

О.К. Курпешев

## ПОРОГОВЫЕ ТЕПЛОВЫЕ ДОЗЫ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск

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

**СОДЕРЖАНИЕ**

В обзоре проведен анализ повреждающего, радио- и химиосенсибилизирующего действия различных температурных режимов гипертермии (ГТ) на нормальные и опухолевые клетки в эксперименте и на результаты термолучевой терапии (ТЛТ) онкологических больных в клинике. По критериям минимальной, средней и максимальной температур, а также по кумулятивному эквивалентному времени для нагревания 90-процентного объема новообразования при 43 °C (CEM43T<sub>90</sub>), ориентировочно определены нижние пороговые тепловые дозы, значимо влияющие на непосредственные результаты ТЛТ. Установлены максимально допустимые температуры для здоровой кожи и кожи с послеоперационными рубцами или лучевыми фиброзами.

**СОКРАЩЕНИЯ**

ГТ – гипертермия  
ЛК – локальный контроль  
ЛГТ – локальная гипертермия  
ЛТ – лучевая терапия  
ОВ – общая выживаемость  
ПЛП – поздние лучевые повреждения  
ПО – полный ответ  
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка  
РМЖ – рак молочной железы  
СЕМ – Cumulative Equivalent Minutes  
(совокупные эквивалентные минуты)  
СОД – суммарная очаговая доза

ТЛТ – термолучевая терапия  
Т<sub>макс</sub> – максимальная температура  
Т<sub>мин</sub> – минимальная температура  
Т<sub>ср</sub> – средняя температура  
ТХЛТ – термохимиолучевая терапия  
УДЛ – усредненные данные литературы  
УПМ – удельная поглощенная мощность  
ХП – химиопрепараты  
ХТ – химиотерапия  
ХЛТ – химиолучевая терапия  
КТУ – коэффициент термического усиления  
ЧО – частичный ответ

**Ключевые слова:** гипертермия, тепловая доза, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиотерапия, термохимиолучевая терапия

**Для цитирования:** Курпешев О.К. Пороговые тепловые дозы локальной гипертермии при термолучевой терапии опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 58–71. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

O.K. Kurpeshev

## Threshold Thermal Dose of Local Hyperthermia in Thermoradiation Therapy of Tumors

Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk

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

**CONTENTS**

The review analyzes the damaging, radio- and chemosensitizing effects of various temperature regimes of hyperthermia on normal and tumor cells in the experiment and on the results of thermoradiation therapy for cancer patients. According to the criteria of minimum, average and maximum temperatures, as well as the cumulative equivalent time for heating 90 % of the tumor volume at 43 °C (CEM43T<sub>90</sub>), lower threshold thermal doses have been determined that significantly affect the immediate results of thermoradiation therapy. The maximum allowable temperatures for normal skin and with postoperative scars or radiation fibrosis have been established.

**Keywords:** hyperthermia, thermal dose, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemotherapy, thermochemoradiotherapy

**For citation:** Kurpeshev OK. Threshold Thermal Dose of Local Hyperthermia in Thermoradiation Therapy of Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(1):58–71. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-58-71

**Введение**

За последние десятилетия проведены широкие экспериментальные и клинические исследования по изучению влияния ГТ на эффективность лучевой и химиотерапии опухолей. Вклад ГТ в результаты противоопухолевой терапии связан с радио- и химиосенсибилизирующим, иммуномодулирующим действиями, а также подавлением развития множественной лекарственной устойчивости в злокачественных клетках. Биологическое действие

ГТ проявляется на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Основное из них – нарушение синтеза нуклеиновых кислот, трансмембранный переноса, агрегация и денатурация белков, подавление репарации ДНК, ингибирование клеточного дыхания, активности лизосом, ферментов репарации, модификации митотического цикла, индукция апоптоза и др. Эти изменения приводят к повреждению клеток или повышению их чувствительности к действию ионизирующей радиации и лекар-

ственных препаратов [1–6]. Радио- и химиосенсибилизирующий эффект ГТ зависит от тепловой дозы, определяемой уровнем температуры, количеством сеансов и их продолжительностью. В настоящее время при локальной ГТ (ЛГТ) используется множество дескрипторов тепловой дозы [6, 7], которые трудно сопоставимы между собой и поэтому данные о пороговых её уровнях для опухолей и нормальных тканей остаются неоднозначными.

Целью обзора является определение по различным дескрипторам минимальной пороговой тепловой дозы ЛГТ, значимо влияющей на результаты ТЛТ опухолей и максимально допустимой для кожи.

### Биологические основы расчета тепловой дозы

В настоящее время для ЛГТ общепринятым является трактовка дозы тепла предложенная Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8]. При нагревании клеток китайского хомячка в диапазоне 41,5–46,5 °C авторы установили, что в координатах Аррениуса зависимость скорости инактивации на уровне 42,5–43 °C имеет перелом, то есть один тип реакции сменяется другим (рис. 1). Как известно, уравнение Аррениуса построено из допущений, что молекулы могут реагировать между собой только в активной форме, а энергия, необходимая для перевода их в это состояние, называется энергией активации. Ниже точки перелома она составляет 300–400 ккал/моль, выше – 110–150 ккал/моль, которые достаточны для тепловой денатурации белков, ферментов и повреждения мембран клеток. Схожие с клетками китайского хомячка данные были получены и на других линиях клеток животных и человека. При ГТ четырех линий клеток грызунов и семи линий клеток человека перелом в координатах Аррениуса для первых наблюдался при 43 °C, для вторых – при 43,5 °C (рис. 2) [9]. Это свидетельствует о том, что человеческие клетки более термоустойчивы, чем клет-

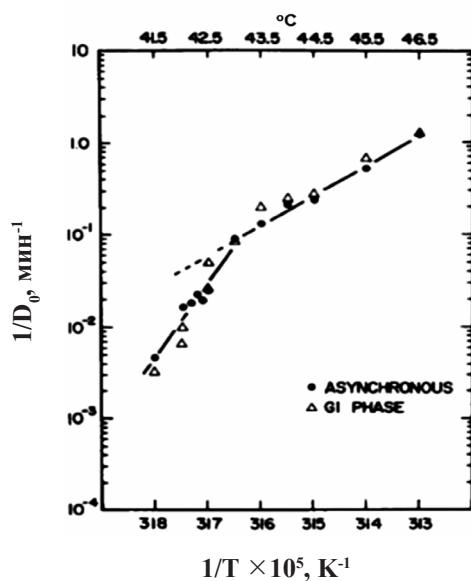


Рис. 1. Термальная инактивация клеток СНО. Выживаемость асинхронных клеток (•) и нагретых в фазе G<sub>1</sub> (Δ). По оси абсцисс – обратная температура в градусах Кельвина; по оси ординат – логарифмы значения обратной величины D<sub>0</sub> в мин<sup>-1</sup> (lg 1/D<sub>0</sub>), справа – абсолютное значение 1/D<sub>0</sub>, сверху – температура в градусах Цельсия [8]

Fig. 1. Thermal inactivation of CHO cells. Survival of asynchronous cells (•) and heated in the G<sub>1</sub> phase (Δ). The abscissa shows the reciprocal temperature in degrees Kelvin; along the ordinate – logarithms of the reciprocal value of D<sub>0</sub> in min<sup>-1</sup> (log 1/D<sub>0</sub>), on the right – the absolute value of 1/D<sub>0</sub>, on top – temperature in degrees Celsius [8]

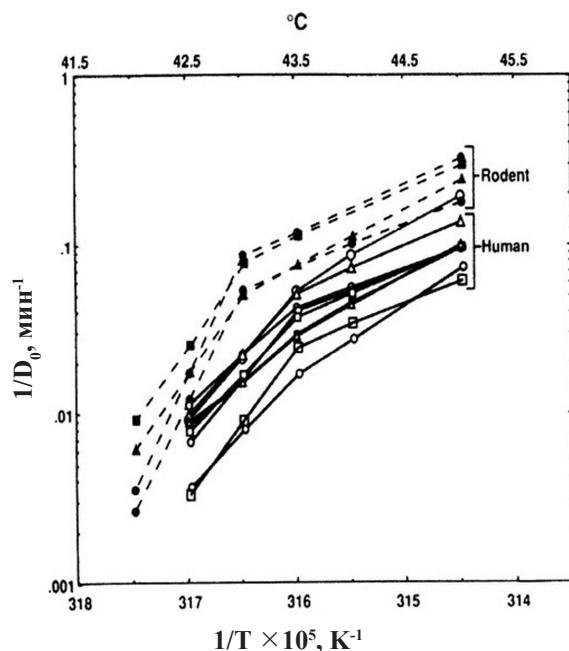


Рис. 2. Термальная инактивация различных линий клеток китайского хомячка (---) и человека (—). По оси абсцисс – обратная температура в градусах Кельвина; по оси ординат – логарифмы значения обратной величины D<sub>0</sub> в мин<sup>-1</sup> (lg 1/D<sub>0</sub>), справа – абсолютное значение 1/D<sub>0</sub>, сверху – температура в градусах Цельсия [9]

Fig. 2. Heat inactivation of various Chinese hamster (---) and human (—) cell lines. The abscissa shows the reciprocal temperature in degrees Kelvin; along the ordinate – logarithms of the reciprocal value of D<sub>0</sub> in min<sup>-1</sup> (log 1/D<sub>0</sub>), on the right – the absolute value of 1/D<sub>0</sub>, on top – temperature in degrees Celsius [9]

ки грызунов. При нагревании клеток в комбинации с ионизирующим излучением прослеживалась параллель между термочувствительностью и термосенсибилизацией. Коэффициент термического усиления (КТУ), характеризующий количественно радиосенсибилизирующий эффект ГТ, для клеток грызунов был в 2–3 раза выше, чем для клеток человека.

Исходя из полученных экспериментальных исследований на клетках китайского хомячка, Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] предложили оценивать тепловую дозу по повреждению тканей или выживаемости клеток для конкретной температуры и продолжительности нагревания. Для стандартизации уровня нагрева ими условно принято кумулятивное время в минутах, в течение которого температура в 90 % объёма опухоли равна или превышает 43 °C (Cumulative Equivalent Minutes (CEM) at 43 °C 90 % of tumor). Эквивалентная доза тепла при других температурно-экспозиционных режимах определяется по формуле:

$$\text{CEM } 43 \text{ }^{\circ}\text{C} = t R^{(43-T)},$$

где СЕМ 43 °C является кумулятивной эквивалентной дозой в минутах при 43 °C, t – продолжительность воздействия, T – средняя температура в течение сеанса ГТ, R – изодозная константа, определенная в эксперименте, которая в диапазоне 39–43 °C равна 0,25, выше 43 °C – 0,5. Из этого уравнения следует, что для получения одинакового эффекта с повышением температуры с 39 °C до 43 °C (до перелома) продолжительность нагревания должна уменьшаться в 4 раза на каждый градус, выше 43 °C – в 2 раза. В то же время для температуры ниже 39 °C коэффициент R равен нулю, что свидетельствует об отсутствии поврежде-

ний и сенсибилизации клеток для той продолжительности ЛГТ, которая используется в клинике (30–90 мин).

### Радио- и химиосенсибилизирующий эффект низких уровней ГТ на клетки в условиях *in vitro*

Экспериментальные исследования по радио- и химиосенсибилизирующему эффекту ГТ проведены в основном при умеренных и высоких температурах (41–46 °C), для более низких уровней они освещены в единичных работах [10, 11]. Эти данные свидетельствуют о том, что при ГТ в диапазоне 38–40 °C для проявления радиосенсибилизации необходимо длительное воздействие, намного превышающее продолжительность ЛГТ в клинике. Одним из первых исследований, выполненных в условиях *in vitro*, является работа Ben-Hur E. et al [10]. Ими был изучен радиосенсибилизирующий эффект ГТ на клетки китайского хомяка в диапазоне 23–42 °C. Нагревание клеток осуществляли в течение 5 ч и одновременно облучали рентгеновским излучением с низкой мощностью дозы (0,033 Гр/мин). Таким образом, авторы являются родоначальниками экспериментальных исследований по применению ГТ в брахитерапии опухолей. Было установлено, что в диапазоне 34–37 °C выживаемость клеток была одинаковой, что свидетельствует об отсутствии радиосенсибилизации при этих режимах ГТ. Для 39 °C радиосенсибилизация проявлялась только при высоких дозах облучения и на уровне 10 % выживаемости клеток КТУ равнялся 1,2. Более значимый эффект ГТ выявлялся начиная с температуры 40 °C (рис. 3).

