



СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ УРОВНЯ I СЕВМ ПО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ (предварительные данные систематического обзора)

к. м. н. С. В. Русаков, НИИ Галена (Москва)

(Последнее обновление: 25 июля 2020 года)

Резюме

Имеющиеся доказательства говорят о неэффективности гипертермии как метода и об отсутствии шансов на получение позитивного доказательства. Гипертермия усиливает токсичность лечения и способна приводить к токсичности 5 степени. На основании имеющихся данных нельзя исключить, что гипертермия ухудшает результаты терапии сравнения. Учитывая количество негативных доказательств и отсутствие позитивных, клиническое применение гипертермии не обосновано, продолжение исследований нецелесообразно.

Оглавление

Резюме	1
Предпосылки	2
Метод	2
Результаты.....	3
Рандомизированные контролируемые исследования.....	5
Включения и исключения	11
Систематические обзоры.....	12
Ретроспективные исследования	12
Синтез данных	13
Анализ и обсуждение.....	15
Анализ эффективности гипертермии.....	15
Анализ доказательств гипертермии при раке шейки матки	15
Характерный пример	17
Анализ токсичности гипертермии	18
Состояние одобрения гипертермии	19
Систематическое искажение доказательств гипертермии.....	19
Причины жизнеспособности гипертермии	22
Заключение	23
Ссылки	23

Предпосылки

По прошествии 50 лет с момента начала исследований клиническая гипертермия имеет противоречивые доказательства, не позволяющие ввести ее в клиническую практику, а ее эффективность является предметом многочисленных спекуляций. Данный систематический анализ призван ответить на вопрос о состоянии доказательной базы гипертермии и перспективах гипертермических исследований.

Метод

Настоящий анализ выполнен в рамках темы НИИ Галена № МНТ2015 и представляет предварительные данные систематического обзора, зарегистрированного в реестре PROSPERO (CRD42017072520), по электромагнитной гипертермии, то есть гипертермии, создаваемой электромагнитным излучением. Конвективная гипертермия, включая жидкостную и воздушную общую гипертермию, гипертермическую перфузию, включая перитонеальную, плевральную и перфузию конечностей, и т. п., в анализ не включались. Критерии включения определены в соответствии с PICOS (Таблица 1) и соответствуют доказательству уровня I СЕВМ.¹

Таблица 1. Характеристики исследований (PICOS).

Проблема	рак, ЗНО
Вмешательство	гипертермия (ГТ), терморрадиотерапия (ТРТ), термохимиотерапия (ТХТ), термохимиорадиотерапия (ТХРТ)
Терапия сравнения	радиотерапия (РТ), химиотерапия (ХТ), химиорадиотерапия (ХРТ)
Исходы	общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессии (ВБП), безрецидивная выживаемость (БРВ), локальная выживаемость без прогрессии (ЛВБП), локальная безрецидивная выживаемость (ЛБРВ), локальный контроль (ЛК), частота полного ответа (ПО%), частота побочных эффектов (ПЭ%), токсичность
Тип исследования	рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), систематический обзор (СО), мета-анализ (МА), обширное ретроспективное исследование (ОРИ)

Данные были получены из научной литературы, научных конференций, данных, предоставленных производителями, включая предпродажные и послепродажные клинические исследования, а также частных сообщений. Комплексный, объективный, непредвзятый, обоснованный и систематический поиск литературы включал все соответствующие данные, как благоприятные, так и неблагоприятные, и выполнялся в соответствии с рекомендациями PRISMA² и CHSRI,³ а также с рекомендациями по оптимизации стратегии поиска,^{4,5} и включал следующие базы данных:

- Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>
- Pubmed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/advanced>
- Cochrane: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>
- Wiley Online: <http://onlinelibrary.wiley.com/advanced/search>
- BMC: <http://www.biomedcentral.com/>
- MedLine Plus: <https://medlineplus.gov/>
- ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/>
- EudraCT: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/>
- UMIN: <http://rctportal.niph.go.jp/en/>

Прочие источники включали материалы конференций, в т. ч.:

- Американского общества клинической онкологии (ASCO) (<https://www.asco.org/meetings>)
- Европейского общества гипертермической онкологии (ESHO) (<http://www.esho.info/>)
- Обществ термомедицины (STM) (<http://www.thermalthrapy.org/eBusSFTM/>)
- Японского общества термомедицины (JSHO) (<http://www.jsho.jp/>)
- Международного общества клинической гипертермии (ICHS) (<http://www.ichs-conference.org/>)

Поскольку мета-анализ затруднен вследствие разнообразия исходов, применялась система оценок:

-) 1 – достоверное улучшение по сравнению с терапией сравнения.
-) 0 – сомнительный результат.
-) -1 – отсутствие различий между группами.
-) -2 – достоверное ухудшение по сравнению с терапией сравнения.

Выставлялись две оценки: первая – по заключению авторов исследования (заявленный результат), вторая – по результатам анализа искажений (фактический результат). В случае наличия серьезных искажений, влияющих на результат, без возможности объективной переоценки, результат считался сомнительным (обнулялся); в противном случае результат переоценивался по скорректированным данным. Исходя из нулевой гипотезы, отсутствие эффекта гипертермии (отсутствие достоверных различий между группой гипертермии и контрольной группой) считалось достаточным результатом, не требующим анализа, за исключением случаев, когда отсутствие эффекта скрывало за собой негативный результат, а именно достоверное ухудшение результатов контрольного лечения. Каждое позитивное исследование анализировалось на предмет следующих искажений: неадекватного контроля, дефектов рандомизации, отбора пациентов, неполных данных, некорректного дизайна исследования, ошибок анализа и манипуляций. По результатам строился график типа «водопад», отражающий накопительную динамику комплексного доказательства с ходом времени, отдельно для заявленных и фактических результатов.

Результаты

Идентифицировано 29 релевантных РКИ фазы II-III, 9 систематических обзоров (СО) и 1 обширное ретроспективное исследование (ОРИ) (Таблица 1), РКИ van der Zee (2000)²⁰ включало три самостоятельных исследования, поэтому было учтено как три исследования: по раку шейки матки (РШМ) (DDHG-CC), раку прямой кишки (РПК) (DDHG-RC) и раку мочевого пузыря (РМП) (DDHG-BC). Аналогичным образом, исследование Vernon (1996)¹⁴ включало 5 самостоятельных РКИ по поверхностным опухолям головы, шеи, кожи (с меланомой (КМ)) и грудной стенки (ГШКМ). Таким образом, общее количество РКИ составило 35, в том числе 14 (31%) по ГШКМ, 13 (29%) по раку шейки матки (РШМ), 4 (8.9%) по раку прямой кишки (РПК), по два (5.8%) по раку легкого (РЛ) и саркомам мягких тканей (СМТ) и по одному (2%) по глиомам головного мозга (ГГМ), раку мочевого пузыря (РМП), мезотелиоме плевры (МП), печеночноклеточному раку (ПКР) и костным метастазам (КМ). Лишь в одном РКИ (3%) применялась общая ГТ (ОГ), остальные использовали локорегионарную ГТ (ЛРГ). Результаты поиска приведена в Таблица 1.

Таблица 1. Доказательства гипертермии I уровня СЕВМ.

Исследование	Локализ	Глубина	Тип ГТ	ЗР	КОНТР	РАНД	ОТБОР	Н/Д	ДИЗАЙН	АНАЛИЗ	МАНИП	ФР
РКИ Datta, 1987 ⁶	РШМ	Глуб	ЛРГ	1				X				0
РКИ Valdagni, 1988 ^{7, 8}	ГШ	Пов	ЛРГ	1	X							0
РКИ Kapp, 1990 ⁹	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Sharma, 1991 ¹⁰	РШМ	Глуб	ЛРГ	1						X		-1
РКИ Perez, 1991 ¹¹	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Emami, 1992 ¹²	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Engin, 1993 ¹³	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Vernon-DHG, 1996 ¹⁴	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Vernon-MRC-Brl, 1996 ¹⁴	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Vernon-PMH, 1996 ¹⁴	ГШКМ	Пов	ЛРГ	-1								-1
РКИ Vernon-MRC-Brr, 1996 ¹⁴	ГШКМ	Пов	ЛРГ	+1	X			X	X		X	-2
РКИ Vernon-ESHO, 1996 ¹⁴	ГШКМ	Пов	ЛРГ	+1	X			X	X		X	-2

Исследование	Локализ	Глубина	Тип ГТ	ЗР	КОНТР	РАНД	ОТБОР	Н/Д	ДИЗАЙН	АНАЛИЗ	МАНИП	ФР
РКИ Overgaard, 1996 ¹⁵	МК	Пов	ЛРГ	1	Х			Х	Х	Х	Х	0
РКИ Trotter, 1996 ¹⁶	РПК	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Emami, 1996 ¹⁷	ГЛУБ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Chen, 1997 ¹⁸	РШМ	Глуб	ЛРГ	1							Х	-1
РКИ Sneed, 1998 ¹⁹	ГГМ	Глуб	ЛРГ	1	Х					Х		0
РКИ DDHG-CC, 2000 ^{20, 21, 22}	РШМ	Глуб	ЛРГ	1	Х			Х	Х	Х	Х	0
РКИ DDHG-RC, 2000 ²⁰	РПК	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ DDHG-BC, 2000 ²⁰	РМП	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Harima, 2001 ^{23, [24]}	РШМ	Глуб	ЛРГ	1	Х		Х		Х	Х	Х	-1
РКИ Bakhshandeh, 2004 ²⁵	МП	Глуб	ОГ	-2								-2
РКИ Jones, 2005 ²⁶	ГШКМ	Пов	ЛРГ	1	Х	Х	Х	Х		Х		0
РКИ Vasanthan, 2005 ²⁷	РШМ	Глуб	ЛРГ	-2								-2
РКИ Барсуков, 2006 ²⁸	РПК	Глуб	ЛРГ	1						Х		-1
РКИ Mitsumori, 2007 ²⁹	РЛ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Huilgol, 2010 ³⁰	ГШ	Глуб	ЛРГ	1	Х							-2
РКИ Issels, 2010 ^{31, 32, [33], [34]}	СМТ	Глуб	ЛРГ	1	Х						Х	0
РКИ Shen, 2011 ³⁵	РЛ	Глуб	ЛРГ	0								0
РКИ Zolciak, 2013 ³⁶	РШМ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Harima, 2016 ³⁷	РШМ	Глуб	ЛРГ	1						Х	Х	-1
РКИ Lutgens, 2016 ³⁸	РШМ	Глуб	ЛРГ	-1							Х	-2
РКИ Flameling, 2016 ³⁹	РШМ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
РКИ Dong, 2016 ⁴⁰	ПКР	Глуб	ЛРГ	1						Х		-1
РКИ Chi, 2018 ⁴¹	КМ	Глуб	ЛРГ	1	Х							0
ОРИ Aiba, 2018 ⁴²	СМТ	Глуб	ЛРГ	1	Х							0
СО Australia, 2005 ⁴³	ВСЕ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
СО G-BA, 2005 ⁴⁴	ВСЕ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
СО De Haas, 2009 ⁴⁵	РПК	Глуб	ЛРГ	0								0
СО Mathis, 2010 ⁴⁶	ВСЕ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
СО Lutgens, 2010 ⁴⁷	РШМ	Глуб	ЛРГ	0								0
СО Kirisits, 2012 ⁴⁸	ВСЕ	Глуб	ЛРГ	-1								-1
СО Datta-PMЖ, 2016 ⁴⁹	PMЖ	Глуб	ЛРГ	1								0
СО Datta-РШМ, 2016 ⁵⁰	РШМ	Глуб	ЛРГ	1								0
СО Datta, 2019 ⁵¹	РШМ	Глуб	ЛРГ	1								0
ИТОГО:				-2								-39

Примечание: ЗР, заявленный результат; ФР, фактический результат; КОНТР, неадекватный контроль; РАНД, дефекты рандомизации; ОТБОР, отбор пациентов; Н/Д, неполные данные; ДИЗАЙН, некорректный дизайн; АНАЛИЗ, искажения анализа; МАНИП, манипуляция; [], опубликованное опровержение; Локализ, локализация опухоли; РШМ, рак шейки матки; ГШКМ, рак головы, шеи, кожи, меланома; МК, меланома кожи; РПК, рак прямой кишки; ГЛУБ, глубокие опухоли различных локализаций; ГГМ, глиомы головного мозга, РМП, рак мочевого пузыря; МП, мезотелиома плевры; РЛ, рак легких; ГШ, рак головы и шеи; СМТ, саркомы мягких тканей; ПКР, печеночно-клеточный рак; КМ, костные метастазы; Глуб, глубокие опухоли; Пов, поверхностные опухоли; ЛРГ, логорегионарная гипертермия; ОГ, общая гипертермия.

Рандомизированные контролируемые исследования

Данный раздел содержит краткий анализ искажений РКИ. Подробный анализ искажений дан в соответствующих обзорах.^{52, 53, 54} 12 РКИ были приняты в соответствии с заявленными результатами, в том числе 9 РКИ (Kapp (1990),⁹ Perez (1991),¹¹ Emami (1992,¹² 1996¹⁷), Engin (1993),¹³ Trotter (1996),¹⁶ Mitsumori (2007),²⁹ Zolciak-Siwinska (2013)³⁶ и Flameling (2016)³⁹), не показавших преимущества гипертермии при модификации радиотерапии (ТРТ) или химиорадиотерапии (ТХРТ) (-1); два негативных (-2) РКИ (РКИ Vasanthan (2005),²⁷ показавшее достоверное снижение эффективности ТРТ против РТ при РШМ стадии IIb при достоверном повышении токсичности, и РКИ по общей гипертермии (ОГ) Bakhshandeh (2004),²⁵ показавшее достоверное снижение частоты ремиссии (вдвое) и общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с ХТ-контролем при злокачественной мезотелиоме плевры), и сомнительное (0) РКИ Shen (2011),³⁵ показавшее достоверное повышение качества жизни в группе ТРТ при раке легких без объективных отличий по локальному контролю и выживаемости. Кроме того, РКИ Datta (1987)⁶ по ТРТ против РТ при РШМ, сообщившее о достоверном повышении эффективности (+1), отсутствует в открытом доступе,⁵⁵ поэтому не может быть оценено (0). Таким образом, 13 РКИ не подвергались анализу. Остальные РКИ тщательно анализировались на предмет искажений.

