., Bojic A., Heinrich G., Brodowicz T., Clodi M., Funk G.-C., Knöbl P., Zielinski C.C., Köstler W.J. Whole Body Hyperthermia by Extracorporeal Circulation in Spontaneously Breathing Sarcoma Patients: Hemodynamics and Oxygen Metabolism. *Int. J. Artif. Organs.* 2011;34;11:1085-94. DOI: 10.5301/ijao.5000009. PMID: 22183522.
56. Grosso G., Biondi A., Marventano S., Mistretta A., Calabrese G., Basile F. Major Postoperative Complications and Survival for Colon Cancer Elderly Patients. XXV National Congress of the Italian Society of Geriatric Surgery Padova, Italy. 10-11 May 2012. *BMC Surgery.* 2012;12;1:S20. <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/12/S1/S20>.
57. Simões C.M., Carmona M.J.C., Hajjar L.A. Vincent J.-L., Landoni G., Belletti A., Vieira J.E., de Almeida J.P., de Almeida E.P., Jr U.R., Kauling A.L., Tutyia C., Tamaoki L., Fukushima J.T., Jr. José O C.A. Predictors of Major Complications after Elective Abdominal Surgery in Cancer Patients. *BMC Anesthesiology.* 2018;18:49. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0516-6>.
58. Wehner H., Wey S., Meyer A. Whole Body Hyperthermia Guideline. German Society for Hyperthermia. DGHT e.V. Version 1.0. October 2018. 2018. 20 p. (German). [Wehner H., Wey S., Meyer A. Whole-Body Hyperthermia Guideline. Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie. DGHT e.V. Version 1.0. October 2018. 2018. 20 p.]
59. Kurpeshev OK, Van der Zee J. The Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63;1:57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227. (In Russian). [Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 1. С. 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227].
60. Ito Y., Kobayashi Y., Yatagawa A., Matsuura Y. Effects of Whole-Body Heat Treatment on T Cell-Mediated Immune Response in Cancer Patients. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. 5-6 September. 2014;171:GSJ35.
61. Takeuchi A., Takeuchi T., Kinjo H., Kotoyori S., Shirahige M., Hasumura H. P53 Gene Therapy Combined with Whole Body Hyperthermia and Local Hyperthermia. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. 5-6 September. 2014;136:GSE43.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.