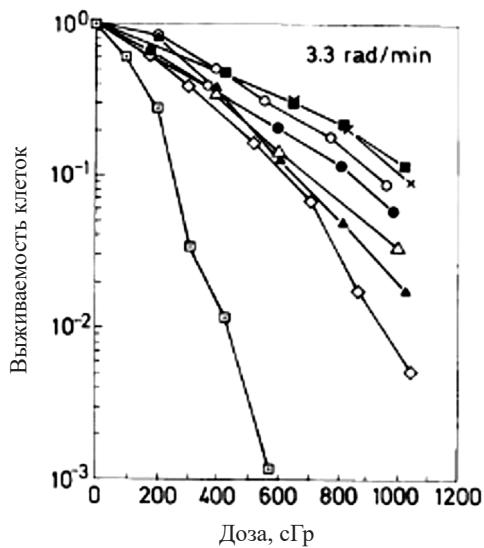


Рис. 3. Выживаемость клеток китайского хомяка V-79 при одновременном облучении рентгеновским излучением в различных дозах и нагревании в течение 5 ч.: 0 °C (◊), 23 °C (○), 34 °C (■), 37 °C (x), 39 °C (●), 40 °C (Δ), 41 °C (▲), 42 °C (□) [10]

Fig. 3. Survival of Chinese hamster V-79 cells under simultaneous irradiation with X-rays in various doses and heating for 5 hours: 0 °C (◊), 23 °C (○), 34 °C (■), 37 °C (x), 39 °C (●), 40 °C (Δ), 41 °C (▲), 42 °C (□) [10]

Примерно такие же данные на клетках легких китайского хомяка были получены Robinson J.E. et al [11]. Культуры клеток авторы нагревали при 40,0–44,0 °C в течение 2 ч и одновременно подвергали воздействию однократными дозами рентгеновского излучения в диапазоне от 4 до 16 Гр. Контролем служили клетки, облученные при температуре 37,5 °C. Было установлено, что при нагревании клеток до 40 °C КТУ достигает 1,5, при

42 °C – 2,2. Рядом авторов показано, что химиосенсибилизирующий эффект ГТ зависит от вида химиопрепарата (ХП), уровня температуры и продолжительности воздействия. Для некоторых из них в условиях *in vitro* он проявляется при 39 °C, для других – при более высоких температурах [3, 7, 12]. Urano M. et al [12] изучили сравнительную выживаемость клеток фиброзаркомы FSa-II после действия шести видов ХП на фоне ГТ в диапазоне 37–43,5 °C, с продолжительностью воздействия от 10 до 180 мин. Было выявлено, что выживаемость опухолевых клеток при 39 °C значительно снижалась только для трех ХП: цисплатины (cis-DDP), блеомицина (BLM) и адриамицина (ADR) (рис. 4). При этом эффект от BLM значительно начал проявляться при нагревании в течение 30 мин, от cis-DDP и ADR – 60 мин. Выживаемость клеток от действия остальных трех препаратов карбумитина (BCNU), митомицина С (MMC), 5-фторурацила (5-FU) при 39 °C в течение 150–180 мин не отличалась от контроля (37 °C). Наиболее выраженное снижение выживаемости, кроме 5-FU, отмечалось при температуре 41–41,5 °C с продолжительностью воздействия не менее 60 мин. 5-FU не влиял на выживаемость клеток даже при нагревании до 41,5 °C в течение 150 мин. В работе также показано, что с увеличением концентрации ХП в культуре клеток, химиосенсибилизирующий эффект ГТ усиливается. Авторы также изучили взаимосвязь между КТУ для фиброзаркомы FSa-II и энергией активации для изученных препаратов. КТУ определяли по торможению роста фиброзаркомы FSa-II в условиях *in vivo*, энергию активации – в условиях *in vitro*. Установлено хорошее соотношение между энергией активации и КТУ, которое свидетельствует о том, что чем больше энергия активации, тем выше КТУ, хотя взаимосвязь была нелинейной. При нагревании до 41,5 °C энергия активации для 5-FU и MMC равнялась 22–26 ккал/М, а КТУ был близок к единице, то есть, радиосенсибилизирующий эффект ГТ отсутствовал. Высокое значение КТУ и соответственно энергии активации, выявлены только для цисплатины (45 ккал/М) и BCNU (52 ккал/М). Промежуточное положение занимал BLM (35 ккал/М). Следует отметить, что энергии активации в использованном температурном диапазоне в пяти из шести ХП (в условиях *in vitro*), были идентичны для воздействия одной только ГТ.

### Дескрипторы тепловой дозы в клинике

В клинике измерение температуры при ЛГТ осуществляют путем введения термодатчиков в опухоль и окружающие нормальные ткани во время сеанса ГТ. В некоторых случаях катетеры, которые служат проводниками для термодатчиков, после первого введения оставляются на месте на весь курс лечения. Возможны также расположения датчиков на поверхности кожи, слизистой оболочки или опухоли (перитуморально). Однако такой вид термометрии является менее точным, чем инвазивные, так как на показания термодатчиков сильно может влиять температура окружающей среды (воздуха, полости органа) или воды, циркулирующей в аппликаторе. При ЛГТ наблюдаются значительные колебания температуры в нагреваемом объеме как во времени, так и в пространстве. Это связано с тем, что распределение температуры при нагревании с помощью радиочастотного излучения зависит от анатомии нагреваемой области и электро-физических характеристик тканей, а также кровотока, который неоднороден как в опухолевых, так и в нормальных тканях, и который меняется в течение сеанса ГТ.

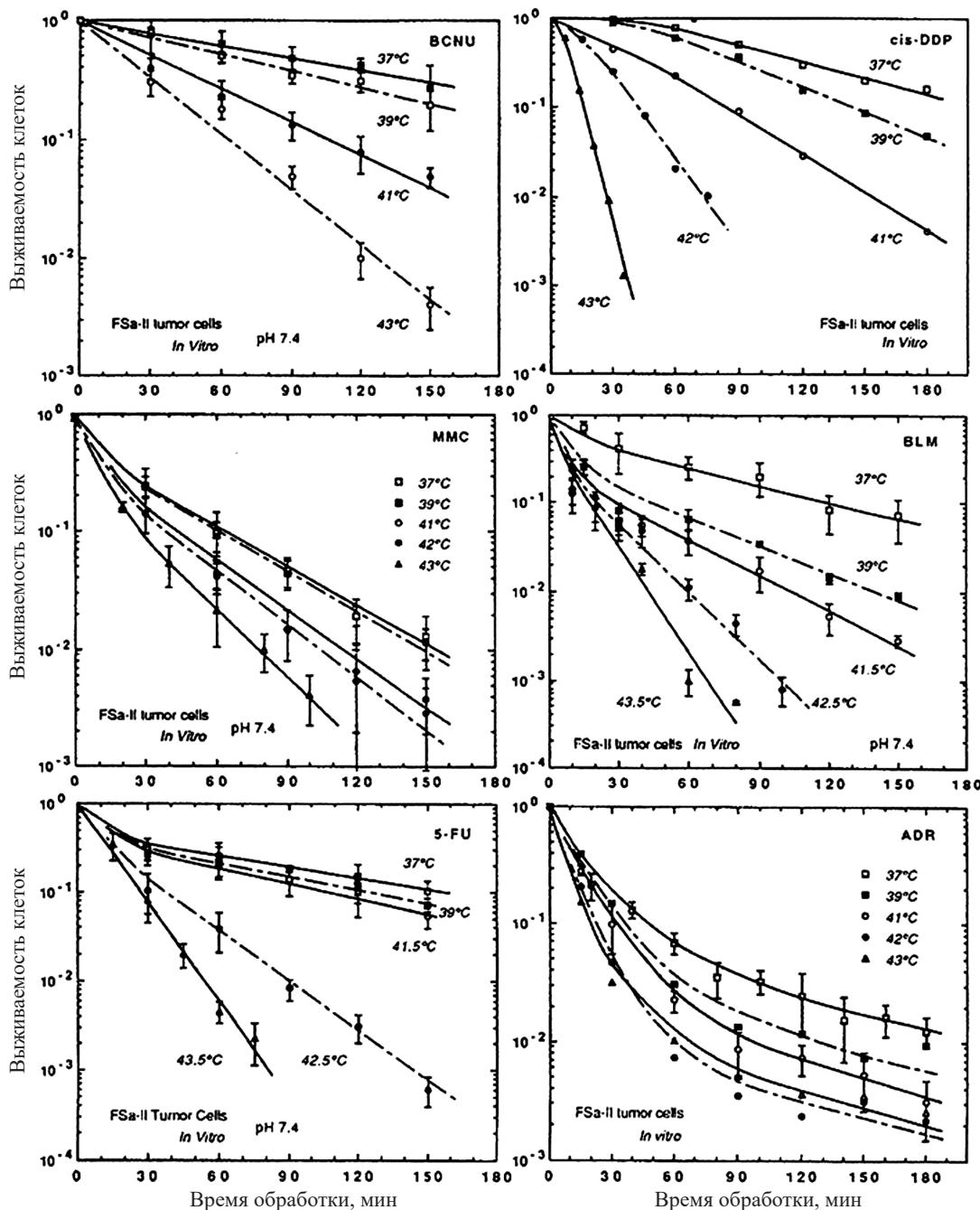


Рис. 4. Выживаемость клеток фиброзаркомы FSa-II при нагревании в условиях pH 7,4 и воздействии различными химиопрепаратами. Обозначения даны на рисунке

Fig. 4. Survival of FSa-II fibrosarcoma cells during heating at pH 7.4 and exposure to various chemotherapy drugs. Designations are given in the figure

В табл. 1 представлены основные дескрипторы тепловой дозы, составленные по термометрическим параметрам, приведенных в работе Ademaj A. et al [7]. Как следует из табл. 1, для оценки тепловых доз ЛГТ в клинике используются более десятка дескрипторов.

При расчете тепловой дозы необходимо учитывать тот факт, что нагревание влияет на кровоток, соответственно меняется теплоотвод, который, в свою очередь, приводит к изменению температуры в биомишени. В этих случаях тепловая доза по СЕМ43 вычисляется для коротких отрезков времени и затем она суммируется. Отрезком времени может быть тот период, при котором колебание температуры составляет максимум 0,1 °C. Такой расчет может вестись при выходе кривой температура–время на плато и не может быть использо-

ван, если температура растет или снижается непрерывно. После получения данных термометрии для каждого сеанса ГТ в дальнейшем необходимо провести расчет тепловой дозы для всего курса лечения. Возможными путями этого являются усреднение полученных показателей на каждом сеансе ГТ. После сбора температурных данных со всех участков для всего времени сеанса ГТ составляются параметры тепловой дозы по выбранным критериям, полученных из гауссового распределения. На основании этих данных рассчитывается суммарная доза тепла по СЕМ43 для  $T_{90}$ ,  $T_{50}$  и/или  $T_{10}$ . Для проведения такого расчета, тепловые дозы за каждый сеанс ГТ должны быть рассчитаны по единому принципу. Например, расчет должен вестись по  $T_{\min}$ ,  $T_{\text{ср}}$  и/или  $T_{\text{ср}}$  или сумме СЕМ, возможно и по нескольким параметрам одновременно.

Таблица 1

Дескрипторы тепловой дозы  
Thermal dose descriptors

Дескриптор	Описание
Учитывающий только температуру	$T_{\min}$ Минимальная температура
	$T_{\text{ср}}$ Средняя температура
	$T_{\max}$ Максимальная температура
	$T_{10}, T_{50}, T_{90}$ Уровень температуры в 10 %, 50 % и 90 % объема опухоли соответственно
	$T_{\text{центр опухоли}}$ Температура в центре опухоли
	$T_{\text{разница}}$ Разница между исходной и достигнутой температурой
	$T_{\text{край / наклон}}$ Описание распределения температуры в сферической опухоли
Учитывающий температуру и длительность ГТ	$\text{EqT43} = \text{CEM43}$ Эквивалентное время для 43 °C
	$\text{EqT43max}$ Максимальное эквивалентное время при 43 °C
	$HT_{\min}$ Взвешенная комбинация параметров $T_{\min}$ и минимальной EqT43
	$\text{CEM43}T_{90}, T_{50}, T_{10}$ Эквивалентное время для 43 °C, рассчитанное для $T_{90}, T_{50}$ и $T_{10}$ соответственно
	$ALT_{20}, T_{50}$ или $T_{90}$ Средняя температура для всех сеансов ГТ на более чем 20, 50 или 90% измеренных (контролируемых) участках просвета мочевого пузыря, влагалища и прямой кишки
	$T_{\text{RISE}}$ Индивидуальный параметр тепловой дозы учитывающий $ALT_{50}$ и продолжительность всех сеансов нагревания.
	Время с температурой выше $T_{\text{ср}}$ Суммарное время, в течение которого температура была выше исходной температуры
	Число процедур с адекватным нагревом Адекватное нагревание определяется как 45 минут $> 42,5$ °C или как $\text{EqT43} \geq 20$ мин
	Количество сеансов Общее число сеансов ГТ за курс лечения
AUC	Математически вычисляемый параметр время-температура, определяемый на площади под кривой температуры $\geq 39$ °C (AUC) и времени нагревания (°C – мин)

## Проблемы в оценке тепловой дозы и результаты предклинических исследований

Анализ литературы свидетельствует, что показатели тепловых доз, рассчитанные на основе данных инвазивной термометрии в различных исследованиях, разнятся значительно. Это связано с тем, что фактические данные термометрии зависят от множества факторов: ограниченного числа введенных термодатчиков, отсутствия стандартизованных подходов их размещения в объеме нагреваемой мишени, ограниченного числа измерений температуры во время сеанса ГТ, если она проводилась дискретно. По этим причинам нами для объективной оценки влияния различных тепловых доз на результаты противоопухолевой терапии в анализ включены только те работы, в которых температурный профиль изучался на поверхностных или подповерхностных опухолях инвазивным методом. Это связано с тем, что при таких локализациях опухолей исследователи имели возможность введения термодатчиков в опухоль в большом количестве. При анализе также было учтено, что относительный вклад ГТ в эффективность лечения зависит и от основного вида противоопухолевой терапии. При термохимио- (TXT) или термохимиолучевой терапии (TXLT)

вклад ГТ в эффективность лечения будет определяться дозой и видом ХП, а также степенью взаимодействия его не только с ГТ, но и с ионизирующей радиацией [3, 7]. Таким образом, при таких схемах воздействия изучение эффективности воздействия различных тепловых доз на результаты лечения необходимо проводить конкретно для одного или группы ХП. В этой связи, в представленном обзоре в анализ включены данные о результатах ТЛТ поверхностных или подповерхностных опухолей, при которых оценку тепловой дозы проводили по наиболее широко используемым в клинической практике дескрипторам: CEM43T<sub>90</sub>, T<sub>min</sub>, T<sub>max</sub> и T<sub>ср</sub>.

