

О.К. Курпешев¹, Я. Ван дер Зее²

ГИПЕРТЕРМИЯ В КОНСЕРВАТИВНОМ И ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ЧАСТЬ 1. ЛОКО-РЕГИОНАРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

¹Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск
²Эразмусский Медицинский Центр, Университетский Медицинский Центр Роттердама,
Отдел Радиационной Онкологии, Отделение Гипертермии, Роттердам, Нидерланды
Контактное лицо: Оразакмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Проведен анализ результатов консервативного и паллиативного лечения онкологических больных с использованием локо-регионарной гипертермии (ЛРГТ) самостоятельно или в комбинации с различными методами противоопухолевой терапии. Полученные данные показали, что ЛРГТ значительно повышает непосредственные результаты лучевой и/или химиотерапии, оказывает выраженный паллиативный эффект, в ряде случаев обеспечивает длительный локальный контроль. У некурабельных пациентов, исчерпавших «лимит» лучевой и/или химиотерапии, его использование с паллиативной целью возможно и в монорежиме.

СОКРАЩЕНИЯ

БРВ	– безрецидивная выживаемость	ОСВ	– опухолеспецифическая выживаемость
ВББ	– выживаемость без болезни	ПО	– полный ответ
ВБП	– выживаемость без прогрессирования	ПЭ	– паллиативный эффект
Г	– гемцитабин	РМЖ	– рак молочной железы
ГТ	– гипертермия	РПЖ	– рак поджелудочной железы
КЭ	– клинический эффект	СМТ	– саркома мягких тканей
ЛК	– локальный контроль	СОД	– суммарная очаговая доза
ЛРГТ	– локо-регионарная ГТ	Ст	– стабилизация
ЛРК	– локо-регионарный контроль	ТЛТ	– термолучевая терапия
ЛТ	– лучевая терапия	ТХТ	– термохимиотерапия
МВДП	– медиана времени до прогрессирования	ТХЛТ	– термохимиолучевая терапия
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость	Фр	– фракция
МОВ	– медиана ОВ	ХТ	– химиотерапия
МТС	– метастазирование	ХЛТ	– химиолучевая терапия
ОВ	– общая выживаемость	ЦП	– цисплатин
ОВББ	– ОВ без болезни	ЧБПБК	– число больных проживших без колостомы
ОО	– объективный ответ	ЧО	– частичный ответ
ОС	– остеогенная саркома		

Ключевые слова: локо-регионарная гипертермия, консервативная терапия, паллиативная терапия, термохимиотерапия, термолучевая терапия, обзор

Для цитирования: Курпешев О.К., Ван дер Зее Я. Гипертермия в консервативном и паллиативном лечении онкологических больных. Часть 1. Локо-регионарная гипертермия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №1. С. 87–98. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-87-98

Hyperthermic Methods in Conservative and Palliative Treatment of Oncological Patients. Part 1. Loco-Regional Hyperthermia

О.К. Kurpeshev¹, J. Van Der Zee²¹Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia.²Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands

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

CONTENTS

The analysis of the results of conservative and palliative treatment of cancer patients with the use of loco-regional hyperthermia (LRHT) alone or in combination with various methods of anticancer therapy was carried out. The data obtained showed that LRHT significantly increases the immediate results of radiation and / or chemotherapy, has a pronounced palliative effect, and in some cases provides long-term local control. In incurable patients who have exhausted the "limit" of chemotherapy and / or radiation therapy, its use for palliative purposes is also possible in mono-mode.

ABBREVIATIONS

BrCa – breast cancer	LRC – loco-regional control	OvCa – ovarian cancer
CE – clinical effect	LPFS – local progression free survival	PCa – pancreatic cancer
CeCa – cervical cancer	LRFS – local relapse-free survival	PR – partial response
CP – cisplatin	LRHT – loco-regional HT	PFS – progression free survival
CR – complete response	MDR – multi drug resistance	RFS – relapse-free survival
CRCa – colorectal cancer	MIC – muscular invasive cancer	RT – radiation therapy
CRT – chemoradiotherapy	MNIC – muscular non-invasive cancer	STS – soft tissue sarcoma
CT – chemotherapy	Mns – months	St – stabilization
DFS – disease free survival	MOS – median OS	SWC – survival without a colostomy
DSS – disease-specific survival	MTBP – median time before to progression	TCT – thermochemotherapy
Fr – fraction	MTS – metastases	TCRT – thermochemoradiotherapy
G – gemcitabine	NSCLC – non-small cell lung Ca	TRT – thermoradiation therapy
HT – hyperthermia	OR – objective response	TTD – tumor total dose
LA – locally advanced	OS – overall survival	Yr(s) – Year(s)
LC – local control	OsSa – osteogenic sarcoma	

Keywords: review, loco-regional hyperthermia, conservative therapy, palliative therapy, thermochemotherapy, thermoradiation therapy

For citation: Kurpeshev OK, Van Der Zee J. Hyperthermic Methods in Conservative and Palliative Treatment of Oncological Patients. Part 1. Loco-Regional Hyperthermia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):87–98. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-87-98

Введение

В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по раку во всех странах, разработка эффективных методов консервативного и паллиативного лечения онкологических больных остается одним из важных направлений в онкологии. За 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире (2007-2017 гг.) выросла на 33 %, в России (2008–2018 гг.) – на 23,1 % [1, 2]. Высокая смертность в основном связана с поздней диагностикой и обращаемостью больных. В 2018 г. в России III-IV ст. злокачественного процесса установлены у 38,5% первичных пациентов: III ст. – у 18,2 %, IV ст. – 20,3 %. В этой связи радикальное лечение, в зависимости от локализаций опухоли, не получили от 11,5 % до 79,1 % (в среднем 31,6 %) больных и в течение года умерли от 0,5 до 66,9 % (в среднем 22,2 %). Не лучше обстоит статистика и по отдаленным результатам лечения. В России доля пациентов, состоявших на учете в 2018 г., с установленным диагнозом 5 и более лет назад, в среднем составила 54,4 % (33,1-76,3 %), то есть 45,6 % (24-67 %) не дожили до этого срока [1]. В США 5-летняя смертность, за 2012-2016 гг., в среднем равнялась 33-33,6 % [3, 4]. Основной причиной смерти больных после лечения являются рецидивы опухоли и/или развитие метастазов (МТС), которые как правило трудно поддаются лучевой (ЛТ) и лекарственной терапии. Как показала практика, простое увеличение суммарной очаговой дозы (СОД) ЛТ не приводит к существенному повышению её эффективности, особенно, при радиорезистентных опухолях. Из основ клинической радиобиологии известно, что при СОД 60-80 Гр на опухоль, на кривой «доза-эффект» начинается плато и на передний план выступает повреждение нормальных тканей [5]. Новые технологии в химиотерапии (ХТ) больных с со-

лидными новообразованиями, по мнению Орловой Р.В. и соавт. [6], не привели к существенному улучшению результатов лечения. Определенные успехи достигнуты при таргетной терапии, однако при запущенных стадиях заболевания её эффективность остается недостаточно высокой. Кроме того, ХТ и таргетная терапия оказывают выраженные токсические действия, особенно на организм ослабленных больных, а также индуцируют развитие в опухолевых клетках множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [7–12]. Другим недостатком таргетных препаратов является их дороговизна. Многим пациентам это наносит тяжелую психологическую травму, что послужило причиной введения понятия – «финансовая токсичность» [12]. Проблема лечения таких больных связана не только с приобретенной резистентностью опухолей, но и наличием выраженных изменений в нормальных тканях и органах после ранее проведенной ЛТ и/или ХТ. В этой связи, возможности повторного лечения, с помощью стандартных методов весьма ограничены.

По данным экспериментальных и клинических исследований, одним из методов, повышающих радио- и лекарственную чувствительность опухолей, а также нивелирующих проявление МЛУ является гипертермия (ГТ) [13–19].

В обзоре проанализированы результаты применения ЛРГТ в консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии онкологических больных.

Результаты противоопухолевой терапии с использованием ЛРГТ

В онкологии под ГТ понимают нагрев опухоли в диапазоне 39–45(46) °C в течение 30–120 мин и более с целью усиления действия лучевой, лекарственной, иммунно- и

INTRODUCTION

Due to the unfavorable epidemiological situation of cancer throughout the world, the development of effective methods of conservative and palliative treatment of cancer patients remains one of the important directions in oncology. According to statistics, over 10 years, the incidence of malignant neoplasms in the world (2007-2017) increased by 33 %, in Russia (2008-2018) - by 23.1 % [1, 2]. The high mortality rate is mainly associated with late diagnosis and treatment of patients. In 2018, in Russia, 38.5 % of primary patients were diagnosed with stage III-IV disease: 18.2 % – III st., 20.3 % – IV st. In this regard, 11.5 % to 79.1 % (average 31.6 %) of patients did not receive radical treatment, depending on the location of the tumor, and 0.5 to 66.9 % (average 22.2 %) died within a year. Statistics on long-term results of treatment are no better. In Russia, the proportion of patients registered in 2018 with a diagnosis established 5 or more years ago was 54.4 % (33.1-76.3 %), meaning that 45.6 % (24-67%) had died within 5 years [1]. In the USA, the 5-year mortality rate for 2012–2016 averaged 33–33.6 % [3, 4]. The main cause of death of patients after treatment is tumor recurrence and / or the development of metastases (MTS), which, as a rule, are difficult to respond to radiation (RT) and drug therapy. As practice has shown, a simple increase in the total tumor dose (TTD) of RT does not lead to a significant increase in its effectiveness, especially on radioresistant tumors. From the fundamentals of clinical radiobiology, it is known that when TTD is 60-80 Gy, a plateau begins on the dose-effect curve and damage to normal tissues comes to the fore [5]. From this it follows that with an increase in the dose of radiation, one should not expect a significant improvement in the results of RT, especially with radioresistant tumors. New technolo-

gies in chemotherapy (CT) did not bring significant success in solid neoplasms [6]. Some success has been achieved with targeted therapy, but in advanced stages of the disease, its effectiveness remains insufficiently high. In addition, CT and targeted therapy have pronounced toxic effects, especially on weakened patients, and also induce the development of multidrug resistance (MDR) in tumor cells [7-12]. Another disadvantage of targeted drugs is their high cost. For many patients, this high cost causes severe psychological trauma, which was the reason for introducing the concept of “financial toxicity” [12]. The problem of treating such patients is associated not only with the acquired resistance of tumors, after previously applied RT and/or CT, but also with the presence of pronounced changes in normal tissues and organs. In this regard, the possibilities for retreatment using standard methods are very limited. Thus, improving the effectiveness of CT and RT, which are the leading components of conservative and palliative treatment of patients with advanced tumor processes, is an important task in oncology.