РКИ Valdagni (1988)⁷ по ТРТ против РТ при карциноме лимфоузлов шеи N3 сообщило о достоверном повышении эффективности при ТРТ ($p = 0.015$) (+1). Анализ показал, что это улучшение получено за счет неадекватного контроля. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе ТРТ составила 53.3%,⁸ т.е. фактически не показала отличий от 5-летней выживаемости без гипертермии в других исследованиях (52%),⁵⁶ тогда как 5-летняя ОВ в контроле равнялась нулю при ожидаемой 50%. Такой ничтожный контроль тем более удивителен, что использовалась усиленная РТ с СД 64-70 Гр при стандартной 50 Гр, то есть ожидаемая ОВ была выше 50%. Такая низкая выживаемость в контроле невозможна без отбора пациентов, что ставит под сомнение рандомизацию. Как следствие, результат исследования сомнителен (0).

Результат РКИ Sharma (1991),¹⁰ сообщившего о достоверном улучшении локального контроля при ТРТ РШМ ($p < 0.05$), якобы, по тесту Стьюдента (+1), основан на статистической ошибке. Тест Стьюдента неприменим к бинарным данным. Реальное различие по данным теста Пирсона (хи-квадрат) недостоверно ($p = 0.1926$; 70% (14/20) против 50% (11/22)), т.е. фактически исследование не показало эффекта гипертермии (-1).

Таблица 2. Результаты исследования Vernon (1996).

	DHG		MRC Bri		MRC Brr		ESHO		PMH		ВСЕГО	
	РТ	ТРТ	РТ	ТРТ	РТ	ТРТ	РТ	ТРТ	РТ	ТРТ	РТ	ТРТ
Количество пациентов	19	19	12	18	59	90	29	27	16	17	135	171
Полный ответ	14	14	8	10	17	51	11	21	5	5	55	101
Частота полного ответа, %	74%	74%	67%	56%	29%	57%	38%	78%	31%	29%	41%	59%
Разница, %		0%		-11%		28%		40%		-2%		18%
Отношение рисков (ОР)		1		0.83		1.97		2.05		0.94		1.45
p		1		0.55		0.0009		0.0028		0.91		0.0015
Заявленный результат	0		0		1		1		0		1	
Метастазы	9	11	2	3	12	42	7	18	1	1	31	75
Частота метастазов, %	47%	58%	17%	17%	20%	47%	24%	67%	6%	6%	23%	44%
Разница, %		11%		0%		26%		43%		0%		21%
Отношение рисков (ОР)		1.22		1		2.29		2.76		0.94		1.91
p		0.52		≈1		0.0011		0.0015		1		0.0001
Количество умерших	2	6	2	4	9	36	3	6	0	0	16	52
Смертность, %	11%	32%	17%	22%	15%	40%	10%	22%	0%	0%	12%	30%
Разница, %		21%		6%		25%		12%		0%		19%
Отношение рисков (ОР)		3		1.33		2.62		2.15		-		2.57
p		0.11		0.71		0.0013		0.23		1		0.0001
Фактический результат	0		0		-2		-2		0		-2	

Анализ исследования Vernon (1996),¹⁴ сообщившего о достоверном улучшении локального контроля при ТРТ против РТ без улучшения выживаемости (+1) (Таблица 2), выявил комплексную манипуляцию. 5 самостоятельных РКИ по ЛРГ поверхностных опухолей были слиты в одно исследование и доложены совместно в виде псевдо мета-анализа, тем самым скрыв тот факт, что 3 из 5 РКИ не показали эффекта ТРТ, а в двух из них результат группы ТРТ был хуже (Таблица 2). Итоговый положительный эффект в виде улучшения локального контроля (частота полного ответа ПО%) получен за счет группы Европейского общества клинической гипертермии (ESHO), спонсора исследования,⁵² и группы MRC Brr, внесшей основной вклад; без этой группы результат недостоверен (61.7% (50/81) против 57.9% (44/76), $p = 0.6524$). Эффект в группе MRC Brr получен за счет неадекватного контроля (ПО% = 29%), манипуляций с рандомизацией и отбора пациентов. Это заключение основано на данных обзора 2010 года,⁵⁷ включающего, в том числе, результаты исследования Vernon, где приведены другие данные о количестве пациентов в позитивных группах: так, в РКИ ESHO было 76 пациентов в группе РТ и 35 в группе ТРТ против 29 и 27, заявленных в Vernon, а в группе MRC-Brr было 203 и 158 пациентов против заявленных 59 и 90; при этом число пациентов в негативных для гипертермии группах указано точно. Таким образом, позитивные РКИ содержат результаты отобранных групп, что делает ничтожной рандомизацию и эти РКИ в целом.

Достоверное увеличение локального контроля при ТРТ (отношение рисков ОР = 1.45, $p = 0.0015$) было получено за счет еще более достоверного усиления метастазирования (ОР = 1.91, $p = 0.0001$) и смертности (ОР = 2.57, $p = 0.0001$), причем основной (или весь) прирост получен за счет ПО-позитивных групп (MRC-Brr и ESHO): ОР по метастазированию 2.29 и 2.76 и ОР по смертности 2.62 и 2.15, соответственно. Таким образом, улучшение полного ответа при гипертермии достигается за счет опережающего усиления метастазирования и смертности, то есть локальный контроль – это исход, вводящий в заблуждение, что в принципе ставят под вопрос его использование при гипертермии. Выживаемость в группе ТРТ была хуже на протяжении всего исследования, причем преимущество в выживании группы РТ усиливалось с течением времени. Данные об усилении метастазирования скрыты посредством умолчания. В отношении выживаемости имеет место прямая фальсификация, так как заявлено об отсутствии достоверных различий по выживаемости. Иными словами, исследование выдвинуло на первый план ложный исход и скрыло тот факт, что в реальности гипертермия достоверно ухудшила результаты РТ.

Таблица 3. Значимая токсичность в РКИ Vernon (1996).

Побочный эффект	TRT			RT			p
	N	E	E%	N	E	E%	
Изъязвления	166	11	6.6%	122	3	2.5%	0.105
Некрозы	166	12	7.2%	122	1	0.8%	0.0098
Фиброз	114	59	51.8%	83	37	44.6%	0.32
ИТОГО	446	82	18.4%	327	41	12.5%	0.0282

Значимая токсичность (изъязвления, некрозы, фиброзы) была достоверно повышена при ТРТ ($p = 0.028$), в особенности некрозы ($p < 0.01$) (Таблица 3); эти данные скрыты посредством их разбавления несущественными видами токсичности (покраснение кожи, пигментация и т.п.)

Таким образом, комплексная фальсификация исследования состоит в следующем: путем необоснованного объединения 5 самостоятельных РКИ (псевдо мета-анализ) и использования ложного исхода (ПО%) фактическое достоверное ухудшение эффективности РТ с повышением токсичности при добавлении гипертермии представлено как улучшение; при этом даже этот результат получен посредством фальсификации (отбора пациентов в ПО-позитивных исследованиях). Данная манипуляция выполнена под эгидой гипертермического сообщества после неудачи предшествующих РКИ по поверхностной гипертермии.^{9, 11, 12, 13} Фактически, имеется 5 самостоятельных исследований, 3 из которых (DHG, MRC-Brr и РМН) не показали эффекта гипертермии (-1), а два якобы позитивных (+1) исследования (MRC-Brr и ESHO) в действительности достоверно ухудшили выживаемость по сравнению с РТ (-2).

РКИ Overgaard (1996)¹⁵ сообщило о достоверном повышении эффективности ТРТ против РТ (+1): ПО 62% против 35% (ОР = 1.77, $p = 0.003$), 2-летняя ЛБРВ 46% против 28% (ОР = 1.64, $p = 0.008$). Анализ показал комплексную манипуляцию в форме неадекватного контроля, манипуляции данными и дизайном исследования. Исследование, по существу, является не клиническим, а радиобиологическим, поскольку направлено на демонстрацию эффекта терморадиомодификации в ущерб клинической значимости. Контрольная РТ использует клинически неэффективную суммарную дозу СД = 24/27 Гр вместо стандартной СД > 50 Гр, к тому же подаваемую крупными фракциями по 8-9 Гр против стандартного фракционирования по 2-2.5 Гр. Данный протокол, по-видимому, выбран, исходя из результатов радиобиологических исследований *in vivo*, где эффект терморадиомодификации тем выше, чем меньше доза РТ и крупнее фракции. Этот протокол РТ представляется еще более неадекватным, если принять во внимание известную радиорезистентность меланомы. Также, объектом исследования (и, соответственно, рандомизации) является опухоль, а не пациент. Как следствие, используется манипулятивный анализ по параметрам (например, по наличию локального ответа, по количеству опухолей на пациента, по полу и т. д.) вместо анализа по группам, т. е. ложная группировка данных. Данные по общей выживаемости по группам скрыты (отсутствуют), то есть установить реальный клинический эффект исследования не представляется возможным. 5-летняя ОВ составила всего 15%, что является катастрофически низким результатом, так как средняя 5-летняя выживаемость при кожной меланоме составляет 90-92%,^{58, 59} и наглядно отражает клиническую неадекватность протокола РТ, а также объясняет, почему исследование, выполнявшееся в 11 крупнейших онкологических центрах Европы, за 7 лет смогло набрать всего 70 пациентов (менее 1 пациента в год на центр). Побочным результатом стала демонстрация того факта, что различие в дозе РТ на 3 Гр (27 Гр против 24 Гр, 10%) дает значительно больший прирост локального контроля, чем гипертермия (ОР = 2.24 против 1.77), что дополнительно подчеркивает неадекватность РТ и радиобиологический характер исследования. Фактически, исследование не может быть оценено с клинической точки зрения (0).

Анализ РКИ Chen (1997),¹⁸ сообщившего об эффективности ТХРТ при РШМ (+1), показал логическую ошибку заключения. Исследование включало три группы – РТ, ТРТ и ТХРТ, при этом достоверные различия показаны только между РТ и ТХРТ, тогда как различия между РТ и ТРТ и ТРТ и ТХРТ отсутствовали. Поскольку эффективность химиомодификации РТ при РШМ является известным и достоверно установленным фактом, исследование, по сути, всего лишь подтвердило эффект химиомодификации РТ (эффект коллайдера), не показав эффективности терморадиомодификации (-1).

Анализ РКИ Sneed (1998),¹⁹ сообщившего об эффективности интерстициальной гипертермии (ИГТ) при РТ мультиформной глиобластомы (МГБ) по времени до прогрессии ($p = 0.045$) и 2-летней ОВ ($p = 0.02$) (+1), показал наличие нескорректированного искажения. Авторы не учли различий в частоте повторных операций (69% (25/36) против 58% (19/33) в контроле, $p = 0.3$), оказывающих наиболее сильное влияние на выживаемость. Хотя это различие недостоверно, количество реопераций в группе ИГТ было на 6 больше, чем в контроле, при этом итоговая разница в ОВ, определившая позитивный результат исследования, составила 3 пациента, а разница в 2-летней ОВ – 4 пациента, что меньше, чем различие в количестве реопераций. Дополнительно, имело место достоверное различие в структуре и качестве РТ: при равенстве суммарной дозы (СД = 59.4 Гр), пациенты в группе ИГТ получали достоверно большую дозу брахитерапии (43.6 Гр против 39.5 Гр, $p = 0.009$) с большим количеством катетеров (5 против 3, $p = 0.07$) и источников йода¹²⁵ (10 против 7, $p = 0.01$). Эти различия в структуре РТ скрыты, некорректно декларировано отсутствие различий в РТ на основании равенства СД. Без коррекции на выявленные искажения результат исследования не может быть принят (сомнителен) (0).

Анализ РКИ Голландской группы по глубокой гипертермии (DDHG) (van der Zee, 2000²⁰) выявил комплексную манипуляцию. Это РКИ включало три локализации (РШМ, РПК и РМП) с отдельной рандомизацией – то есть, по сути, три самостоятельных исследования, – и два из них закончились неудачей: при РПК различия в локальном контроле отсутствовали, а выживаемость при ТРТ была недостоверно хуже; при РМП начальный прирост в локальном контроле исчезал в ходе исследования без различий в выживаемости. Достоверный прирост локального контроля и выживаемости (ПО 83% против

57%, $p = 0.003$, 3-летняя ЛБРВ 61% против 41%, $p = 0.01$, 3-летняя ОВ 51% против 27%, $p = 0.009$) был показан только в группе РШМ, но в результате все исследование в совокупности было декларировано как успешное (ПО 55% против 39%, $p = 0.001$, 3-летняя ЛБРВ $p = 0.04$) посредством манипулятивных заключений, например «в этом исследовании был продемонстрирован положительный эффект от добавления гипертермии к стандартной лучевой терапии, особенно для пациентов с раком шейки матки»⁶⁰ или «общий результат показал существенную пользу для всей группы, но только 114 пациентов с раком шейки матки были включены в опубликованные отчеты».⁶¹

Эффект при РШМ получен в основном за счет неадекватного контроля. СД РТ составила 67 Гр, притом, что «в поле экстракорпоральной лучевой терапии обычно включались парааортальные лимфоузлы»,²⁰ то есть СД в массу опухоли была, вероятно, около 60 Гр. Очевидная клиническая неадекватность этой дозы подверглась интенсивной критике радиологического сообщества, и оправдания авторов, что такая доза «считается адекватным лечением»⁶⁰ выглядят ничтожными, поскольку неадекватность СД <70 Гр убедительно показана в исследовании Perez с соавт. (1998),⁶² когда 10-летняя выживаемость без прогрессии при односторонних опухолях органов малого таза составляла около 50% при СД ≤70 Гр в массу опухоли и 65% при СД >70 Гр, а при двусторонних или объемных опухолях соответствующая выживаемость составляла 40% и >50%. Комбинация экстракорпоральной РТ и брахитерапии с СД в массу опухоли 75–85 Гр применяется в качестве стандартной терапии РШМ с середины 70-х гг.,^{62, 63} а набор в исследование DDHG стартовал в 1990 г. Выбор неадекватной дозы РТ, по видимому, объясняется теми же причинами, что и в исследовании Overgaard,¹⁵ то есть стремлением создать условия для демонстрации эффекта ТРТ, даже в ущерб клинической значимости. «Радиобиологический» дизайн исследования подтверждается также тем, что в данном исследовании зафиксирован самый большой размер опухолей среди всех известных исследований, поскольку еще со времен классических исследований Крайля в 60-е гг. известно, что эффективность гипертермии в сочетании с РТ тем выше, чем больше размер опухоли.⁶⁴