В ранний период применения ЛГТ в онкологии при рандомизированных исследованиях на собаках и кошках со спонтанными опухолями было изучено влияние различных уровней CEM43T<sub>90</sub> на результаты лечения [13, 14]. Dewhirst M.W. et al [13] на 130 собаках и кошках с различными типами злокачественных новообразований установили, что частота рецидива в течение 120 нед после одной химиолучевой терапии (ХЛТ) составляет 51 %, при TXLT в тепловой дозе  $\leq 3$  CEM43T<sub>90</sub> она равнялась 47 %, то есть, не отличалась от контроля. В то время как при тепловой дозе в диапазоне 4–34 CEM43T<sub>90</sub> частота рецидивов значительно снижалась до 30 %, при  $\geq 35$  CEM43T<sub>90</sub> – до 23 %. Эти данные свидетельствуют о наличии связи между вкладом ГТ в эффективность TXLT и величиной CEM43T<sub>90</sub>. Thrall D.E. et al [14] при рандомизированном исследовании на 122 собаках с саркомой мягких тканей (СМТ) выявили, что местный контроль при ТЛТ повышается в 2,3 раза у животных, получавших тепловую дозу в диапазоне 20–50 CEM43T<sub>90</sub>, по сравнению с дозой в пределах 2–5 CEM43T<sub>90</sub>. При дальнейшем анализе авторы группу животных с высокой тепловой дозой (20–50 CEM43T<sub>90</sub>), в зависимости от суммарной продолжительности нагревания за курс лечения, разделили на три подгруппы: 1) 61–225 мин, 2) 226–367 мин и 3) 368–699 мин. Было выявлено парадоксальное явление: в подгруппе с наиболее продолжительным временем нагревания (368–699 мин) частота локального контроля (ЛК) была ниже, чем в подгруппах, подвергшихся нагреванию с относительно меньшим временем (61–225 и 226–367 мин). Этот парадокс авторы объяснили кислородным эффектом, то есть ухудшением снабжения опухоли кислородом из-за развития в сосудах стаза при чрезмерно высокой тепловой дозе.

## Зависимость результатов ТЛТ от тепловой дозы в клинических исследованиях

До настоящего времени прогностическое влияние различных дескрипторов тепловой дозы на результаты комбинированной противоопухолевой терапии в клинике носит неоднозначный характер. Leopold K.A. et al [15] при сравнительном рандомизированном исследовании двух режимов ТЛТ у 152 больных с 172 рецидивными опухолями пришли к выводу, что Cum43 является ведущим прогностическим критерием. Значимо влияющий на частоту полного ответа (ПО) опухоли минимальный уровень температуры в 90 % её объема (CumT<sub>90</sub>, мин) составил  $\geq 40$  °C ( $p < 0,001$ ), в 50 % (CumT<sub>50</sub>, мин) –  $\geq 41$  °C ( $p = 0,003$ ), в 10 % (CumT<sub>10</sub>, мин) –  $\geq 40,5$  °C ( $p = 0,017$ ). Другие переменные, такие как T<sub>min</sub> и T<sub>ср</sub>, частота проведения ГТ в неделю (один или два раза), а также общее количество её за курс лечения, не оказывали значимого влияния на непосредственные результаты лечения. В то же время De Bruijne M. et al [16] при ТЛТ 72

больных с рецидивами рака молочной железы (РМЖ) не обнаружили разницу в результатах лечения между группами, подвергшимися ЛГТ с высокой (адекватной) и низкой (не адекватной) тепловой дозой. У пациентов, получивших за первый сеанс ЛГТ тепловую дозу в опухоли  $\leq 0,5$  СЕМ43Т<sub>90</sub> или  $> 0,5$  СЕМ43Т<sub>90</sub> частота ПО была одинакова и равнялась 80 %, и этот показатель не менялся с увеличением тепловой дозы. При суммарных тепловых дозах за весь курс лечения 4,8 СЕМ43Т<sub>90</sub> частота ПО равнялась 79 %, при  $> 10$  СЕМ43Т<sub>90</sub> – 78 %. На основании этих данных авторы считают, что критерий тепловой дозы СЕМ43Т<sub>90</sub> не применим для изучения эффективности ЛГТ.

В табл. 2 представлены данные о частоте ПО опухолей поверхностной и подповерхностной локализаций, подвергшихся ТЛТ в различных тепловых дозах, оцененных по дескрипторам СЕМ43Т<sub>90</sub>, Т<sub>мин</sub>, Т<sub>макс</sub> и Т<sub>ср</sub> [16–31]. Следует отметить, что в ряде исследований изучение влияние тепловой дозы на эффективность ТЛТ проводили без контрольной группы, что затрудняло определить реальный вклад ЛГТ на результаты лечения. При анализе таких работ мы ориентировались на усредненные данные литературы (УДЛ), полученные разными авторами при изучении сравнительной эффективности ЛТ и ТЛТ [17, 25, 28, 30, 32]. По этим данным частота ПО в контрольных группах колебалась в пределах 27–43 % и в среднем составила 38 %. Примерно такую же частоту ПО установили Bakker A. et al [6] при систематическом анализе данных литературы по результатам ТЛТ больных с рецидивами РМЖ. Авторы выявили, что этот показатель был одинаковым после ЛТ и ТЛТ с низкой тепловой дозой и в среднем равнялся 38,1 % и 36,2 % соответственно. Мета-анализ результатов лечения рецидивов РМЖ, проведенный Datta N.R. et al [33] показал, что ЛГТ повышает частоту ПО опухолей от 38,1 % (ЛТ) до 60,2 % (ТЛТ). Исходя из этих данных нами при анализе тех исследований, где ТЛТ проводили без контрольной группы, при частоте ПО опухолей меньше 50 % считали, что вклад ЛГТ отсутствует, а при 50 % и выше – возможно он значимый и в столбце табл. 2 «Вклад ГТ» они обозначены соответственно как “не значимо” (нз) или “возможно значимо” (вз).

Из табл. 2 следует, что вклад тепловой дозы с использованием критерия СЕМ43Т<sub>90</sub> при ТЛТ рецидивных и метастатических опухолей изучен в 9 исследованиях у 15 групп больных [16, 17, 21, 23–26, 28, 30]. Частота ПО по сравнению с контролем, значимо была выше в 12 группах, что свидетельствует о выраженном вкладе ЛГТ в результаты ТЛТ. В остальных трех группах частота ПО значимо не отличалась от контроля и соответственно вклад ЛГТ в этих исследованиях отсутствовал. Представленные данные систематизированы в табл. 3. Для статистического анализа больные по уровню тепловой дозы в опухоли были разделены на две группы:  $\leq 10$  СЕМ43Т<sub>90</sub> и  $> 10$  СЕМ43Т<sub>90</sub>. Для объективности из работы Dunlop P.R.C [17] в анализ включены результаты лечения с тепловыми дозами  $\geq 20$  СЕМ43Т<sub>90</sub> и равной 60 СЕМ43Т<sub>90</sub>, а из публикации Phromratanapongse P. et al [20] –  $\geq 50$  СЕМ42,5Т<sub>90</sub>. В то время как результаты лечения с тепловыми дозами  $< 20$  СЕМ43Т<sub>90</sub> [17] и  $< 50$  СЕМ42,5Т<sub>90</sub> [20] при анализе не учитывали, в связи с отсутствием нижнего предела или усредненных значений этих показателей. Как видно из табл. 3, в группе, где тепловая доза была  $\leq 10$  СЕМ43Т<sub>90</sub>, вклад ЛГТ выявлен в трех группах [16, 21, 23], в трех – отсутствовал [25,

26, 30]. В то время как в группе с тепловой дозой  $> 10$ , во всех девяти исследованиях установлен значимый вклад ЛГТ в результаты ТЛТ [16, 17, 20, 21, 24–26, 28, 30]. Различие между группами с показателями СЕМ43Т<sub>90</sub>  $\leq 10$  и  $> 10$  статистически значимо ( $p=0,044$ ). Это подтверждается исследованиями Jones E.L. et al [30], которые у 108 больных с различными опухолями (в основном РМЖ – 66–66 %) путем рандомизации сравнили влияние высоких и низких тепловых доз ЛГТ на результаты ЛТ. В первом случае (исследуемая группа,  $n=56$ ), температура в нормальных тканях в среднем составила 43 °C, в опухоли – 45 °C, продолжительность воздействия –  $\leq 60$  мин, количество сеансов ЛГТ –  $\leq 10$ . Медиана тепловой дозы при таких режимах ЛГТ по дескриптору СЕМ43°Т<sub>90</sub> равнялась 14,3 (диапазон 0,57–36,21) мин. В другой группе (контроль) тепловая доза в опухоли не превышала 0,5 СЕМ43°Т<sub>90</sub> за каждый сеанс, а за курс лечения в среднем равнялась 0,7 (0,07–1,49) мин. Из-за низких тепловых доз эти больные авторами были отнесены к группе с ненагретыми опухолями (no hyperthermia arm) и определили как контрольную группу. В результате частота ПО опухолей в исследуемой группе составила 66 %, в контрольной – 42 % ( $p=0,02$ ), 5-летний ЛК – 38 % и 20 % ( $p=0,02$ ) соответственно. При расчете частоты ЛК у умерших больных или на момент последнего наблюдения в исследуемой группе она равнялась в среднем 48 %, в контроле – 25% ( $p=0,02$ ). В целом, из анализа табл. 3 следует, что значимый вклад от ЛГТ при ТЛТ опухолей может быть получен при тепловой дозе  $> 10$  СЕМ43Т<sub>90</sub>. Как уже отмечалось выше, исключение составляет работа De Bruijne M. et al. [16], которые показали отсутствие зависимости результатов ТЛТ рецидивов РМЖ от уровня тепловой дозы, оцененной по дескриптору СЕМ43Т<sub>90</sub>.

Анализ эффективности различных уровней тепловых доз на результаты ТЛТ по критериям Т<sub>мин</sub>, Т<sub>макс</sub>, Т<sub>ср</sub>, в отличие от СЕМ43Т<sub>90</sub>, значительно затруднен из-за широкого разброса температурно-экспозиционного режима ЛГТ. Из табл. 2 следует, что исследования по дескриптору Т<sub>мин</sub> проведены в десяти группах семи исследований, при которых этот показатель колебался от 38,6 °C до  $> 41$  °C с продолжительностью воздействия от 30 до 75 мин [18, 19, 22, 23, 27, 29, 31]. Т<sub>макс</sub> изучен в семи группах больных пяти исследований [19, 22, 23, 29, 31]. В этих работах уровень Т<sub>макс</sub> варьировал от 41,6 °C до 44,8 °C, длительность экспозиции – от 30 до  $\geq 50$  мин. Зависимость эффективности ТЛТ от уровня Т<sub>ср</sub> изучена в шести группах больных пяти исследований при температурных режимах от 40,9 °C до 42,5 °C с длительностью процедуры от 30 до 60 мин [19, 22, 23, 29, 31]. В связи с широким разбросом использованных температурно-экспозиционных режимов ГТ нами, используя формулу Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8], все имеющиеся исходные показатели ЛГТ были нормированы для конкретных температур по каждому дескриптору (табл. 4). На основании данных литературы, для Т<sub>мин</sub> была выбрана 40 °C и 41 °C, для Т<sub>ср</sub> – 42 °C и 43 °C, Т<sub>макс</sub> – 44 °C. Статистический анализ значимости вклада ГТ в эффективность ТЛТ по каждому дескриптору проводили в двух подгруппах, разделенных условно по продолжительности нагревания. Из табл. 4 следует, что несмотря на малый объем информации и широкий разброс температурно-экспозиционных режимов ГТ, при нормировании их на конкретную температуру прослеживается определенная зависимость результатов ТЛТ от тепловой дозы.

Расчеты показали, что при Т<sub>мин</sub>, равной 40 °C, нижняя пороговая доза, при которой наблюдался значимый

Таблица 2

Вклад ЛГТ в противоопухолевый эффект ТЛТ в зависимости от тепловой дозы оцененный по СЕМ43Т<sub>90</sub>, Т<sub>мин</sub>, Т<sub>макс</sub>, Т<sub>ср</sub>  
 The contribution of LHT to the antitumor effect of TRT, depending on the thermal dose, estimated by СЕМ43Т<sub>90</sub>, Т<sub>min</sub>, Т<sub>max</sub>, Т<sub>av</sub>

