

Сравнение клинических доказательств систем EHY-2000 Plus (Oncotherm GmbH) и Celsius TCS (Celsius 42 GmbH)

Доказательства	EHY-2000 Plus	Celsius TCS
Позитивные		
РКИ III фазы	<p>Онкотермическая модификация стандартной химиорадиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки. ^{1, 2, 3, 4}</p> <p><u>Результаты:</u> В период с января 2014 года по ноябрь 2017 года были рандомизированы 202 участника (мЭГТ: n = 101; контроль: n = 101). Шестимесячная локальная безрецидивная выживаемость была выше в группе мЭГТ (n = 39 [38,6%]), чем в контрольной группе (n = 20 [19,8%]); p = 0,003). локальный контроль также был выше в группе мЭГТ (n = 40 [45,5%]), чем в контрольной группе (n = 20 [24,1%]); (p = 0,003). мЭГТ эффективна в качестве химиорадиосенсибилизатора при раке шейки матки даже у пациентов с высоким риском и в условиях ограниченных ресурсов. ¹</p> <p>мЭГТ показала высокую переносимость (97% выполнили ≥8 процедур) без достоверных отличий в токсичности. Побочные эффекты мЭГТ были незначительными, даже у пациентов с ожирением, и не влияли на переносимость химиорадиотерапии. В группе мЭГТ отмечалось снижение усталости, боли, улучшение эмоционального состояния и когнитивных функций. ³</p> <p>Достоверное увеличение полного метаболического ответа вне зоны радиотерапии (мЭГТ: n = 13 [24.1%], контроль: n = 3 [5.6%]; p = 0.013) предполагает абскопальный эффект мЭГТ. ⁴</p>	Нет.
РКИ II фазы	<p>Онкотермия в сочетании с традиционной китайской медициной при перитонеальном карциноматозе со злокачественным асцитом. ^{5, 6}</p> <p><u>Результаты:</u> 260 пациентов с перитонеальным карциноматозом со злокачественным асцитом (ПКЗА) были рандомизированы в две группы: мЭГТ в сочетании с традиционной китайской медициной (мЭГТ+ТКМ, n=130) и интреперитонеальной химиоинфузии (ИПХИ, контроль, n=130). мЭГТ+ТКМ обеспечивает улучшение объективного ответа (77.69% против 63.85%, p<0.05) и качества жизни (49.23% против 32.3%, p<0.05) при снижении частоты побочных эффектов (2.3% (все I степени тяжести) против 12.3%, p<0.05).</p>	Нет

Доказательства	ENY-2000 Plus	Celsius TCS
Нерандомизированные контролируемые исследования	<p>Сравнение постлучевой химиотерапия в сочетании с модулированной электрогипертермией с постлучевой химиотерапией при рецидивирующем раке шейки матки (проспективное контролируемое исследование).⁷</p> <p>Результаты: Набрано 38 пациентов, 18 получили термохимиотерапию (ТХТ) и 20 химиотерапию (ХТ контроль). Группа ТХТ показала достоверно лучший локальный ответ (p = 0.024), включая полный ответ (p = 0.022), и существенное (89% vs 50%), но недостоверное (p = 0.235) улучшение 1.5-летней выживаемости.</p>	Нет
	<p>Клинико-экономическая оценка модулированной электрогипертермии в сочетании с высокодозовым темозоломидом в режиме 21/28 дней при лечении рецидивной глиобластомы: ретроспективный анализ двухцентрового немецкого когортного исследования с систематическим сравнением и анализом "эффект-лечение" (ретроспективное контролируемое исследование).⁸</p> <p>Результаты: мЭГТ достоверно улучшает выживаемость у пациентов, леченых вДТМЗ в режиме 21/28 дней. мЭГТ экономически эффективна, рентабельна и приводит к экономии бюджетных средств.</p>	
	<p>Модулированная электрогипертермия в интегральной терапии рецидивной злокачественной глиобластомы и астроцитомы (ретроспективное контролируемое исследование).⁹</p> <p>Результаты: Включено 149 последовательных пациентов с ГБ (74%) и АЦ (26%), в числе которых 35% (52/149) получили мЭГТ (25% (28/111) пациентов с ГБ и 63% (24/38) с АЦ); контрольная группа (65%, 97/149) получала лучшую поддерживающую терапию (ЛПТ). 3-месячный опухолевый ответ в группе мЭГТ был получен в 29% и 48% при ГБ и АЦ, соответственно, против 4% и 10% в контроле. 1- и 2-летняя выживаемость при мЭГТ против контроля составила 77.3% против 40.9% для АЦ и 61% против 29% для ГБ. Все различия достоверны.</p>	

