



## Состояние гипертермии в мире и перспективы онкотермии

Аналитическая справка (по состоянию на июнь 2020 года)

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

### Резюме:

Гипертермия остается экспериментальным методом с недоказанной эффективностью, не вошедшим в практику онкологии. За последние 20 лет ни одна гипертермическая технология или устройство не показали клинической эффективности.

Онкотермия (модулированная электрогипертермия) является принципиально новой технологией, основанной на воздействии электрического поля в гипертермическом диапазоне температур, и единственной гипертермической технологией, имеющей доказательное подтверждение эффективности и безопасности.

Гипертермия активно внедряется в практику онкологии с 70-х годов прошлого века, преимущественно силами радиологического сообщества. За 50 лет опубликовано более 10,000 статей, около 1,000 исследований, в том числе более 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и более 50 монографий. <sup>1</sup> Несмотря на это, гипертермия так и не смогла предоставить надлежащих доказательств эффективности и безопасности.

С точки зрения Американского онкологического общества (ACS),

*«Гипертермия является перспективным методом повышения эффективности лечения рака, но в настоящее время остаётся в основном экспериментальным методом».* <sup>2</sup>

Той же позиции придерживается и Национальный институт рака США (NCI):

*«Масса препятствий лежит на пути признания гипертермии стандартным лечением рака».* <sup>3</sup>

Таким образом, гипертермия является методом с недоказанной эффективностью, фактически исключенным из практики современной онкологии. За последние 20 лет ни одна гипертермическая технология или устройство не показали клинической эффективности. <sup>4</sup> После 2000 года ни одно гипертермическое устройство не получило разрешения Управления по лекарственным средствам и пищевым продуктам США (FDA) на клиническое применение. Ведущий производитель США Pyrexar Medical не имеет разрешения FDA на применение своей флагманской гипертермической системы BSD 2000, кроме как в исследовательских и гуманитарных целях, а более современные модели вообще не имеют разрешения на применение в США. <sup>5</sup>

Единственным показанием для применения гипертермии в США, согласно руководству «Всеобщей национальной онкологической сети» (NCCN, США), является «учет возможности» её применения при облучении локальных рецидивов / метастазов рака молочной железы (рак грудной стенки).

*«Настоящее руководство включает учет возможности добавления гипертермии к облучению локальных рецидивов / метастазов (категория 3). ... Применение гипертермии технически сложно и требует специальных навыков и оборудования (например, мониторингования температуры и лечения возможных ожогов тканей). Комитет, таким образом, рекомендует ограничить применение гипертермии центрами с соответствующей подготовкой, навыками и оборудованием. Включение гипертермии вызвало значительные дискуссии и противоречия между членами комитета и является рекомендацией 3 категории».* <sup>6</sup>

Аналогичная рекомендация включена в руководство Немецкого общества радионкологии (DEGRO).

*«Пациенты с резектабельным ЛРРМЖ должны получать мультимодальную терапию, включающую системную терапию, хирургию и облучение +/- гипертермия. ... Следующий подход к усилению эффективности радиотерапии состоит в дополнительном применении гипертермии. ... У пациентов с предшествующей радиотерапией с высоким риском повторного рецидива после резекции или при неоперабельных рецидивах, настоятельно рекомендуется повторная радиотерапия. Комбинация с гипертермией может улучшать контроль опухоли».*<sup>7</sup>

Эта рекомендация основана на двух старых РКИ (1996 и 2005 гг.), каждое из которых несло критические искажения:

- ) **«Радиотерапия с гипертермией и без нее в лечении поверхностного локального рака молочной железы: результаты пяти рандомизированных контролируемых исследований»** (1996).<sup>8</sup> Достоверное улучшение локального контроля без влияния на общую выживаемость получено путем псевдо мета-анализа пяти самостоятельных РКИ, при этом в трех из пяти РКИ эффект гипертермии отсутствовал (а в двух из них группа гипертермии была хуже контроля), а общий положительный эффект получен за счет огромного эффекта в двух позитивных группах, включая группу Европейского общества клинической гипертермии (ESHO), спонсора исследования, полученного за счет отбора пациентов.<sup>4</sup>
- ) **«Рандомизированное исследование по гипертермии и облучению при поверхностных опухолях»** (2005)<sup>9</sup> сообщило о достоверном улучшении локального контроля ( $p = 0.02$ ) без влияния на общую выживаемость, проигнорировав критические искажения в пользу группы гипертермии, а именно достоверно большую дозу радиотерапии (55 Гр против 50 Гр (+10%),  $p < 0.001$ ) и достоверно более молодой возраст (52.4 года против 59.3 лет,  $p < 0.0001$ ).<sup>4</sup>

Ввиду низкого качества доказательств, включение данной рекомендации в руководство NCCN вызвало значительные дискуссии и противоречия между членами комитета – в частности, Берил МакКормик из отделения радиационной онкологии Слоан-Кеттеринг выступила против,<sup>10</sup> – и стало рекомендацией 3 категории, т. е. основанной на любом уровне доказательности при значительных разногласиях. По существу, рекомендация 3 категории представляет собой информирование профессионалов здравоохранения о том, что данный метод существует, оставляя возможность его применения на их усмотрение («учет возможности») с существенными оговорками (при наличии «специальных навыков и оборудования» и т.п.). Недавнее американское рандомизированное исследование Группы по радиационной терапии в онкологии (RTOG) при локальных рецидивах рака молочной железы (RTOG 1014<sup>11</sup>) в обзоре применяемых методов лечения вообще не упоминает о гипертермии, что наглядно отражает место и перспективы метода в США.