Лите- ратура	Тип опухоли (число больных или опухолей)	Дескриптор тепловой дозы	Критерии оценки	Результаты, %	Значимость вклада ГТ, p
16	Рецидивы РМЖ (72)	ТЛТ: 4,8 СЕМ43Т <sub>90</sub> (за курс лечения) > 10 СЕМ43Т <sub>90</sub> (за курс лечения) ≤ 0,5 СЕМ43Т <sub>90</sub> (за один сеанс) > 0,5 СЕМ43Т <sub>90</sub> (за один сеанс)	ПО ПО ПО ПО	79 78 80 80	В3* В3* В3* В3*
17	Рецидивы и МТС разных опухолей (116)	ЛТ ТЛТ: < 20 СЕМ43 ≥ 20 СЕМ43 60 СЕМ43	ПО ПО ПО ПО	35 35 86 80	Контроль >0,05 <0,05 <0,05
18	Рецидив РМЖ (49)	ТЛТ: Т <sub>мин</sub> 41–45 °C (41 °C в 66% случаях, 45°C – в 31%) (≥ 45 мин)	ПО	52	В3*
19	Рецидивы и МТС опухолей поверхностных локализаций (179)	ТЛТ: Т <sub>макс</sub> 44,8 °C (45 мин), Т <sub>ср</sub> 42,5 °C (45 мин), Т <sub>мин</sub> 40,2 °C (45 мин)	ПО	52	В3*
20	Рецидив РМЖ (44)	ТЛТ: < 50 СЕМ42,5 ≥ 50 СЕМ42,5	ПО ПО	14 53	Н3* В3*
21	Рецидивы РМЖ (111)	ТЛТ: < 10 СЕМ43Т <sub>90</sub> ≥ 10 СЕМ43Т <sub>90</sub>	ПО ПО	50 72	В3* В3*
22	Поверхностные первичные и рецидивные опухоли разных локализаций (45)	ТЛТ: Т <sub>макс</sub> 41,8 °C (30–50 мин), Т <sub>ср</sub> 40,9 °C (30–50 мин), Т <sub>мин</sub> 39,3 °C (30–50 мин)	ПО	11	Н3*
23	МТС плоскоклеточного рака в лимфоузлы обл. головы и шеи (27)	ТЛТ: 8 СЕМ42,5Т <sub>90</sub> ; Т <sub>макс</sub> 43,3 °C (30 мин), Т <sub>мин</sub> 40,6 °C (30 мин)	ПО	77	В3*
24	Рецидивы РМЖ (101)	ТЛТ: ≥ 10 СЕМ43	ПО	60	В3*
25	Рецидивы РМЖ (317)	ЛТ ТЛТ: ≤ 10 СЕМ43 ≥ 10 СЕМ43	ПО ПО ПО	43 43 77	Контроль > 0,05 < 0,05
26	Рецидивы РМЖ (196)	ТЛТ: < 10 СЕМ43 ≥ 10 СЕМ43	ПО ПО	38 62	Н3* В3*
27	Рецидивные опухоли разных локализаций (47)	ТЛТ: – Т <sub>мин</sub> 41°C (медиана 39 мин) – Т <sub>мин</sub> 41°C (медиана 75 мин)	ПО ПО	45 57	Н3* В3*
28	СМТ (35)	Не полноценная ЛГТ + ЛТ ТЛТ: > 10 СЕМ43Т <sub>90</sub>	рПО рПО	40 56	Контроль > 0,05
29	Рецидивы РМЖ (85)	ТЛТ: Т <sub>макс</sub> 43,6 °C (30–60 мин), Т <sub>ср</sub> 42,3 °C (30–60 мин), Т <sub>мин</sub> 40,6 °C (30–60 мин)	ПО	53	В3*
30	Первичные, рецидивные и МТС опухоли разных локализаций (108): РМЖ – 63–66 %, голова-шея – 12–14 %, меланома – 9–12 %, другие – 11–13 %	Не полноценная ЛГТ (0,74 СЕМ43) + ЛТ ТЛТ: ≤ 10 СЕМ43 > 10 СЕМ43 14,3 СЕМ43	ПО ПО ПО ПО	42 43 77 66	Контроль > 0,05 < 0,05 0,02
31**	1 гр.: рецидивы РМЖ (44) 2 гр.: рецидивы меланомы (12) 3 гр.: рецидивы рака обл. головы и шеи (15).	ТЛТ (продолжительность ГТ – 30 мин): 1 гр.: Т <sub>мин</sub> 39,7 °C, Т <sub>макс</sub> 42 °C, Т <sub>ср</sub> 41,7 °C 2 гр.: Т <sub>мин</sub> 39 °C, Т <sub>макс</sub> 42 °C, Т <sub>ср</sub> 41,1 °C 3 гр.: Т <sub>мин</sub> 38,6 °C, Т <sub>макс</sub> 41,6 °C, Т <sub>ср</sub> 41,2 °C	ПО ПО ПО	66 33 40	В3* Н3* Н3*

Примечание: \* – по сравнению с УДЛ по результатам ЛТ, # – для обоих критерии проценты рассчитаны по кривым на рисунке, ^ – по сравнению с дозами 1,9 и 2,0–8,5 СЕМ, \*\* – в связи с малой выборкой, в анализ не включена 4-я группа, состоящая из 4 больных (5 опухолей), по гистологии относящиеся к саркомам, лимфомам и др.

Таблица 3

Вклад различных тепловых доз оцененный

по СЕМ43Т<sub>90</sub> на результаты ТЛТ

The contribution of various thermal doses estimated  
by СЕМ43Т<sub>90</sub> to the results of TRT

Дескриптор тепловой дозы	Эквивалент- ная тепло- вая доза, мин	Количество исследованных групп [источник]	Вклад ГТ	
			Есть	Нет
СЕМ43Т <sub>90</sub>	≤ 10	6 [16*, 21*, 23*, 25, 26, 30]	3	3
	> 10	9 [16, 17, 20, 21, 24, 25, 26, 28, 30]	9**	–

Примечание: \* – получен значимый вклад ГТ в результаты ТЛТ, \*\* – p=0,044 между группами с ≤ 10 и > 10 СЕМ43Т<sub>90</sub>

вклад ЛГТ в непосредственные результаты ТЛТ, достигалась при длительности сеанса, равной 120 мин, при 40,5 °C – 60 мин, 41 °C – 30 мин. В то время как для Т<sub>ср</sub> при 42 °C эффективное время нагрева равнялось 60 мин, при 42,5 °C – 30 мин, при 43 °C – 15 мин. При Т<sub>макс</sub>, равной 44 °C, с продолжительностью в среднем 3 (2–4) мин, из четырех работ только в одной был выявлен вклад ГТ

в результаты ТЛТ, в то время как при длительности воздействия 40 (9–78) мин – он присутствовал во всех трех исследованиях. Однако различия между этими двумя подгруппами по частоте вклада ГТ в результаты лечения были не значимы (p=0,11).

Опыт показывает, что длительные сеансы ЛГТ (> 60 мин) не всегда комфортабельны для больных, особенно с тяжелым общесоматическим статусом, так как во время процедуры нагреваемый участок тела должен находиться в относительно неподвижном состоянии. Поэтому ориентир на тепловую дозу по критерию Т<sub>мин</sub>, равной 40 °C, и с продолжительностью 120 мин редко применима в клинической практике. Комфортным условием для больных является продолжительность ЛГТ от 30 до 60 мин. При пересчете полученных данных по формуле Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] следует, что при 30 мин воздействии Т<sub>мин</sub> должна быть равна 41 °C, при 60 мин – 40,5 °C. Достижение Т<sub>мин</sub> выше 41 °C при местно-распространенных опухолях значительно затруднено. Рассчитанные нами нижние пороговые дозы по Т<sub>мин</sub> для опухоли оказались

Таблица 4

**Оценочные данные о минимальной эффективной тепловой дозе при ТЛТ опухолей**  
**Estimated data on the minimum effective thermal dose in TRT of tumors**

Дескриптор	Температурно-экспозиционный режим		Число исследований	Вклад ГТ		Значимость различий ( $p$ ) между подгруппами с разной продолжительностью ГТ
	Фактические данные [источник]	Нормированная к определенной температуре с ранжированием по времени		Есть	Нет	
$T_{\min}$	38,6 °C (30 мин) [31] 39,3 °C (30-50 мин) [22] 39,7 °C (30 мин) [31] 39 °C (30 мин) [31]	40 °C, 18 мин (4–34 мин)	4	–	4	0,0048
	40,2 °C (45 мин) [19] 40,6 °C (30 мин) [23] 40,6 (30–60 мин) [29]* 41,0 °C (медиана 75 мин) [27] 41,0 °C (медиана 39 мин) [27] 41–45 °C (41 °C в 66% случаях, 45°C – в 31%) (≥ 45 мин)** [18]	40 °C, 120 мин (54–300 мин) или 40,5 °C, 60 мин (26–150 мин) или 41 °C, 30 мин (14–75 мин)	6	6	–	
$T_{\max}$	41,8 °C (30–50 мин) [22] 42 °C (30 мин) [31] 42 °C (30 мин) [31] 41,6 °C (30 мин) [31]	44 °C, 3 мин (2–4 мин)	4	1	3	0,11
	43,3 °C (30 мин) [23] 44,8 °C (45 мин) [19] 43,6 °C (30–60 мин) [29]*	44 °C, 40 мин (9–78 мин)	3	3	–	
$T_{cp}$	40,9 °C (30–50 мин) [22] 41,1 °C (30 мин) [31] 41,2 °C (30 мин) [31]	42 °C, 8 мин (7–10 мин)	3	–	3	0,05
	42,3 °C (30–60 мин) [29]* 42,5 °C (45 мин) [19] 41,7 °C (30 мин) [31]	42 °C, 40 мин (24–90 мин)	3	3	–	

**Примечание:** \* – для нормирования условно взята средняя продолжительность нагревания в 45 мин, \*\* – рассчитанная для нормирования средняя температура составила около 42 °C, продолжительность воздействия ~ 50 мин

близки к данным [18, 19]. Еще в 1989 г. Seegenschmiedt H. et al [18] установили, что минимальная тепловая доза при ТЛТ рецидивов РМЖ должна составлять не менее 41 °C. Kapp D.S. et al [19] при ТЛТ 179 больных с рецидивами и МТС различных опухолей показали, что  $T_{\min}$  в 41 °C и с длительностью воздействия 45 мин имеет погранично-прогностическое значение (< 41 °C против ≥ 41 °C).

Большой интерес представляют результаты систематического обзора Bakker A. et al [6], в котором изучена эффективность ТЛТ у больных РМЖ при разных уровнях тепловых доз. В обзор включены результаты 25 исследований на 2330 больных, в основном с рецидивами опухолей (98,9 %), представленных в 22 публикациях. При многовариантном анализе авторы пришли к выводу, что результаты лечения, оцененные по таким критериям как ПО, ЛК, ОВ, зависят от таких показателей тепловой дозы, как 10 СЕМ43Т<sub>90</sub>,  $T_{\min}$ ,  $T_{cp}$ , и количества сеансов ГТ. При этом значимая связь ПО опухоли и продолжительность ЛК с термальной дозой установлена в 10 из 15 исследований, ОВ – в 2 из 2, термическая токсичность – в 7 из 11. Авторы также оценили сравнительную эффективность низких и высоких тепловых доз, использованных в одних и тех же исследованиях. Границами доз выбраны ≥ 2 и < 2 сеансов ЛГТ при > 30 СЕМ43, больше или меньше 6 СЕМ43 °C, 10 СЕМ43 °C, 20 СЕМ43 °C, 50 СЕМ42,5 °C, а также суммарное время ГТ ≥ 200 мин при 42,5 °C или ≥ 100 минут при 43 °C. В целом при низких тепловых дозах частота ПО в среднем равнялась 36,2 % (15–53 %), при высоких – около 70 % (54–85 %). Авторы делают вывод, что хотя высокие дозы ЛГТ одновременно усиливают и токсические эффекты на нормальные ткани, для достижения клинически значимых результатов ТЛТ при местно- и регионарно-распространенном РМЖ необходимо создавать высокий температурный режим в опухоли.

Результаты многих исследований свидетельствуют, что результаты ТЛТ и ТХЛТ зависят от количества сеансов ЛГТ [18, 19, 21, 25, 26, 28, 34–36]. Некоторые авторы считают, что эффективность лечения определяется дозой тепла, полученная на первых трех сеансах ЛГТ [13, 15, 24, 37]. Следует отметить, что эффективность ТЛТ зависит не только от тепловой дозы, но и от ряда не термальных факторов: объема и гистологии опухоли, возраста больного, предшествующего лечения, в том числе суммарной дозы ЛГТ, стадии заболевания [15, 16, 18, 19, 21, 25, 30, 34, 37]. По исследованию Dragovic J. et al [34], при одинаковых технических условиях проведения ЛГТ уровень тепловой дозы в опухоли и, соответственно, результаты ТЛТ зависели от объема новообразования. В опухолях диаметром меньше 5 см EqT<sub>min</sub> составила 6,37, EqT<sub>max</sub> – 61,7, EqT<sub>cp</sub> – 33,5. При этом частота ПО достигала 81 %. В то время как в новообразованиях размерами > 5 см тепловая доза уменьшилась: EqT<sub>min</sub> до 3,7 ( $p < 0,05$ ), EqT<sub>max</sub> – до 36,6 ( $p=0,0005$ ), EqT<sub>cp</sub> – до 18,4 ( $p < 0,01$ ), что привело к снижению частоты ПО до 35 %. Зависимость распределения тепловой дозы от объема опухоли, соответственно, эффективность лечения, были показаны и в других работах [31, 35]. Van der Zee J. et al [35] при ТЛТ рецидивного РМЖ изучили сравнительную эффективность ЛГТ, создаваемую СВЧ излучением с частотой 2450 и 433 МГц. Было установлено, что для опухолей размерами меньше 3 см частота ПО при обеих частотах была одинаковой: для 2450 МГц она равнялась 91 %, для 915 МГц – 87 %. В то время как в группах, где размер опухоли достигал 3 см и более, частота ПО при 2450 МГц уменьшилась на 60 % и составила 31 %, при 433 МГц – снизилась только на 22 % и равнялась 65 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением объема опухоли для создания терапевтической тепловой дозы в объеме мишени необ-

ходимо использовать длинноволновые радиочастотные излучения.