Неадекватность РТ привела к тому, что выживаемость в группе ТРТ DDHG была значительно ниже, чем в других исследованиях с одной РТ. Например, 5-летняя ОВ составила 41%²² против 45% - 69% в одновременных РКИ с одной РТ,^{62, 63, 65, 66} а 10-летняя составила 37% против 45% при одной РТ,⁶² и фактически не отличалась от старых результатов Флетчера (10-летняя ОВ = 30%), полученные в 1954–1963 гг. на самом первом, примитивном линейном ускорителе, но с СД = 90 Гр для IIIВ стадии.⁶⁷ 3-летняя ОВ в РКИ DDHG была достоверно ниже, чем в современных ему гипертермических исследованиях Nagima (2001)²³ и Vasanthan (2005),²⁷ где она составила 58% и 73.2%, соответственно. Выживаемость в контроле DDHG была катастрофически низкой (3-летняя ОВ = 27%) даже по сравнению с современными гипертермическими исследованиями, где она составила 48%²³ и 73.2%.²⁷ Попытка авторов оправдаться большим размером опухолей⁶⁰ несостоятельна, поскольку основным предиктором неблагоприятного исхода является стадия заболевания,⁶² а, например, в исследовании Nagima²³ 100% пациентов имели стадию IIIВ против 80% в РКИ DDHG (где 20% имели более легкие стадии), но 3-летняя ОВ в контроле Nagima составила 48% против 27% в DDHG. В качестве другого оправдания указано обширное поражение лимфоузлов, но по неизвестным причинам лимфоузлы были оценены только у 56% пациентов, тогда как, например, в группе РМП DDHG лимфоузлы были оценены у 98% пациентов. На самом деле, даже эта неудовлетворительная ОВ была фальсифицирована путем выдачи за результат всей выборки результата подгруппы с завершённой РТ (N = 98), тогда как выживаемость в выборке в целом (N = 114) была еще хуже и составила 48% в группе ТРТ против 22.3% в группе РТ.

Фактически, РКИ DDHG показало худшую эффективность среди всех РКИ при РШМ, но, парадоксальным образом, самые достоверные отличия от РТ-контроля, и этот результат является прямым следствием неадекватного контроля, и, вероятно, отбора пациентов. Это исследование содержит также массу других искажений, включая сокрытие данных о достоверном усилении токсичности, фальсификацию анализа выживаемости и т.д., которые разобраны в других публикациях^{52, 53} и ниже.

Фактически, РКИ DDHG, заявленное как позитивное (+1) включало три самостоятельных исследования (РШМ, РПК и РМП), ни одно из которых не показало эффекта гипертермии (-1) (Таблица 1). Фактическая

неудача исследования при РШМ подтверждается также тем, что оба РКИ, которые были инициированы по результатам РКИ DDHG,⁶¹ были прекращены преждевременно после набора 25% пациентов ввиду отсутствия эффекта, и оба привели к снижению выживаемости.^{38, 39}

Анализ РКИ Harima (2001),²³ сообщившего о достоверном улучшении локального контроля при ТРТ по сравнению с РТ при РШМ, выявил массовые ошибки и манипуляции. Улучшение локального контроля (80% (16/20) против 50% (10/10), $p = 0.048$) показано, якобы, по данным двустороннего точного теста Фишера, хотя фактически был использован односторонний тест, а двусторонний тест дает $p = 0.0958$, т. е. исследование не показало эффекта гипертермии.²⁴ Исследование содержит также массу других искажений, включая неправильный расчет размера выборки, отбор пациентов (средний возраст ранее не леченных пациентов в исследовании на 10 лет старше, чем средний возраст первого диагноза РШМ в данном регионе Японии), фальсификацию анализа выживаемости, неправильное определение конечных точек (фактическое использование опухоль-специфической выживаемости вместо заявленной ОВ), расхождения в количестве смертей и др., описанных в другом месте.²⁴ При этом выживаемость в группе ТРТ (3-летняя ОВ = 58.2%) была хуже, чем результаты одной радиотерапии в Японии, где, по надежным ретроспективным данным (1,148 пациентов), в аналогичной по тяжести выборке (98.4% стадии IIIB) и при аналогичной РТ 10-летняя ОВ в период с 1968 по 1986 г., то есть задолго до РКИ Harima, составляла 59%.⁶⁸ Таким образом, РКИ Harima, заявленное как положительное (+1), фактически не показало эффекта гипертермии (-1).

Анализ РКИ Jones (2005),²⁶ сообщившего о достоверном улучшении локального контроля при ТРТ против РТ (66.1% против 42.3%, $OR = 1.56$, $p = 0.02$) при поверхностных опухолях головы, шеи, кожи и грудной стенки (+1) без влияния на выживаемость, показал наличие критических искажений, в том числе неравного лечения и нарушения рандомизации. Группа ТРТ получила на 10% большую СД РТ (55 Гр против 50 Гр, $p < 0.001$), что само по себе объясняет результат (например, в РКИ Overgaard увеличение СД РТ на 10% привело к улучшению локального контроля в 2.24 раза¹⁵). При этом пациенты в группе ТРТ были на 7 лет моложе (52 года против 59, $p < 0.0001$), и такое различие в выборке из 100 пациентов невозможно при адекватной рандомизации. Также имел место предварительный отбор термочувствительных пациентов, но выводы исследования обобщены на всех вообще пациентов. Прочие искажения проанализированы в других местах.^{52, 53} Без поправки на искажения, результат исследования не может быть принят (сомнителен) (0).

Результат российского РКИ по ТРТ против одной РТ при РПК (Барсукова, Ткачев, 2006), сообщившего о достоверном улучшении после ТРТ при РПК, основан на логической ошибке. Исследование не показало достоверных различий между группами по частоте рецидивов и метастазов ($p = 0.27$), общей и безрецидивной выживаемости, и было доложено как успешное на основании обобщения результата анализа подгрупп, показавшего повышение безрецидивной выживаемости (68,8 % против 56,9 %) и снижение частоты локальных рецидивов (3 % против 15,1 %) при нижеампулярном раке.^{69, 70} Это типичная логическая ошибка, известная как «теоретизирование пост фактум»,⁷¹ поскольку анализ подгрупп по определению является частным результатом, не подлежащим обобщению, и пригодным только для формирования новой гипотезы.^{72, 73, 74} При этом на основании имеющихся данных нельзя исключить искажения, связанного с влиянием различий в применяемых при нижеампулярном раке типах операций (радикальные и органосохраняющие). Аналогичные РКИ III фазы^{16, 20} не показали эффекта гипертермии при раке прямой кишки. Таким образом, это исследование заявлено как позитивное (+1) необоснованно, и на само деле не показало эффекта гипертермии (-1).

Анализ индийского РКИ Huilgol (2010),³⁰ сообщившего о достоверной эффективности ТРТ при раке головы и шеи, (+1), выявил критическую неадекватность контроля. 2-летняя ОВ равнялась нулю как в группе ТРТ, так и в РТ-контроле, тогда как 5-летняя выживаемость в надежных ретроспективных исследованиях (5.000-6.000 пациентов), выполненных ранее в том же регионе (Мумбаи), но на более тяжелом контингенте (25% метастатического рака против только местнораспространенного рака у Huilgol), составляла не менее 25% (точнее, 25-75% в зависимости от локализации).^{75, 76} Таким образом, это РКИ не показало эффекта

гипертермии (-1), хотя с учетом необыкновенно низкой ОВ в группе ТРТ, можно обоснованно говорить о достоверном ухудшении ожидаемых результатов РТ (-2).

Анализ РКИ Issels (2010),^{31, 32} сообщившего о достоверном улучшении локального контроля и локальной безрецидивной выживаемости, а также общей выживаемости при термохимиотерапии (ТХТ) сарком мягких тканей высокого риска по сравнению с одной ХТ, выявил тотальную фальсификацию. Общее количество искажений с трудом поддается учету и изложено в других местах.^{33, 34, 52, 53} Исходным искажением стало нарушение протокола исследования, в частности, включение пациентов с неизмеряемыми опухолями, не предусмотренных протоколом, и лечение до прогрессии вместо планового лечения согласно протоколу. Как следствие, группа ТХТ получила медианное количество в 8 циклов ХТ против 5 циклов в ХТ контроле ($p < 0.001$), что сделало последующий анализ выживаемости в принципе несостоятельным, хотя даже несмотря на такое превосходство в ХТ группа ТХТ не показала отличия в ОВ ($p = 0.43$). Это критическое различие в объеме ХТ единожды упомянуто в тексте, но не обсуждалось и не анализировалось (сокрытие посредством умолчания), и коррекция на искажение не выполнялась. Включение пациентов с неизмеряемыми опухолями, составивших в итоге 35% выборки ($n = 118$), сделало несостоятельной также оценку локального контроля и локальной выживаемости без прогрессии (ЛВБП), основной конечной точки исследования, поскольку оценка прогрессии требует измерения опухоли. Как следствие, результаты по ЛВБП, заявленные как полноценный результат исследования, относятся к подгруппе пациентов с измеряемыми опухолями ($N = 244$), тогда как результат в выборке в целом ($N = 341$) неизвестен. Более того, отнесение опухолей к неизмеряемым было полностью прерогативой авторов, что создает неограниченные возможности для манипуляции результатом, притом, что основные авторы имеют конфликт интересов как получатели выплат от производителя применяемого в исследовании оборудования. Внешняя экспертиза относилась только к пациентам с объективным ответом, предоставленным авторами, то есть была ограничена подтверждением их оценки (ошибка подтверждения). Анализ ЛВБП фальсифицирован посредством информированного цензурирования. Данные о достоверном повышении токсичности в группе ТХТ скрыты. Поскольку исследование не показало улучшения выживаемости, авторы фальсифицировали отчет о долгосрочной выживаемости³² для получения необходимого результата. С этой целью была произведена подмена исхода: вместо предусмотренной протоколом ОВ была использована саркома-специфическая выживаемость (ССВ), не включающая смертность от прочих причин и других видов рака. Также, 12 пациентов были необоснованно исключены, якобы, ввиду наличия метастазов или отзыва согласия, хотя в предыдущем отчете, после 3 лет наблюдения, об этом не было известно.³¹ Еще 7 пациентов были исключены ввиду того, что они не начали лечение, хотя это также противоречит предыдущему отчету.⁵³ Это, в свою очередь, превратило заявленный анализ по назначенному лечению (ИТТ) в гораздо менее надежный по-протокольный анализ. Общее количество исключений с учетом 14 пациентов, исключенных в результате подмены исхода, достигло 33 пациентов ($\approx 10\%$ выборки). Путем этих манипуляций было получено достоверное увеличение ССВ ($p = 0.042$). Однако, ССВ по определению является конкурирующим риском, и авторы скрыли тот факт, что конкурирующий риск смерти от других причин, кроме саркомы, достоверно выше в группе ТХТ ($p = 0.036$), что нивелирует значимость прироста ССВ. Таким образом, результаты РКИ Issels как минимум сомнительны (0). Исходя же из того, что результаты в группе ТХТ были достоверно хуже, чем результаты Коллаборации по мета-анализу саркомы (SMAC, 1,568 пациентов, 1973-1990 гг.⁷⁷), причем хуже по всем параметрам (ПО, ЛВБП, ОВ) и хуже не только основной группы SMAC, но и контрольной группы, вообще не получавшей химиотерапии, применение гипертермии скорее ухудшило результаты лечения.

Анализ РКИ Harima (2016),³⁷ сообщившего о достоверном улучшении локального контроля при ТХРТ РШМ по сравнению с ХРТ ($p = 0.047$), выявил статистическую манипуляцию. Этот результат был получен путем коррекции реального недостоверного различия ($p = 0.192$) посредством логистической регрессии с недопустимыми параметрами. Основное правило логистической регрессии заключается в том, чтобы включать не более одной коварианты на каждые 10 пациентов в наименьшей категории ответа (лучше сказать, на 10–20).⁷⁸ Включение большего числа ковариант, чем допустимо, является типичной ошибкой, приводящей к оверфиттингу,⁷⁹ когда модель слишком точно соответствует определенной выборке данных

и теряет способность к генерализации, то есть не может быть обобщена.⁸⁰ В наименьшей категории ответа РКИ Nagima было 17 пациентов, то есть модель логистической регрессии не могла иметь более двух предикторов, один из которых должен быть номером группы. Авторы использовали недопустимую модель с 4 ковариантами, поэтому полученный результат ($p = 0.047$) неверен. Таким образом, исследование не показало достоверной разницы ни по одному параметру – ни по ОВ (основной исход) ($p = 0.141$), ни по безрецидивной выживаемости ($p = 0.182$), ни по ЛБРВ ($p = 0.247$), ни по ПО ($p = 0.192$), причем ни один параметр не подлежит коррекции (-1).

РКИ RADCHOС (Lutgens, 2016)³⁸ по ТРТ против ХРТ при РШМ было прекращено досрочно после набора 25% пациентов в связи с отсутствием эффекта и случаем токсичности 5 степени. Выживаемость в группе ТРТ была хуже на всем протяжении исследования, причем разница достигала 13%, а трансляция показанной разницы в 4-5 летней выживаемости в 8% на полную выборку в 364 пациента дает достоверно худшую 5-летнюю выживаемость ($p < 0.05$). С учетом случая токсичности 5 степени в группе ТРТ можно говорить о достоверной неэффективности ТРТ по сравнению с ХРТ (-2).

Анализ РКИ Dong (2016),⁴⁰ сообщившего о достоверном повышении локального контроля и выживаемости при ТРТ по сравнению с РТ при печеночноклеточном раке ($p < 0.001$) (+1) выявил статистические ошибки (Таблица 4). Фактически, все различия в исследовании недостоверны ($p = 0.24-0.76$), то есть РКИ не показало эффекта гипертермии (-1).