В большинстве развитых стран гипертермия явно или неявно ограничена в применении в диапазоне от исключения из страхового возмещения до полного выведения из обращения. В 2005 году Национальный совет по здравоохранению и медицинским исследованиям по заказу Правительства Австралии изучил эффективность практики микроволновой гипертермии в сочетании с радиотерапией и глюкозо-блокирующими веществами в Австралии с фундаментальным систематическим обзором гипертермии. Итоговое заключение было следующим:<sup>12</sup>

*«Не существует опубликованных научных доказательств или клинических данных, доступных Комитету, которые подтверждают эффективность УВЧ-гипертермии (УВЧ) как самостоятельно, так и в комбинации с радиотерапией (РТ) или глюкозо-блокирующими веществами (ГБВ) при раке у человека. ... и есть основания полагать, что УВЧ может усиливать токсичность и потенциально снижать терапевтическую эффективность РТ, назначаемой в субоптимальных дозах. Невзирая на ограничения ретроспективного аудита пациентов, всеобъемлющий обзор литературы, аудит пациентов и сопоставление данных исследований показали, что:*

- ) Не существует качественных опубликованных научных доказательств преимуществ терапевтической эффективности УВЧ-терапии рака самостоятельно или в комбинации с РТ или ГБВ при лечении рака.
- ) УВЧ в сочетании с РТ была менее эффективна, чем стандартная конвенциональная РТ в отношении контроля заболевания и выживаемости у пациентов с раком молочной железы, лимфомами или раком простаты.
- ) Не было достоверных различий в выживаемости между РТ самостоятельно и в сочетании с УВЧ при раке головы и шеи, колоректальном раке или раке мочевого пузыря.
- ) УВЧ + ГБВ были хуже РТ в контроле симптомов и заболевания во всех подгруппах при ретроспективном аудите пациентов с раком мочевого пузыря и любым инвазивным раком.
- ) Недостаточно информации для обоснованного заключения о безопасности УВЧ в сочетании с РТ или УВЧ в сочетании с ГБВ при лечении рака.
- ) РТ самостоятельно обеспечивала лучший контроль симптомов у пациентов с раком мочевого пузыря, чем УВЧ + РТ или УВЧ + ГБВ.
- ) Представляется, что УВЧ + ГБВ менее токсичны, чем УВЧ + РТ или РТ самостоятельно». <sup>12</sup>

На основании этого заключения Правительству Австралии было рекомендовано:

- ) «Указать, что в настоящее время нет оснований рекомендовать дополнительные клинические исследования по УВЧ.
- ) Рассмотреть целесообразность финансирования этого лечения из средств медицинского страхования.
- ) Запросить Управление медицинских товаров на предмет целесообразности разрешения на применение УВЧ-устройств для лечения рака.
- ) Распространить выводы отчета среди врачей, пациентов, их семей и общественности Австралии». <sup>12</sup>

Эти рекомендации были имплементированы в полном объеме. Как следствие, гипертермия в Австралии признана несостоятельной и бесперспективной, и, по существу, запрещена.

В 2005 году Федеральный объединенный комитет ФРГ (G-BA) опубликовал 880-страничный систематический обзор по гипертермии <sup>13</sup> с однозначным заключением:

*«В отношении метода "гипертермии (в том числе, общей гипертермии, локальной гипертермии, гипертермии как адъювантной терапии в дополнение или в комбинации с лучевой или химиотерапией)", настоящий обзор не подтвердил, что эффективность, медицинская необходимость и соотношение цены и качество данных лечебных процедур — в сравнении с методами, уже оплачиваемыми больничными кассами, — могут приниматься как должное в соответствии с нынешним уровнем научных знаний». <sup>13</sup>*

На основании этого заключения гипертермия во всех формах была исключена из перечня рекомендованных методов для возмещения по обязательному страхованию в Германии. Аналогичное решение в 2010 году приняли регуляторные органы Австрии на основании заключения систематического обзора института оценки медицинских технологий Людвиг Бальцмана (LBI-HTA):

*«Имеющиеся доказательства гипертермии как адъюванта радиотерапии или химиотерапии при лечении рака молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки и сарком мягких тканей недостаточны в данный момент для однозначного заключения о ее клинической эффективности и связанных с ней рисках». <sup>14</sup>*

Данное заключение вызвало критическую публикацию Междисциплинарной рабочей группы по клинической гипертермии (IWGCH). <sup>15</sup> Ответ директора LBI-HTA Клаудии Уайлд **«Ввиду низкого качества доказательств, гипертермия не может быть включена в перечень онкологических показаний. За редакторской статьей Р. Зауэра прослеживается сильная коммерческая заинтересованность»**, <sup>5</sup> освещает важные аспекты практики продвижения гипертермии в Европе, в том числе очевидный конфликт интересов:

«Мы выражаем серьезную озабоченность тем, что редактор Р. Зауэр, руководитель отделения радионкологии в Эрлангене, написал это открытое письмо не как главный редактор, а как председатель так называемого «Атцельбергского кружка», все члены которого практикуют гипертермию в Германии.