### Токсическое действие ТЛТ на нормальные ткани

По данным экспериментальных исследований, большинство нормальных тканей устойчивы к температуре 43 °C с продолжительностью воздействия до 60 мин [38]. Наиболее термочувствительной является сперматогенный эпителий, устойчивой – кожа, мышечная и периферическая нервная ткани. Нервная ткань центральной нервной системы и слизистая оболочка кишечника занимают промежуточное положение. Курпешев О.К. и др. [39] при нагревании семенников мышей в водяной бане до 41,5 °C в течение 30 мин существенных микроскопических изменений в сперматогенном эпителии не обнаружили, в то время как при 60- и 90-минутном воздействии выявили значительные повреждения. Величина  $D_0$ , оцененная по выживаемости стволовых клеток сперматогенного эпителия, равнялась 40 мин. Для нервной ткани центральной нервной системы максимальной пороговой тепловой дозой является 42–42,5 °C или 43 °C с продолжительностью воздействия 40–60 или 10–30 мин соответственно [40]. Слизистая оболочка кишечника мышей устойчива к нагреванию до 42 °C в течение одного часа, патологические изменения начинают проявляться при 43 °C с длительностью воздействия 20–30 мин ([41], хотя по некоторым данным она оказалась устойчивой и при 44 °C (20 мин) [42]. Haveman J. et al [43] считают, что во избежание тяжелого поражения периферической нервной ткани (нейропатии) больных, режим ГТ не должен превышать 44 °C (30 мин) или эквивалентную тепловую дозу. По данным Курпешева О.К. и др. [39] повреждающий и радиосенсибилизирующий эффекты ГТ в коже мышей зависели не только от температуры, но и от линий и возраста животных. При ГТ (водяная баня) до 44 °C хвоста животных в возрасте 3–3,5 и 5–5,5 мес некроз кожи у 50 % нелинейных мышей развивался при нагревании в среднем в течение 27 и 38 мин соответственно. В то время как у мышей линии C57Bl/6 таких же возрастов подобный эффект достигался при воздействии в течение 41 и 44 мин, линии CBA – 44 и 56 мин, гибридов F1 (CBAxC57Bl/6) – 48 и 65 мин соответственно. При сочетании ГТ с ионизирующими излучением лучевые реакции кожи усиливались, и их выраженность также зависела от линии мышей, уровня температуры, продолжительности нагревания и дозы радиации. КТУ для кожи линейных мышей был выше, чем у нелинейных. КТУ, оцененный на уровне развития влажного эпидермита для 43 °C, с увеличением продолжительности воздействия от 30 мин до 60 мин у нелинейных мышей повышался от 1,05 до 1,5, при 44 °C (30 мин) он равнялся 1,5, при 45 °C (30 мин) – 2,1. В то время как для кожи мышей гибридов F1 при 44 °C (30 мин) КТУ был равен 1,6, при 45 °C (30 мин) – 2,3.

О высокой терморезистентности нормальных тканей, по сравнению с опухолевыми, свидетельствуют исследования Ichinoseki-Sekine N. et al [44] и Lyng et al [45]. Ichinoseki-Sekine N. et al. [44] при СВЧ ГТ бедра у 11 здоровых добровольцев температурой в среднем 43,7 °C (42,8–45,4 °C) и продолжительностью воздействия 30 мин не обнаружили отеков в мышцах и повреждений мышечных волокон. Нагрев осуществляли при частоте СВЧ излучения 434 МГц с апертурой излучателя 96 см<sup>2</sup>. Lyng H. et al [45] изучили развитие некроза и повреждение сосудов при ТЛТ как в опухолевых, так и в

нормальных тканях у 24 пациенток с местнораспространенным РМЖ. Температуру измеряли в 18–28 точках внутри опухоли. Авторы установили, что для развития массивного некроза в 50 % объема опухоли требовалась тепловая доза, равная 116 СЕМ, для нормальной ткани – 205 СЕМ, для повреждения сосудов в них – 63 СЕМ и 144 СЕМ соответственно.

В клинической практике ЛГТ в большинстве случаев применяют у больных с рецидивами опухолей, после ранее проведенной ЛТ (ТЛТ) и/или операции, то есть нормальные ткани обладают нарушенной термо- и радиочувствительностью. Но, с другой стороны, ЛГТ, как правило, проводится с принудительным охлаждением нагреваемой поверхности, поэтому во многих исследованиях токсические эффекты в нормальных тканях были не выражены или даже не отличались от таковых в контрольной группе [4, 46–48]. В ряде работ для достижения максимального эффекта в опухоли была применена, по выражению Dewhirst M.W. et al [49], «нептимальная гипертермия» (>42–43 °C), что привело к развитию различных осложнений в нормальных тканях. Они проявлялись термическими повреждениями близлежащих к аппликаторам тканей: кожи, подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), нервов, мышц. Кроме того, ЛГТ повышала частоту и интенсивность развития лучевых реакций и повреждений нормальных тканей [5, 18–20, 22, 27, 30, 32, 35, 50, 51]. Токсический эффект обнаруживали при нагревании в диапазоне 41–43 °C [5, 27, 32]. В ряде случаев он имел место и при усиленном охлаждении ПЖК до 38,3–38,4 °C [22], что свидетельствует о том, что термодатчики могут находиться вне зоны наибольшего накопления тепла. В целом эти данные свидетельствуют о том, что ожоги кожи и лучевые осложнения в виде язв и некрозов могут развиваться при температуре 41–42 °C и резко возрастают при 43–45 °C. В первом случае частота повреждений составляет 0–15 % [27, 50], во втором – > 32 % [5, 19, 27, 30, 35, 50, 51]. В работе Phromratanapongse P. et al [20] при ТЛТ (43 °C, 60 мин) рецидивов РМЖ частота развития лучевой реакций III ст. достигала 25 %. По данным Seegenschmiedt H. et al [18] почти у всех больных с рецидивами РМЖ, подвергшихся ТЛТ, при температуре 45 °C развивались ожоги кожи разной степени выраженности. Jones E.L. et al [30] в рандомизированном исследовании изучили токсические эффекты ТЛТ с высокими и низкими тепловыми дозами у больных с рецидивами различных опухолей. В одной группе больных температура в нормальных тканях составляла 43 °C, продолжительность воздействия – ≤ 60 мин, количество сеансов ЛГТ – ≤ 10. При таком режиме ЛГТ в нормальных тканях медиана тепловой дозы в опухоли по дескриптору СЕМ43°T<sub>90</sub> равнялась 14,3 (диапазон 0,57–36,21). В другой группе – тепловая доза в нагреваемом объеме была значительно ниже и в опухоли она в среднем равнялась 0,7 (0,07–1,49) СЕМ43°T<sub>90</sub> (тепловая доза для кожи в статье не указана). В результате частота ожогов в целом (I–III ст.) в группе с высокой тепловой дозой достигала 46 %, с низкой – 6 %. Более тяжелые формы (II–III ст.) ожогов развивались в 21 % и 2 % соответственно. Проведенный анализ литературы показывает, что максимальный пороговый уровень ЛГТ при продолжительности воздействия 30–60 мин для здоровой кожи находится в пределах 43–44 °C, а для рубцово- или фиброзно-измененной после ранее проведенных оперативных вмешательств или ЛТ – 41–42 °C. По вероятностной модели термической токсичности,

построенной Bakker A. et al. [6] на основании литературных данных, максимальный пороговый уровень ЛГТ для нормальной и измененной кожи примерно составляет 43,5–44,0 °C и 43–43,5 °C соответственно (рис. 5).

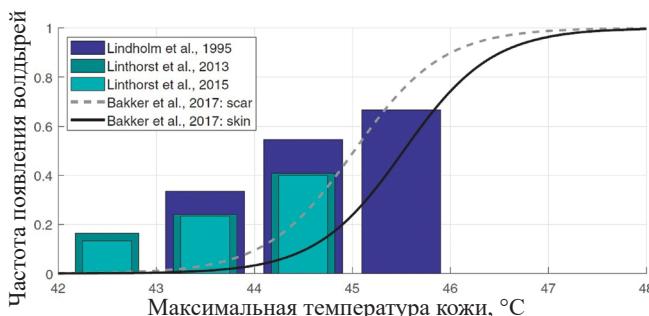


Рис. 5. Вероятностная модель термической токсичности для здоровой (сплошная линия) и рубцово-измененной (прерывистая линия) кожи [6]. Расследования даны на рисунке

Fig. 5. Probabilistic model of thermal toxicity for healthy (solid line) and scarred (dashed line) skin [6]. Explanations are given in the figure

Умеренные температурные режимы ГТ при ТЛТ или ТХЛТ первичных больных могут приводить к незначительному усилению лучевых реакций и поздних лучевых повреждений (ПЛП) нормальных тканей [9, 18, 32, 52–54]. По данным Курпешева О.К. и др. [53], у больных местно-распространенным раком гортани, слизной пленчатый эпителий после ТХЛТ ( $n=31$ ) развился в 23 (74 %) случаях, ХЛТ ( $n=27$ ) – в 18 (67 %), ПЛП (перионхондрии, отек слизистой оболочки) – в 3 (10 %) и в 2 (7 %) случаях соответственно ( $p > 0,05$ ). По другим исследованиям авторов [54], у больных местнораспространенным раком полости рта частота развития лучевых эпителиитов III–IV ст. после ТЛТ ( $n=32$ ) составила 28,1 %, ЛТ ( $n=35$ ) – 11,4 %. ПЛП в исследуемой группе диагностирована у 5 (15,6 %) пациентов: у 1 (3,1 %) – лучевая язва слизистой оболочки, у 4 (12,5 %) – радионекроз нижней челюсти. В то время как после одной ЛТ (контроль) развилась только лучевая язва у одного (2,9 %) больного ( $p = 0,08$ ). В обеих исследованиях ЛГТ проводили ёмкостным методом при  $T_{\max}$  42–43 °C (в центре опухоли) в течение 40–60 мин. Авторы считают, что повышение частоты развития радионекроза нижней челюсти связано с перегревом костей из-за более близкого расположения их к аппликаторам. Причиной развития аваскулярного остеонекроза у 9,7 % больных с опухолями органов малого таза после ТЛТ [52] также являлась следствием перегрева костей, близко прилежащих к аппликаторам (ЛГТ осуществляли на установке BSD-2000). Следует отметить, что в первом случае [53] ЛТ проводили в режиме гиперфракционирования (1+1 Гр с интервалом 4 ч), тогда как в последних двух [52, 54] применялись высокие разовые дозы (4–5 Гр). Как известно, КТУ при ТЛТ повышается с увеличением разовой дозы ионизирующего излучения [55].

### Обсуждение и заключение

В обзоре проведен анализ повреждающего действия различных температурных режимов ГТ самостоятельно, в комбинации с ионизирующей радиацией и/или с цитостатическими препаратами на нормальные и опухолевые клетки в эксперименте. Изучено влияние ЛГТ на результаты ЛТ онкологических больных в зависимости от тепловой дозы в опухоли. Показано, что критическими параметрами при проведении ЛГТ является минимальная тепловая доза в опухоли и максимальная в нормальных

тканях, которые определяют эффективность лечения и токсичность метода. Однако уровень нагрева различных участков опухоли и нормальной ткани трудно контролируем, так как при радиочастотной ЛГТ наблюдается выраженная неоднородность температуры в нагреваемом объеме, из-за гетерогенности электрофизических характеристик тканей, различий в их кровоснабжении и особенностей тепловыделения. Более того, уровень температуры меняется в течение сеанса ГТ и диапазон колебаний зависит от интенсивности изменения кровотока. Поэтому с помощью инвазивной термометрии невозможно получить максимально точную температурную карту в нагреваемом объеме живой ткани. По исследованиям Bakker A. et al [56], для адекватного отражения распределения температуры кожи при ГТ рецидивов РМЖ аппликаторами площадью 400 см<sup>2</sup> требуется более 50 термодатчиков, что практически не осуществимо в клинической практике. По этой причине, не всегда возможно установить взаимосвязь между тепловыми дозами и непосредственными результатами лечения [16, 26, 57]. Тем не менее, ряд исследований показывает, что значимое усиление противоопухолевого эффекта ГТ можно получить при тепловых дозах  $\geq 10$  СЕМ43<sub>90</sub>,  $T_{\min} \geq 40$  °C,  $T_{cp} \geq 42$  °C или  $T_{\max} \geq 44$  °C с продолжительностью 40–60 мин [17, 18, 22, 23, 28, 29]. Данные пороговые дозы  $T_{\min}$ ,  $T_{cp}$  и  $T_{\max}$  рассчитаны для опухолей поверхностных и подповерхностных локализаций размерами в основном от 2 до 40 мм. Практика показывает, что при больших объемах новообразования для достижения порогового уровня по  $T_{\min}$  требуется значительное повышение  $T_{\max}$  – до 45–46 °C и даже выше. Ряд авторов считают, что показательным тепловым параметром, определяющим эффективность лечения при ЛГТ, является минимальная кумулятивная изоэффективная доза тепла, полученная на первых трех сеансах нагревания [13, 15, 24, 36]. В эффективности ГТ определенную роль играет и её опосредованное действие – улучшение микроциркуляции в тканях и, как следствие этого, повышение оксигенации опухоли и доступа ХП к клеткам. Также важное значение имеют и нетермические факторы, а именно, формирование тепловой дозы в опухоли, которая зависит от способа ГТ, размера аппликаторов (излучателей), соотношения их с площадью опухоли, уровня температуры охлаждающей жидкости в аппликаторах, частоты РЧ излучения и распределения УПМ в нагреваемом объеме [1, 25, 35].

Учитывая, что режим ГТ выше 40 °C трудно создать в опухолях глубокой локализации [58], вероятность перегрева внутренних органов при наружной ГТ очень низка. Поэтому термические повреждения в основном развиваются на коже, ПЖК, а также в мышцах, костях и хрящах, близко расположенных к аппликаторам (излучателям). Вероятность повреждения этих тканей возрастает, если они ранее подвергались ЛТ или имеются послеоперационные рубцовые или постлучевые фиброзные изменения, когда нарушена их трофика [1, 34, 42].