Таблица 4. Ошибочная статистика в РКИ Dong (2016)

Группа	Кол.	ПО	ЧО	СЗ	ПЗ	СЭ	ЧР-6	СМ-6	ЧР-12	СМ-12
ТРТ	40	4 (10)	13 (32.5)	7 (17.5)	16 (40)	60.0	4 (10.0)	2 (5.0)	11 (27.5)	5 (12.5)
РТ	40	2 (5)	11 (27.5)	6 (15)	21 (52.5)	47.5	6 (15.0)	4 (10.0)	16 (40.0)	8 (20.0)
Заявленная статистика	χ^2	-	-	-	-	3.614	3.437	4.313	4.602	4.563
	p	-	-	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Фактическая статистика	χ^2	0.712	0.235	0.091	1.241	1.241	0.712	0.712	1.38	0.816
	p	0.399	0.628	0.763	0.265	0.265	0.398	0.398	0.24	0.366

Примечание: N (%), количество пациентов (процент); ТРТ, термордиотерапия; РТ, радиотерапия; ПО, полный ответ; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессия заболевания; СЭ, суммарная эффективность; ЧР-6 и ЧР-12, частота рецидивов через 6 и 12 месяцев; СМ-6 и СМ-12, смертность через 6 и 12 месяцев.

Анализ РКИ Chi (2018),⁴¹ сообщившего о достоверном улучшении контроля боли при костных метастазах при ТРТ по сравнению с РТ (ПО = 37.9% против 7.1%, $p = 0.006$) (+1) показал неадекватность контроля. Ожидаемая частота ПО по данным обширного систематического обзора, включающего 12 РКИ и 3,261 пациента,⁸¹ составляет 32-34%, и снижение ПО в контроле до 7.1% выглядит необъяснимым. Показанная эффективность (37.9%) против ожидаемого контроля (32-34%) недостоверна ($p = 0.6$), и для достоверности требуется ПО в контроле менее 15%. Исследование, таким образом, не показало эффекта ТРТ (-1).

Включения и исключения

Пять исследований, включая три китайских по ТХРТ рака головы и шеи (Hua (2011),⁸² Kang (2013)⁸³ и Zhao (2014)⁸⁴) и два российских (Бердов, 1990,⁸⁵ 1996⁸⁶) при РПК, не включены в анализ по причине отсутствия достоверного указания на рандомизацию. Хотя это упоминание может содержаться в резюме, оно отсутствует в названии и иногда в тексте статьи,⁸⁴ а процедура рандомизации не описана. Также, ни одна китайская статья не содержит данных о фактическом лечении, ограничившись фразой, что «сходные дозы и фракционирование радиотерапии назначались в обеих группах»⁸⁴ или описанием назначенного лечения в разделе «Методы», что не позволяет оценить исследования (недостаточные данные). Кроме того, исследование Бердова (1996) использовало «системную многоэтапную терапию рака» фон Арденн,⁸⁷ где основным фактором является гипергликемия,⁸⁸ т. е. не относится непосредственно к гипертермии.

Систематические обзоры

Четыре независимых СО обзора не обнаружили эффективности гипертермии. СО, выполненный по заказу Правительства Австралии в 2005 г.,⁴³ рекомендовал вывести гипертермию из обращения и прекратить гипертермические исследования. В том же году СО Федерального объединенного комитета ФРГ (G-BA)⁴⁴ не подтвердил эффективности, медицинской необходимости и соотношения цены и качества гипертермии (в т.ч. общей гипертермии, локальной гипертермии, гипертермии как адъювантной терапии в дополнение или в комбинации с лучевой или химиотерапией) в сравнении с методами, уже оплачиваемыми больничными кассами, и рекомендовал исключить ее из страхового возмещения. К аналогичному заключению в 2010 году пришли два СО института оценки медицинских технологий Людвиг Больцмана (LBI-НТА),^{48, 46} причем повторный СО был выполнен независимой группой экспертов после критической публикации Междисциплинарной рабочей группы по клинической гипертермии.⁸⁹ Все независимые СО имеют надлежащее качество. Проблема состоит в том, что эти обзоры являются отраслевыми, не опубликованы и недоступны при обычном поиске.

Все остальные СО и мета-анализы (МА) по гипертермии выполнены силами гипертермического сообщества, несут критические искажения и недостоверны. Два Кокрановских СО выполнены авторами исследований, включенных в эти обзоры, т. е. имеют конфликт интересов. Кокрановский СО De Haas (2009)⁴⁵ по ГТ при РПК, не показавший эффекта ГТ в связи с низким качеством доказательств (0), но предположивший его наличие, в 2015 г. был отозван после уведомления⁹⁰ о том, что 4 из 6 заявленных РКИ соответствуют критериям исключения (не являются РКИ), а два оставшихся РКИ^{16, 20} не показали эффекта ГТ. Кокрановский СО Lutgens (2010)⁴⁷ также не показал преимущества ТРТ над одной РТ при РШМ ввиду низкого качества доказательств (0), но предположил его наличие. Обзор находится в процессе отзыва ввиду критических искажений; соответствующий комментарий опубликован в тексте обзора.⁹¹

Три СО Datta с соавт. по гипертермии рака грудной стенки⁴⁹ и РШМ,^{50, 51} МА которых показали эффективность гипертермии (+1), являются манипулятивными, то есть попытками создания доказательств посредством манипуляции данными под видом СО. Например, в СО по РШМ 2016 года⁵⁰ отсутствует анализ искажений, являющийся необходимым условием систематического обзора, в результате чего МА основан на сомнительных РКИ 15-30-летней давности (1987-2001),^{6, 10, 18, 23, 21} в большинстве фазы II с малым объемом выборки,^{6, 10, 18, 23} которые, к тому же, основаны на манипуляциях^{21, 22, 23, 24} или статистических ошибках,^{10, 23, 24} или несут критические искажения,^{21, 22} или недоступны на английском языке,¹⁸ или недоступны вовсе.⁶ Новые, качественные РКИ III фазы, не подтвердившие эффекта гипертермии,^{27, 36, 37, 38, 39} либо упоминаются, но не включаются в мета-анализ,^{36, 38} либо включаются только в мета-анализ токсичности и исключаются из анализа эффективности,²⁷ либо не упоминаются вовсе,^{37, 39} притом, что опубликованы одновременно с включенным исследованием.³⁸ Сам факт избирательного включения отдельных РКИ в отдельные виды мета-анализа, вместо подразумеваемого идеей СО включения всех без исключения доказательств, говорит о предвзятости СО и МА и является критическим нарушением, которое, наряду с отсутствием анализа искажений, полностью обесценивает обзор. Иными словами, обзоры Datta фактически являются нарративными, а не систематическими. Сетевой МА сам по себе является сомнительным методом с недоказанной достоверностью, а в данном случае полностью недостоверен, поскольку исходит из данных манипулятивного МА. С учетом искажений все СО Datta как минимум сомнительны (0), и в целом не показали эффекта гипертермии.

Ввиду того, что все пять СО, выполненных гипертермическим сообществом,^{45, 47, 49, 50, 51} имеют низкое качество, конфликт интересов, критически искажены и недостоверны (0), имеющиеся 4 независимых качественных СО добавляют 4 доказательства первого уровня в пользу неэффективности гипертермии (-4).

Ретроспективные исследования

Обширные ретроспективные исследования (ОРИ) имеют важное значение для оценки эффективности вмешательств, но в случае гипертермии и они искажены. Так, ОРИ Aiba (2018)⁴² сравнивало эффективность ТХРТ сарком мягких тканей с ХРТ путем формирования контрольной группы из реестра саркомы мягких тканей Японии методом попарного подбора, и сообщает о достоверном улучшении местного контроля при

ТХРТ ($p = 0.037$). Исследование критически искажено, поскольку все пациенты в группе ТХРТ ($N = 60$) получали ХРТ, тогда как в контроле ($N = 270$) только 31.5% пациентов получали ХТ и только 8.1% получали РТ ($p < 0.0001$), что делает сравнение групп невозможным. При сравнении с контролем, где все пациенты получали ХТ, различие становится недостоверным ($p = 0.074$), при сохраняющихся различиях в объеме РТ ($p < 0.001$). При равном объеме ХРТ различие будет пренебрежимо малым, если останется. Исследование, таким образом, не показало преимущества гипертермии (-1).

Синтез данных

Согласно заявленным исследователями результатам (ЗР), существует 45 доказательств гипертермии, в том числе 21 позитивное и 24, не подтверждающих эффективность гипертермии, в том числе 19 безрезультатных, 2 негативных и 3 сомнительных, что дает суммарную накопительную оценку -2 (Таблица 5). Таким образом, даже нескорректированные, искаженные доказательства говорят о неэффективности гипертермии. Фактически, имеются 12 сомнительных, 27 безрезультатных, 12 негативных и ни одного позитивного доказательства, то есть ни одно доказательство не подтверждает эффективности гипертермии, что дает фактическую суммарную оценку -39. Динамика заявленной и фактической оценки дана в Рисунок 1 и Рисунок 2, соответственно, и демонстрирует отрицательную динамику доказательства. Фактически, гипертермия безусловно неэффективна и не имеет шансов на доказательство эффективности.

Таблица 5. Суммарная оценка доказательств гипертермии.

Результат	Оценка	Заявлено		Фактически	
		Количество	Баллов	Количество	Баллов
Позитивный	1	21	21	0	0
Сомнительный	0	3	0	12	0
Без результата	-1	19	-19	27	-27
Негативный	-2	2	-4	6	-12
ИТОГО:		45	-2	45	-39

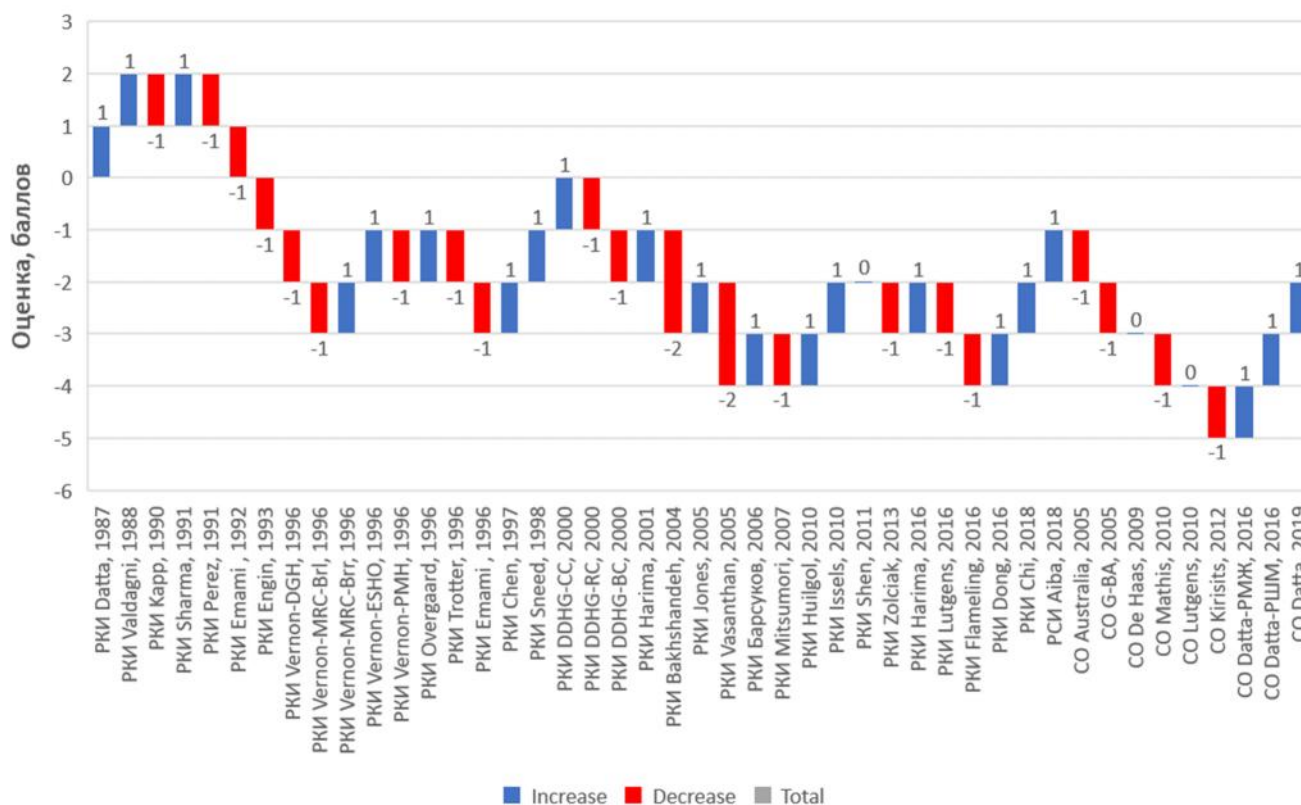


Рисунок 1. Динамика заявленного (искаженного) доказательства гипертермии.

Динамика заявленных доказательств (Рисунок 1) показательна. После получения первоначальных ложнопозитивных доказательств (РКИ Datta (1987), Valdagni (1988) и Sharma (1991)) была инициирована серия независимых РКИ, которая не показала эффекта гипертермии (Karr (1990), Perez (1991), Emami (1992), Engin (1993)) и сделала суммарное доказательство негативным (-1). Перспектива получения еще трех негативных доказательств (DHG, MRC-brl и РМН) привела к их сокрытию путем включения в исследование Vernon (1996) и получению ложнопозитивного доказательства за счет слияния с двумя ложнопозитивными группами (MRC-brr и ESHO). Исследование Vernon (1996) символизирует начало активного вмешательства гипертермического сообщества с целью фальсификации доказательства гипертермии. В совокупности с еще одним индустриезависимым ложнопозитивным доказательством (Overgaard, 1996), это должно было нормализовать ситуацию и вернуть перспективу получения позитивного доказательства гипертермии, но два последующих независимых негативных доказательства (Trotter (1996) и Emami (1996)) вернули ситуацию в негативную область, так что на конец 1996 года доказательство гипертермии было де факто негативным (-3), а с учетом сокрытия трех негативных РКИ, нулевым (0). В 1997-2001 гг. были получены три ложнопозитивных доказательства (Chen (1997), DDHG (2000) и Harima (2001)), включая два индустриезависимых, которые фактически включали 5 РКИ, в том числе 2 негативных (DDHG-RC и DDHG-BC), которые были, таким образом, скрыты. Таким образом, фактически доказательство осталось негативным (-1), но с учетом сокрытия уже 5 негативных доказательств стало позитивным (+4). Далее последовало два негативных РКИ (-2) Bakhshandeh (2004) и Vasanthan (2005), где гипертермия достоверно ухудшила результаты лечения. Хотя результаты Bakhshandeh (2004) удалось скрыть путем неопубликования, провал наиболее представительного на тот момент независимого, международного РКИ III фазы Vasanthan (2005), выполненного под эгидой МАГАТЭ, нанес сокрушительный удар по доказательству гипертермии, поставив под сомнение результаты предыдущих ложнопозитивных РКИ при РШМ, что, в значительной мере, привело к негативным заключениям двух независимых СО (Australia (2005), GBA (2005)), даже несмотря на ложноположительное РКИ Jones (2005). Последующая неудача еще одного международного РКИ III фазы МАГАТЭ Mitsumori (2007) еще более усугубила ситуацию, а индустриезависимый Кокрановский СО De Haas (2009) не смог сделать заключения об эффективности гипертермии при РПК ввиду недостаточности доказательств (0).