Гипертермия чаще всего выполняется при помощи устройств BSD Medical Corporation (Salt Lake City) BSD-500, 2000, 2000-3D, 2000-3D/MR. BSD-500 получило разрешение FDA на лечение определенных опухолей, тогда как BSD-2000 в настоящее время не имеет разрешения FDA, за исключением исследовательских целей, хотя получило исключение на применение в гуманитарных целях в сочетании с радиотерапией при раке шейки матки для демонстрации безопасности и возможного эффекта лечения. В США, где производятся эти устройства, два более совершенных устройства, BSD 2000-3D и 2000-3D/MR, вообще не имеют разрешения FDA на применение в США. Тем не менее, изделия BSD получили сертификацию CE, необходимую для продажи в Европе. Гипертермия с BSD выполняется только в 5-6 странах Европы, с наибольшей концентрацией в Германии (9 центров) и в Нидерландах (3 центра), тогда как в остальных странах установлено по одному устройству — видимо, для исследований, так как все они расположены в университетах.

Позвольте сначала обратиться к существующей доказательной базе. Гипертермия «на сцене» уже 25 лет: клинические исследования по различным видам рака в основном выполнялись в конце 1980х — середине 1990х. Ввиду двойных-тройных публикаций на одних и тех же пациентах (как это часто случается в медицине), с первого взгляда область гипертермии кажется более или менее исследованной. При более внимательном изучении (исключая двойные публикации), все наоборот".

"Мы уважаем энтузиазм ученых и клиницистов, но доказательства новых вмешательств должны тщательно рассматриваться перед тем, как они попадут в стандартную практику. У нас вызывает сомнение малочисленность группы исследователей и клиницистов, занятых в исследованиях по гипертермии, и глубокое вовлечение производителя во все мероприятия.

К сожалению, практикующие гипертермисты, ведущие исследователи и даже авторы публикаций — это одни и те же эксперты, и это затрудняет поиск независимых публикаций. На симпозиуме ESTRO по гипертермии и радиотерапии «Прогресс в таргетной терапии опухолей» в 2012 г. (спонсируемом Sennewald Medizintechnik, основным акционером BSD Med. Corp. и поставщиком BSD), три из пяти докладчиков были членами «Атцельбергского кружка» и два других из центра в Роттердаме, все работающие на установках BSD. Ни в одной из публикаций этих авторов по клиническим исследованиям с изделиями BSD не указан конфликт интересов.

Хотя гипертермия выполняется в некоторых клиниках США и Европы (и Китая), в руководстве NCCN/«Всеобщей национальной онкологической сети» (обновление 2012) гипертермия упомянута (но не рекомендована) только как возможность для рассмотрения при двух показаниях (из 11 рассмотренных), а именно при раке молочной железы и саркомах мягких тканей.

Гипертермия в онкологии определенно не считается стандартным лечением (пока)".

"В 2005 году G-BA решило, ввиду низкого качество доказательств, не включать гипертермию в немецкий перечень показаний ни по одному из 11 показаний. Аналогично Германии, Австрия в 2010 году, основываясь на отчете LBI-HTA, также решила не инвестировать в гипертермию, ввиду отсутствия убедительных доказательств. Интересно, что, возможно, ввиду решения регулятора в Германии (и гораздо позднее в Австрии) не возмещать затраты на гипертермию, акции BSD катастрофически упали между 2007 и 2010. Поскольку за этим очень необычным способом написания редакторской статьи без предварительного контакта с авторами прослеживается сильная коммерческая заинтересованность, мы просим раскрыть сведения о конфликте интересов (гонорары за консультации, исследовательские гранты, акционерные интересы в BSD или других поставщиках гипертермического оборудования, доходы от застрахованных частным образом пациентов и т.д.), поскольку это является стандартной практикой для авторов международных журналов, равно как и для редакторов». <sup>5</sup>

Повторный систематический обзор LBI-HTA, выполненный независимой группой экспертов в том же году, <sup>16</sup> дал аналогичное заключение:

*«В настоящее время общее терапевтическое применение гипертермии не рекомендуется. Имеющихся данных недостаточно для однозначной оценки выгоды от вмешательства. Пояснение: Применение в общей практике не может быть рекомендовано из-за слабости фактических данных об эффективности, и с позиции безопасности применения даже при тщательном контроле качества. Использование целесообразно исключительно для предоставления необходимых доказательств в клинических исследованиях».*<sup>16</sup>

Тот факт, что, заключения G-BA<sup>13</sup> и LBI-HTA<sup>14,16</sup> были отрицательными, несмотря на предоставление исчерпывающих доказательств, подготовленных лидерами гипертермического сообщества, и остались таковыми после пересмотра,<sup>16</sup> говорит о бесперспективности доказательств гипертермии.

С момента публикации отчетов G-BA и LBI-HTA доказательная база гипертермии критически ухудшилась. Из 7 РКИ фазы III по глубокой гипертермии, опубликованных после 2005 года в развитых странах, 6 не показали эффекта гипертермии:

) **«Региональная гипертермия в сочетании с лучевой терапией при раке шейки матки: мультицентровое проспективное рандомизированное исследование Международного агентства по атомной энергии» (2005):**<sup>17</sup>

*«Данное проспективное рандомизированное исследование не показало какой-либо пользы от добавления гипертермии к лучевой терапии при лечении местно-распространенного рака шейки матки. Острая токсичность была значительно выше среди пациентов, получавших гипертермию, и выживаемость была значительно хуже среди пациентов со стадией IIb, получавших гипертермию, даже если не было различий в частоте местного контроля».*