Dewhirst M.W. et al [13] считают, что для снижения токсичности ЛГТ в нормальных тканях необходимо уменьшать тепловую дозу. По утверждению авторов, биологические процессы, происходящие при воздействии температурой 39–42 °C, также приводят к значимому снижению выживаемости опухолевых клеток, но при этом уменьшаются побочные эффекты в нормальных тканях. На наш взгляд, для получения значимого радиосенсибилизирующего эффекта ГТ при слабом режиме температурного воздействия (< 40 °C) необходимо

проводить более длительные сеансы нагревания (более 100–120 мин). Однако это не всегда возможно, особенно у соматически тяжелых больных, которым тяжело находится длительное время в неподвижном состоянии. Тем не менее, подобный режим ЛГТ в некоторых случаях оправдан для снижения риска термических осложнений при нагревании тканей с послеоперационными рубцами или постлучевыми фиброзами. Такой подход можно сравнить с некоторыми используемыми режимами ЛТ, когда снижение токсического действия её на нормальные ткани достигается за счет перехода на более низкие мощности или на мелкое, или на суперфракционирование. При таких режимах повреждающий эффект ЛТ на опухоли почти не изменяется, но уменьшается частота и интенсивность развития лучевых реакций и повреждений [59, 60]. При множественном варьировании режима ГТ в течение сеанса или курса лечения возникает необходимость быстрого расчета эквивалентных температур. На рис. 6 представлена номограмма, предложенная Sapareto S.A. и Dewey W.C. [8] для определения продолжительности ЛГТ ( $t$ ), необходимой для получения эквивалентного эффекта к  $43^{\circ}\text{C}$  ( $t_{43}$ ) при различных температурах и продолжительности нагревания ( $t$ ). Предложенная авторами формула для расчета тепловой дозы имеет и недостатки, так как в ее основу заложен только повреждающий эффект ГТ, тогда как при ЛГТ присутствует радио- и химиосенсибилизация. Также не учитывается скорость восстановления сублетальных повреждений при фракционированном облучении. Кроме того, радиосенсибилизирующий и повреждающий эффекты ГТ могут снижаться из-за развития в опухолевых клетках индуцированной нагреванием термотолерантности [61–65].

Определенный интерес представляет предложенная Datta N.R. et al [66] методика определения тепло-

вой дозы на площади под температурной кривой (AUC) с нижней границей  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  ( $\text{AUC} \geq 39^{\circ}\text{C}$ ). При таком подходе эти показатели определяются инвазивной термометрией при каждом сеансе ГТ, а затем суммарно для всего курса лечения. По мнению авторов,  $\text{AUC} \geq 39^{\circ}\text{C}$  для каждого сеанса ГТ представляет совокупное температурно-временное распределение при умеренном нагреве в диапазоне от  $39^{\circ}\text{C}$  до  $45^{\circ}\text{C}$ . На наш взгляд, это простой, математически вычисляемый параметр для оценки уровня нагрева опухоли при ЛГТ.

Учитывая недостатки инвазивной термометрии, ряд авторов дозиметрию при ЛГТ предлагают проводить по 25–50 % уровню УПМ, на которую кровоток не оказывает влияния [18, 26, 49]. В частности, Lee H.K. et al [26] при изучении результатов ТЛТ 115 больных с рецидивами РМЖ установили, что ЛК коррелирует с 25 % уровнем УПМ ( $\geq 25\%$  против  $< 25\%$ ,  $p = 0,0001$ ).

В целом анализ литературы свидетельствует, что неправильное использование ЛГТ может приводить или к отсутствию вклада ГТ в эффективность противоопухолевой терапии из-за недостаточности тепловой дозы в опухоли, или к различным токсическим эффектам, в случае превышения её уровня для нормальных тканей [4]. В рекомендации Европейского общества по гипертермической онкологии при ТЛТ и ТХЛТ поверхностных опухолей, с продолжительностью ЛГТ до 60 мин, тепловую дозу по  $T_{90}$  на каждом сеансе рекомендуется поддерживать выше  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{50}$  – на уровне  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{макс}}$  –  $43\text{--}45^{\circ}\text{C}$ . При таких режимах ЛГТ кумулятивная доза тепла в опухоли будет близка к 1 СЕМ43 $T_{90}$ . Максимальная температура в нормальных тканях допускается до  $43\text{--}45^{\circ}\text{C}$  [67]. Эти данные почти совпадают с результатами нашего анализа, которые показали, что минимальная кумулятивная тепловая доза для опухоли за курс лечения должна быть выше 10 СЕМ43 $T_{90}$ , максимальная пороговая температура для здоровых нормальных тканей –  $43\text{--}44^{\circ}\text{C}$  при продолжительности воздействия от 30 до 60 мин. Пороговая температура для кожи больных, ранее подвергшихся ЛТ или оперативному вмешательству, по нашим данным, в отличие от вероятностной модели термической токсичности Bakker A. et al [6], значительно ниже и не превышает  $41\text{--}42^{\circ}\text{C}$ .

В заключение следует отметить, что основным препятствием развития метода ЛГТ является отсутствие контроля температуры в нагреваемом объеме в реальном времени и соответственно коррекция уровня нагрева в процессе лечения. Поэтому разработка метода дистанционной термометрии и соответствующего оборудования для него продолжает оставаться актуальной задачей для гипертермической онкологии.

## Выходы

1. Минимальная пороговая тепловая доза ЛГТ, значительно влияющая на результаты ТЛТ опухолей, для  $T_{\text{ср}}$  ориентировочно составляет  $40,5^{\circ}\text{C}$  (60 мин),  $T_{\text{ср}} - 42^{\circ}\text{C}$  (40 мин),  $T_{\text{макс}} - 44^{\circ}\text{C}$  (40 мин), для СЕМ43 $T_{90}$  – не менее 10 мин.

2. ЛГТ оказывает радио- и химиосенсибилизирующее, а также повреждающее действие не только на опухолевые, но и на нормальные ткани, поэтому у последних при высоких температурах могут развиваться ожоги и/или усиливаться лучевые реакции и повреждения.

3. Для минимизации токсических эффектов ТЛТ в нормальных тканях при продолжительности нагревания 30–60 мин максимальная температура ЛГТ в здоровой коже не должна превышать  $43\text{--}44^{\circ}\text{C}$ , а в коже с послеоперационными рубцами или лучевыми фиброзами –  $41\text{--}42^{\circ}\text{C}$ .

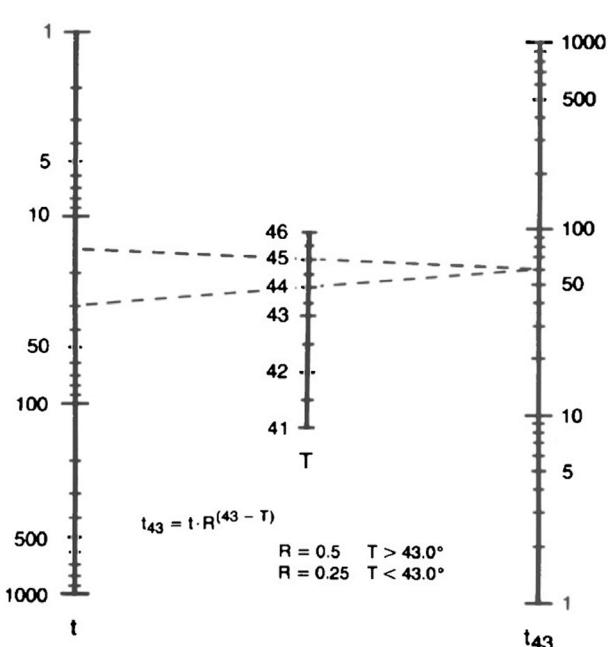


Рис. 6. Номограмма отношения времени ( $t$ ), необходимого для получения какого-либо эффекта при любой температуре, к эквивалентному времени нагревания при  $43^{\circ}\text{C}$  ( $t_{43}$ ), 60 мин. Пунктирные линии представляют два примера: обработка при  $44^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин эквивалента нагреванию при  $43^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин или  $45^{\circ}\text{C}$  / 15 мин [8]

Fig. 6. Nomogram of the ratio of the time ( $t$ ) required to obtain any effect at any temperature to the equivalent heating time at  $43^{\circ}\text{C}$  ( $t_{43}$ ), 60 min. The dotted lines represent two examples: treatment at  $44^{\circ}\text{C}$  for 30 minutes is equivalent to heating at  $43^{\circ}\text{C}$  for 60 minutes or  $45^{\circ}\text{C}$ /15 minutes [8]

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical Group Consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. V.24, No. 2. C. 111-122.
- Van der Heijden A.G., Dewhirst M.W. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-muscleinvasive Bladder Cancer // Int. J. Hyperthermia. 2016. V.32, No. 4. P. 434-445. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761>.
- Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 1. С. 57-77. DOI: 10.12737/article\_5a8556b4be3e24.36808227.
- Курпешев О.К., Van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т.63, № 2. С. 52-67. DOI: 10.12737/article\_5b179d60437d54.24079640.
- Linthorst M., Baaijens M., Wiggenraad R., Creutzberg C., Ghidley W., van Rhoon G.C., van der Zee J. Local Control Rate After the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients // Radiother. Oncol. 2015. No. 117. P. 217-222. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.019>.
- Bakker A., Van der Zee J., Van Tienhoven G., Kok H.P., Rasch C.R.N., Crezee H. Temperature and Thermal Dose During Radiotherapy and Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer are Related to Clinical Outcome and Thermal Toxicity: A Systematic Review // Int. J. Hyperthermia. 2019. V.36, No. 1. P. 1024-1039. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1665718>.
- Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Riesterer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment // Cancers. 2022. V.14, No. 3. P. 625. <https://doi.org/10.3390/cancers14030625>.
- Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal Dose Determination in Cancer Therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. No. 10. P. 787-800.
- Rozin-Towle L., Pirro J.P. The Response of Human and Rodent Cells to Hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. No. 20. P. 751-756.
- Ben-Hur E., Elkind M.M., Bronk B.V. Thermally Enhanced Radiosensitivity of Cultured Chinese Hamster Cells: Inhibition of Repair of Sublethal Damage and Enhancement of Lethal Damage // Radiat. Res. 1974. V.58, No. 1. P. 38-51. DOI: 10.2307/3573947.
- Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells // Acta Radiologica: Therapy Physics Biology. 1974. V.13, No. 3. P. 241-248. DOI: 10.3109/02841867409129880.
- Urano M., Kuroda M., Nishimura Y. Invited Review. For the Clinical Application of Thermochemotherapy Given at Mild Temperatures // Int. J. Hyperthermia. 1999. V.15, No. 2. P. 79-107.
- Dewhirst M.W., Sim D.A., Sapareto S., Connor W.G. Importance of Minimum Tumor Temperature in Determining Early and Long-Term Responses of Spontaneous Canine and Feline Tumors to Heat and Radiation // Cancer Res. 1984. V.44, No. 1. P. 43-50.
- Thrall D.E., LaRue S.M., Yu D., Samulski T., Sanders L., Case B., Rosner G., Azuma C., Poulsou J., Pruitt A.F., Stanley W., Hauck M.L., Williams L., Hess P., Dewhirst M.W. Thermal Dose is Related to Duration of Local Control in Canine Sarcomas Treated with Thermoradiotherapy // Clin. Cancer Res. 2005. V.11, No. 14. P. 5206-5214.
- Leopold K.A., Dewhirst M.W., Samulski T.V., Dodge R.K., George S.L., Blivin J.L., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Cumulative Minutes with T90 Greater than Temp<sub>index</sub> is Predictive of Response of Superficial Malignancies to Hyperthermia and Radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. No. 25. P. 841-847.
- De Brujne M., Van der Holt B., Van Rhoon G.C., Van der Zee J. Evaluation of CEM43°CT90 Thermal Dose in Superficial Hyperthermia // Strahlentherapie und Onkologie. 2010. V.186, No. 8. P. 436-443.
- Dunlop P.R.C., Hand J.W., Dickinson R.J., Field S.B. An Assessment of Local Hyperthermia in Clinical Practice // Int. J. Hyperthermia. 1986. No. 2. P. 39-50.
- Seegenschmidt H., Karrisson U.L., Sauer R., Brady L.W., Herbst M., Amendola B.E., et al. Superficial Chest Wall Recurrences of Breast Cancer: Prognostic Treatment Factors for Combined Radiation Therapy and Hyperthermia // Radiology. 1989. No. 173 P. 551-558.
- Kapp D.S., Petersen I.A., Cox R.S., Hahn G.M., Fessenden P., Prionas S.D., Bagshaw M.A. 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. V.19, No. 6. P. 1481-1495. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90361-M](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90361-M).
- Phromratanapong P., Steeves R.A., Severson S.B., Paliwal B.R. Hyperthermia and Irradiation for Locally Recurrent Previously Irradiated Breast Cancer // Strahlenther Onkol. 1991. V.167, No. 2. P. 93-97.
- Kapp D.S., Cox R.S. Thermal Treatment Parameters are Most Predictive of Outcome in Patients with Single Tumor Nodules Per Treatment Field in Recurrent Adenocarcinoma of the Breast // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. No. 33. P. 887-899.
- Lee C.K., Song C.W., Rhee J.G., Foy J.A., Seymour B.A., Levitt H. Clinical Experience Using 8 MHz Radiofrequency Capacitive Hyperthermia in Combination with Radiotherapy: Results of a Phase I/I Study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. V.32, No. 3. P. 733-745.
- Amichetti M., Romano M., Busanac L., Bolnera A., Fellin G., Pania G., et al. Hyperfractionated Radiation in Combination with Local Hyperthermia in the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase I-II Study // Radiotherapy and Oncology. 1997. No. 45. P. 155-158.
- Hand J.W., Machin D., Vernon C.C., Whaley J.B. Analysis of Thermal Parameters Obtained During Phase III Trials of Hyperthermia as an Adjunct to Radiotherapy in the Treatment of Breast Carcinoma // Int. J. Hyperthermia. 1997. V.13, No. 4. P. 343-364.
- Sherar M., Liu F.F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R.I., et al. Relationship Between Thermal Dose and Outcome in Thermoradiotherapy Treatments for Superficial Recurrences of Breast Cancer: Data From a Phase III Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. V.39, No. 2. P. 371-380. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00333-7.
- Lee H.K., Antell A.G., Perez C.A., Straube W.L., Ramachandran G., Myerson R.J., et al. Superficial Hyperthermia and Irradiation for Recurrent Breast Carcinoma of the Chest Wall: Prognostic Factors in 196 Tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. No. 40. P. 365-375. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00740-2.
- Myerson R.J., Straube W.L., Moros E.G., Emami N., Lee H.K., Perez C.A., Taylor M.E., et al. Simultaneous Superficial Hyperthermia and External Radiotherapy: Report of Thermal Dosimetry and Tolerance to Treatment // Int. J. Hyperthermia. 1999. V.15, No. 4. P. 251-266.
- Maguire P.D., Samulski T.V., Prosnitz L.R. A Phase II Trial Testing the Thermal Dose Parameter CEM43°T90 as a Predictor of Response in Soft Tissue Sarcomas Treated with Pre-Operative Thermoradiotherapy // Int. J. Hyperthermia. 2001. V.17, No. 4. P. 283-290.
- Li G., Mitsumori M., Ogura M., Horii N., Kawamura S., Masunaga S.-I., et al. Local Hyperthermia Combined with External Irradiation for Regional Recurrent Breast Carcinoma // Int. J. Clin. Oncol. 2004. No. 9. P. 179-183. DOI 10.1007/s10147-004-0395-3.
- Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors // J. Clin. Oncol. 2005. No. 23. P. 3079-3085.
- Gabriele P., Ferrara T., Baiotto B., Garibaldi E., Marini P.G., Penduzzi G., et al. Radio Hyperthermia for Retreatment of Superficial Tumours // Int. J. Hyperthermia. 2009. V.25, No. 3. P. 189-198.
- Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornbick N.B., Tupchong L., Rubin P. 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. V.14, No. 2. P. 133-141.
- Datta N.R., 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. No. 94. P. 1073-1087. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361>.
- Dragovic J., Seydel H.G., Sandhu T., Kolosvary A., Blough J. Local Superficial Hyperthermia in Combination with Low-Dose Radiation Therapy for Palliation of Locally Recurrent Breast Carcinoma // J. Clin. Oncol. 1989. V.7, No. 1. P. 30-35.
- Van der Zee J., Van der Holt B., Rietveld P.J.M., Helle P.A., Wijnmaalen A.J., Van Putten W.L.J., Van Rhoon G.C. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation // Br. J. Cancer. 1999. V.79, No. 3/4. P. 483-490.
- Dewhirst M.W., Sim D.A. The Utility of Thermal Dose as a Predictor of Tumor and Normal Tissue Responses to Combined Radiation and Hyperthermia // Cancer Research. 1984. V.44, No. 10. P. 4772s-4780s.
- Leopold K.A., Dewhirst M., Samulski T., Harrelson J., Tucker J.A., George S.L., Dodge R.K., Grant W., Clegg S., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Relationships Among Tumor Temperature, Treatment Time, and Histopathological Outcome Using Preoperative Hyperthermia with Radiation in Soft Tissue Sarcomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. No. 22. P. 989-998.
- Fajardo L.F. Pathological Effects of Hyperthermia in Normal Tissues // Cancer Research. 1984. No. 44. P. 4826s-4835s.
- Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В., Мардынский Ю.С., Н.А.Чушкин. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: Издательство «НОК», 2005. 164 с.
- Haveman J., Sminia P., Wondergem J., Van der Zee J., Hulshof M.C.C.M. Effects of Hyperthermia on the Central Nervous System: What Was Learned from Animal Studies? // Int. J. Hyperthermia. 2005. V.21, No. 5. P. 473-487. doi: 10.1080/02656730500159079.
- Hume S.P., Marigold J.C., Michalowski A. The Effect of Local Hyperthermia on Non-Proliferative, Compared with Proliferative, Epithelial Cells of the Mouse Intestinal Mucosa // Radiat. Research. 1983. No. 94. P. 252-262.
- Peck J.W., Gibbs Jr.F.A., Dethlefsen L.A. Localized Hyperthermia and X-Irradiation of Murine Jejunum in Situ: A New Method // Int. J. Hyperthermia. 1986. V.2, No. 3. P. 277-298. DOI: 10.3109/02656738609016486.
- Haveman J., Van Der Zee J., Wondergem J., Hoogeveen J.F., Hulshof M.C.C.M. Effects of Hyperthermia on the Peripheral Nervous System: A Review // Int. J. Hyperthermia. 2004. V.20, No. 4. P. 3713-3791. doi: 10.1080/02656730310001637631.
- Ichinoeki-Sekine N., Naito H., Saga N., Ogura Y., Shiraishi M., Giombini A., Giovannini V., Katamoto S. Changes in Muscle Temperature Induced by 434 MHz Microwave Hyperthermia // Br. J. Sports Med. 2007. No. 41, P. 425-429. DOI: 10.1136/bjsm.2006.032540.
- Lyng H., Monge O.R., Bohler P.J., Rofstad E.K. Relationships Between Thermal Dose and Heat-Induced Tissue and Vascular Damage after Thermoradiotherapy of Locally Advanced Breast Carcinoma // Int. J. Hyperthermia. 1991. No. 3. P. 403-415.
- Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S. Side-Effects of Local Hyperthermia Results of a Prospectively Randomized Clinical Study // Int. J. Hyperthermia. 1990. V.6, No. 2. P. 279-285.