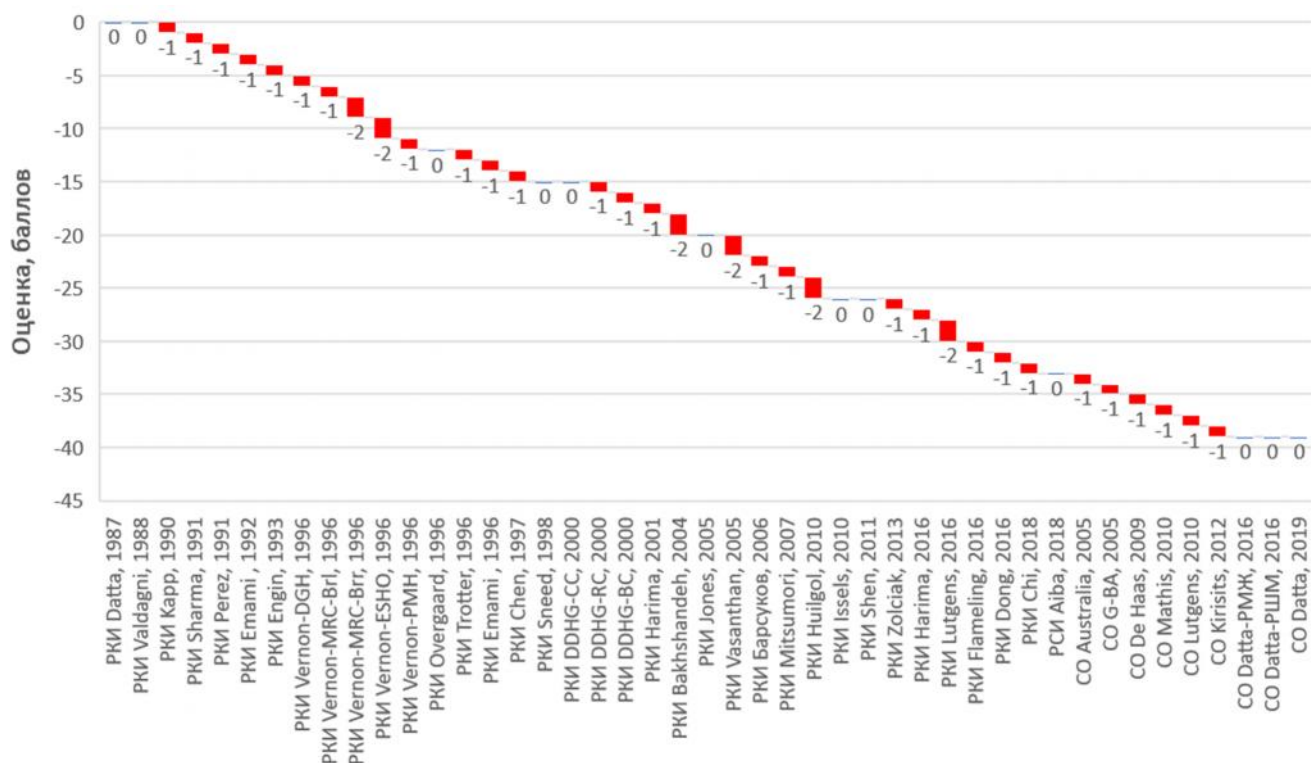


Рисунок 2. Динамика фактического (скорректированного) доказательства гипертермии.

2010 год ознаменовался двумя ложнопозитивными индустриезависимыми РКИ Huilgol (2010) и Issels (2010), которые, тем не менее, не смогли повлиять на негативные заключения независимых СО (Mathis (2010), Krisitis (2012)), а индустриезависимый Кокрановский СО Lutgens (2010) вновь не смог сделать заключения об эффективности гипертермии при РШМ ввиду недостаточности доказательств (0), так что по состоянию на 2012 год доказательство гипертермии было нулевым (0) даже с учетом 6 сокрытых негативных доказательств, а фактически ушло глубоко в минус (-6). С 2010 до 2016 года было получено 3 негативных доказательства (Zolciak-Siwinska (2013), Lutgens (2016), Flameling (2016)), из которых последнее было скрыто путем неопубликования, и два ложноположительных доказательства (Harima (2016) и Dong (2016)), т.е. общая ситуация не изменилась. В то же время, в 2016 года гипертермическое сообщество начало планомерную публикацию манипулятивных индустриезависимых систематических обзоров (Datta-PMЖ (2016), Datta-РШМ (2016), Datta (2019)), пытаясь улучшить баланс доказательств без получения непосредственных доказательств путем манипуляции имеющимися. Хотя, даже учитывая ложнопозитивные РКИ Chi (2018) и ОРИ Aiba (2019), на текущий момент заявленные доказательства гипертермии все еще негативны (-2), с учетом того, что 7 негативных РКИ скрыты, а все 4 негативных независимых СО отсутствуют в открытом доступе, создается видимость позитивного доказательства гипертермии (+5 – +9), при фактическом безнадежно негативном доказательстве (-39) (Рисунок 2).

Анализ и обсуждение

Полученный негативный результат синтеза доказательств гипертермии не отражает полной картины, поскольку не все неудачные РКИ удалось отследить. Например, негативные РКИ Bakhshandeh (2004) и Flameling (2016) удалось отследить только по однократным докладам на конференциях. Известно, что одновременно с негативным исследованием Bakhshandeh (2004) было инициировано еще как минимум два РКИ по общей гипертермии, в том числе при раке яичников⁹² и рефрактерных саркомах.⁹³ Эти РКИ прекращены без указания причин и публикации результатов. Представляется, что реальное количество таких исследований значительно больше, то есть реальная оценка эффективности гипертермии хуже.

Анализ эффективности гипертермии

Единственным эффектом термомодификации, который нельзя исключить, исходя из существующих данных, является улучшение локального контроля, хотя все случаи с его достоверным приростом получены путем манипуляции. Также есть основания полагать, что улучшение локального контроля при гипертермии может быть ложным ориентиром, поскольку его обратной стороной является усиление метастазирования и снижение выживаемости, более достоверные, чем улучшение локального контроля. Этот эффект наглядно показан на примере исследования Vernon (1996).¹⁴ Снижение выживаемости наблюдается в большинстве РКИ, и было достоверным в РКИ Bakhshandeh (2004), в одной подгруппе (IIb) РКИ Vasanthan (2005), и было бы достоверным в РКИ RADCHOC (2016), если бы исследование не было прервано. Вопрос усиления метастазирования не может быть решен на основании имеющихся данных ввиду экстремальной гетерогенности результатов. В целом эффективность гипертермии недостаточна, если есть. При этом неэффективность гипертермии не зависит от ее вида (поверхностная, глубокая, локальная, регионарная, общая), технологии нагрева (излучательная, емкостная, интерстициальная), применяемого устройства, локализации опухоли и т.д., то есть речь идет о неэффективности гипертермии в целом, как метода.

Анализ доказательств гипертермии при раке шейки матки

Анализ доказательств гипертермии при РШМ представляет интерес, так как это наиболее разработанная область гипертермии с наибольшим количеством однородных исследований (10 РКИ). Динамика гипертермических исследований при РШМ показана на Рисунок 3 и суммирована в Таблица 6. В 80-90 гг. было выполнено три РКИ фазы II, заявленных как положительные, из которых РКИ Datta (1987) недоступно (0), эффект в РКИ Sharma (1991) является статистической ошибкой (-1), а эффект в РКИ Chen (1996) является ошибкой коллапса (-1), то есть эти РКИ не показали эффекта гипертермии. Эти исследования относятся к «развивающемуся» кластеру, т. к. выполнены в развивающихся странах (Индия и Китай) с низким (на тот момент) уровнем науки и медицины.

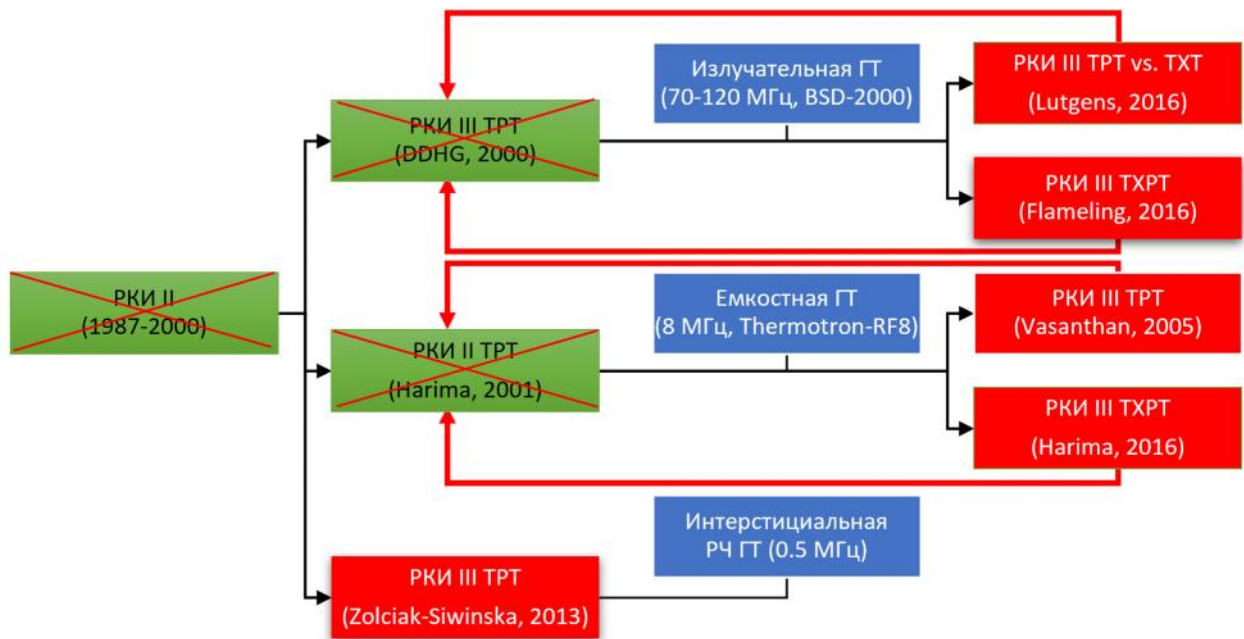


Рисунок 3. РКИ по гипертермии при раке шейки матки.

В начале 2000-х были выполнены РКИ III фазы DDHG (2000) и РКИ II фазы Harima (2001), сообщившие об эффективности гипертермии. Оба РКИ критически искажены и на самом деле не показали эффекта гипертермии (см. анализ выше). РКИ DDHG подверглось интенсивной критике радиологического сообщества,⁶⁰ в результате чего были инициированы два «подтверждающих» РКИ III фазы,⁶¹ в одном из которых ТРТ сравнивалась с ХРТ (РКИ RADCHOC, Lutgens, 2016), а в другом ТХРТ сравнивалась с ХРТ (Flameling, 2016). Оба исследования были прекращены после набора 25% выборки ввиду неэффективности, при этом если ТХРТ против ХРТ была просто неэффективна (-1) (хотя и несколько снижала выживаемость), ТРТ против ХРТ была удручающе неэффективной (-2). Неудача подтверждающих РКИ подтверждает выводы анализа об искажении РКИ DDHG и фактическом отсутствии эффекта гипертермии в нем. Три РКИ группы DDHG формируют «западный» кластер гипертермических исследований при РШМ, где исследования выполнялись при помощи излучательной технологии, в основном при помощи системы BSD-2000 (участие других систем, TEM и 4-волноводной системы в Амстердаме, было незначительным).

Исследование Harima (2001) имело продолжение в виде РКИ III фазы Vasanthan (2005), когда исследователи, вдохновленные успехом Harima, попытались подтвердить его в международном мультицентровом РКИ III фазы, обеспечив гипертермии высший уровень доказательности. Это РКИ закончилось провалом: гипертермия ухудшила результаты РТ, в том числе достоверно снизила выживаемость при стадии IIb, и усилила острую токсичность. Группа Harima (2016) также выполнила собственное подтверждающее РКИ III фазы, которое не показало эффекта гипертермии ни по одному показателю, хотя авторы попытались представить его как хотя бы частично позитивное, фальсифицировав локальный контроль посредством регрессионного анализа с недопустимыми параметрами. Неудача «проверочных» РКИ Vasanthan (2005) и Harima (2016) подтверждает выводы анализа об искажении РКИ Harima (2001) и фактическом отсутствии эффекта гипертермии в нем. Эти три РКИ составляют «японский» кластер, использовавший емкостную технологию гипертермии и систему Thermotron-RF8.

Особняком стоит польское РКИ III фазы Zolciak-Siwinska (2013) по терморациомодификации брахитерапии РШМ, в котором использовалась интерстициальная гипертермия, обеспечивавшая точный нагрев с совершенным термоконтролем при наиболее эффективной форме РТ. Гипертермия не показала различий в локальном контроле ($p = 0.991$), но существенно ухудшила безрецидивную выживаемость ($p = 0.178$), что подтверждает вывод о ее принципиальной неэффективности при РШМ, которая не зависит от применяемой технологии нагрева.