) **«Региональная гипертермия в сочетании с радиотерапией в лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого: мультицентровое проспективное рандомизированное исследование Международного агентства по атомной энергии» (2007):**

*«Несмотря на некоторое улучшение безрецидивной выживаемости в группе термордиотерапии, настоящее проспективное рандомизированное исследование не продемонстрировало каких-либо существенных преимуществ от добавления гипертермии к лучевой терапии при лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого».*<sup>18</sup>

) **«Высокодозовая брахитерапия в сочетании с интерстициальной гипертермией у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки, первоначально получавших сопутствующую радиохимиотерапию – исследование III фазы» (2013):**<sup>19</sup>

*«При добавлении интерстициальной гипертермии к интерстициальной брахитерапии не наблюдалось улучшения безрецидивной и общей выживаемости».*

) **«Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование химиолучевой терапии и гипертермии в сравнении с одной химиолучевой терапией у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки» (2016):**<sup>20</sup>

*«Гипертермия в сочетании с химиолучевой терапией повышало частоту полного ответа у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки, однако не улучшала выживаемость».*

Повышение частоты полного ответа в данном отчете ( $p = 0.047$ ) является манипуляцией, так как основано на результатах регрессионного анализа с недопустимыми параметрами. Фактическое улучшение было недостоверным ( $p = 0.192$ ). Таким образом, результат исследования однозначно отрицательный. Следует отметить также, что данная группа исследователей уже была уличена в статистических манипуляциях. В частности, в предыдущем РКИ II фазы (2001)<sup>21</sup> они скрытно использовали односторонний точный тест Фишера вместо заявленного двустороннего, в результате чего сообщили о достоверности различий ( $p = 0.048$ ), которые в реальности были недостоверными ( $p = 0.0958$ ), наряду с массой других манипуляций.<sup>22</sup>

) **«Лучевая терапия в сочетании с гипертермией в сравнении с цисплатином при местнораспространенном раке шейки матки: результаты рандомизированного исследования RADCHOC» (2016):**<sup>23</sup>

*«После набора 25% предполагаемой выборки, данные предполагают сопоставимые результаты радиохимиотерапии и терморрадиотерапии».*

Фактически, результаты гипертермии были хуже результатов химиолучевой терапии на всем протяжении исследования. Различие достигало 13%, и не достигло уровня достоверности только ввиду преждевременного прекращения исследования. Исследование было прекращено по причине очевидной неэффективности и случая токсичности 5 степени в группе гипертермии.

- ) **«Международное мультицентровое исследование III фазы химиолучевой терапии против химиолучевой терапии с гипертермией при местнораспространенном раке шейки матки» (2016):**

*«В настоящем исследовании не было продемонстрировано статистически значимого улучшения результатов лечения путем добавления гипертермии к химиолучевой терапии».*<sup>24</sup>

Единственное РКИ III фазы по гипертермии при саркомах мягких тканей **«Неoadъювантная химиотерапия сама по себе или с регионарной гипертермией при локализованных саркомах мягких тканей высокой степени риска: мультицентровое рандомизированное исследование III фазы»**<sup>25</sup> (2010), якобы показавшее достоверное улучшение локальной безрецидивной выживаемости и общей выживаемости,<sup>26</sup> основано на многочисленных фальсификациях. Соответствующие опровержения опубликованы в *Lancet Oncology*<sup>27</sup> и *JAMA*.<sup>28</sup>

- ) *«Рандомизированное контролируемое исследование фазы 3 по неoadъювантной химиотерапии с регионарной гипертермией или без нее при локализованных саркомах мягких тканей высокой степени риска, выполненное Рольфом Иссельсом и коллегами, и опубликованное в 2010 году в *The Lancet Oncology*, в настоящее время является единственным доказательством первого уровня в пользу регионарной гипертермии для лечения саркомы мягких тканей. Я полагаю, что в этом исследовании присутствует систематическая искажение, поскольку комбинированная группа получала больше химиотерапии, чем группа с одной химиотерапией (медиана 8.0 циклов против 5.0 циклов). Преобразование медиан в средние значения по алгоритму Хозо дают средние значения  $6.0 \pm 2.6$  для группы комбинированного лечения против  $4.5 \pm 2.3$  для группы химиотерапии с относительным увеличением в 1.33 раза (95% ДИ 1.22–1.45;  $p < 0.0001$ ) в группе комбинированного лечения с мощностью 98%. Также имело место значительное различие между группами в постиндукционной терапии (53% в группе комбинированного лечения против 41% в группе химиотерапии;  $p = 0.027$ ). Следовательно, нельзя сделать вывод о превосходстве химиотерапии с гипертермией над одной химиотерапией, потому что разница в полученной химиотерапии перевешивает эффект добавления гипертермии. Более того, я полагаю, что существует также информационное искажение, поскольку доложенное преимущество химиотерапии с гипертермией над химиотерапией по общей и локальной безрецидивной выживаемости основано на анализе подгруппы с измеряемыми опухолями ( $n = 244$  [72%]), а не на целой рандомизированной выборке ( $n = 341$ ). 118 (35%) пациентов были произвольно исключены из оценки основного исхода (локальной безрецидивной выживаемости), включая 21 пациента с измеряемыми опухолями. Поскольку разница между группами по локальному ответу (34 в группе комбинированного лечения против 16 в группе, получавшей химиотерапию) была намного меньше, чем число пациентов, исключенных из оценки, разница в безрецидивной выживаемости недостоверна. Кроме того, внешний аудит опухолевого ответа не исключил возможности ошибочной классификации, поскольку применялся только к пациентам, которые были уже оценены исследователями как респондеры. Значимость исследования спорна, поскольку его результаты значительно хуже, чем результаты, показанные ранее Сотрудничеством по мета-анализу саркомы. Я обеспокоен результатами этого исследованием, поскольку считаю, что эти искажения скрыты. Я подчеркиваю эти проблемы, чтобы предотвратить имеющую место неправильную интерпретацию этого исследования как положительного и избежать использования бездоказательных методов лечения в клинической практике».*<sup>27</sup>