According to experimental and clinical studies, one of the methods that increase the radio and drug sensitivity of tumors, as well as counteracts the manifestation of MDR, is hyperthermia (HT) [13-19].

This review analyzes the results of the application of LRHT in conservative and palliative antitumor therapy of cancer patients.

Results of antitumor therapy with LRHT

In oncology, HT is understood as heating a tumor in the range of 39-45 (46) °C for 30-120 minutes or more in order to enhance the effect of radiation, drug, immune and hormone therapy. The first results of the use of LRHT in clinical on-

гормонотерапии. Первые итоги применения ЛРГТ в клинической онкологии и более подробная характеристика различных способов ГТ представлены в ряде обзорных статей [15, 19, 20]. За последние десятилетия значительно глубже изучены механизмы взаимодействия ГТ с радиацией и лекарственными препаратами, а также улучшилось аппаратное обеспечение. Проведено множество нерандомизированных и рандомизированных исследований, которые показали, что ЛРГТ значительно повышает результаты консервативной и паллиативной противоопухолевой терапии.

I. Нерандомизированные исследования

В табл. 1 представлены результаты применения ЛРГТ, в комбинации с ЛТ и ХТ в ряде нерандомизированных исследований в основном у больных с местно-распространенными (МР) опухолями. Из таблицы следует, что несмотря на разнообразие методик лечения и характеристик опухолей, были получены достаточно высокие результаты термолучевой терапии (ТЛТ), термохимиотерапии (ТХТ) и термохимиолучевой терапии (ТХЛТ). Клинический эффект (КЭ) наблюдали в среднем у 93 % (85–100 %) больных, объективный ответ (ОО) – 73 % (44–96 %), из них полный ответ (ПО) – у 37 % (6–92 %) [21–29, 31–37]. Как правило, использование ЛРГТ, в комбинации с другими методами лечения, а иногда и в монорежиме, сопровождалась и паллиативным эффектом (ПЭ): уменьшением боли, улучшением общего состояния пациентов с продолжительностью от нескольких недель до месяцев. ПЭ имел место и при стабилизации (Ст) роста опухоли. В ряде исследований: раке гортани, пищевода, молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ) и прямой кишки были получены высокие отдаленные результаты лечения оцененные по локальному контролю (ЛК), общей (ОВ)

и/или опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) [21–29, 34]. И самое главное, повторная ЛТ с ЛРГТ, не приводило к развитию тяжелых ранних и поздних лучевых реакции и повреждений.

Notter M. et al. [28] представили весьма интересные данные по результатам ТЛТ больных рецидивом РМЖ. Авторы проанализировали эффективность метода у 201 пациентки в зависимости от распространенности рецидива. Лечение проводили в течение 2009–2019 гг в 5 клиниках Европы (2 клиники Швейцарии и 3 – Германии). Больные были как с первыми так и повторными рецидивами (от 2 до 11) после ранее проведенной ЛТ в СОД от 20 до 139 Гр (в среднем 60 Гр). Как известно, локальные рецидивы РМЖ проявляются в виде одиночных или множественных узлов, в ряде случаев диффузным поражением кожи и лимфангитом сопровождаемые изъязвлением и кровоточивостью. Поэтому, у этой категории больных затруднен не только выбор эффективного метода лечения, но и объективная оценка полученных результатов. В этой связи авторы предложили новую классификацию местно рецидивирующего РМЖ. По выраженности и распространенности он был разделен на 5 классов (0–IV). К нулевому классу отнесена поражение выявляемая микроскопически, I классу – солитарная опухоль размерами ≤ 10 см или одностороннее диффузное поражение на площади ≤ 100 см², II классу – одностороннее диффузное поражение на площади > 100 см², не переходящее срединные грудинную и подмышечную линии, ключицу и нижний край подреберья, III классу – одностороннее или двустороннее поражение передней грудной стенки без или с переходом на брюшную стенку, IV классу – как при классе III, но с распространением на спину. Площадь распространения опухолевого процесса у данных больных в среднем составила 555 см² (12–4200

colony and a more detailed description of various methods of HT are presented in a number of review articles [15, 19, 20]. Despite the fact that in these studies the methods of heating at various hyperthermic plans and treatment regimens were mainly under development, the prospects of using the method were shown. Over the past decades, the mechanisms of the interaction of HT with radiation and drugs have been studied much more deeply, and the hardware has also improved. There have been many nonrandomized and randomized studies that have shown that LRHT significantly increases the results of conservative and palliative anticancer therapy.

I. Results of nonrandomized studies

For the treatment of patients, various combinations of LHRT with RT and / or CT were used and clinical trials were carried out both with and without control groups (table 1). The studies were carried out mainly on patients with locally advanced (LA) tumors. From this table it follows that despite the variety of treatment methods and the tumor characteristics, the results indicate a high contribution of LRHT to the effectiveness of RT and CRT. The clinical effect (CE) was observed on average in 93 % (85–100 %) of patients, an objective response (OR) in 73 % (44–96 %), of which a complete response (CR) in 37 % (6–92 %) [21–29, 31–37]. As a rule, the use of LRHT, in combination with other methods of treatment, and sometimes in mono-mode, was accompanied by a palliative effect (PE): a decrease in pain, an improvement in the general condition of patients with a duration of several weeks to months. A palliative effect (PE) also occurred during tumor growth stabilization (St). In a number of studies, with cancer of the larynx, esophagus, breast (BrCa), cervix (CeCa) and rectum, satisfactory

long-term treatment results were obtained: local control (LC), overall survival (OS) and / or diseases-specific survival (DSS) [21–29, 34]. In this case, repeated RT or/ and CT with LRHT does not lead to the development of severe acute and late radiation damage.

Notter M. et al. [28] presented very interesting data on the results of TRT in patients with recurrent breast cancer. The authors analyzed the effectiveness of the method in 201 patients, depending on the prevalence of relapse. The treatment was carried out during 2009–2019 in 5 clinics in Europe (2 clinics in Switzerland and 3 Germany). Patients had both the first and repeated (from 2 to 11) relapses after a previous RT in TTD from 20 to 139 Gy (on average 60 Gy). The average lesion area, measured in 142 patients, was 555 (12–4200) cm². In terms of severity and prevalence, they were divided into 5 classes (0–IV). A lesion that can be detected microscopically is assigned to the zero grade, class I – ipsilateral chest wall, maximal diameter ≤ 10 cm or continuous tumor area ≤ 100 cm², class II – ipsilateral chest wall, in the area > 100 cm², not surpassing midsternal and midaxillary line, clavicle and lower costal margin, class III – chest wall and supraclavicular fossa and/or contralateral chest wall or breast and/or abdominal wall, class IV – class III + extension on the back (cancer en cuirasse). In 31 (15 %) patients, relapse was registered as class 0, in the remaining 170 (85 %) – grade I–IV. Tumor ulcers were recorded in 70 (35 %) patients. Repeated radiotherapy with LRHT (42.5–43 °C on the skin surface) was performed in a hypofractionated mode (4 Gy per week), in TTD 4–28 Gy, in the majority 20 Gy (77 patients). In the group as a whole, the median OS was 24 months, the 25th percentile ~ 59 months. In general, in the group, out of 170 measured tumors, CR was obtained in 73 (43 %), PR – in 88 (52 %)

Таблица 1

Результаты нерандомизированных исследований без контрольной группы

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты
21	Рак гортани, T ₃ N ₀ M ₀	25	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 70 Гр. ХТ: Цисплатин (Цп)	ПО, % БРВ – 5 л, %	92 100
22	Рак пищевода, III-IV ст.	78	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 60-66 Гр. ХТ: 5-ФУ, Цп.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ОВ: 1 / 2 / 3 г, %	100 40 / 56 / 4 68 / 41 / 33
23	Персистирующий РМЖ*	78	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4Гр / 8 фракций (фр.)	ОВ – 3 г, % ЛК – 3 г / 5 л, %	66 78 / 65
24	Рецидив РМЖ	414	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр / 8 или 3 Гр / 12 фр.	КЭ, % ЛК – 3 г, %	86 25
25	Рецидив РМЖ	196	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр / 8 или 3 Гр / 12 фр.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ЛК – 1 г, %	94 30 / 42 / 22 24
26	Рецидивы РМЖ*	198	ЛТ+ЛРГТ. ЛТ: 4Гр/8 или 3Гр/12 фр.	ЛК – 3 г, % ЛК – 5 л, %	83 78
27	Рецидив РМЖ	248	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр/8 фр.	ЛК – 1 / 3 / 5 л, % ОВ – 5 / 10 л, %	66 / 40 / 39 18 / 10
28	Рецидив РМЖ	201	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4Гр/5 фр.	КЭ, %: ПО / ЧО / Ст, % ЛК для больных с ПО – 5 л, %	99 43 / 52 / 4 50-90
29	Рецидивы РМЖ после реконструктивных операции: 1 п/гр – с макроскопическими опухолями, 2 п/гр – с субклиническими опухолями	36 15 21	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: 4 Гр/8 фр.	1 п/гр: ОО, % 2 п/гр: ОО, % ЛК в целом: 1 / 3 / 5 л, % ОВ в целом: 1 / 3 / 5 л, %	80 92 83 / 74 / 69 83 / 63 / 46
31	Местно-распространенный РПЖ, IVA-IVB ст.	47	ЛРГТ – монорежим.	КЭ / ОО, % ОВ, мес ОВ без болезни, мес	85 / 2 17 6
32	Разные опухоли (обзор)	343	ЛРГТ – монорежим.	ОО / ПО / ЧО, %	51 / 13 / 38
33	Рецидивы РПЖ	47	ХТ + ЛРГТ. ХТ: Цп.	ОО / ПО / ЧО, %	55 / 6 / 49
34	РПЖ, IB-IVA	420	ЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 46-50,4 Гр. ХТ + ЛРГТ.	ЛК – 1 г / 5 л, % ОСВ – 1 г / 5 л, % ОО / ПО / ЧО, %	65 / 53 75 / 43 44 / 24 / 20
35	Рецидивы РЯ	41	ХТ: тиосульфат, Цп.	Медиана ОВ (МОВ) в целом, мес МОВ у больных с ПО, мес ОВ: 1 г / 3 г, %	30 35 87 / 30
36	Рецидив РПК	24	ХЛТ + ЛРГТ. ЛТ: СОД 30-45 Гр. ХТ: 5-ФУ.	МОВ без прогрессирования, мес Купирование боли, %	15 мес 70
37	Нерезектабельный КРР (первичный, рецидивный)	41	ЛТ + ЛРГТ ± ХТ. ЛТ: средняя СОД 56 Гр. ХТ: разные препараты.	ПО / ЧО / Ст, % Продолжительность ПЭ в группе, мес: при > 42,5 / < 42,5 °С, мес	22 / 37 / 24 7 мес 15 / 6 мес