Таблица 6. РКИ при РШМ.

Исследование	ЗР	ФР
Datta, 1987	1	0
Sharma, 1991	1	-1
Chen, 1997	1	-1
DDHG-CC, 2000	1	0
Harima, 2001	1	-1
Harima, 2016	1	-1
Vasanthan, 2005	-2	-2
Zolciak-Siwinska, 2013	-1	-1
Lutgens, 2016	-1	-2
Flameling, 2016	-1	-1
ИТОГО:	1	-10

Таким образом, всего при РШМ выполнено 10 РКИ II-III фазы (Таблица 6), из которых 6 заявлены как позитивные и 4 как негативные. Из современных РКИ, выполненных после 2005 года, 80% (4 из 5) не показали эффекта гипертермии даже по заявленному результату, причем в двух из них (Vasanthan (2005), Lutgens (2016)) гипертермия ухудшала результаты лечения. Фактически, ни одно исследование не показало эффекта гипертермии (см. анализ выше).

Характерный пример

РКИ III фазы Zolciak-Siwinska (2013)³⁶ может рассматриваться как характерный пример эффекта гипертермии при модификации радиотерапии. В этом исследовании, выполненном в ведущем польском НИИ им. Склодовской-Кюри (Варшава), 215 пациентов с РШМ с предшествующей РХТ (дистантная РТ 46-60 Гр, фракция 2 Гр + цисплатин 40 мг/м²/нед,) были рандомизированы в группы брахитерапии (высокодозовая БТ, Ir-192, 4 x 7.5 Гр = 30 Гр) (n = 109) и БТ в сочетании с гипертермией (БТ+ГТ) (n = 109). Использовалась интерстициальная РЧ-гипертермия (0.5 МГц) с точным термоконтролем, обеспечивающая равномерный нагрев с температурой, которая во всех случаях превышала 42 °С. Эти условия соответствуют идеальной модели гипертермии настолько точно, насколько это возможно. В результате группа гипертермии не показала различий в локальном контроле (p = 0.991), но продемонстрировала прогрессирующее снижение безрецидивной выживаемости (p = 0.178) за счет усиления метастазирования (29/96 (30.2%) против 24/109 (22%), p = 0.182) (Рисунок 4).

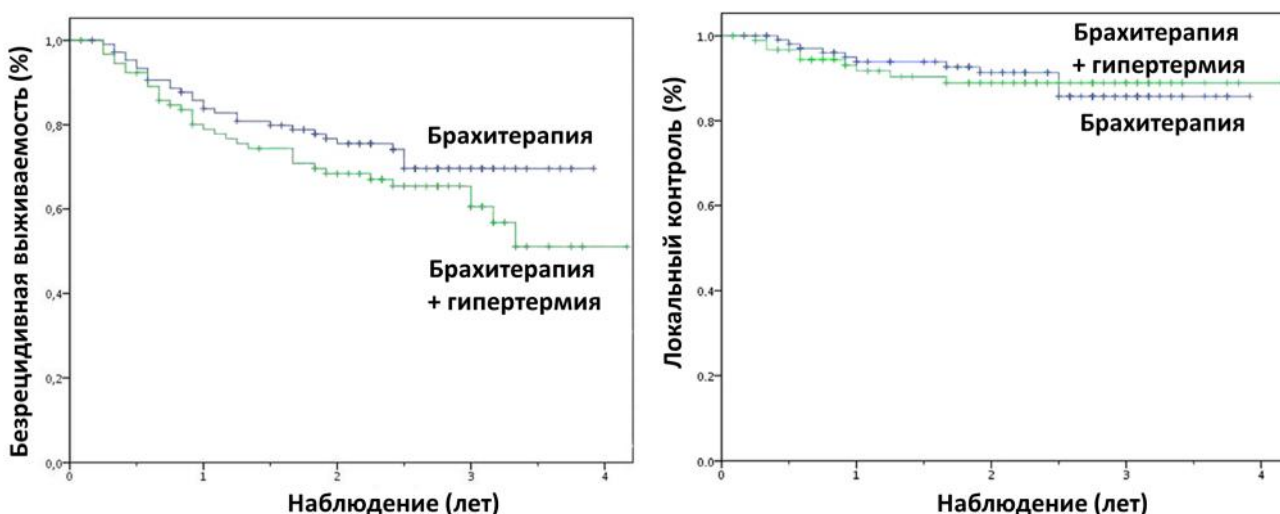


Рисунок 4. Результаты РКИ Zolciak-Siwinska (2013).

Анализ токсичности гипертермии

Проблема безопасности гипертермии требует специального рассмотрения. Частота непосредственных осложнений при гипертермии обычно превышает 50%,^{26, 31} что вряд ли можно считать приемлемым для клинического применения. Гипертермия повышала токсичность практически во всех РКИ, даже если это не отражено в отчетах. Например, из отчета Franckena (2009)²² об отдаленных результатах исследования van der Zee (2000) при РШМ²¹ следует, что непосредственная и 2-4-летняя токсичность III-IV степени тяжести в группе гипертермии была достоверно выше (18% против 3.5% в группе РТ, $p = 0.0133$), но эти данные были скрыты в исходном отчете. Анализ показывает достоверное усиление токсичности в исследованиях Vernon (1996) ($p = 0.028$), Harima (2001) ($p = 0.023$) и Issels (2010) ($p < 0.01$); эта статистика не отражена в отчетах. Независимое исследование Vasanthan (2005)²⁷ сообщает о достоверном усилении острой токсичности при РШМ ($p = 0.01$).

Проблема термopовреждения глубоких органов и тканей как важная часть проблемы токсичности гипертермии не исследована должным образом. Известно, что при поверхностных опухолях частота ожогов колеблется на уровне 30-46 %, в том числе 16-18 % III—IV степени тяжести,^{11, 13, 26} притом, что поверхностная температура достаточно хорошо контролируется, и нет оснований полагать, что при глубокой гипертермии при весьма условном термоконтроле или его отсутствии, частота «горячих пятен» меньше, что подтверждается данными МР-термометрии.⁹⁴ Например, в упомянутом исследовании DDHG (2000) по РШМ²¹ на 70 процедур у 35 пациентов приходилось 935 жалоб на жжение или другой дискомфорт.⁹⁵ Имеются сведения об отсроченных осложнениях, которые, наиболее вероятно, являются следствием термopовреждения, в частности об аваскулярных остеонекрозах у детей и подростков,^{96, 97} переломах ребер и некрозах мягких тканей.⁹⁸ В группе ТРТ РКИ Harima (2001)²³ отмечено два случая отсроченной токсичности III степени (2/20, 10%) – диарея в ходе лечения с развитием сигмоидо-илеарной фистулы через 2 года после лечения и обструкция толстого кишечника через 1.5 года после лечения, – вероятно, связанные с термopовреждением.

Таблица 7. Токсичность 5 степени в некоторых гипертермических РКИ.

РКИ	ГТ			Контроль		
	N	T ₅ (N)	T ₅ (%)	N	T ₅ (N)	T ₅ (%)
Valdagni, 1988	16	1	6.25%	21	0	0.00%
DDHG, 2000	182	1	0.55%	176	1	0.57%
Harima, 2001	20	1	5.00%	20	0	0.00%
Issels, 2010	162	2	1.23%	167	1	0.60%
Zolciak-Sixinsla, 2013	96	2	2.08%	109	7	6.42%
Lutgens, 2016	44	1	2.27%	43	0	0.00%
ИТОГО	520	8	1.54%	536	9	1.68%

Случай смерти, связанной с гипертермией (токсичность 5 степени), был описан уже в первом РКИ Valdagni (1988)⁷ при раке головы и шеи, после чего исследование было прекращено по этическим соображениям. Два случая токсичности 5 степени зафиксированы в исследовании Issels (2010)³¹ при СМТ, и по одному в исследованиях DDHG-CC (2000)²¹ и RADCHOC (2016)³⁸ при РШМ; последнее также было прекращено. Количество таких случаев, не отраженных в протоколах, вероятно, больше. Например, в группе ТРТ исследования Harima (2001)²³ умерло 8 пациентов при 7 случаях прогрессии; при этом пациент, умерший без прогрессии, не был цензурирован как случай смерти, не связанной с раком, но токсичность 5 степени, тем не менее, не зарегистрирована. Частота токсичности 5 степени при гипертермии, достигающая 6.3%,⁷ вызывает опасения (Таблица 7). Ситуация с отсроченной токсичностью 5 степени в РКИ Zolciak-Siwinska (2013)³⁶ непонятна. Сообщается о 2 случаях в группе гипертермии (2.08%) и 7 случаях в группе РТ (6.4%), тогда как обычно поздняя токсичность 3-4 степени при брахитерапии не превышает 10% при отсутствии токсичности 5 степени;⁹⁹ при этом в предшествующем РКИ I/II фазы (2012)¹⁰⁰ единственный случай токсичности 5 степени наблюдался в группе гипертермии. В предшествующем исследовании II фазы

Vakhshandeh (2003)¹⁰¹ также имел место случай токсичности 5 степени в группе гипертермии (1/25, 4%), но токсичность 5 степени в РКИ III фазы неизвестна. Известно, что общая гипертермия в сочетании с системной химиотерапией может приводить к синдрому полиорганной дисфункции (MODS) и смерти пациентов.¹⁰²

Таким образом, безопасность гипертермии никоим образом не может быть установлена на основании имеющихся данных.

Состояние одобрения гипертермии

На текущий момент гипертермия не имеет одобрения для клинического применения. Имеющиеся клинические рекомендации ограничены рекомендацией 3 категории (т. е. основанной на любом уровне доказательности при значительных несогласиях¹⁰³) при рецидивирующем раке грудной стенки,^{104, 105} а также упоминанием при саркомах мягких тканей¹⁰⁶ с прямым указанием, что технология не рекомендуется к применению. Все систематические обзоры, выполненные по заказу регуляторных органов,^{43, 44, 48, 46} пришли к негативному заключению об эффективности, медицинской необходимости и соотношении цены и качества гипертермии (в т.ч. общей гипертермии, локальной гипертермии, гипертермии как адъювантной терапии в дополнение или в комбинации с лучевой или химиотерапией) в сравнении с уже имеющимися методами, и рекомендовали различные ограничения метода в диапазоне от исключения из страхового возмещения (Германия, Австрия)^{44, 48, 46} до выведения из обращения и прекращения исследований в этом направлении (Австралия).⁴⁴ Американское онкологическое общество¹⁰⁷ и Национальный институт рака США¹⁰⁸ позиционируют гипертермию как экспериментальную технологию, которой предстоит преодолеть массу препятствий на пути к клиническому применению. В отношении метода с 50-летней историей, имеющего более 10,000 публикаций, около 1,000 исследований, в том числе более 35 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и более 50 монографий,^{52, 53} данное заключение является признанием неэффективности.

Систематическое искажение доказательств гипертермии

Наиболее важной проблемой доказательств гипертермии является их критическое искажение, основную роль в котором играет гипертермическое сообщество при ведущей роли Европейского общества гипертермической онкологии (ESHO) и его официального издания, «Международного журнала гипертермии» (IJH).

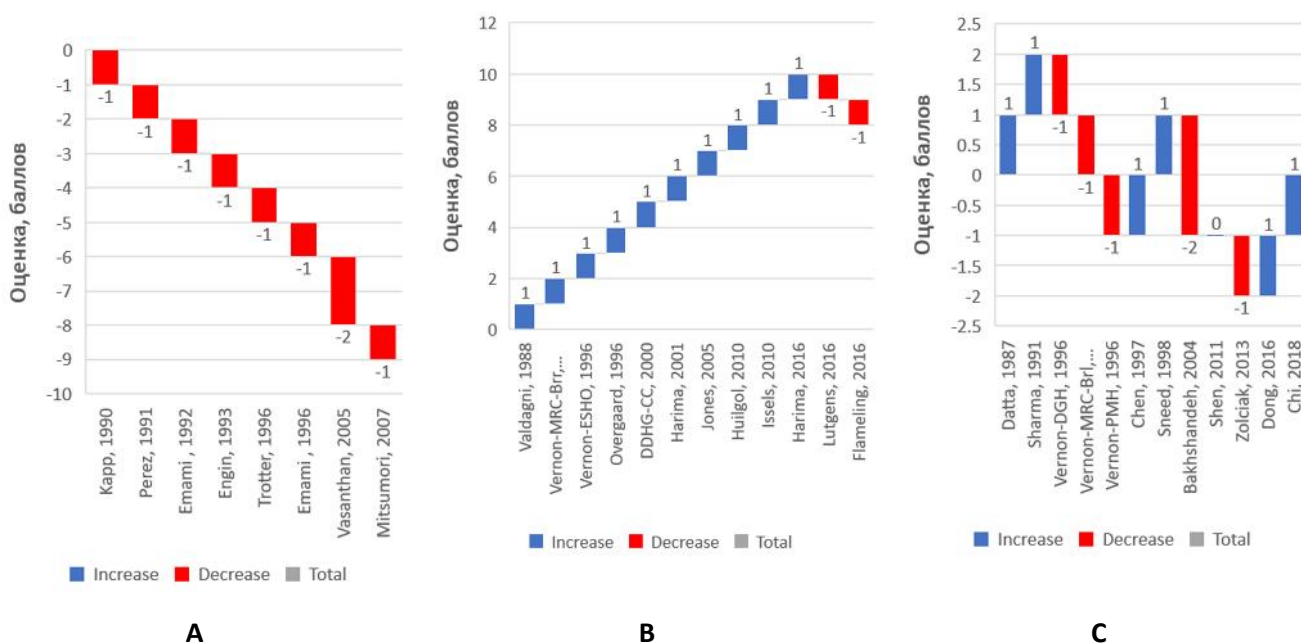


Рисунок 5. Заявленные результаты независимых (А), индустриезависимых (В) и остальных (С) гипертермических РКИ.

Описанная выше проблема диаметральной противоположности результатов независимых и индустриезависимых систематических обзоров сохраняется на уровне индивидуальных исследований. Ни одно независимое РКИ (Рисунок 5-А) не показало эффекта гипертермии, так что 8 таких исследований дали суммарную оценку доказательства -9. В данном случае РКИ Kapp, Perez, Emami и Engin выполнены лидерами мирового радиологического сообщества, которых трудно заподозрить в предвзятости, и в сфере научных интересов которых гипертермия не имеет решающего значения; РКИ Trotter выполнено по заданию правительства Австралии, а РКИ Vasanthan и Mitsumori – под эгидой Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ).