- ) *«Отчет Issels с соавт. о долгосрочной выживаемости в рандомизированном клиническом исследовании регионарной гипертермии (РГТ) плюс неoadъювантная химиотерапия по сравнению с одной неoadъювантной химиотерапией при лечении саркомы мягких тканей вводит в заблуждение. Этот отчет представляет собой вторичный анализ первоначальных результатов исследования, которое не обнаружило преимущества в общей выживаемости (ОС), связанной с РГТ (отношение*

рисков [ОР], 0,88; 95% ДИ, 0,64-1,21;  $P = 0,43$ ). Фактически, *Issels* с соавт. сообщили результат анализа конкурирующих рисков, который показал, что риск смерти от саркомы был значительно ниже после РГТ (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,54–0,98;  $P = 0,04$ ), хотя из данных о смертности, не связанной с саркомой, следует, что этот риск был значительно выше при РГТ (15 против 6 смертей; отношение шансов 2,76; 95% ДИ 1,04-7,29;  $P = 0,04$  по 2-х стороннему критерию  $\chi^2$ ). В целом нет никакого выигрыша в общей выживаемости при неоадъювантной РГТ. Вместо того, чтобы сообщать эти результаты как результаты вторичного анализ, авторы представили его как основной результат исследования. Они не упомянули об отсутствии реальных различий в общей выживаемости, представили вновь введенную саркомо-специфическую выживаемость как основной исход исследования и опустили достоверное увеличение смертности, не связанной с саркомой. Более того, существует риск предвзятости отбора, поскольку авторы произвольно исключили 12 пациентов, якобы, из-за отмены согласия или метастатического заболевания, хотя эти исключения отсутствуют в предыдущем отчете после 3 лет наблюдения. Интересно, что в приложении авторы указали дополнительную причину исключения: якобы, эти пациенты не начали назначенного лечения после рандомизации. Эта дополнительная причина также вводит в заблуждение, поскольку из группы РГТ были исключены 7 пациентов, тогда как в более раннем исследовании указывалось, что только 4 пациента не начали лечение. Результаты в последнем отчете представлены как надежный анализ по назначенному лечению, хотя после исключений это гораздо менее надежный по-протокольный анализ. Кроме того, саркома-специфическая выживаемость искажена в результате меньшего количества циклов химиотерапии в контрольной группе (медиана 5 циклов), чем в группе РГТ (медиана 8 циклов), и поправка на искажение не применялась. Другие возможные искажения, включая подмену основного исхода, конкурентную природу подмененного исхода и искажение отбора, обусловленное исключением пациентов, не были должным образом учтены. Таким образом, вывод о том, что преимущество в саркомо-специфической выживаемости проявилось в результате более длительного наблюдения может быть неоправданным. По моему мнению, этот отчет не показывает преимущества РГТ с неоадъювантной химиотерапией по сравнению с неоадъювантной химиотерапией. Я подчеркиваю эти проблемы, чтобы не допустить возможного неправильного толкования результатов этого исследования как положительного, а также чтобы избежать использования бездоказательных методов лечения в клинической практике».<sup>28</sup>

Результаты этого исследования в целом проигнорированы экспертным сообществом. В частности, руководство NCCN по саркомам мягких тканей упоминает его, но с прямым указанием, что не рекомендует гипертермию к применению.<sup>29</sup>

*«Результаты недавнего рандомизированного исследования III фазы (EORTC 62961) показали, что регионарная гипертермия (РГТ) усиливает эффект неоадъювантной химиотерапии у пациентов с локализованными саркомами мягких тканей с высоким риском. ... Однако, эти результаты нуждаются в подтверждении в больших когортных исследованиях, и применение гипертермии при предоперационной химиотерапии не рекомендуется данным руководством».*

Таким образом, все 7 РКИ фазы III по глубокой гипертермии показали отсутствие эффекта, при этом в ряде случаев гипертермия ухудшала результаты лечения и усиливала токсичность.<sup>17, 23</sup> Как следствие, доказательства гипертермии не оставляет шансов на признание метода. Из 35 доказательств I уровня (РКИ) (Таблица 1), на 17 заявленных позитивных РКИ приходится 18 РКИ, не подтвердивших эффекта гипертермии, в том числе 2 негативных (достоверно ухудшивших результат терапии сравнения<sup>17, 23</sup>). С учетом искажений позитивные РКИ отсутствуют (см. Приложение).

Таблица 1. Суммарная оценка доказательств гипертермии I-II уровня СЕВМ (детали в Приложении).