Примечание: * после комбинированного лечения: операция + ЛТ ± ХТ.

Table 1

The results of a non-randomized study without a control group

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results
21	Laryngeal Cancer, T ₃ N ₀ M ₀	25	CRT + LRHT. RT: TTD 70 Gy. CT: cisplatin (CP)	CR, % Relapse-free surviving (RFS) – 5 years (yrs), %	92 100
22	Esophagus Ca, III-IV st.	78	CRT + LRHT. RT: TTD 60-66 Gy. CT: 5-FU, CP	CE, %: CR / PR / St, % OS: 1 / 2 / 3 yrs, %	100 40 / 56 / 4 68 / 41 / 33
23	Persistent BrCa*	78	RT+LRHT. RT: 4 Gy/8 fraction (fr.)	OS – 3 yrs, % LC – 3 / 5 yrs, %	66 78 / 65
24	Relapse BrCa	414	RT+LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	CE, % LC – 3 yrs, %	86 25
25	Relapse BrCa	196	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	CE, %: CR / PR / St, % LC – 1 year (yr), %	94 30 / 42 / 22 24
26	Relapse BrCa*	107	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 or 3 Gy/12 fr.	LC – 3 / 5 yrs, %	83 / 78
27	Relapse BrCa	248	RT + LRHT. RT: 4 Gy/8 fr.	LC – 1 / 3 / 5 yrs, % OS – 5/10 yrs, %	66 / 40 / 39 18 / 10
28	Relapse BrCa	201	RT+LRHT. RT: 4 Gy / 5 fr.	CE, %: CR / PR / St, % LC for CR – 5 yrs, %	99 43 / 52 / 4 50-90
29	Relapse BrCa after reconstructive surgery: 1 st s/gr – macroscopic tumors, 2 nd s/gr – subclinical tumors	36 15 21	RT + LRHT. RT: 4 Gy / 8 fr.	1 st s/gr: OR, % 2 nd s/gr: OR, % LC total: 1 / 3 / 5 yrs, % OS total: 1 / 3 / 5 yrs, %	80 92 83 / 74 / 69 83 / 63 / 46
31	PaCa, IVA-IVB st.	47	LRHT mono-mode	CE / OR, % OS, months (mns) Progression-free OS, mns	85 / 2 17 6
32	Different tumors (review)	343	LRHT mono-mode	OR / CR / PR, %	51 / 13 / 38
33	Relapses CeCa	47	CT + LRHT. CT: CP	OR / CR / PR, %	55 / 6 / 49
34	CeCa, IB-IVA st.	420	RT + LRHT. RT TTD: 46-50,4 Gy	LC – 1 / 5 years (yrs), % DSS – 1 / 5 yrs, %	65 / 53 75 / 43
35	Relapses OvCa	41	CT + LRHT. CT: tirosulphate, CP	OR / CR / PR, % Median OS (MOS) overall, mns MOS in patients with CR, mns	44 / 24 / 20 30 35
36	Relapses rectum cancer	24	CRT + LRHT. RT TTD: 30-45 Gy. CT: 5-FU	OS: 1 / 3 yrs, % MOS no progression, mns Frequency of pain relief, %	87 / 30 15 70
37	Unresectable CRCa (primary, recurrent)	41	In 35 patients with TRT, 6 – TCRT. RT, average TTD 56 Gy. CT: different drugs	CR / PR / St, % Duration of PE as a whole, mns: at > 42.5 / < 42.5 °C, mns	22 / 37 / 24 7 15 / 6

Note: * after combined treatment: surgery + RT ± CT.

см²). Повторную ЛТ с ЛРГТ проводили в гипофракционированном режиме (по 4 Гр в неделю), в СОД 4–28 Гр, в основном в 20 Гр (77 больных). Медиана общей выживаемости составила 24 мес, 25-й перцентиль ~ 59 мес. В целом в группе, из 170 измеряемых опухолей ПО получен в 73 (43 %), частичный ответ (ЧО) – в 88 (52 %) случаях. Естественно, частота ПО уменьшалась с увеличением площади поражения (табл. 2). У больных с ПО частота ЛК в течение жизни с нулевым классом ($n=21$) составила 68%, с I классом ($n=22$) – 77 %, II ($n=34$) – 62 %, III ($n=16$) – 69 %, IV ($n=1$) – 0 %. У пациенток с ЧО этот показатель равнялся 55 %, 43 %, 40 %, 52 % и 71 % соответственно. Частота развития острых лучевых реакции кожи в виде сухого шелушения составила 5 %, влажного эпидермита I ст. – 32 %, II ст. – 2 %, у одной (0,5 %) развился ожог кожи. Поздние лучевые повреждения развились у 56 (28 %) пациенток, в основном в виде гиперпигментации (26 %) и развитием новых очагов телеангиоэктазии (3 %). Таким образом, полученные авторами данные свидетельствуют о том, что повторная ЛТ с ЛРГТ может с успехом применяться для консервативного и паллиативного лечения больных с рецидивом РМЖ. При 0–II классах поражения этот метод позволяет получить высокие, III–IV – удовлетворительные клинические результаты, с вполне приемлемыми токсическими эффектами на нормальные ткани.

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения больных рецидивом РМЖ [28]

Критерий оценки	Частота непосредственной реакции опухолей, %					
	Класс I ($n=29$)	Класс II ($n=56$)	Класс III ($n=44$)	Класс IV ($n=41$)	Лимфангит ($n=115$)	Изъязвление ($n=70$)
ПО	76	61	36	2	36	17
ЧО	24	36	61	83	59	74
Ст	–	3	2	10	3	6
Прогрессирование	–	–	2	5	2	3

cases. At the same time, the frequency of CR decreased with an increase in the lesion area (table 2). LC after CR during at grade 0 ($n=21$) was 68%, I ($n=22$) – 77 %, II ($n=34$) – 62%, III ($n=16$) – 69 %, in one patient with class IV lesion, a relapse developed. In patients with PR, it was 55%, 43%, 40%, 52% and 71%, respectively. Acute radiation reactions on the skin were limited to radio dermatitis 1st (32 %) or 2nd degree (2 %), as well as dry peeling – 5 %, and one (0.5 %) patient suffered a skin burn. Late radiation damage was observed in 56 (28 %) patients, including hyperpigmentation in 53 (26 %) and new foci of telangiectasia in 7 (3 %). Thus, the data obtained by the authors suggest that repeated radiotherapy with LRHT may well be used for conservative and palliative treatment of patients with locally advanced recurrence of BrCa. With lesion classes 0-II, this method allows to obtain high, and classes III-IV, satisfactory clinical results, with quite acceptable side effects on normal tissues.

Due to the fact that reconstructive operations are widely used in BrCa, it is important to study the effectiveness and consequences of TRT in the case of relapses in such patients. The only study devoted to this issue is the work of Linthorst M. et al. [29]. The analysis included 36 patients with 37 reconstructive operations on the mammary gland: 15 – transplantation of a split skin flap, 14 – latissimus dorsi, 1 – transverse musculoskeletal flap of the rectus ab-

Table 2

Immediately results depending on the prevalence of recurrent BrCa [28]

Evaluation criterion	The frequency of the immediately effects of tumors, %					
	Class I ($n=29$)	Class II ($n=56$)	Class III ($n=44$)	Class IV ($n=41$)	Lymphang ($n=115$)	Ulceration ($n=70$)
CR	76	61	36	2	36	17
PR	24	36	61	83	59	74
St	–	3	2	10	3	6
Progression	–	–	2	5	2	3

В связи с тем, что у больных РМЖ широко используются реконструктивные операции, важное значение приобретает изучение эффективности и последствия применения ЛТ в случае развития рецидивов у таких пациенток. Единственным в мире исследованием, посвященным этому вопросу, является работа Linthorst M. et al. [29]. В анализ включены 36 пациенток с 37 реконструктивными операциями на молочной железе: у 15 произведена пересадка расщепленного кожного лоскута, 14 – широчайшей мышцы спины, 1 – поперечного кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота, 1 – ромбовидного лоскута, 6 – комбинация трансплантатов и лоскутов. Повторная ЛТ с ЛРГТ, за исключением одной пациентки, проведена по 4 Гр два раза в неделю до СОД 32 Гр с 4-8 сеансами ГТ при продолжительности 30-60 мин. В результате, при медиане наблюдения 65 мес (22-188 мес) 3-х и 5-летний ЛК достигал 74 и 64 %, ОВ – 63 и 46 % соответственно. Острая токсичность диагностирована у 18 (49 %) пациенток, из которых у 4 (11 %) она оценена как III степени и троим из них потребовалось хирургическое лечение. Выраженные поздние лучевые повреждения развились в 2 (6 %) случаях. Авторы заключают, что у больных с рецидивами РМЖ и реконструктивными операциями на органе, повторная ЛТ в сочетании с ЛРГТ, является безопасным и эффективным методом лечения.

dominis, 1 – diamond-shaped flap, 6 – a combination of grafts and flaps. Repeated RT with LRHT, with the exception of one patient, was carried out with 4 Gy twice a week to an TTD of 32 Gy with 4 or 8 sessions of HT lasting 60 minutes. Of the 15 patients with a macroscopic tumor, 12 (80 %) were diagnosed with CR, and 3 – PR. Of 21 patients with subclinical disease, LC after 1 year was 83 %, after 3 years 74 %, and after 5 years 69 %. With a median follow-up of 65 months (22-188 months), 1-year OS in the group as a whole was 83 %, 3-year 63 %, and 5-year 46 %. Acute toxicity developed in 18 (49 %) patients, of which 4 (11 %) grade III of which three required surgical treatment. Expressed late radiation injuries developed in 2 (6 %) patients. The authors concluded that in patients with relapses of BrCa and reconstructive surgery on the organ, repeated radiotherapy in combination with LRHT is a safe and effective treatment method.