Доказательства	EQU-2000 Plus	Celsius TCS
Когортные и прочие исследования	<p>15 исследований опубликовано в рецензируемых журналах:</p> <ul style="list-style-type: none">) рецидивирующие глиомы головного мозга ^{10,11, 12}) рак легких ^{13, 14, 15, 16}) рак печени ^{17, 18}) рак поджелудочной железы ¹⁹) рак молочной железы ²⁰) колоректальный рак ^{21, 22}) саркомы мягких тканей ^{23, 24} 	Нет.
Негативные		
Все исследования	Нет	<p>Регионарная гипертермия в сочетании с облучением печени при множественных химиорезистентных метастазах колоректального рака в печень (проспективное когортное исследование).²⁵</p> <p><u>Результаты:</u> Набрано 12 пациентов, включено 10. Все получили облучение области печени (ООП), но ГТ получили только 8 (двое отказались в связи с болезненностью, еще один отказался от ГТ до включения). Еще у 2 пришлось снизить мощность ГТ в связи с болезненностью. Результаты оказались хуже, чем в предыдущем исследовании той же группы ²⁶ и в базовом исследовании RTOG: ²⁷ уменьшение болезненности лишь в 40% случаев против 50-55% ранее (и снизилось до 20% через 3 месяца наблюдения); функция печени и общее состояние ухудшились, тогда как в исследовании RTOG улучшились на 40% и 49%, соответственно; () (3- 30%, 2,2 .) « ».</p> <p>Токсичность III-IV степени составила 40% против 16% в исследовании RTOG. С учетом отказа 2 пациентов от ГТ в связи с болезненностью (токсичность III-IV степени), общая токсичность III-IV степени составляет 56,67% (p=0,027). Лимитирующая токсичность (боль) у 4 из 10 пациентов (40%) означает плохую переносимость нагрева; также 60% пациентов отказались сотрудничать после лечения и выпали из оценки. Исследование прекращено преждевременно.</p> <p>Авторы «не смогли оценить температуру в опухоли ввиду инвазивности и тенденции к кровоточивости пациентов» и отмечают, что «у пациентов с большим размером опухолей ГТ может быть не оптимальной в связи с ограничениями аппликатора».</p>

Терморadioтерапия после трансартериальной химиоэмболизации (TACE) при гепатоцеллюлярной карциноме (проспективное когортное исследование).²⁸

Результаты:

Включено 46 пациентов с TACE + ООП + ГТ. Объективный ответ (69.5%) был несколько хуже, чем в предыдущем исследовании той же группы без гипертермии (70.4%),²⁹ хотя частота полного ответа была достоверно выше (21.7% против 8.6%, $p=0.0377$). Прогрессирование заболевания в группе ГТ также было несколько сильнее (78,2% против 76,5%), несмотря на то, что 78.3% пациентов с ГТ получали дополнительное лечение после окончания основного курса (в т.ч. TACE 73.9%, софарениб 19.6%, паллитивная радиотерапия 13%), в отличие от предыдущего исследования без ГТ ($p<0.001$).

Переносимость ГТ была неудовлетворительной: болезненность зарегистрирована в 80.4% случаев, в том числе лимитирующая – в 28.3% (13 пациентов из 46 отказались от ГТ). Авторы отмечают, что «болезненность при лечении препятствовала его выполнению, как и внутрипеченочные и внепеченочные рецидивы».

Исследование прекращено преждевременно.