Результат	Заявлено	Фактически
Позитивный	17	0
Сомнительный	1	8
Без результата	15	22
Негативный	2	5

Имеющиеся доказательства (см. Приложение) свидетельствуют о том, что гипертермия усиливает токсичность лечения и может приводить к смертности, связанной с гипертермией (токсичность 5 степени). Частота осложнений при гипертермии, как правило, превышает 50%, включая 10-30% осложнений III-IV степени тяжести (тяжелых), а токсичность 5 степени колеблется в диапазоне 0-6%.

Фактически, бесперспективность гипертермии стала очевидной уже в 90-х годах после последовательных неудач пяти первых гипертермических РКИ (1990-1996).<sup>30, 31, 32, 33, 34</sup> Более того, еще в 1987 году, то есть до результатов первого гипертермического РКИ, один из ведущих гипертермистов мира и автор первой монографии по клинической гипертермии<sup>35</sup> Хорнбек писал:

*«Клиническая гипертермия сегодня – это длительная процедура, выполняемая с использованием довольно грубых инструментов, неточный метод лечения с множеством присущих ему технических проблем. 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. Эта область не лишена рисков и разочарований, но гипертермия, несомненно, может помочь многим больным раком с рецидивирующими или запущенными формами рака, которые не поддаются стандартным методам медицинской помощи. Она не является, как полагают некоторые, четвертым основным методом лечения рака после хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии. Это, возможно, новаторская, но все же экспериментальная форма терапии, в которой нам нужно многому научиться».*<sup>36</sup>

Это заключение практически совпадает с современными оценками ACS<sup>2</sup> и NCI,<sup>3</sup> приведенными выше, то есть за более чем 30 лет в практике и оценке гипертермии ничего не изменилось. Вывод Хорнбека важен также потому, что свидетельствует о том, что отношение клиницистов к гипертермии было скептическим уже на основании исследований II фазы, и неудача исследований III фазы только подтвердила их и вовсе не была неожиданностью. Неудача гипертермии стимулировало поиск новых решений, одним из которых стала онкотермия.

Онкотермия (модулированная электрогипертермия, мЭГТ®)<sup>37</sup> является новой технологией, основанной на эффекте электрического поля в гипертермическом диапазоне температур, с принципиально иной эффективностью и безопасностью. Технология онкотермии утверждена Минздравом РФ.<sup>38</sup>

На конец 2019 года выполнено более 50 обсервационных клинических исследования (проспективных и ретроспективных) по онкотермии<sup>37, 39, 40</sup> и опубликовано 42 статьи в рецензируемых журналах.<sup>41</sup> Текущая доказательная база онкотермии включает 12 позитивных доказательств I-I уровня СЕВМ<sup>42</sup> при отсутствии негативных доказательств (Таблица 2).

Таблица 2. Доказательства онкотермии I-II уровня СЕВМ.

Уровень		I	II
Позитивные	Количество	2	10
	Ссылки	[43] [44]	[45][46][47] [48][52][53][54][55][56][57]
Негативные		Нет	

РКИ III фазы (уровень I) «Влияние модулированной электрогипертермии на местный контроль у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с раком шейки матки в Южной Африке: первые результаты РКИ III фазы»<sup>43</sup>(PLOS One, 2019) показало высокую эффективность метода.

*«Пациенты с плоскоклеточным раком шейки матки FIGO IIB-IIIВ были рандомизированы для получения химиолучевой терапии с / без мЭГТ с учетом возраста и стадии. мЭГТ назначалась 2 раза в неделю, непосредственно перед дистанционной радиотерапией. Первичным исходом был локальный контроль заболевания (ЛКЗ), включая лимфоузлы, визуализируемые на ПЭТ / КТ 18F-FDG, а вторичными – токсичность, качество жизни и двухлетняя выживаемость, с анализом по назначенному лечению*



(ИТТ). В период с января 2014 года по ноябрь 2017 года был набран 271 участник, из которых 210 были рандомизированы для исследования и 202 были доступны для анализа через шесть месяцев после окончания лечения (мЭГТ:  $n = 101$ ; контроль:  $n = 101$ ). Шестимесячная ЛБРВ была выше в группе мЭГТ ( $n = 39$  [38,6%]), чем в контрольной группе ( $n = 20$  [19,8%]);  $p = 0,003$ ). ЛКЗ также был выше в группе мЭГТ ( $n = 40$  [45,5%]), чем в контрольной группе ( $n = 20$  [24,1%]); ( $p = 0,003$ ). мЭГТ в качестве химиорадиосенсибилизатора при раке шейки матки эффективна даже у пациентов с высоким риском и в условиях ограниченных ресурсов.»<sup>43</sup>

Исследование выполнено на базе клиники университета Витватерсранд (Йоханнесбург), ведущего университета ЮАР; планирование и контроль осуществляли радиобиологи Гентского университета (Бельгия) и онкологического центра MD Anderson (США). Эффективность онкотермии по 6-месячному локальному контролю ( $p = 0.003$ ) и локальной безрецидивной выживаемости ( $p = 0.003$ ) показана против «золотого стандарта», комбинированной дистанционной радиотерапии и брахитерапии с эквивалентной дозой 86 Гр и сочетанной химиотерапии (два курса цисплатина 80 мг/м<sup>2</sup> через 21 день). Онкотермия применялась в условиях здравоохранения с ограниченными ресурсами, что является наиболее подходящей моделью для российской онкологии.