Roesch M. and Mueller-Huebenthal B. [30], based on the analysis of 9 works devoted to the study of the effectiveness of LRHT in pancreatic cancer (PCa), found that the method, when combined with traditional treatment regimens, can significantly improve the quality of life and increase the OS of patients. Yanai Y. et al. [31] believe that in patients with inoperable PCa (grade IVA-IVB), LRHT alone can stabilize local tumor growth and produce pro-

Roesch M. и Mueller-Huebenthal B. [30] на основе анализа 9 работ посвященных изучению эффективности ЛРГТ при раке поджелудочной железы (РПЖ), установили, что данный метод, в комбинации с традиционными схемами лечения может значительно улучшить качество жизни и увеличить ОВ больных. Yanai Y. et al. [31] считают, что у больных с неоперабельным РПЖ (IVA–IVB ст.) ЛРГТ и в самостоятельном виде может стабилизировать местный рост опухоли и оказать выраженный ПЭ. Hetzel F.W. и Mattiello J. [32] на основе анализа 14 работ, включающих 343 пациента с различными опухолями, пришли к выводу, что ЛРГТ в монорежиме можно использовать у больных, исчерпавших возможности традиционных методов противоопухолевой терапии. По обобщенным данным авторов, при данной методике лечения частота ОО опухолей в среднем составила 51 % (ПО – 13 %, ЧО – 38 %), общая продолжительность жизни – 17 мес, выживаемость без болезни – 6 мес. При этом не были отмечены выраженные токсические эффекты.

Весьма интересные данные представили Franckena M. et al. [33], при ТХТ (цисплатин (ЦП) 47 пациенток с рецидивами РШМ. У 37 (79 %) больных были первые рецидивы, у 10 (21 %) они развились второй или третий раз. Несмотря на отягощенный онкологический анамнез, ОО после ТХТ наблюдали у 55 % больных, из них у 3 (6 %) с ПО. У 8 пациенток авторы сравнили реакции отдаленных МТС с локализацией в парааортальных, медиастинальных лимфоузлах, печени, селезенке, костях и легких, попавших в зону нагрева и вне её. В МТС, попавших в зону нагрева, ЧО диагностирован у 4 (50 %) пациенток, а вне зоны, то есть подвергшиеся воздействию только ХТ, – у 1 (13 %).

В табл. 3 представлены результаты использования ЛРГТ при консервативной терапии в нерандомизированных иссле-

дованиях с контрольными группами больных. Исследования проведены в основном при МР и рецидивных опухолях.

В этих работах значимый вклад ЛРГТ в результаты ЛТ и ХЛТ установлен по непосредственным результатам лечения (ПО и ОО) у больных раком полости рта [38], яичника (РЯ) [40], МТС в печень [41] и, по ПЭ – при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) [42]. Значимо высокие отдаленные результаты лечения получены при раке полости рта, гортани, РПЖ, ануса, мочевого пузыря [38, 39, 43–45].

II. Рандомизированные исследования и мета-анализ

Результаты I–III фазы рандомизированных исследований и мета-анализа представлены в табл. 4.

Cho C. et al. [46] в рамках I–II фазы рандомизированных исследований, ЛРГТ с ХТ применили 45 больным канцероматозом брюшины без или с МТС в печень. У 16 диагностирован колоректальный рак (КРР), 17 – РЯ, 7 – рак желудка, 5 – панкреатобилиарный рак. Большинство пациентов с КРР (75%) получали ранее вторую линию ХТ, у всех больных РЯ опухоли были платино-резистентными. После завершения лечения клиническое и биохимическое улучшения отмечены у 76,9 % больных КРР, 66,5 % – РЯ, 58,3 % – панкреатобилиарным раком. Медиана выживаемости больных КРР и ОЯ составила около 12 мес, раком желудка и панкреатобилиарным раком – 7 мес. Ни в одном случае не были выявлены токсические эффекты тяжелой степени. Shen H. et al. [47] в рандомизированном исследовании II фазы на 80 больных с НМРЛ (ШВ–IV ст.) не выявили различий по непосредственной реакции опухоли между группами подвергшиеся ТХТ

nounced PE. Based on an analysis of 14 works including 343 patients with various tumors, Hetzel F.W. and Mattiello J. [32] came to the conclusion that LRHT in mono-mode can be used in patients who can no longer use traditional methods of anticancer therapy. According to the generalized data, the frequency of CR on averaged 51 %, of which CR in 13 %, and PR in 38 %, total life expectancy – 17 months, without disease – 6 months. At the same time, no pronounced toxic effects were noted.

Interesting data in patients with CeCa recurrence after TCT were obtained by Franckena M. et al. [33]. The authors presented data on the results of TCT (cisplatin (CP)) in 47 patients, despite the fact that in 10 (21 %) patients relapses developed a second or third time. OR was obtained in 26 patients (55 %), of which 3 (6 %) achieved a CR. A pronounced palliative effect, within 2–18 months, was achieved in 74 % of patients. In 8 patients, the authors compared the reactions of distant MTS with localization in paraaortic, mediastinal lymph nodes, liver, spleen, bones and lungs that got into the heating zone and outside it. In MTS located in the heated zone, a response was observed in 4 (50 %) patients, while it was observed outside the zone, that is without HT, in 1 (13 %).

Table 3 presents the results of the use of LRHT, in combination with other methods of antitumor therapy in non-randomized trials with control groups of patients. The studies were carried out mainly in MR and recurrent tumors.

In these studies, a significant contribution of LRHT to the results of RT and CRT was established by the direct results of treatment (CR and OR) in patients with oral cavity [38], ovarian cancer (OvCa) [40], MTS in the liver [41] and, according to PE, in non-small cell lung cancer

(NSCLC) [42]. Significantly high long-term results of treatment were obtained in cancer of the oral cavity, larynx, prostate cancer, anus, and bladder [38, 39, 43, 44, 45].

II. Results of randomized trials and meta-analyses

The results of randomized studies and meta-analysis are presented in table 4, which results we discuss here in more detail.

Cho C. et al. [46] used LRT with chemotherapy in 45 patients with peritoneal carcinomatosis (with or without liver MTS): 16 were diagnosed with colorectal cancer (CRC), 17 – OC, 7 – stomach cancer, 5 – pancreatobiliary cancer. Most CRCa patients received second-line CT and all OvCa – were platinum resistant. After completion of treatment, clinical and biochemical improvements were noted in 76.9 % of patients with CRCa, 66.5 % – OvCa, 58.3 % – pancreatobiliary cancer. The median survival rate for patients with CRCa and OvCa was about 12 months, for gastric cancer and pancreatobiliary cancer – 7 months. The frequency of development of toxic effects in the two groups did not significantly differ. Shen H. et al. [47] in a randomized phase II study in patients with stages IIIB–IV NSCLC (n = 80), found no differences in the immediately response of tumors in the group with TCT and only CT (gemcitabine (G), CP). However, the authors noted a significant increase in the quality of life of patients in the study group, the criteria of which were: reduction of pain, reduction in the dose of analgesics, improvement in general status, weight gain.

In the world, until 2017, phase III randomized trials on HT in oncology were published in 54 papers, of which 33 were used in conservative and palliative therapy [48]. In 33 of them, the results of the use of LHRT in conservative

и только ХТ (гемцитабин (Г), ЦП). Тем не менее, было отмечено значимое повышение качества жизни пациентов в исследуемой группе, по таким критериям как уменьшение боли, снижение дозы анальгетиков, улучшение общего статуса, прибавление веса.

В мире, до 2017 г. данные III фазы рандомизированных исследований по ГТ в онкологии опубликованы в 54 работах, из которых в 33 ее использовали для консервативной и паллиативной терапии [48]. Значимое повышение результатов лечения было установлено в 23 (70 %) исследо-

ваниях. Причинами отсутствия эффекта от ГТ, авторы связывают с недостаточной дозой тепла и/или малой выборкой.