47. Varma S., Myerson R., Moros E., Taylor M., Straube W., Zoberi I. Simultaneous Radiotherapy and Superficial Hyperthermia for High-Risk Breast Cancer: A Randomised Comparison of Treatment Sequelae in Heated Versus Non-Heated Sectors of the Chest Wall Hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. V.28, No. 7. P. 583-590. DOI:10.3109/02656736.2012.705216.
48. Van der Zee J., Gonzales Gonzales D., Van Rhoon G.C., Van Dijk J.D.P., Van Putten W.L.J., Hart A.A.M., Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of Radiotherapy Plus Hyperthermia in Locally Advanced Pelvic Tumors: A Prospective, Randomised, Multicentre Trial // *The Lancet*. 2000. No. 355. P. 1119-1125.
49. Dewhirst M.W., Vujaskovic Z., Jones E., Thrall D. Re-Setting the Biologic Rationale for Thermal Therapy // *Int. J. Hyperthermia*. 2005. V.21, No. 8. P. 779-790.
50. Ben-Yosef R., Sullivan D.M., Kapp D.S. Peripheral Neuropathy and Myonecrosis Following Hyperthermia and Radiation Therapy for Recurrent Prostatic Cancer: Correlation of Damage with Predicted SAR Pattern // *Int. J. Hyperthermia*. 1992. V.8, No. 2. P.173-185. <https://doi.org/10.3109/02656739209021773>.
51. Engin K., Tupchong L., Waterman F.M., McFarlane J.D., Hoh L.L., Leeper D.B. Predictive Factors for Skin Reactions in Patients Treated with Thermoradiotherapy // *Int. J. Hyperthermia*. 1995. V.11, No. 3. P. 357-364. DOI: 10.3109/02656739509022471.
52. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B., Jäger M., Mils O., Schaper J., et al. Avascular Osteonecrosis after Hyperthermia in Children and Adolescents with Pelvic Malignancies: A Retrospective Analysis of Potential Risk Factors // *Int. J. Hyperthermia*. 2006. V.22, No. 6. P. 451-461.
53. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А., Гулидов И.А., Орлова А.В. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака горлани // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, № 5. С. 602-606.
54. Курпешев О.К., Мардынинский Ю.С., Максимов С.А. Комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием «условно-динамического» режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии // Сибирское медицинское обозрение. 2011. Т.67, № 1. С. 80-84.
55. Field S.B., Hume S.P., Law M.P., Myers R. The Response of Tissue to Combined Hyperthermia and X-rays // *Brit. J. Radiol.* 1977. V.50, No. 1. P. 129-134.
56. Bakker A., Holman R., Rodrigues D.B., Trefná H.D., Stauffer P.R., van Tienhoven G., et al. Analysis of Clinical Data to Determine the Minimum Number of Sensors Required for Adequate Skin Temperature Monitoring of Superficial Hyperthermia Treatments // *Int. J. Hyperthermia*. 2018. V.34, No. 7. P. 910-917.
57. Cox R.S., Kapp D.S. Correlation of Thermal Parameters with Outcome in Combined Radiation Therapy-Hyperthermia Trials // *Int. J. Hyperthermia*. 1992. No. 8. P. 719-732. <https://doi.org/10.3109/02656739209005020>.
58. Курпешев О.К., Ван дер Зеэ Я., Кавагноро М. Гипертермия опухолей глубокой локализации – возможности ёмкостного метода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 4. С. 64-75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75.
59. Курпешев О.К. Радиобиологический анализ использования низких мощностей доз облучения в лучевой терапии // Медицинская радиология. 1980. Т.25, № 8. С. 68-74.
60. Beiter J.J., Zhang Q., Fu K.K., Trott A., Spencer S.A., Jones C.U., et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. V.89, No. 1. P. 13-20.
61. Колесникова А.И., Курпешев О.К., Коноплянников А.Г., Лепехина Л.А. Индукция термотолерантности в клоногенных клетках карциномы легких Льюис // Экспериментальная онкология (Киев, Наукова думка). 1986. Т.8, № 4. С. 66-67.
62. Курпешев О.К., Коноплянников А.Г. Восстановление кожи мышей после повреждений вызванных ионизирующим излучением и гипертермии // Медицинская радиология. 1986. Т.31, № 3. С. 31-36.
63. Van Rhoon G.C. Is CEM43 Still a Relevant Thermal Dose Parameter for Hyperthermia Treatment Monitoring? // *Int. J. Hyperthermia*. 2016. V.32, No. 1. P. 50-62. DOI: 10.3109/02656736.2015.1114153.
64. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L., Yang Z., Fu Y., Wei C., et al. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 // *Oncol. Targets Ther.* 2015. No. 8. P. 1265-1270. DOI: 10.2147/OTT.S78514.
65. Bettaiab A., Averill-Bates D.A. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V.1853, No. 1. P. 52-62. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.09.016.
66. Datta N.R., Marder D., Datta S., Meister A., Puric E., Stutz E., et al. Quantification of Thermal Dose in Moderate Clinical Hyperthermia with Radiotherapy: A Relook Using Temperature-Time Area Under the Curve (AUC) // *Int. J. Hyperthermia*. 2021. V.38, No. 1. P. 296-307. DOI: 10.1080/02656736.2021.1875060.
67. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M., Marder D., Lamprecht U., Ehmann M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements // *Int. J. Hyperthermia*. 2017. Vol. 33, No. 471-482.

## REFERENCES

- Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 - Clinical Group Consensus. *Int. J. Hyperthermia*. 2008;24:2:111-122.
- Van der Heijden A.G., Dewhirst M.W. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-muscleinvasive Bladder Cancer. *Int. J. Hyperthermia*. 2016;32:4:434-445. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761>.
- Kurpeshov O.K., Van der Zee J. Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63:1:57-77. DOI: 10.12737/article\_5b179d60437d54.24079640 (In Russ.).
- Kurpeshov O.K., Van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Trials on Hyperthermia in Oncology. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63:2:52-67. DOI: 10.12737/article\_5b179d60437d54.24079640 (In Russ.).
- Linthorst M., Baaijens M., Wiggenraad R., Creutzberg C., Ghidew W., van Rhoon G.C., van der Zee J. Local Control Rate After the Combination of Reirradiation and Hyperthermia for Irresectable Recurrent Breast Cancer: Results in 248 Patients. *Radiother. Oncol.* 2015;117:217-222. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.019>.
- Bakker A., Van der Zee J., Van Tienhoven G., Kok H.P., Rasch C.R.N., Crezee H. Temperature and Thermal Dose During Radiotherapy and Hyperthermia for Recurrent Breast Cancer are Related to Clinical Outcome and Thermal Toxicity: A Systematic Review. *Int. J. Hyperthermia*. 2019;36:1:1024-1039. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1665718>.
- Ademaj A., Veltsista D.P., Ghadjar P., Marder D., Oberacker E., Ott O.J., Wust P., Puric E., Hälg R.A., Rogers S., Bodis S., Fietkau R., Crezee H., Riesterer O. Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment. *Cancers*. 2022;14:3:625. <https://doi.org/10.3390/cancers14030625>.
- Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal Dose Determination in Cancer Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984;10:787-800.
- Rozin-Towle L., Pirro J.P. The Response of Human and Rodent Cells to Hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;20:751-756.
- Ben-Hur E., Elkind M.M., Bronk B.V. Thermally Enhanced Radiosensitivity of Cultured Chinese Hamster Cells: Inhibition of Repair of Sublethal Damage and Enhancement of Lethal Damage. *Radiat. Res.* 1974;58:1:38-51. DOI:10.2307/3573947.
- Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells. *Acta Radiologica: Therapy Physics Biology*. 1974;13:3:241-248. DOI: 10.3109/02841867409129880.
- Urano M., Kuroda M., Nishimura Y. Invited Review. For the Clinical Application of Thermochemotherapy Given at Mild Temperatures. *Int. J. Hyperthermia*. 1999;15:2:79-107.
- Dewhirst M.W., Sim D.A., Sapareto S., Connor W.G. Importance of Minimum Tumor Temperature in Determining Early and Long-Term Responses of Spontaneous Canine and Feline Tumors to Heat and Radiation. *Cancer Res.* 1984;44:1:43-50.
- Thrall D.E., LaRue S.M., Yu D., Samulski T., Sanders L., Case B., Rosner G., Azuma C., Poulsou J., Pruitt A.F., Stanley W., Hauck M.L., Williams L., Hess P., Dewhirst M.W. Thermal Dose is Related to Duration of Local Control in Canine Sarcomas Treated with Thermoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:14:5206-5214.
- Leopold K.A., Dewhirst M.W., Samulski T.V., Dodge R.K., George S.L., Blivin J.L., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Cumulative Minutes with T90 Greater than Temp<sub>index</sub> is Predictive of Response of Superficial Malignancies to Hyperthermia and Radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;25:841-847.
- De Bruijne M., Van der Holt B., Van Rhoon G.C., Van der Zee J. Evaluation of CEM43°C Thermal Dose in Superficial Hyperthermia. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186:8:436-443.
- Dunlop P.R.C., Hand J.W., Dickinson R.J., Field S.B. An Assessment of Local Hyperthermia in Clinical Practice. *Int. J. Hyperthermia*. 1986;2:39-50.
- Seegenschmidt H., Karrisson U.L., Sauer R., Brady L.W., Herbst M., Amendola B.E., et al. Superficial Chest Wall Recurrences of Breast Cancer: Prognostic Treatment Factors for Combined Radiation Therapy and Hyperthermia. *Radiology*. 1989;173:551-558.
- Kapp D.S., Petersen I.A., Cox R.S., Hahn G.M., Fessenden P., Prionas S.D., Bagshaw M.A. 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;6:1481-1495. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90361-M](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90361-M).
- Phromratanapongse P., Steeves R.A., Severson S.B., Paliwal B.R. Hyperthermia and Irradiation for Locally Recurrent Previously Irradiated Breast Cancer. *Strahlenther Onkol.* 1991;167:2:93-97.
- Kapp D.S., Cox R.S. Thermal Treatment Parameters are Most Predictive of Outcome in Patients with Single Tumor Nodules Per Treatment Field in Recurrent Adenocarcinoma of the Breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;33:887-899.
- Lee C.K., Song C.W., Rhee J.G., Foy J.A., Seymour B.A., Levitt H. Clinical Experience Using 8 MHz Radiofrequency Capacitive Hyperthermia in Combination with Radiotherapy: Results of a Phase I/I Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32:3:733-745.
- Amichetti M., Romano M., Busanac L., Bolnera A., Fellin G., Pania G., et al. Hyperfractionated Radiation in Combination with Local Hyperthermia in the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase I-II Study. *Radiation and Oncology*. 1997;45:155-158.
- Hand J.W., Machin D., Vernon C.C., Whaley J.B. Analysis of Thermal Parameters Obtained During Phase III Trials of Hyperthermia as an Adjunct to