К индустриезависимым отнесены 12 РКИ, выполненных лидерами гипертермического сообщества и / или под эгидой гипертермических обществ (в основном ESHO) (Рисунок 5-В). Все эти исследования, вплоть до последнего времени, были положительными, и все несут критические искажения с очевидными признаками научной недобросовестности,^{33, 34} так что уместно говорить о систематической фальсификации доказательств гипертермии гипертермическим сообществом. Неудача двух подгрупп исследования Голландской группы по глубокой гипертермии (DDGH)²⁰ была замаскирована якобы позитивным результатом в группе РШМ,²¹ так что все исследование доложено как позитивное. Аналогичным образом три РКИ, не показавших эффекта гипертермии, были «спасены» путем включения в исследование Vernon.¹⁴ С учетом двух неопубликованных РКИ Bakhshandeh (2004)²⁵ и Flameling (2016)³⁹ число скрытых негативных РКИ составляет 7, или 20% от общего числа РКИ.

Совершенствование правил выполнения РКИ после 2010 года сделало их фальсификацию – по крайней мере, в западных странах, – затруднительной, и три последних индустриезависимых РКИ закономерно постигла неудача.^{37, 38, 39} Впрочем, даже в этом случае гипертермическое сообщество попыталось ее скрыть. В РКИ Narima (2016),³⁷ которое не показало эффекта ни по одному исходу, положительный результат по локальному контролю был сфабрикован за счет недопустимого регрессионного анализа; при этом, в нарушение всех принципов публикации РКИ,^{109, 110, 111} сфабрикованный скорректированный результат ($p = 0.047$) был вынесен в резюме и заключение, тогда как реальный негативный результат ($p = 0.192$) был единожды упомянут только в тексте статьи. Тем не менее, статья с безусловными признаками фальсификации была опубликована в IJH. Исследование RADCHOC³⁸ было опубликовано с 7-летней задержкой, а вывод сформулирован таким образом, что гипертермия, якобы, показала эффективность, сопоставимую с химиомодификацией, что не соответствует действительности и является фальсификацией результата. Прекращение исследования Flameling³⁹ заявлено в связи с медленным набором, и полное отсутствие эффекта гипертермии в нем при худшей общей выживаемости осталось бы скрытым, если бы результаты не были доложены на конференции ASCO.³⁹

В РКИ, которые не могут быть однозначно отнесены ни к индустриезависимым, ни к независимым (Рисунок 5-С), суммарная оценка заявленного доказательства гипертермии дает ноль.

Выполняемое в настоящее время индустриезависимое РКИ III фазы Hyperthermia European Adjuvant Trial (HEAT) позволяет говорить о новом уровне фальсификации – фальсификации на уровне протокола исследования. Это РКИ исследует комбинацию гемцитабина, цисплатина и гипертермии против одного гемцитабина при местнораспространенном раке поджелудочной железы, хотя факт значительно более высокой эффективности комбинации гемцитабина с цисплатином против одного гемцитабина при запущенных опухолях билиарного тракта ($p < 0.001$ по общей выживаемости и выживаемости без прогрессии, $p < 0.05$ по локальному контролю) подтвержден доказательствами первого уровня (РКИ III фазы ABC-02)¹¹² и последующим систематическим анализом.¹¹³ Результаты ABC-02 были опубликованы в апреле 2010 года, за полгода до публикации протокола HEAT,¹¹⁴ в самом рейтинговом медицинском журнале NEJM, то есть не могли не быть известными авторам HEAT. При этом HEAT использует в точности тот же протокол химиотерапии, но значительно более легкую выборку (стадия I-II после успешной резекции против неоперабельной стадии III-IV в ABC-02), и настроен на получение гораздо более скромного результата: ВБП 19 мес. против 14 мес. в контроле (+35%), тогда как ABC-02 показала +45% по ВБП и +60% по ОВ. Фактически, HEAT – это широко известное искажение «я тоже» (me too), когда вмешательство с

недоказанной эффективностью присовокупляется к вмешательству с доказанной эффективностью, и на этом основании декларируется его эффективность, – введенное на уровне протокола исследования. Таким образом, HEAT – это исследование с заранее известным результатом, которое, тем не менее, не позволит сделать заключения об эффективности гипертермии ввиду очевидного искажения коллайдера.

Вышеупомянутые ложнопозитивные CO Datta и РКИ HEAT показывают путь, по которому будет следовать гипертермическое сообщество в погоне за доказательствами – производство манипулятивных систематических обзоров без получения новых данных и получение новых данных в исследованиях, которые фальсифицированы уже на стадии протокола.

Искажение гипертермических исследований усугубляется критическим искажением публикации. Притом, что даже по заявленным результатам количество негативных исследований превышает количество позитивных, на фоне огромного количество позитивных публикаций негативные практически незаметны. Наглядным примером являются доказательства гипертермии при РШМ (Таблица 8, Рисунок 6).

Таблица 8. Искажение публикации при гипертермии в лечении РШМ.

Исследование	ЗР	ФР	Публ.	Цит.	ИЖ
Позитивные					
Datta, 1987	1	0	1	0	0
Sharma, 1991	1	-1	3	14	1
Chen, 1997	1	-1	1	0	0
DDHG-CC, 2000	1	0	15	940	10
Harima, 2001	1	-1	3	136	3
Harima, 2016	1	-1	1	5	1
Обзоры			4	43	1
ВСЕГО:	6	-4	+28	+1,138	+16
Негативные					
Vasanthan, 2005	-2	-2	3	81	0
Zolciak-Siwinska, 2013	-1	-1	1	10	0
Lutgens, 2016	-1	-2	1	5	0
Flameling, 2016	-1	-1	0	0	0
ВСЕГО:	-5	-6	-5	-96	0
ИТОГО:	1	-10	+23	+1042	+16

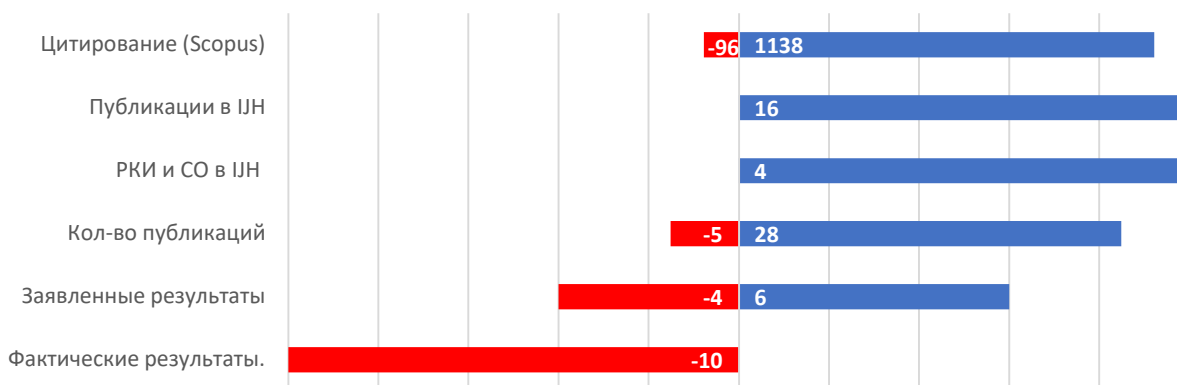


Рисунок 6. Искажение публикации при гипертермии в лечении РШМ.

При фактическом наличии 10 доказательств неэффективности гипертермии, большая их часть (6 из 10) представлена как доказательства эффективности (ложнопозитивные). При этом 4 негативных РКИ представлены всего 5 публикациями, тогда как ложнопозитивные – 28 (соотношение 5.6:1). С учетом цитирования перекоп становится подавляющим: позитивные РКИ имеют 1,138 цитирований против 96 у

негативных (соотношение 11.86:1) (данные о количестве публикаций и цитировании на июль 2017 года). Это искажение достигает критических значений в публикациях профильного ИЖ, в котором негативные публикации отсутствуют вовсе, т. е. с точки зрения ИЖ гипертермия при РШМ безусловно эффективна.

Таким образом, усилиями гипертермического сообщества и при ведущей роли ИЖ сформирована картина, не имеющая ничего общего с действительностью, и позволяющая заявлять об эффективности гипертермии при полном отсутствии таковой. Реальное положение дел известно регуляторным органам, что следует из негативных выводов их систематических обзоров и фактических запретительных решений в отношении гипертермии (см. выше), но практически полностью скрыто от рядового читателя. Учитывая это, вполне понятно возмущение гипертермического сообщества решениями регуляторных органов⁸⁹ и его искреннее недоумение, выражаемое вопросом «Какие еще доказательства нужны для принятия гипертермии?»¹¹⁵

Причины жизнеспособности гипертермии

Кажущаяся парадоксальность ситуации в гипертермии, когда очевидно неэффективная технология продолжает существовать и даже демонстрирует попытки реабилитации, имеет ряд объяснений, основным из которых является сам факт существования структурированного и глубоко укорененного гипертермического сообщества. Это сообщество сгруппировано в основном вокруг Европейского общества гипертермической онкологии (ESHO), тесно связано с производителями гипертермического оборудования, которые являются его движущей силой (например, BSD/Pyrexar (BSD-2000) для ESHO, Celsius 42 (Celsius TCS) для Немецкого гипертермического общества (DHG), Yamamoto Vinita (Thermotron-RF8) для Японского общества термомедицины (JSTM)), и формирует позицию, в основном, опираясь на «Международный журнал гипертермии» (ИЖ). Вытекающая из этого проблема дефицита независимых исследований и сильной коммерческой заинтересованности лидеров мнений гипертермического сообщества была прямо озвучена в письме директора Института оценки медицинских технологий Людвиг Больцмана Клаудии Уайлд.¹¹⁶ Не менее важным обстоятельством является то, что гипертермия как метод «на слуху», который уже 30 лет находится в уникальном положении «многообещающего» и «перспективного», позволяет выполнять бесконечные клинические исследования и защищать диссертации, создавая питательную среду для гипертермического сообщества, особенно его радиологической части. Об этой особенности гипертермии еще в 1987 году писал Hornback, автор первой монографии¹¹⁷ по клинической гипертермии: *«Конечно, радиационные онкологи могут получать отличные исследования, и если человек желает посвятить время и усилия участию в клинических исследованиях в этой интересной, сложной, раздражающей и не слишком научной области, тогда его или ее следует поощрять к этому».*¹¹⁸ Например, вышеупомянутое изначально ложнопозитивное РКИ HEAT – это высокобюджетное исследование с участием 12 крупнейших университетских клиник Европы, безусловно, способствующее дальнейшему сплочению лидеров мнений вокруг гипертермии. В результате гипертермическое сообщество, по существу, представляет собой часть радиологического сообщества, и его существование подпитывается тем, что раздел о гипертермии, авансом включенный в конце 80-х гг., то есть еще до получения негативных данных РКИ, в наиболее популярное руководство по лучевой терапии Perez с соавт.¹¹⁹ (6 переизданий), ставшее основой для большинства последующих национальных руководств, в том числе российских, до сих пор сохраняется там и систематически обновляется гипертермическим сообществом с игнорированием негативных данных. Таким образом, каждое новое поколение радиологов еще на стадии обучения получает не критичное представление о полезности гипертермии. В то же время, хотя температурная концепция гипертермии давно дискредитирована, обсуждение возможных путей выхода из тупика блокируется гипертермическим сообществом: например, ИЖ практически не принимает к публикации статьи, которые не декларируют в качестве базиса центральную роль температуры, а также негативные доказательства и критические статьи.

Наконец, последней причиной существования гипертермии является неспособность современного научного сообщества формировать окончательные негативные заключения. Такое окончательное заключение с рекомендацией вывести гипертермию из страхового возмещения, отозвать регистрацию гипертермического оборудования, прекратить гипертермические исследования и распространить выводы

обзора среди медицинской общественности и пациентов было сформировано только в систематическом обзоре, выполненном по заказу Правительства Австралии.⁴³

Заключение

Имеющиеся доказательства говорят о неэффективности гипертермии как метода, вне зависимости от технологии нагрева, используемого устройства, локализации опухоли и т. д., и об отсутствии шансов на получение позитивного доказательства. Все позитивные исследования и систематические обзоры несут критические искажения, с учетом которых их результаты сомнительны или негативны, так что фактически не существует ни одного доказательства эффективности гипертермии. Реальная оценка хуже полученной, поскольку часть неудачных РКИ не опубликована. Гипертермия усиливает токсичность лечения и способна приводить к токсичности 5 степени. Исходя из имеющихся данных нельзя исключить, что гипертермия фактически ухудшает результаты терапии сравнения, в частности, снижает выживаемость. Ни одно независимое РКИ или систематический обзор не показали эффективности гипертермии, тогда как практически все индустриезависимые РКИ и систематические обзоры показали ложноположительный результат. Диаметральная противоположность результатов независимых и индустриезависимых РКИ и систематических обзоров позволяет говорить о систематической фальсификации результатов исследований гипертермическим сообществом. Ситуация усугубляется критическим искажением публикации при ведущей роли «Международного гипертермического журнала», в результате чего общая картина состояния гипертермии по результатам публикаций не имеет ничего общего с реальным положением дел. Фактически, гипертермия не имеет показаний для клинического применения, за исключением единственной рекомендации 3 категории при рецидивирующем раке грудной стенки, и ограничена в применении в ряде стран, вплоть до полного выведения из обращения с прекращением исследований (Австралия). Учитывая количество негативных доказательств и отсутствие позитивных, клиническое применение гипертермии не обосновано, продолжение исследований нецелесообразно.