В 2018-2020 гг. опубликованы результаты еще четырех рандомизированных исследований III фазы, в которых были изучены сравнительные эффективности ТЛТ и ЛТ на МТС опухолей в кости, ТХТ и ХТ – на распространенный рак желудка, ТХЛТ и ХЛТ – на РШМ [49-52]. Chi M.S. et al [49] при ТЛТ МТС в кости, значимое улучшение результатов лечения, по сравнению с одной ЛТ, наблюдали

Таблица 3

Результаты нерандомизированных исследований с контрольными группами

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты, %		P
					ГТ+	ГТ-	
38	MP рак полости рта, T ₃₋₄ N ₀₋₃ M ₀	67	ЛРГТ ± ЛТ ЛТ: СОД 52-56 Гр.	ПО ЛК / ЛРК – 5 л	59 39 / 36	29 23 / 20	0,034 < 0,05
39	Рак гортани, T ₃₋₄	58	ЛРГТ ± ЛТ (СОД 52-60Гр).	ЛК – 5 л: T3 / T4	88 / 72	58 / 25	< 0,05
40	РЯ, IIIA-IV ст	73	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: паклитаксел, Цп.	ОО Число больных в %: – с уменьшением асцита – с уменьшением боли, всего – с выраженным снижением боли – со снижением СА125 – с повышением качества жизни	83 75 78 28 83 67	43 30 54 11 51 27	< 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
41	МТС КРР в печень	73	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: 5-ФУ.	ОО, %	53	30	0,04
42	НМРЛ	93	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Гемцитабин (Г), Цп.	ПЭ Частота плеврита, %	87 81	53 40	0,001 0,0046
43	РПЖ, T ₂₋₄ N ₀₋₁ M ₀	13	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Г ± 5ФУ.	ОВ – 1 г Медиана ОВ	80 15 мес	57 12 мес	0,021
44	Рак мочевого пузыря, pT _a , pT _{iss} , pT ₁ , pT ₂	285	(ТУР [^] + ХЛТ) ± ЛРГТ. ЛТ: СОД 55,8-59,4 Гр. ХТ: препараты платины.	МНИР*: ОВ/ОВББ [#] – 5 л МИР**: ОВ/ОВББ – 5 л Орган сохранен – 5 л	94 / 70 77 / 60 96	75 / 46 57 / 34 82	< 0,05 < 0,05 0,006
45	Рак анального канала, I-IV ст.	162	ХЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: ДЛТ + брахитерапия. ХТ: 5-FU, митомицин С.	ОВ – 5 л ОВББ – 5 л ОВ без рецидива – 5 л ЧБПБК [!] – 5 л	96 98 98 88	75 79 78 69	0,045 0,006 0,006 0,016

Примечание: [^]ТУР – трансуретральная резекция, *МНИР – мышечно неинвазивный рак, [#]ОВББ – общая выживаемость без болезни, **МИР – мышечно-инвазивный рак, [!]ЧБПБК – число больных проживших без колостомы в %.

antitumor therapy were studied. A significant contribution of LRHT to the short and long-term results of radiotherapy and / or chemotherapy was established in 23 (70 %) studies and was not detected in 10 (30 %). The reasons for the latter, the authors attribute to an insufficient dose of heat in the tumor and / or a small sample.

In 2018-2020 the results of four more phase III randomized studies were published, where the comparative efficacy of TRT and RT on MTS of various bone tumors, TCT and CT – advanced gastric cancer, TCRT and CRT – CeCa was studied [49-52]. Chi M.S. et al [49] used TRT for MTS in the bone, and found a significant improvement

in the results, compared with RT alone, for tumor response, the frequency of bone ossification and the quality of life of patients. The results also showed that in patients with pain, TRT has a pronounced palliative effect with quite acceptable levels of adverse reactions and complications. Pain during the LRHT procedure was noted in 48 % of patients; in the long-term follow-up, 4 (13.7 %) developed induration of the subcutaneous fat. Li G-X. et al. [50] in a randomized study of the effectiveness of CT (FOLFOX6) with LRHT in patients with st. IV gastric cancer, compared with CT, revealed a significant improvement in CE. While Fang H. et al. [51] in patients with III-IV st. gastric cancer have

Table 3

The results of a non-randomized study with control groups

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results, %		P
					HT+	HT-	
38	Oral cancer, T ₃₋₄ , N ₀₋₂ M ₀	67	RT ± LRHT. TTD 52-56 Гр	CR LC / LRC – 5 yrs	59 39 / 36	29 23/20	0,034 < 0,05
39	Laryngeal cancer, T ₃ N ₀ M ₀	58	RT ± LRHT. TTD 52-60 Гр	LC – 5 yrs: T3 / T4	88 / 72	58 / 25	< 0,05
40	OvCa, IIIA-IV st.	73	CT±LRHT CT: PT + CP.	OR (tumor alleviation) Number of patients in % with: – a decrease in ascites – pain relief – a decrease in CA125 – an increase in the QL [!]	83 75 78 28 83 67	43 30 54 11 51 27	< 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
41	MTS at CRCa in hepatic	73	CT ± LRHT. CT: 5-FU.	OR	53	30	0,04
42	NSCLC	93	CT ± LRHT CT: Gemcitabin (G), CP.	PE DFPE ^{!!}	87 81	53 40	0,001 0,0046
43	PaCa, T ₂₋₄ N ₀₋₁ M ₀	13	CT±LRHT. CT: G ± 5-FU	OS – 1 yr Медиана OS	80 15 mns	57 12 mns	0,021
44	Bladder cancer, pT _a , pT _{iss} , pT ₁ , pT ₂	285	(TUR [^] + CRT) ± LRHT. RT [^] TTD 55,8-59,4 Gy. CT – platinum-based drugs	МНИС*: OS/DFS [†] – 5 yrs МИС**: OS/DFS – 5 yrs Organ saved – 5 yrs	94 / 70 77 / 60 96	75 / 46 57 / 34 82	< 0,05 < 0,05 0,006
45	Anus cancer, I-IV st.	162	CRT ± LRHT. Remote RT + brachytherapy. CT (5-FU, mitomicin C)	OS – 5 yrs DFS – 5 yrs RFS – 5 yrs SWC ^{###} – 5 yrs	96 98 98 88	75 79 78 69	0,045 0,006 0,006 0,016

Note: [!]QL – quality of life, ^{!!}DFPE – decrease in the frequency of pleural effusion (number of patients in %), [^]TUR – transurethral resection, *МНИС – muscular non-invasive cancer, [†]DFS – disease-free survival ^{**}МИС – muscular invasive cancer, ^{###}SWC – survival without a colostomy.

Таблица 4

Результаты рандомизированных исследований

Ист.	Диагноз	n	Лечение	Критерий оценки	Результаты		P
					ГТ+	ГТ-	
46	Канцероматоз брюшины: 1 п/гр. – КРР 2 п/гр. – РЯ 3 п/гр – рак желудка, поджелудочной железы и желчевыводящих путей	45	ХТ + ЛРГТ. ХТ: разные препараты.	ОВ для 1 п/гр – 3 г, %	22	–	–
				ОВ для 2 п/гр – 3 г, %	29	–	–
				ОВ для 3 п/гр – 1 г, %	25	–	–
				МОВ для 1 п/гр, мес	12	–	–
				МОВ для 2 п/гр, мес	12	–	–
47	НМРЛ	80	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: Г, Цп.	ОО, % Улучшение качества жизни, %	48 83	43 48	> 0,05 < 0,05
48	Обзор – результаты III фазы рандомизированных исследований (n=33)	3749	ЛТ ± ХТ ± ЛРГТ. ЛТ и ХТ – разные дозы и схемы лечения.	Рак обл. головы и шеи – 7 [#]	6 ^{<}	1 ^{>}	–
				Злокачественная глиома – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Рак пищевода – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				РМЖ – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Рак легких – 2 [#]	2 ^{<}	0	–
				Меланома – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Канцероматоз плевры – 1 [#]	1 ^{<}	0	–
				РШМ – 11 [#]	5 ^{<}	6 ^{>}	–
				Рак прямой кишки – 2 [#]	1 ^{<}	1 ^{>}	–
				МТС в печень – 1 [#]	0 ^{<}	1 ^{>}	–
49	МТС в кости	57	ЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: 30 Гр (3 Гр/10 фр.).	Радиологический ОО, % ПО через 3 / 6 мес, % Частота оссификации, % МВДП*, дни	73 59 / 38 53 > 28**	25 32/7 16 28	0,014 < 0,05 < 0,05 < 0,001
50	Рак желудка, IV ст.	96	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: FOLFOX6.	КЭ, %	72	39	< 0,05
				Уменьшение боли, % ¹	95	63	< 0,05
51	Рак желудка, III-IV ст.	118	ХТ ± ЛРГТ. ХТ: S-1 и оксалолатин.	КЭ, %	71	46	0,006
				Медиана ОВ, мес ОВ – 3 г, %	24 11	14 0	0,01 0,018
52	РШМ (IB-IVB ст.).	435	ХЛТ ± ЛРГТ. ЛТ: СОД 50 Гр. ХТ: ЦП, 5-ФУ.	ОВ в целом – 5 л, % ОВ при IIIA-IVB ст., %	82 73	72 60	< 0,05 > 0,05
54	Опухоли области головы и шеи (мета-анализ)	451	ЛТ ± ЛРГТ.	ПО, %	62	39	0,0001
55	РМЖ, первичные и рецидивы (мета-анализ)	2110	ЛТ ± ЛРГТ. СОД 36,7 ± 7,7 Гр.	ПО, %	60	38	0,0001
56	РШМ (мета-анализ)	427	ЛТ ± ЛРГТ. ЛТ разные СОД.	ПО	76	54	< 0,05
				ЛРК, %	67	44	< 0,05

Примечание: [#]количество проведенных исследований по данной локализации, <число работ в которых получен значимый вклад от ЛРГТ, >число работ в которых получен значимый вклад от ЛРГТ, *МВДП – медиана времени до прогрессирования, **эти сроки МВДП еще не наступила, ¹изменения числа больных с данными показателями в %