Онкотермия стала первым методом, который смог достоверно улучшить эффективность «золотого стандарта» радиохимиотерапии рака шейки матки, и единственным успешным гипертермическим РКИ III фазы при раке шейки матки за последние 20 лет после неудачи пяти гипертермических РКИ,<sup>17, 19, 20, 23, 26</sup> причем в двух из них гипертермия снижала эффективность терапии сравнения.<sup>17, 23</sup>

РКИ II фазы (уровень I) **«Локальная модулированная электрогипертермия в сочетании с традиционной китайской медициной против интраперитонеальной химиоинфузии при лечении перитонеального карциноматоза со злокачественным асцитом»**, выполненное на базе крупнейшей клиники Китая Клиффорд (Гуанчжоу), показала достоверный прирост эффективности по сравнению со стандартной перитонеальной химиоинфузией,<sup>44</sup> также в условиях ограниченных ресурсов.

*«Комбинация онкотермии с традиционной китайской медициной (ТКМ) обеспечивает лучший контроль перитонеального карциноматоза со злокачественным асцитом по сравнению со стандартной интраперитонеальной химиотерапией с меньшей токсичностью».*

Частота объективного ответа при мЭГТ составила 77.7% против 63.9% в контроле, повышение качества жизни наблюдалось у 49.2% пациентов против 32.3% в контроле, а частота побочных эффектов составила 2.3% против 12.3% в контроле, при этом все они были 1 степени тяжести (все  $p < 0.05$ ).

Эффективность онкотермии показана в трех нерандомизированных исследованиях (уровень II):

) **«Клинико-экономическая оценка модулированной электрогипертермии в сочетании с высокодозовым темозоломидом в режиме 21/28 дней при лечении рецидивной глиобластомы: ретроспективный анализ двуцентрового немецкого когортного исследования с систематическим сравнением и анализом "эффект-лечение"»** (BMJ Open, 2017):<sup>45</sup>

*«Модулированная электрогипертермия (мЭГТ) достоверно улучшает выживаемость у пациентов, леченых высокими дозами темозоломида в режиме 21/28 дней. мЭГТ экономически эффективна, рентабельна и приводит к экономии бюджетных средств».*

) **«Сравнение постлучевой химиотерапии в сочетании с модулированной электрогипертермией с постлучевой химиотерапией при рецидивирующем раке шейки матки»** (проспективное контролируемое исследование) (Oncol Lett, 2017):<sup>46</sup>

*«Набрано 38 пациентов, 18 получили термохимиотерапию (ТХТ) и 20 химиотерапию (ХТ контроль). ТХТ дала достоверно лучший локальный ответ ( $p = 0.024$ ), включая полный ( $p = 0.022$ ), и существенное (89% против 50%), но недостоверное ( $p = 0.235$ ) улучшение 1.5-летней выживаемости».*

Ж) **«Модулированная электрогипертермия в интегральной терапии рецидивной злокачественной глиобластомы и астроцитомы»** (ретроспективное контролируемое исследование) (Cancer Ther, 2019):<sup>47</sup>

*«Включено 149 последовательных пациентов с глиобластомой (ГБ) (74%) и астроцитомой (АЦ) (26%), в числе которых 35% получили мЭГТ (25% пациентов с ГБ и 63% с АЦ); контрольная группа (65%) получала лучшую поддерживающую терапию (ЛПТ). 3-месячный опухолевый ответ в группе мЭГТ был получен в 29% и 48% при ГБ и АЦ, соответственно, против 4% и 10% в контроле. 1- и 2-летняя выживаемость при мЭГТ против контроля составила 77.3% против 40.9% для АЦ и 61% против 29% для ГБ. Все различия достоверны.»*

а также в ряде когортных исследований (уровень II), в т. ч. при глиомах головного мозга,<sup>48, 49, 50</sup> раке легкого,<sup>51, 52</sup> печени,<sup>53</sup> поджелудочной железы,<sup>54</sup> колоректальном раке<sup>55, 56</sup> и саркомах мягких тканей.<sup>57</sup>

Доказательная база онкотермии (Таблица 2), безусловно, гораздо скромнее, чем у гипертермии (Таблица 1), но ее важнейшей особенностью является отсутствие негативных результатов, которых у гипертермии было в избытке уже на II фазе исследований (доказательства II уровня).<sup>36</sup>

Онкотермия является одним из наиболее безопасных методов лечения в онкологии. При правильном применении токсичность III-IV степени (тяжелая) отсутствует. Легкая токсичность I-II степени, проходящая самостоятельно и не требующая лечения, фиксируется, как правило, в 5-15% случаев, а ряд клинических отчетов сообщает о частоте побочных эффектов менее 1%.<sup>38</sup> Исследование при рецидивных глиомах головного мозга, выполненное в нейроонкологической клинике университета Регенсбурга (Германия), показало, что дозы онкотермии, превосходящие рекомендованные дозы в 1.5-3.5 раза, не приводят к развитию лимитирующей токсичности и дозолимитирующей токсичности.<sup>48</sup>

Онкотермия применяется в основном как модификатор радиотерапии и химиотерапии, хотя обладает самостоятельной эффективностью,<sup>49, 55</sup> которая, в сочетании с низкой токсичностью, позволяют применять онкотермию в качестве монотерапии в паллиативной помощи, а также в ситуациях, когда все другие методы лечения противопоказаны или имеет место лимитирующая токсичность, то есть в качестве терапии «последней надежды».