- Radiotherapy in the Treatment of Breast Carcinoma. *Int. J. Hyperthermia*. 1997;13:4:343-364.
25. Sherar M., Liu F.F., Pintilie M., Levin W., Hunt J., Hill R.I., et al. Relationship Between Thermal Dose and Outcome in Thermoradiotherapy Treatments for Superficial Recurrences of Breast Cancer: Data From a Phase III Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;39:2:371-380. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)0033-7.
26. Lee H.K., Antell A.G., Perez C.A., Straube W.L., Ramachandran G., Myerson R.J., et al. Superficial Hyperthermia and Irradiation for Recurrent Breast Carcinoma of the Chest Wall: Prognostic Factors in 196 Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;40:365-375. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00740-2.
27. Myerson R.J., Straube W.L., Moros E.G., Emami N., Lee H.K., Perez C.A., Taylor M.E., et al. Simultaneous Superficial Hyperthermia and External Radiotherapy: Report of Thermal Dosimetry and Tolerance to Treatment. *Int. J. Hyperthermia*. 1999;15:4:251-266.
28. Maguire P.D., Samulski T.V., Prosnitz L.R. A Phase II Trial Testing the Thermal Dose Parameter CEM43°T90 as a Predictor of Response in Soft Tissue Sarcomas Treated with Pre-Operative Thermoradiotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 2001;17:4:283-290.
29. Li G., Mitsumori M., Ogura M., Horii N., Kawamura S., Masunaga S.-I., et al. Local Hyperthermia Combined with External Irradiation for Regional Recurrent Breast Carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2004;9:179-183. DOI: 10.1007/s10147-004-0395-3.
30. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:3079-3085.
31. Gabriele P., Ferrara T., Baiotto B., Garibaldi E., Marini P.G., Penduzzi G., et al. Radio Hyperthermia for Retreatment of Superficial Tumours. *Int. J. Hyperthermia*. 2009;25:3:189-198.
32. Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornback N.B., Tupchong L., Rubin P. 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;14:2:133-141.
33. Datta N.R., Puric E., Klingbiel D., Gomez S., Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;94:1073-1087. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.361>.
34. Dragovic J., Seydel H.G., Sandhu T., Kolosvary A., Blough J. Local Superficial Hyperthermia in Combination with Low-Dose Radiation Therapy for Palliation of Locally Recurrent Breast Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1989;7:1:30-35.
35. Van der Zee J., Van der Holt B., Rietveld P.J.M., Helle P.A., Wijnmaalen A.J., Van Putten W.L.J., Van Rhoon G.C. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation. *Br. J. Cancer*. 1999;79:3/4:483-490.
36. Dewhirst M.W., Sim D.A. The Utility of Thermal Dose as a Predictor of Tumor and Normal Tissue Responses to Combined Radiation and Hyperthermia. *Cancer Research*. 1984;44:10:4772s-4780s.
37. Leopold K.A., Dewhirst M., Samulski T., Harrelson J., Tucker J.A., George S.L., Dodge R.K., Grant W., Clegg S., Prosnitz L.R., Oleson J.R. Relationships Among Tumor Temperature, Treatment Time, and Histopathological Outcome Using Preoperative Hyperthermia with Radiation in Soft Tissue Sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;22:989-998.
38. Fajardo L.F. Pathological Effects of Hyperthermia in Normal Tissues. *Cancer Research*. 1984;44:4826s-4835s.
39. Kurpeshev O.K., Lebedeva T.V., Svetitsky P.V., Mardynsky Yu.S., N.A. Chushkin. Experimental basis for the use of hyperthermia in oncology. – Rostov-on-Don: NOK Publishing House, 2005. 164 pp.
40. Haveman J., Smuin P., Wondergem J., Van der Zee J., Hulshof M.C.M. Effects of Hyperthermia on the Central Nervous System: What Was Learnt from Animal Studies? *Int. J. Hyperthermia*. 2005;21:5:473-487. doi: 10.1080/02656730500159079.
41. Hume S.P., Marigold J.C., Michalowski A. The Effect of Local Hyperthermia on Non-Proliferative, Compared with Proliferative, Epithelial Cells of the Mouse Intestinal Mucosa. *Radiat. Research*. 1983;94:252-262.
42. Peck J.W., Gibbs Jr.F.A., Dethlefsen L.A. Localized Hyperthermia and X-Irradiation of Murine Jejunum in Situ: A New Method. *Int. J. Hyperthermia*. 1986;2:3:277-298. DOI: 10.3109/02656738609016486.
43. Haveman J., Van Der Zee J., Wondergem J., Hoogeveen J.F., Hulshof M.C.M. Effects of Hyperthermia on the Peripheral Nervous System: A Review. *Int. J. Hyperthermia*. 2004;20:4:3713-3791. doi: 10.1080/02656730310001637631.
44. Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Saga N., Ogura Y., Shiraishi M., Giombini A., Giovannini V., Katamoto S. Changes in Muscle Temperature Induced by 434 MHz Microwave Hyperthermia. *Br. J. Sports Med.* 2007;41:425-429. DOI: 10.1136/bjsm.2006.032540.
45. Lyng H., Monge O.R., Bohler P.J., Rofstad E.K. Relationships Between Thermal Dose and Heat-Induced Tissue and Vascular Damage after Thermoradiotherapy of Locally Advanced Breast Carcinoma. *Int. J. Hyperthermia*. 1991;3:403-415.
46. Sharma S., Sandhu A.P., Patel F.D., Ghoshal S., Gupta B.D., Yadav N.S. Side-Effects of Local Hyperthermia Results of a Prospectively Randomized Clinical Study. *Int. J. Hyperthermia*. 1990;6:2:279-285.
47. Varma S., Myerson R., Moros E., Taylor M., Straube W., Zoberi I. Simultaneous Radiotherapy and Superficial Hyperthermia for High-Risk Breast Carcinoma: A Randomised Comparison of Treatment Sequelae in Heated Versus Non-Heated Sectors of the Chest Wall Hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*. 2012;28:7:583-590. DOI: 10.3109/02656736.2012.705216.
48. Van der Zee J., Gonzales Gonzales D., Van Rhoon G.C., Van Dijk J.D.P., Van Putten W.L.J., Hart A.A.M., Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of Radiotherapy Plus Hyperthermia in Locally Advanced Pelvic Tumors: A Prospective, Randomised, Multicentre Trial. *The Lancet*. 2000;355:1119-1125.
49. Dewhirst M.W., Vujaskovic Z., Jones E., Thrall D. Re-Setting the Biologic Rationale for Thermal Therapy. *Int. J. Hyperthermia*. 2005;21:8:779-790.
50. Ben-Yosef R., Sullivan D.M., Kapp D.S. Peripheral Neuropathy and Myonecrosis Following Hyperthermia and Radiation Therapy for Recurrent Prostatic Cancer: Correlation of Damage with Predicted SAR Pattern. *Int. J. Hyperthermia*. 1992;8:2:173-185. <https://doi.org/10.3109/02656739209021773>.
51. Engin K., Tupchong L., Waterman F.M., McFarlane J.D., Hoh L.L., Leeper D.B. Predictive Factors for Skin Reactions in Patients Treated with Thermoradiotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 1995;11:3:357-364. DOI: 10.3109/02656739509022471.
52. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B., Jäger M., Mils O., Schaper J., et al. Avascular Osteonecrosis after Hyperthermia in Children and Adolescents with Pelvic Malignancies: A Retrospective Analysis of Potential Risk Factors. *Int. J. Hyperthermia*. 2006;22:6:451-461.
53. Kurpeshev O.K., Andreyev V.G., Pankratov V.A., Gulidov I.A., Orlova A.V. Comparative Results of Conservative Chemoradiation and Thermochemoradiotherapy of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Voprosy Onkologii* – Problems in Oncology. 2014;60:5:602-606 (In Russ.).
54. Kurpeshev O.K., Mardynskiy Yu.S., Maksimov S.A. Combined Treatment of Patients with Oral Cancer Using the “Conditionally Dynamic” Regimen of Fractionation of Radiation Therapy and Loco-Regional Hyperthermia. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye* = Siberian Medical Review. 2011;67:1:80-84 (In Russ.).
55. Field S.B., Hume S.P., Law M.P., Myers R. The Response of Tissue to Combined Hyperthermia and X-rays. *Brit. J. Radiol.* 1977;50:1:129-134.
56. Bakker A., Holman R., Rodrigues D.B., Trefná H.D., Stauffer P.R., van Tienhoven G., et al. Analysis of Clinical Data to Determine the Minimum Number of Sensors Required for Adequate Skin Temperature Monitoring of Superficial Hyperthermia Treatments. *Int. J. Hyperthermia*. 2018;34:7:910-917.
57. Cox R.S., Kapp D.S. Correlation of Thermal Parameters with Outcome in Combined Radiation Therapy-Hyperthermia Trials. *Int. J. Hyperthermia*. 1992;8:719-732. <https://doi.org/10.3109/02656739209005020>.
58. Kurpeshev O.K., Van der Zee Ya., Kavagnaro M. Hyperthermia for Deep Seated Tumours – Possibilities of Heating with Capacitive Devices. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64:4:64-75. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75 (In Russ.).
59. Kurpeshev O.K. Radiobiological Analysis of the Use of Low Dose Rates in Radiation Therapy. *Meditinskaya Radiologiya*. 1980;25:8:68-74 (In Russ.).
60. Beitzer J.J., Zhang Q., Fu K.K., Trott A., Spencer S.A., Jones C.U., et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89:1:13-20.
61. Kolesnikova A.I., Kurpeshev O.K., Konoplyannikov A.G., Lepekhina L.A. Induction of Thermotolerance in Clonogenic Lewis Lung Carcinoma Cells. *Ekspериментальная Онкология* (Kiev, Naukova Dumka). 1986;4:66-67 (In Russ.).
62. Kurpeshev O.K., Konoplyannikov A.G. Restoration of the Skin of Mice after Damage Caused by Ionizing Radiation and Hyperthermia. *Meditinskaya Radiologiya*. 1986;31:3:31-36 (In Russ.).
63. Van Rhoon G.C. Is CEM43 Still a Relevant Thermal Dose Parameter for Hyperthermia Treatment Monitoring? *Int. J. Hyperthermia*. 2016;32:1:50-62. DOI: 10.3109/02656736.2015.1114153.
64. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L., Yang Z., Fu Y., Wei C., et al. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901. *Oncol. Targets Ther.* 2015;8:1265-1270. DOI: 10.2147/OTT.S78514.
65. Bettaiab A., Averill-Bates D.A. Hyperthermia Combined with 5-Fluorouracil Promoted Apoptosis and Enhanced Thermotolerance in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1853:1:52-62. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.09.016.
66. Datta N.R., Marder D., Datta S., Meister A., Puric E., Stutz E., et al. Quantification of Thermal Dose in Moderate Clinical Hyperthermia with Radiotherapy: A Relook Using Temperature-Time Area Under the Curve (AUC). *Int. J. Hyperthermia*. 2021;38:1:296-307. DOI: 10.1080/02656736.2021.1875060.
67. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M., Marder D., Lamprecht U., Ehmann M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int. J. Hyperthermia*. 2017;33:471-482.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

**Article received:** 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.