Table 4

Results of a randomized trial

Ref.	Diagnosis	n	Treatment	Evaluation criterion	Results		P
					HT+	HT-	
46	Peritoneal carcinomatosis: 1 st s/gr. - CRCa, 2 nd s/gr. - OvCa, 3 ^d s/gr - cancer of the stomach, pancreas and biliary tract	45	CT + LRHT. CT: different	OS for 1 st s/gr – 3 yrs, %	22	–	–
				OS for 2 nd s/gr – 3 yrs, %	29	–	–
				OS for 3 ^d s/gr – 1 year, %	25	–	–
				MOS for 1 st s/gr, mns	12	–	–
				MOS for 2 nd s/gr, mns	12	–	–
				MOS for 3 ^d s/gr, mns	7	–	–
47	NSCLC	80	CT ± LRHT CT: G, CP	OR, %	48	43	> 0,05
				Improving the quality of life, %	83	48	< 0,05
48	Review of the results of the III phase of a randomized trial (33 works)	3749	RT ± CT ± LRHT RT and CT – different doses and treatment regimens	Head and neck Ca, n=7 [#]	6 ^{<}	1 ^{>}	–
				Malignant glioma, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Esophageal cancer, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Breast cancer, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Lung cancer, n= 2 [#]	2 ^{<}	0	–
				Melanoma, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Pleural carcinomatosis, n=1	1 ^{<}	0	–
				Cr Ca, n=11 [#]	5 ^{<}	6 ^{>}	–
				Rectal Ca, n=2 [#]	1 ^{<}	1 ^{>}	–
				MTS in the liver, n=1 [#]	0	1 ^{>}	–
				Bladder Cancer, n=1 [#]	1 ^{<}	0	–
				Mixed tumors, n=4 [#]	3 ^{<}	1 ^{>}	–
				49	MTS in bone	57	RT ± LRHT. RT: 30 Gy (3 Gy / 10 fr.)
CR for - 3 / 6 mns, %	59 / 38	32 / 7	< 0,05				
Ossification frequency, %	53	16	< 0,05				
MTBP*, days	> 28**	28	< 0,001				
50	Gastric Ca, IV st.	96	CT ± LRHT CT: FOLFOX6	CE, %	72	39	< 0,05
				Pain reduction, % ¹	95	63	< 0,05
51	Gastric Ca, III-IV st.	118	CT ± LRHT CT: S-1, oxaloplatin	CE, %	71	46	0,006
				MOS, mns	24	14	0,01
				OS – 3 yrs, %	11	0	0,018
52	CeCa, IB-IVB st.	435	CRT ± LRHT. RT: 50 Gy, CT: CP, 5-FU.	OS in total – 5 yrs, % OS for IIIA-IVB st. – 5 yrs, %	82 73	72 60	< 0,05 > 0,05
54	Head and neck cancer (meta- analysis)	451	RT ± LRHT	CR, %	62	39	0,0001
55	BrCa, primary and relapses (meta- analysis)	2110	RT ± LRHT. RT at TTD 36,7±7,7 Gy	CR, %	60	38	0,0001
56	CeCa (meta-analysis)	427	RT ± LRHT	CR, %	76	54	< 0,05
				LRC, %	67	44	< 0,05

Note: [#]the number of studies conducted on this localization, <the number of works in which a significant contribution was received from the use of LRHT, >the number of works in which no significant contribution was received from the LRHT, *MTBP - median of time before progression, **MTBP has not yet come within these terms, ¹changes in the number of patients with these indicators in %.

по непосредственной реакции опухолей, частоте оссификации костей и качестве жизни больных. Также показано, что у больных с болевым синдромом, ТЛТ оказывает выраженный паллиативный эффект при вполне допустимых уровнях побочных реакции и осложнений. Боли во время процедуры ЛРГТ отмечали у 48 % больных, в более отдаленные сроки у 4 (13,7 %) развилась индукция подкожно-жировой клетчатки. Li G-X. et al. [50] при ТХТ (FOLFOX6) больных IV ст. рака желудка, по сравнению с ХТ, значимое улучшение результатов отметили только по КЭ. В то же время как Fang H. et al. [51] у пациентов с III-IV ст. рака желудка установили высокий вклад ЛРГТ в результаты ХТ (S-1, оксало-платин) как по непосредственному эффекту, так и 3-летней ОВ и её медиане. Частота развития токсических эффектов III-IV ст., со стороны гемопозитической системы (миелосупрессия), желудочно-кишечного тракта, почек, между группами значимо не различалась. Такие же результаты получили Wang Y. et al. [52] при изучении сравнительной эффективности консервативной ТХЛТ и ХЛТ у 435 пациентов РШМ (IB-IV ст.). Преимущество применения ЛРГТ авторы установили по 5-летней ОВ при IIB-IIIБ ст. заболевания. Частота и интенсивность развития острой и поздней токсичности в исследуемой и контрольной группах были почти одинаковы.

В настоящее время в Европе на больных РПЖ проводится III фаза рандомизированного исследования по адьювантной ТХТ (с гемцитобин и цисплатин) после R0-R1 резекции и начата II фаза исследования по неoadьювантной ТХЛТ (с гемцитобин). Обе исследования являются многоцентровыми, в них участвуют различные клиники Европы, в основном из Германии [53].

О значимом вкладе ЛРГТ в эффективность ЛТ и ХТ свидетельствуют данные мета-анализа результатов лечения больных МР и/или рецидивным раком органов головы и

шеи, пищевода, РМЖ и РШМ [54-58]. Baoning Q. et al [57] при мета-анализе 19 рандомизированных исследований включающих 1547 больных РШМ, показали, что частота ПО и одногодичная опухолеспецифическая выживаемость в группе с ТХЛТ значимо выше по сравнению с ХЛТ ($p < 0,00001$ $p = 0,03$ соответственно). При этом выраженность и частота токсических эффектов различались несущественно. Такие же высокие результаты ТХЛТ установили Hu Y. et al. [58] при мета-анализе 19 рандомизированных исследований по раку пищевода ($n = 1519$). После ТХЛТ, по сравнению с ХЛТ, значимо повышалась частота ПО опухолей ($p = 0,002$), также 1-, 2-, 3- и 5-летние ОВ ($p = 0,00001$, $0,002$, $0,00001$ и $0,04$ соответственно). В основной группе, по сравнению с контрольным, значимо снижалась частота развития рецидивов ($p = 0,0001$) и отдаленных МТС ($p = 0,003$). Кроме того, после ТХЛТ имело место тенденция к снижению частоты развития лучевых пневмонитов, хотя токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, крови и пищевода имели тенденцию к нарастанию.

Заключение

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что ЛРГТ в комбинации с ЛТ и/или ХТ позволяет получить выраженный непосредственный и ПЭ у больных с местно-распространенными, рецидивными и/или метастатическими опухолями, являющимися, как правило, радио- и химиорезистентными. Повышение эффективности ХТ или ХЛТ в комбинации с ЛРГТ у таких пациентов по всей видимости связано с подавляющим влиянием последнего на развитие множественной лекарственной устойчивости в опухолевых клетках [14, 59]. В ряде случаев данный метод обеспечивает длительный

established a high contribution of LRHT to the results of CT (S-1, oxaloplatin) both in terms of direct effect and 3-year OS and its median. The incidence of toxic effects of grade III-IV, from the hematopoietic system (myelosuppression), gastrointestinal tract, liver and kidneys, did not differ significantly between the groups. Wang Y. et al. [52] conducted a randomized study in 435 patients with CeCa (st. IB-IV) to study the comparative efficacy of conservative TCT ($n = 217$) and CRT ($n = 218$). Patients had mainly stage IIB (54-60 %) and IIIB (29-34 %), with the size of the primary tumor more than 4 cm (66-77 %). The authors showed a significant contribution of LRHT to the efficacy of CRT by the 5-year OS, while the frequency and intensity of the development of acute and late toxicity did not differ significantly between the groups.

Currently, in Europe, a phase III randomized trial on adjuvant TCT ((with gemcitobin and cisplatin) after R0-R1 resection is underway in patients with PaCa, and a phase II study on neoadjuvant TCRT ((with gemcitobin) has begun. Both studies are multicenter; they involve various clinics in Europe, mainly Germany [53].

Very important are the results of a meta-analysis of the results of TRT in patients with LA and / or recurrent cancer of the head and neck, BrCa and CeCa [54-58]. Baoning Q. et al [57], in a meta-analysis of 19 randomized trials involving 1547 patients with CeCa, found that the incidence of CR and 1-year tumor-specific survival in the group with TCRT were significantly higher compared to CRT ($p < 0.00001$ $p = 0.03$, respectively). Moreover, the severity and frequency of toxic effects did not differ significantly. Hu Y. et al. [58] in a meta-analysis of 19 randomized trials comparing efficacy in three groups (TCRT, CRT and RT) of patients with esophageal cancer ($n=1519$), found a sig-

nificant contribution of LRHT to the results of CRT. After TCRT, compared with CRT, there was a significant increase in the incidence of CR ($p = 0.002$), as well as 1-, 2-, 3-, and 5-year OS ($p = 0.00001$, 0.002 , 0.00001 and 0.04 , respectively). In addition, in the main group, compared with the control group, the incidence of relapses ($p = 0.0001$) and distant MTS ($p = 0.003$) significantly decreased. In addition, after TCRT, there was a tendency to decrease the incidence of radiation pneumonitis, although toxic reactions from the gastrointestinal tract, blood and esophagus tended to increase.

Conclusion

An analysis of the literature indicates that LRHT in combination with RT and / or CT results in high response rates and PE in patients with locally advanced, recurrent and / or metastatic tumors, which are, as a rule, radio and chemoresistant. The increase in the effectiveness of chemotherapy or chemotherapy in combination with LRHT in such patients is most likely associated with the suppressive effect of the latter on the development of multidrug resistance in tumor cells [14, 59].

In some cases, this method provides long-term local control. In incurable patients who have exhausted the "limit" of RT and CT, LRHT may be used in mono mode, although the Kadota fund consensus group did not recommend it in clinical practice because of the short duration of the effect [19]. The results of using LRHT depend on the correct choice of the hyperthermic device, the applicator(s) and especially the frequency of electromagnetic radiation [15, 19, 20].