**Онкотермия является единственной гипертермической технологией, имеющей доказательное подтверждение эффективности и безопасности.**

*С.В. Русаков, к. м. н.*

*Ведущий исследователь НИИ Галена (Москва)*

*Член Правления «Международного общества клинической гипертермии» (ICHS)*

*+7 (903) 550-09-20*

*roussakow@gmail.com*

Приложение:

Систематический анализ доказательств уровня I CEBM по электромагнитной гипертермии.

**Ссылки:**

- <sup>1</sup> Roussakow S. The History of Hyperthermia Rise and Decline. Conference Paper in Medicine. 2013;2013: 428027.
- <sup>2</sup> 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>
- <sup>3</sup> Hyperthermia in Cancer Treatment. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>.
- <sup>4</sup> Roussakow S. Critical Analysis of Electromagnetic Hyperthermia Randomized Trials: Dubious Effect and Multiple Biases. Conference Papers in Medicine. 2013;2013:412186.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2015.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> McCormick B. Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(3):345-8.
- <sup>11</sup> Arthur DW, Winter K, Kuerer HM, et al. NRG Oncology/RTOG 1014: 1-Year Toxicity Report From a Phase II Study of Repeat Breast Preserving Surgery and 3D Conformal Partial-Breast Reirradiation (PBrI) for In-Breast Recurrence. *Rad Oncol.* 2015; 93 (S3): S58–S59.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> G-BA/ Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u. a. Ganzkörper- Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie), 2005.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Mathis S, Johnasson T. Hyperthermie. Systematic review. Decision Support Document 36 (2010); Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) ISSN-online: 1992-0496.
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> Mitsumori M, Zeng ZF, Oliynychenko 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> Flaming 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Roussakow S. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):E629.
- <sup>28</sup> Roussakow S. Regional Hyperthermia With Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):113-114.

- <sup>29</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 3, 2012.
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> Emami B, Myerson RJ, Cardenes 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.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> Hornback NB, Shupe RE. Hyperthermia and cancer: human clinical trial experience. CRC Press, 1984—176 p.
- <sup>36</sup> Hornback NB. Is the community radiation oncologist ready for clinical hyperthermia? *Radiographics.* 1987;7(1):139-49.
- <sup>37</sup> Szasz A, Szasz N, Szasz O. *Oncothermia: Principles and Practices.* Springer, NY, 2011, 565p. ISBN 978-90-481-9498-8.
- <sup>38</sup> Szasz A, Szasz O. *Oncothermia – clinical studies (Part I.)* *Oncothermia J.* 2014;12 9-124.
- <sup>39</sup> Szasz A, Szasz O. *Oncothermia – clinical studies (Part II.)* *Oncothermia J.* 2015;13 8-72.
- <sup>40</sup> Szász AM, Minnaar CA, Szentmártoni G, et al. Review of the Clinical Evidences of Modulated ElectroHyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist. *Front Oncol.* 01 November 2019. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01012>.
- <sup>41</sup> 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>
- <sup>42</sup> Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, et al. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and -negative cervical cancer women in South Africa: Early results from a phase III randomised controlled trial. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217894
- <sup>43</sup> Pang CLK, Zhang X, Wang Z, et al. Local modulated electro-hyperthermia in combination with traditional Chinese medicine versus intraperitoneal chemoinfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis with malignant ascites: a phase II randomized trial. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(5):723-732.
- <sup>44</sup> Roussakow SV. Clinical and economic evaluation of modulated electrohyperthermia concurrent to dose-dense temozolomide 21/28 days regimen in the treatment of recurrent glioblastoma: a retrospective analysis of a two-centre German cohort trial with systematic comparison and effect-to-treatment analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e017387.
- <sup>45</sup> Lee SY, Lee NR, Cho DH, Kim JS. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. *Oncol Lett.* 2017; 14(1):73-78.
- <sup>46</sup> Fiorentini G, Sarti D, Milandri C, et al. Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735418812691.
- <sup>47</sup> Wismeth C, Dudel C, Pascher C, et al. Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results. *J Neurooncol.* 2010;98(3):395-405.
- <sup>48</sup> Sahinbas H, Grönemeyer DHW, Böcher E, Szasz A. Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment for advanced brain-gliomas. *Dtsch Z Onkol.* 2007;39(4):154-60.
- <sup>49</sup> Fiorentini G, Giovanis P, Rossi S, et al. A phase II clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia. *In Vivo.* 2006;20(6A):721-4.
- <sup>50</sup> Szasz A. Current status of oncothermia therapy for lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;47(2):77-93.
- <sup>51</sup> Lee DY, Haam SJ, Kim TH, et al. Oncothermia with Chemotherapy in the Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Conference Papers in Medicine.* 2013; 2013:7[#910363].
- <sup>52</sup> Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Galise I, et al. Sorafenib and locoregional deep electro-hyperthermia in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncol Lett.* 2014;8(4):1783-7.
- <sup>53</sup> Volovat C, Volovat SR, Scripcariu V, Miron L. Second-line chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in combination with loco-regional hyperthermia (EHY-2000) in patients with refractory metastatic pancreatic cancer - preliminary results of prospective trial. *Roman Rep Phys.* 2014;66(1):166-74.
- <sup>54</sup> Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, et al. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 1999;19(4C):3403-8.
- <sup>55</sup> Volovat SR, Volovat C, Scripcariu V, et al. The Results of Combination of Ifosfamid and Locoregional Hyperthermia (EHY 2000) in Patients with advanced Abdominal Soft-Tissue Sarcoma after Relapse of First Line Chemotherapy. *Roman Rep Phys.* 2014;66:175-81.