Резюме

	Подтверждается	Не подтверждается
<i>Клиническая эффективность в т.ч.</i>	20/20 доказательств клинической эффективности (100%) <ul style="list-style-type: none">) радиомодификация – 6/20 (30%)) химиомодификация – 19/20 (95%) 	Нет доказательств клинической эффективности (0%) <ul style="list-style-type: none">) радиомодификация – нет (0%)) химиомодификация – нет (0%)
<i>Отсутствие эффекта в т.ч.</i>	Не подтверждается 0/20 доказательств клинической неэффективности (0%) <ul style="list-style-type: none">) радиомодификация – нет (0%)) химиомодификация – нет (0%) 	Подтверждается 2/2 доказательств клинической неэффективности (100%) <ul style="list-style-type: none">) радиомодификация – 2/2 (100%)) химиомодификация – 1/2 (50%)
<i>Токсичность</i>	Низкая (нет лимитирующей токсичности)	Недопустимо высокая (болезненность до 80%, лимитирующая 20-30%)
<i>На рынке</i>	С 2000 года (20 лет)	С 2006 года (14 лет)

ССЫЛКИ

- ¹ Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V, Vangu MD, Baeyens A. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomised controlled trial. PLoS One. 2019;14(6):e0217894. doi: [10.1371/journal.pone.0217894](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217894).
- ² Modulated Electro-Hyperthermia Plus Chemo-radiation for Locally Advanced Cervical Cancer Patients in South Africa (mEHT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03332069. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03332069>
- ³ Minnaar CA, Kotzen JA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V, Vangu M-D-T, Baey A. Analysis of the effects of mEHT on the treatment-related toxicity and quality of life of HIV-positive cervical cancer patients. Int J Hyperthermia. 2020;37(1):263-72. doi: [10.1080/02656736.2020.1737253](https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1737253).
- ⁴ Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, Vangu M-D-T, Baeyens A. Potentiation of the Abscopal Effect by Modulated Electro-Hyperthermia in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. Front. Oncol. 2020;10:376. doi: 10.3389/fonc.2020.00376.
- ⁵ Pang CLK, Zhang X, Wang Z, Ou J, Lu Y, Chen P, Zhao C, Wang X, Zhang H, Roussakow SV. Local modulated electro-hyperthermia in combination with traditional Chinese medicine vs. intraperitoneal chemoinfusion for the treatment of peritoneal carcinomatosis with malignant ascites: A phase II randomized trial. Mol Clin Oncol. 2017;6:723-32, DOI: [10.3892/mco.2017.1221](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1221)
- ⁶ Local mEHT + TCM Versus Intraperitoneal Chemoinfusion in Treatment of Malignant Ascites: Phase II RCT (OTMA-RII). ClinicalTrials.gov: NCT02638051. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02638051?term=NCT02638051&rank=1>
- ⁷ Lee SY, Lee NR, Cho DH, Kim JS. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. Oncol Lett. 2017; 14(1):73-78. DOI: 10.3892/ol.2017.6117. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.6117>
- ⁸ Roussakow SV. Clinical and economic evaluation of modulated electrohyperthermia concurrent to dose-dense temozolomide 21/28 days regimen in the treatment of recurrent glioblastoma: a retrospective analysis of a two-centre German cohort trial with systematic comparison and effect-to-treatment analysis. BMJ Open, 2017;7:e017387. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017387. <http://bmjopen.bmj.com/content/7/11/e017387.full>
- ⁹ Fiorentini G, Sarti D, Milandri C, Dentico P, Mambrini A, Fiorentini C, Mattioli G, Casadei V, Guadagni S. Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study. Integr Cancer Ther. 2019;18:1534735418812691. doi: 10.1177/1534735418812691. <https://doi.org/10.1177/1534735418812691>
- ¹⁰ Wismeth C, Dudel C, Pascher C, et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results. J Neurooncol. 2010;98(3):395-405. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0093-0>.
- ¹¹ Sahinbas H, Grönemeyer DHW, Böcher E, Szasz A. (2007). Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment for advanced brain-gliomas. Dtsch Z Onkol, 39(4):154-60. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-986020>.
- ¹² Fiorentini G, Giovanis P, Rossi S, et al. A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia. In vivo. 2006;20(6A):721-4.
- ¹³ Szasz A. Current status of oncothermia therapy for lung cancer. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;47(2):77-93. doi:10.5090/kjtcs.2014.47.2.77
- ¹⁴ Lee DY, Haam SJ, Kim TH, Lim JY, Kim EJ, Kim NY. Oncothermia with Chemotherapy in the Patients with Small-Cell Lung Cancer. Conference Papers in Medicine. 2013; 2013:7[#910363]. DOI: 10.1155/2013/910363.
- ¹⁵ Yeo S-G. Definitive radiotherapy with concurrent oncothermia for stage IIIB non-small-cell lung cancer: A case report. Exp Ther Med. 2015; 10:769-772. doi:10.3892/etm.2015.2567.
- ¹⁶ Lee DY, Park JS, Jung HC, Byun ES, Haam SJ, Lee SS. The Outcome of the Chemotherapy and Oncothermia for Far Advanced Adenocarcinoma of the Lung: Case Reports of Four Patients. Adv Lung Cancer. 2015;4:1-7. doi:10.4236/alc.2015.41001.
- ¹⁷ Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Galise I, Ranieri G, Vinciarelli G, Fazio V, Divella R, Daniele A, Filippelli G, Gadaleta CD. Sorafenib and locoregional deep electro-hyperthermia in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. Oncol Lett. 2014;8(4):1783-1787. doi:10.3892/ol.2014.2376