In recent years, a number of other promising directions for the use of LRHT have begun, which expand the field of application of the method in conservative anticancer therapy,

локальный контроль. У некурабельных больных, исчерпавших «лимит» ЛТ и ХТ, возможно использование ЛРГТ в монорежиме, хотя консенсусная группа фонда Kadota, из-за кратковременности эффекта не рекомендовала её в клиническую практику [19]. Результаты применения ЛРГТ зависят от правильного выбора гипертермической установки, аппликатора(ов) и особенно от частоты электромагнитного излучения [15, 19, 20]. В последние годы начался ряд других перспективных направлений применения ЛРГТ, которые расширяют область применения метода в консервативной противоопухолевой терапии, а именно комбинация её с таргетными препаратами, магнитными наночастицами, термочувствительной липосомальной ХТ, в том числе с эмболизацией сосудов. Кроме того, появились данные о возможности использования ЛРГТ для экспрессии белков теплового шока

при изготовлении противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток [60]. Необходимо также выделить некоторые другие особенности биологического действия ГТ на опухоли, обуславливающие перспективы применения метода в онкологии. Первое – ГТ повышает химио- и радиочувствительность стволовых клеток опухоли [60–62], которые в основном находятся в гипо- и аноксических зонах, являясь тем самым радио- и химиорезистентными и источником развития рецидива и метастазов. Второе – радиочастотную ГТ можно отнести к таргетной терапии, так как при таком способе нагрева уровень температуры в опухоли по сравнению с окружающей нормальной тканью, выше на 1–2 °С и более, и поэтому все биологические процессы, приводящие к терапевтическому эффекту, происходят преимущественно в клетках опухоли [63, 64].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена при равном участии авторов.

Поступила: 18.01.2020. **Принята к публикации:** 22.05.2021.

namely, its combination with targeted drugs, magnetic nanoparticles, thermosensitive liposomal CT, including vascular embolization. In addition, data appeared on the possibility of using LRHT for the expression of heat shock proteins in the production of an antitumor vaccine based on autologous dendritic cells [60]. It is also necessary to highlight some other features of the biological effect of HT on tumors, which determine the prospects for the use of the method in oncology. First, HT increases the chemo- and ra-

diosensitivity of tumor stem cells [60, 61, 62], which are mainly located in hypo- and anoxic zones, thereby being radio-resistant and chemoresistant and a source of relapse and metastases. The second – radiofrequency HT can be attributed to targeted therapy, since with this method of heating, the temperature level in the tumor, compared with the surrounding normal tissue, is higher by 1-2 °C or more, and therefore all biological processes leading to a therapeutic effect occur mainly in tumor cells [63, 64].

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared with equal participatib of authors.

Article received: 18.01.2020. **Accepted for publication:** 22.05.2021.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году (под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой). М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 236 стр. <http://www.oncology.ru/service/statistics/> [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2018 (edited by A. Kaprin, V.V. Starinsky and G.V. Petrova). Moscow: Herzen Moscow Research Institute – a branch of the Federal State Budget Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health. 2019. 236 pp. (In Russ.)]. <http://www.oncology.ru/service/statistics/>
2. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019. E1-E20. September 27. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.
3. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, Mariotto A, Lake AJ, Wilson R, Sherman RL, Anderson RN, Henley SJ, Kohler BA, Penberthy L, Feuer EJ, Weir HK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *J. of the National Cancer Institute.* 2017;109(9):djx030. DOI: 10.1093/jnci/djx030.
4. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017. Atlanta: American Cancer Society, 2016. Inc. No.865016.
5. Nahum AE. Converting Dose Distributions into Tumour Control Probability Radiation Dose in Radiotherapy from Prescription to Delivery. IAEA, A-1400 Vienna, Austria. 1996: 27-40.
6. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы // Вопросы онкологии. 2015. № 2(61). С. 244-251. [Orlova RV, Vaizyan RI, Ivanova AK, Tikhonova EK, Zorina EY. Chemotherapy of Malignant Tumors: Problems and Prospects. *Problems in Oncology.* 2015;61(2):244-51. (In Russ.)]
7. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (под ред. Н.И. Переводчиковой и В.А. Горбуновой). М.: Практическая медицина, 2011:425-446. [Poddubnaya IV, Oryol NF. Adverse Reactions and Complications of Antitumor Drug Therapy. Guidelines for the Chemotherapy of Tumor Diseases (ed. NI. Perevodchicova and VA. Gorbunova). Moscow. Practical medicine. 2011:425-46. (In Russ.)]
8. Чубенко ВА. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. № 3(11). С. 192-202. [Chubenko VA. Complications of Targeted Therapy. *Practical Oncology.* 2010;11(3):192-202. (In Russ.)]
9. De Angelis CD, Fontanarosa PB. Prescription Drugs, Products Liability, and Preemption of Tort Litigation. *JAMA.* 2008;300(16):1939-41.
10. Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Успехи молекулярной онкологии. 2014. № 1(1). С. 5-11. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11. [Stavrovskaya AA, Gens GP. Some New Aspects of Studies of Multidrug Resistance of Tumor Cells. *Advances in Molecular Oncology.* 2014;1(1):5-11. (In Russ.)]. DOI: 10.17650 / 2313-805X.2014.1.1.5-11.
11. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Pokataev И.А. 20 лет таргетной терапии солидных опухолей. Успехи и неудачи // Практическая онкология. 2018. № 3(19). С. 183-199. [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Pokataev IA. 20 Years of Targeted Therapy of Solid Tumors. Success and Failure. *Practical Oncology.* 2018;19(3):183-99. (In Russ.)]
12. Zafar SY, Abernethy AP. Financial Toxicity, Part I: A New Name For A Growing Problem. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(2):80-1.
13. Cheng Y, Weng S, Yu L, Zhu N, Yang M, Yuan Y. The Role of Hyperthermia in the Multidisciplinary Treatment of Malignant Tumors. *Integrative Cancer Therapies.* 2019;18:1-11. DOI 10.1177/1534735419876345.
14. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 4. Экспериментальные основы и практические результаты применения общей гипертермии в лечении химиорезистентных опухолей // Российский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 50-53. [Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 4. Experimental foundations and practical results of the use of general hyperthermia in the treatment of chemoresistant tumors. *Russian Journal of Oncology.* 2003;3:50-3. (In Russ.)]
15. Курпешев О.К., Ван дер Зее Я., Кавagnarо М. Гипертермия опухолей глубокой локализации: возможности ёмкостного метода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(4):64-75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75. DOI: 10.12737 / 1024-6177-2019-64-4-64-75. [Kurpeshev OK, Van der Zee J, Kavagnarо M. Hyperthermia of Tumors of Deep Localization: Possibilities of the Capacitive Method. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(4):64-75. (In Russ.)]. DOI: 10.12737 / 1024-6177-2019-64-4-64-75]
16. Van der Heijden AG, Dewhirst MW. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-Muscleinvasive Bladder Cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(4):434-45. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761>
17. Курпешев ОК. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 1989. 35 с. [Kurpeshev OK. Patterns of the radiosensitizing and damaging effects of hyperthermia on normal and tumor tissues. Author's abstract. diss. PhD, MD. Obninsk, 1989. 35 pp. (In Russ.)]
18. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Бужакова М.Е., Вдовина С.Н., Курпешев О.К., Подлесных Н.И. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больших местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 18-22. [Pankratov VA, Andreev VG, Rozhnov VA, Gulidov IA, Baryshev VV, Buyakova ME, Vdovina SN, Kurpeshev OK, Podlesnykh NI. Simultaneous Use of Chemotherapy and Radiation Therapy in Independent Conservative and Combined Treatment of Patients with Locally Advanced Cancer of the Larynx and Laryngopharynx. *Siberian J. Oncology.* 2007;1:18-22. (In Russ.)]
19. 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.
20. Курпешев О.К., van der Zee J. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей – методики, термометрия, аппаратура // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. 5(62). С. 52-63. DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385. [Kurpeshev OK, van der Zee J. Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors: Methods, Thermometry, Machines. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(5):52-63. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385]
21. Kouloulis V, Triantopoulou S, Vrouvas J, Gennatas K, Ouzounoglou N, Kouvaris J, Karaiskos P, Aggelakis P, Antypas C, Zygogianni A, Papavasiliou K, Platoni K, Kelekis N. 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. PMID: PMC4035838.
22. Zhu H, Huo X, Chen L, Wang H, Yu H. Clinical Experience with Radio-Chemo- and Hyperthermotherapy Combined Trimodality on Locally Advanced Esophageal Cancer. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1:1009-12. DOI: 10.3892/mco.2013.161.
23. Oldenberg S, van Os RM, Van Rij CM, Crezee J, van de Kamer JB, Rutgers E, Geijssen ED, Zum vörde sive vörding PJ, Koning CC, Van tienhoven G. Elective Re-Irradiation and Hyperthermia Following Resection of Persistent Locoregional Recurrent Breast Cancer: A Retrospective Study. *Int J Hyperthermia* 2010;26(2):136-44.
24. Oldenberg S, Griesdoorn V, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, Geijssen ED, Zum vörde sive vörding PJ, Koning CC, Van tienhoven G. Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Locoregional Recurrent Breast Cancer in Previously Irradiated Area: Size Matters. *Radiother Oncol.* 2015;117:223-28.
25. Oldenberg S, Rasch CRN, van Os R, Kusumanto YH, Oei BS, Venselaar JL, Heymans MW, ZumVörde Sive Vörding PJ, Crezee H, van Tienhoven G. Reirradiation + Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer en Cuirasse. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2018;194:206-14. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1241-1247>.
26. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, Amezziane A, Ghidey W, van Rhooon GC, van der Zee J. Re-Irradiation and Hyperthermia After Surgery for Breast Cancer. *Radiother. Oncol.* 2013;109:188-93.
27. Linthorst M, Baaijens M, Wiggeraad R, Creutzberg C, Ghidey W, van Rhooon GC, van der Zee J. Local Control Rate after the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients. *Radiother. Oncol.* 2015;117:217-22.
28. Nottter M, Thomsen AR, Nitsche M, Hermann RM, Wol HA, Habl G, Münch K, Grosu A-L, Vaupel P. Combined wIRA-Hyperthermia and Hypofractionated Re-Irradiation in the Treatment of Locally Recurrent Breast Cancer: Evaluation of Therapeutic Outcome Based on a Novel Size Classification. *Cancers.* 2020;12(3):606-20. DOI: 10.3390/cancers12030606.
29. Linthorst M, van Rhooon GC, van Geel AN, Baaijens M, Ghidey W, Broekmeyer-Reurink MP, van der Zee J. The Tolerance of Reirradiation and Hyperthermia in Breast Cancer patients with reconstructions. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(3):267-77. DOI: 10.3109/02656736.2012.663951.
30. Roesch M, Mueller-Huebenthal B. Review: The Role of Hyperthermia in Treating Pancreatic Tumors. *Indian J Surg Oncol.* 2015 March; 6(1):75-81. DOI: 10.1007/s13193-014-0316-5.
31. Yanai Y, Yasoshima T, Fukui R, Shishido T, Ezoe E, Furuta Y, Morosawa H, Miya Y, Sato Y, Kondo M. Retrospective Analysis of Hyperthermia Therapy Y. in 47 case of Unresectable Pancreatic Cancer. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology & The 31st Japanese Congress of Thermal Medicine at Fukui City, Japan. September 5 (Fri.) – 6 (Sat.). 2014:146. Абстракт GSJ10.
32. Hetzel FW, Mattiello J. Interactions of Hyperthermia with Other Modal-