Ссылки

- ¹ Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- ² Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle M, Stewart LA and PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4:1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
- ³ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>
- ⁴ Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med*. 2004;2:23.
- ⁵ Haynes RB, et al: Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330(7501):1179. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38446.498542.8F>
- ⁶ Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): a controlled clinical study. *Ind Med Gazette*. 1987;121:68-71.
- ⁷ Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1988;15(1) 13-24.
- ⁸ Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(1):163-9. doi: 10.1016/0360-3016(94)90154-6.
- ⁹ Kapp DS, Petersen IA, Cox RS, et al. Two or six hyperthermia treatments as an adjunct to radiation therapy yield similar tumor responses: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(6):1481-95.
- ¹⁰ Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, et al. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1991;17:5-12.
- ¹¹ Perez CA, Pajak T, Emami B, et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1991;14(2):133-41.
- ¹² Emami B, Myerson RJ, Cardenas H, et al. Combined hyperthermia and irradiation in the treatment of superficial tumors: results of a prospective randomized trial of hyperthermia fractionation (1/wk vs. 2/wk). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(1):145-52.
- ¹³ Engin K, Tupchong L, Moylan DJ, et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperthermia treatments per week in patients with superficial tumours. *Int J Hyperthermia*. 1993;9(3):327-40.

- ¹⁴ Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35(4):731-44.
- ¹⁵ Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia*. 1996;12(1):3-20.
- ¹⁶ Trotter J M, Edis AJ, Blackwell J B, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol* 1996;40(3):298-305.
- ¹⁷ Emami B, Scott C, Perez CA, et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(5):1097-104.
- ¹⁸ Chen HW, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermoradiochemotherapy for uterine cervix. *Chin J Oncol*. 1997;24:249-51.
- ¹⁹ Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):287-95.
- ²⁰ van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000;355(9210):1119-25.
- ²¹ van der Zee J, González GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002;18(1):1-12.
- ²² Franckena M, Lutgens LC, Koper PC, et al. Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:242-50.
- ²³ Harima Y, Nagata K, Harima K, et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2001;17:97-105.
- ²⁴ Roussakow SV. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma" of Yoko Harima et al. (2001): multiple biases and no advantage of hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(8):1400.
- ²⁵ Bakhshandeh A, Wiedemann G, Zabel P, et al. Randomized trial with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) plus whole body hyperthermia versus ICE chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. ASCO Annual Meeting Proceedings. *JCO*, 2004;22(14S): 7288.
- ²⁶ Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3079-85.
- ²⁷ Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1):145-53.
- ²⁸ Mitsumori M, Zeng ZF, Olynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(3):192-8.
- ²⁹ Mitsumori M, Zeng ZF, Olynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(3):192-8.
- ³⁰ Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):492-6.
- ³¹ Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):561-70.
- ³² Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):483-492.
- ³³ Roussakow S. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):E629.
- ³⁴ Roussakow S. Regional Hyperthermia With Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):113-114.
- ³⁵ Shen H, Li XD, Wu CP, Yin YM, Wang RS, Shu YQ. 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*, 2011;27(1) 27-32. doi: 10.3109/02656736.2010.500645
- ³⁶ Zolciak-Siwinska A, Piotrkowicz N, Jonska-Gmyrek J, et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy--a phase III study. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):194-9.
- ³⁷ Harima Y, Ohguri T, Imada H, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):801-8.
- ³⁸ Lutgens LC, Koper PC, Jobsen JJ, et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: Results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):378-382.
- ³⁹ Flameling B, Nordberg T, Ott OJ, et al. An international multicenter phase III study of chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus hyperthermia for locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl): e17023-e17023.
- ⁴⁰ Dong Y, Wu G. Analysis of short and long term therapeutic effects of radiofrequency hyperthermia combined with conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *J BUON*;2016;21(2):407-11.
- ⁴¹ Chi MS, Yang KL, Chang YC, et al. 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(1):78-87. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.030.

- ⁴² Aiba H, Yamada S, Mizutani J, Yamamoto N, Okamoto H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Kawai A, Yoshimura K, Tsuchiya H, Otsuka T. Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study. *Cancer Med.* 2018;7(4):1560-1571. 10.1002/cam4.136.
- ⁴³ Review Committee on Microwave Cancer Therapy. Review of the Use of Microwave Therapy for the Treatment of Patients with Cancer. Volume 1—Final Report to the Minister for Health and Ageing, National Health and Medical Research Council, Australia Government, 2005.
- ⁴⁴ G-BA/ Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u. a. Ganzkörper- Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie), 2005.
- ⁴⁵ De Haas DDF, De Ruyscher DK, Lambin P, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006269. DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub2.
- ⁴⁶ Mathis S, Johnsson T. Hyperthermie. Systematic review. *Decision Support Document* 36 (2010); Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) ISSN-online: 1992-0496.
- ⁴⁷ Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006377. DOI: 10.1002/14651858.CD006377.pub2.
- ⁴⁸ Kirisits A, Wild C. Efficacy of Hyperthermia treatment in combination with radio- or chemotherapy in Breast- Bladder- Cervix carcinoma and Soft tissue sarcoma patients. HTA- Projektbericht. 2012; Nr 36/ Update 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
- ⁴⁹ 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(5):1073-87.
- ⁵⁰ Datta , 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.
- ⁵¹ Datta NR, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Invest.* 2019;103(2):411-37.
- ⁵² Roussakow S. Critical Analysis of Electromagnetic Hyperthermia Randomized Trials: Dubious Effect and Multiple Biases. *Conference Papers in Medicine.* 2013;2013:412186.
- ⁵³ Roussakow S. The History of Hyperthermia Rise and Decline. *Conference Paper in Medicine.* 2013;2013: 428027.
- ⁵⁴ 2015;1(1/2015):36-53.
- ⁵⁵ Kirisits A, Wild C. Efficacy of Hyperthermia treatment in combination with radio- or chemotherapy in Breast- Bladder- Cervix carcinoma and Soft tissue sarcoma patients. HTA- Projektbericht. 2012; Nr 36/ Update 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
- ⁵⁶ Keir JA, Whiteside OJH, Winter SC, Maitra S, Corbridge RC, Cox GJ. Outcomes in Squamous Cell Carcinoma with Advanced Neck Disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89(7):703–8. doi: 10.1308/003588407X205314.
- ⁵⁷ van der Zee J, De Bruijne M, Mens JWM et al. Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: overview of experience in Erasmus MC. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(7):638–48.
- ⁵⁸ Melanoma: Statistics. *Cancer.Net.* <https://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/statistics#:~:text=Most%20people%20with%20melanoma%20are,%2Dyear%20survival%20is%2092%25.> 19-07-2020.
- ⁵⁹ Melanoma skin cancer: survival. *Cancer Research UK.* <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/survival.> 19-07-2020.
- ⁶⁰ van der Zee J, Koper PCM, Lutgens LCHW, Burger CW. Point-counterpoint: what is the optimal trial design to test hyperthermia for carcinoma of the cervix? Point: addition of hyperthermia or cisplatin to radiotherapy for patients with cervical cancer; Two promising combinations—no definite conclusions. *Int J Hyperthermia.* 2002;18(1):19–24.
- ⁶¹ Dahl O, Mella O. Referee: hyperthermia alone or combined with cisplatin in addition to radiotherapy for advanced uterine cervical cancer. *Int J Hyperthermia.* 2002;18(1):25–30.
- ⁶² Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1998;41(2):307–17.
- ⁶³ Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I et al. Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy correlation between tumor size, dose and failure. *Radiother Oncol.* 1994;31(3):240–7.
- ⁶⁴ Crile G Jr. The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. *Cancer Res.* 1963;23:372–80.
- ⁶⁵ Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1995;32(5):1275–88.
- ⁶⁶ Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: Update and multivariate analysis of prognostics factors. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997;38(5):969–78.
- ⁶⁷ Fletcher GH. Results of radiotherapy of carcinoma of the uterine cervix. *Proc Roy Soc Medicine.* 1968;61(4):391–4.
- ⁶⁸ Nakano T, Kato S, Ohno T, et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 2005;103(1):92-101.

69

12 2003 . — , 2003. — .331-2.

70

: , 1994.

«

», 9-

- ⁷¹ Testing hypothesis suggested by the data. In: Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Testing_hypotheses_suggested_by_the_data#cite_ref-1.
- ⁷² Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ*. 2001;322(7292):989–91.
- ⁷³ Guillemin F. Primer: the fallacy of subgroup analysis. *Nature Clin Practice Rheumatol*. 2007;3:407–13.
- ⁷⁴ Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials—fun to look at, but don't believe them! *Curr Control Trials Cardiovasc*. 2000;1:25–7.
- ⁷⁵ Yeole BB, Sankaranarayanan R, Sunny M, et al. Survival from head and neck cancer in Mumbai (Bombay), India. *Cancer*. 2000;89(2):437–44.
- ⁷⁶ Rao DN, Shroff PD, Chattopadhyay G, Dinshaw KA. Survival analysis of 5595 head and neck cancers—results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer*. 1998;77(9):1514–8.
- ⁷⁷ Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet*. 1997;350(9092):1647–54.
- ⁷⁸ Stoltzfus JC. Logistic regression: a brief primer. *Acad Emerg Med*. 2011 Oct;18(10):1099–104. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x.
- ⁷⁹ Definition of "overfitting" at OxfordDictionaries.com. Available at: <https://en.oxforddictionaries.com/definition/overfitting>. Cited: 14 Feb 2018.
- ⁸⁰ Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004 May-Jun;66(3):411–21.
- ⁸¹ Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Review article. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):594–605.
- ⁸² Hua Y, Ma S, Fu Z, et al. Intracavity hyperthermia in nasopharyngeal cancer: a phase III clinical study. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(2):180–6. doi: 10.3109/02656736.2010.503982.
- ⁸³ Kang M, Liu WQ, Qin YT, et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(12):7395–400. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.12.7395.
- ⁸⁴ Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Rad Biol*. 2014;90(10):853–8. doi: 10.3109/09553002.2014.916579.
- ⁸⁵ Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia*. 1990;6(5):881–90.
- ⁸⁶ 1996;1:12–16.
- ⁸⁷ Ardenne Mv. [Theoretical and Experimental Basis of Cancer Multistep Therapy] Theoretische u. experimentelle Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie. 2nd Ed. Berlin, Volk u. Gesundheit, 1970–71. — 963 p.
- ⁸⁸ von Ardenne M. Utilization of pH-dependent membrane changes of blood cells for the selective occlusion of the vasculature in cancer tissues. *J Electroanal Chem Interfacial Electrochem*. 1980;116: 255–66.
- ⁸⁹ Sauer R, Creeze H, Hulshof M, Issels R, Ott O. Interdisciplinary Working Group for Clinical Hyperthermia (Atzelsberg Circle) of the German Cancer Society and the German Society of Radiooncology. Concerning the final report "Hyperthermia: a systematic review" of the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, March 2010. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(3):209–13.
- ⁹⁰ Roussakow S. Comment to "Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer." Submitted 2015.
- ⁹¹ Roussakow S. Comment to "Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma." 2015, published in the text of [47].
- ⁹² Westermann AM, Grosen EA, Katschinski DM, et al. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(9) 1111–7.
- ⁹³ Wiedemann GJ, Robins HI, Gutsche S, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. *Eur J Cancer*. 1996;32A(5) 888–92..
- ⁹⁴ Gellermann J, Włodarczyk W, Hildebrandt B, Ganter H, Nicolau A, Rau B, Tilly W, Föhling H, Nadobny J, Felix R, Wust P. Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. *Cancer Res*. 2005;65(13):5872–80.
- ⁹⁵ Canters RAM, Franckena M, van der Zee J, van Rhoon GC. Optimizing deep hyperthermia treatments: are locations of patient pain complaints correlated with modelled SAR peak locations? *Phys Med Biol*. 2011;56:439–51.
- ⁹⁶ Jäger M, Balzer S, Wessalowski R, Schaper J, Göbel U, Li X, Krauspe R. Hyperthermia associated osteonecrosis in young patients with pelvic malignancies. *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;8(5):571–5.
- ⁹⁷ Balzer S, Schneider DT, Bernbeck MB, Jäger M, Mils O, Schaper J, Willers R, Krauspe R, Göbel U, Wessalowski R. Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: a retrospective analysis of potential risk factors. *Int J Hyperthermia*. 2006 Sep;22(6):451–61.
- ⁹⁸ Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M. Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. *Int J Hyperthermia*. 2001;17(4):291–301.
- ⁹⁹ Tantivatana T, Rongsriyam K. Treatment outcomes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a comparison of Ir-192 versus Co-60 sources. *Comparative Study J Gynecol Oncol*. 2018;29(5):e86. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e86.

- ¹⁰⁰ Zolciak-Siwinska A, Jonska-Gmyrek J, Staniaszek J, et al. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy: A phase I study. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(8):715–20.
- ¹⁰¹ Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8°C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. 2003;39(3):339-45.
- ¹⁰² Pereira Arias AM, Wester JP, Blankendaal M, Schilthuis MS, Kuijper EJ, Rademaker BM, Stoutenbeek CP, Rietbroek RC. Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole-body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):1013-6.
- ¹⁰³ McCormick B. Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(3):345-8.
- ¹⁰⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2015.
- ¹⁰⁵ Harms W, Budach W, Dunst J, et al. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(4):199-208.
- ¹⁰⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 3, 2012.
- ¹⁰⁷ The future of hyperthermia. In: *Hyperthermia to Treat Cancer*, The American Cancer Society. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/hyperthermia.html>
- ¹⁰⁸ Hyperthermia in Cancer Treatment. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>
- ¹⁰⁹ Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004A;291:2457–2465.
- ¹¹⁰ Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2004B;330:753.
- ¹¹¹ Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2005;24:1547–1561.
- ¹¹² Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
- ¹¹³ Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25(2):391-8. doi: 10.1093/annonc/mdt540.
- ¹¹⁴ HEAT Hyperthermia European Adjuvant Trial. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-III/download/inhalt/hyperthermie/7_servicebereich/heat/Heat-Flyer.pdf
- ¹¹⁵ Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Front Oncol*. 2017;7:132. doi: 10.3389/fonc.2017.00132.
- ¹¹⁶ Wild C. Should hyperthermia be included in the benefit catalogue for oncologic indications? Commercial interests are presumed behind the editorial of R. Sauer et al. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(1):81-6.
- ¹¹⁷ Hornback NB, Shupe RE. *Hyperthermia and cancer: human clinical trial experience*. CRC Press, 1984—176 p.
- ¹¹⁸ Hornback NB. Is the community radiation oncologist ready for clinical hyperthermia? *Radiographics*. 1987;7(1):139–49.
- ¹¹⁹ Perez CA, Emami BN, Nussbaum G, Sapareto S. Hyperthermia. In: C.A. Perez and L.W. Brady, Editors, *Principles and practice of radiation oncology*. 1989; 15:342.