-
- ¹⁸ Ferrari VD, de Ponti S, Valcamonico F, et al. Deep electro-hyperthermia (EHY) with or without thermo-active agents in patients with advanced hepatic cell carcinoma: phase II study. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):15168. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/15168
- ¹⁹ Volovat C, Volovat SR, Scripcariu V, Miron L. Second-line chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in combination with loco-regional hyperthermia (EHY-2000) in patients with refractory metastatic pancreatic cancer - preliminary results of prospective trial. *Romanian Reports in Physics*. 2014;66(1):166-74.
- ²⁰ Lee SY, Lee NR. Positive response of a primary leiomyosarcoma of the breast following salvage hyperthermia and pazopanib. *Korean J Intern Med*. 2018;33(2):442-445. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.242>
- ²¹ Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, et al. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1999;19(4C):3403-8.
- ²² Kovaliov AA, Mel'nichuk MP. [Locoregional electro-hyperthermia in complex treatment of resectable rectal cancer]. *Promeneva diagnostika I promeneva terapiia*. 2008;2. [In Russian].
- ²³ Volovat SR, Volovat C, Scripcariu V, Lupascu C, Miron L. The Results of Combination of Ifosfamid and Locoregional Hyperthermia (EHY 2000) in Patients with advanced Abdominal Soft-Tissue Sarcoma after Relapse of First Line Chemotherapy. *Romanian Reports in Physics*. 2014;66:175-81.
- ²⁴ Jeung T, Ma S, Choi J, Yu J, Lee S, Lim S. Results of Oncothermia Combined with Operation, Chemotherapy and Radiation Therapy for Primary, Recurrent and Metastatic Sarcoma. *Case Rep Clin Med*. 2015;4:157-68. doi:10.4236/crcm.2015.45033.
- ²⁵ Yu J II, Park HC, Choi DH, Noh JM, Oh D, Park JS, Chang JH, Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Yeo H. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Rad Oncol J*. 2016; 34(1): 34-44. <http://www.e-roj.org/journal/view.php?doi=10.3857/roj.2016.34.1.34>
- ²⁶ Park JS, Park HC, Choi DH, Park W, Yu J II, Park YS, Kang WK, Park JO. Prognostic and predictive value of liver volume in colorectal cancer patients with unresectable liver metastases. *Radiat Oncol J*. 2014; 32(2): 77-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104223/>
- ²⁷ Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981; 7(5): 587-91.
- ²⁸ Yu JI, Park HC, Oh D, Noh JM, Jung SH, Kim HY, Shin SW, Cho SK, Sinn DH, Paik YH, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Combination treatment of trans-arterial chemo-embolisation, radiotherapy and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: Interim analysis of prospective phase II trial. *Int J Hyperthermia*. 2016 May;32(3):331-8. doi: 10.3109/02656736.2016.1144895. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02656736.2016.1144895>
- ²⁹ Yu JI, Park HC, Lim DH, Kim CJ, Oh D, Yoo BC, Paik SW, Kho KC, Lee JH. Scheduled interval trans-catheter arterial chemoembolization followed by radiation therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2012 Jul;27(7):736-43. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390720/>