- ities. Medical Physics Monograph. Biological, Physical and Clinical Aspects of Hyperthermia (editors: Paliwal BR, Hetzel FW, Dewhirst MW). Am. Inst. Phys. 1987;16:30–56 (cit. according to [16]).
33. Franckena M, De Wit R, Ansink AC, Notenboom A, Canters RAM, Fatehi D, Van Rhoon GC, Van Der Zee J. Weekly Systemic Cisplatin Plus Locoregional Hyperthermia: An Effective Treatment for Patients with Recurrent Cervical Carcinoma in a Previously Irradiated Area. *Int J Hyperthermia*. 2007;23:443–50. DOI: 10.1080/02656730701549359.
 34. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RAM, van Norden Y, Mens JW, Van Rhoon GC, Van Der Zee J. Hyperthermia Dose-Effect Relationship in 420 Patients with Cervical Cancer Treated with Combined Radiotherapy and Hyperthermia. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1969–78. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.03.009.
 35. Jones E, Secord AA, Prosnitz LR, Samulski TV, Oleson JR, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Soper J, Dewhirst MW, Vujaskovic Z. Intra-Peritoneal Cisplatin and Whole Abdomen Hyperthermia for Relapsed Ovarian Carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2006;22(2):161–72. DOI: 10.1080/02656730500515270.
 36. Milani V, Pazos M, Issels RD, Rahman S, Tschoep K, Schaffer P, Wilkowski R, Duehmk E, Schaffer M. Radiochemotherapy in Combination with Regional Hyperthermia in Preirradiated Patients with Recurrent Rectal Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2008;184(3):163–68. DOI: 10.1007/s00066-008-1731-8.
 37. Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Korogi Y. Radiotherapy with 8 MHz Radiofrequency-Capacitive Regional Hyperthermia for Pain Relief of Unresectable and Recurrent Colorectal Cancer. *Int J Hyperthermia*. 2006;22(1):1–14.
 38. 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 медицинское обозрение. 2011. 1(67). С. 80–84. DOI: 10.1080/02656730500381152. [Kurpeshev OK, Mardynsky YS, 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):80–4. (In Russ.). DOI: 10.1080/02656730500381152]
 39. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А., Гулидов И.А., Орлова А.В. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // Вопросы онкологии. 2014 № 5(60). С. 602–606. [Kurpeshev OK, Andreev VG, Pankratov VA, Gulidov IA, Orlova AV. Comparative Results of Conservative Chemoradiation and Thermochemoradiotherapy of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Problems in Oncology*. 2014;60(5):602–6. (In Russ.).]
 40. Li Z, Sun Q, Huang X, Zhang J, Hao J, Li Y, Zhang S. The Efficacy of Radiofrequency Hyperthermia Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Open Med*. 2018;13:83–9. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0013>.
 41. Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю., Лебедева Т.В. Результаты паллиативной термохимиотерапии метастазов колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. 2016. № 1(62). С. 85–90. [Kurpeshev OK, Florovskaya NY, Lebedeva TV. Results of Palliative Thermochemotherapy for Colorectal Cancer Metastases to the Liver. *Problems in Oncology*. 2016;62(1):85–90. (In Russ.).]
 42. Yang W-H, Xie J, Lai Z-Y, Yang M-D, Zhang G-H, Li Y, Mu J-B, Xu J. Radiofrequency Deep Hyperthermia Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Medical J*. 2019;132(8):922–7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000156. PMID: 30958433.
 43. Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, Sakaguchi M, Sato T, Kawamori J, Tanaka Y. Treatment Outcomes of Concurrent Hyperthermia and Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer: Insights into the Significance of Hyperthermia Treatment. *Oncology Letters*. 2017;13:4959–64.
 44. Merten R, Ott O, Haderlein M, Bertz S, Hartmann A, Wullich B, Keck B, Kühn R, Rödel CM, Weiss C, Gall C, Uter W, Fietkau R. Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The Oncologist*. 2019;24:1–10. www.TheOncologist.com.
 45. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S, Strnad V, Matzel KE, Schneider I, Raptis D, Uter W, Grützmann R, Fietkau R. Chemoradiotherapy with and without Deep Regional Hyperthermia for Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019;195(7):607–14. DOI: 10.1007/s00066-018-1396-x
 46. Cho C, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, Deja M, Budach V, Gellermann J. Regional Hyperthermia of the Abdomen in Conjunction with Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Evaluation of Two Annular-Phased-Array Applicators. *Int J Hyperthermia*. 2008;24(5):399–408. DOI: 10.1080/02656730801929915.
 47. Shen H, Li X-D, Wu C-P, Yin Y-M, Wang R-S, Shu Y-Q. The Regimen of Gemcitabine and Cisplatin Combined with Radio Frequency Hyperthermia for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Int J Hyperthermia*, February 2011;27(1):27–32. DOI: 10.3109/02656736.2010.500645.
 48. Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. № 3(63). С. 52–67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640. [Kurpeshev OK, van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Trials of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(3):52–67. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640]
 49. Chi MS, Yang KL, Chang YC, Ko H-L, Lin Y-H, Huang S-C, Huang Y-Y, Liao K-W, Kondo M, Chi K-H. Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2018;100:78–87. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.030.
 50. Li G-X, Lu Z, Sun X-M, Ma C-G, Liu K., Liu J, Guo L, Li P-X. Clinical Effect of Radiofrequency Hyperthermia Combined with Chemotherapy on Stage IV Gastric Cancer. *Chinese J. of Cancer Prevention and Treatment*. 2010;17:526–28.
 51. Fang H, Zhang Y, Wu Z, Wang X, Wang H, Wang Y, Chai F, Jiang Y, Jin Z, Wan Y, Zhu L, Ma S. Regional Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Open Med*. 2019;14:85–90. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0012>.
 52. Wang Y, Hong W, Che S, Zhang Y, Meng D, Shi F, Su J, Yang Y, Ma H, Liu R, Gao Y, Wang J, Hui B, Wang J, Lu J, Wang T, Liu Z, Chen H. Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. Published: March 13, 2020. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.006
 53. Datta NR, Pestalozzi B, Clavien P-A, Siebenhüner A, Puric E, Khan S, Mamot C, Riesterer O, Knuchel J, Reiner CS, Bodis S and members of the HEATPAC Trial Group. "HEATPAC J." – A Phase II Randomized Study of Concurrent Thermochemoradiotherapy Versus Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Radiation Oncology*. 2017;12:183. DOI: 10.1186/s13014-017-0923-8.
 54. Datta NR, Rogers S, Ordóñez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and Radiotherapy in the Management of Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(1):31–40. DOI: 10.3109/02656736.2015.1099746.
 55. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016; 94:1073–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361>.
 56. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gómez S, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and Radiotherapy with or without Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: A Systematic Review with Conventional and Network Meta-Analyses. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):809–21. DOI: 10.1080/02656736.2016.1195924.
 57. Baoning Q, Chuandao S, Na S, Xinan W, Yuanping H. Efficacy and Safety of Radio-Chemotherapy Combined with Thermochemistry for Advanced Cervical Cancer in Chinese Women: A Meta-Analysis. *Arch. Med. Sci. Civil. Dis*. 2017;2:e182–e90. DOI: <https://doi.org/10.5114/amsd.2017.72542>.
 58. Hu Y, Li Z, Mi D.-H, Cao N, Zu S-W, Wen Z.-Z, Yu X-L, Qu Y. Chemoradiation Combined with Regional Hyperthermia for Advanced Oesophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:155–64. DOI: 10.1111/jcpt.12498.
 59. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 3. Возможные пути преодоления химиорезистентности опухолей // Российский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 50–52. [Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 3. Possible ways to overcome tumor chemoresistance. *Russian Journal of Oncology*. 2003;2:50–2. (In Russ.).]
 60. Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. № 1(63). С. 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227. [Kurpeshev OK, Van der Zee J. The Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):57–77. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227. (In Russ.)]
 61. Oei AL, Vriend LEM, Krawczyk PM, Horsman MR, Franken NAP, Crezee J. Targeting Therapy-Resistant Cancer Stem Cells by Hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(4):419–27. DOI: 10.1080/02656736.2017.1279757.
 62. Pelicci PG, Dalton P, Orecchia R. Heating Cancer Stem Cells to Reduce Tumor Relapse. *Breast Cancer Research*. 2011;13:305. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2847>.
 63. Sakurai H. Tumor Targeting with Hyperthermia. *Jpn J Hyperthermic Oncology*. 2006;22(2):61–9.
 64. Curley SA, Palalon F, Sanders KE, Koshkina NV. The Effects of Non-Invasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014;11(9):9142–53. DOI: 10.3390/ijerph110909142.