

# Гипертермия как дополнительная опция в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала

В.В.Глебовская✉, С.И.Ткачев, С.М.Иванов, А.В.Назаренко, А.О.Расулов, С.С.Гордеев, П.В.Булычкин, Н.С.Бесова, Ю.А.Барсуков, О.П.Трофимова, Т.Н.Борисова, Е.В.Тимошкина

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

✉oncovalery@mail.ru

**Цель:** оценка уровня локорегионарного рецидивирования и отдаленного метастазирования, степени токсичности химиолучевой терапии при ее сочетании с локальной гипертермией (ГТ) у больных плоскоклеточным раком анального канала в стадии T1-4N0, 1-3M0-1.

**Материалы и методы.** С 2011 по 2015 г. 112 больным плоскоклеточным раком анального канала проведено комплексное лечение, включающее химиотерапию, 3D-конформную лучевую терапию и ее варианты – с модулированной интенсивностью (IMRT), объемно-модулированную лучевую терапию арками (VMAT) и локальную ГТ. Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция). I стадия установлена у 4 (3,6%) больных, II – у 39 (34,8%) больных; IIIA – у 33 (29,5%) больных, IIIB – у 34 (30,3%) больных и IV – у 2 (1,8%) больных. Медиана средней продолжительности прослеживания составила 32 мес (диапазон 3–63 мес). Локальная ГТ проведена 81 (72,3%) пациенту.

**Результаты.** В течение 2-летнего периода наблюдения опухоль не определяется у 82 (73,2%) больных. Все рецидивы, вне зависимости от варианта комплексного лечения, возникли при местно-распространенной форме (IIIA/IIIB стадии болезни), из них достоверно чаще 22,2% в группе без применения ГТ и 4,7% – в группе с применением радиомодификатора,  $p=0,038$ . Отдаленные метастазы выявлены в 9,4% случаев у пациентов, получивших ГТ, и в 11,1% случаев при отсутствии радиомодификатора,  $p=1$ . Установлено также, что применение локальной ГТ ассоциируется с достоверным увеличением ранней дерматологической токсичности 2-й степени,  $p=0,056$ .

**Выводы.** Локальная ГТ и усовершенствованные технологии конформной лучевой терапии повлияли достоверно на уменьшение частоты локорегионарных рецидивов. Однако их влияние на уменьшение отдаленного метастазирования отсутствует вне зависимости от комбинации в схемах химиотерапии. Переносимость сочетанного использования химиолучевой терапии с ГТ не вызвала дополнительных осложнений.

**Ключевые слова:** локальная электромагнитная гипертермия, плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модулированной интенсивностью.

**Для цитирования:** Глебовская В.В., Ткачев С.И., Иванов С.М. и др. Гипертермия как дополнительная опция в лечении больных плоскоклеточным раком анального канала. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 48–52.

## Original article

## Hyperthermia is an additional option in the treatment of squamous cell cancer of the anal canal

V.V.Glebovskaya✉, S.I.Tkachev, S.M.Ivanov, A.V.Nazarenko, A.O.Rasulov, S.S.Gordeev, P.V.Bulychkin, N.S.Besova, U.A.Barsukov, O.P.Trofimova, T.N.Borisova, E.V.Timoshkina

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉oncovalery@mail.ru

### Abstract

**Purpose:** to estimate the rate of locoregional recurrence and distant metastases, and the grade of chemoradiotherapy toxicity when in combination with local hyperthermia for treating squamous cell anal canal cancer T1-4N0,1-3M0-1.

**Materials and methods.** 112 patients with squamous cell anal canal cancer were treated between 2011 and 2015 with chemotherapy, radiation therapy based on 3D CRT, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric intensity modulated arc therapy (VMAT), and local hypothermia. Staging was based on TNM (7th edition): I – 4 (3.6%) patients, II – 39 (34.8%) patients; IIIA – 33 (29.5%) patients, IIIB – 34 (30.3%) patients and IV – 2 (1.8%) patients. The median of mean follow-up was 32 months (range, 3–63 months). Local hyperthermia was performed in 81 (72.3%) patients.

**Results.** 2-year local control was 73.2%. All recurrences, no matter which chemotherapy was performed, were in patients with advanced disease (IIIA/IIIB stages), from which 22.2% relapses were in group without local hyperthermia vs. 4.7% in group with radiomodification,  $p=0.038$ . Distant metastases were found in 9.4% patients with hyperthermia and in 11.1% patients without radiomodification,  $p=1$ . Usage of local hyperthermia is associated with increase II grade of dermatological toxicity ( $p=0.056$ ).

**Conclusion.** The combination of local hyperthermia and modern technologies of conformal radiation therapy has influenced the decrease of locoregional recurrences, but it is associated with lack of influence on distant metastases appearance regardless on chemotherapy regimen.

**Key words:** local hyperthermia, squamous cell carcinoma of the anal canal, intensity modulated radiation therapy.

**For citation:** Glebovskaya V.V., Tkachev S.I., Ivanov S.M. et al. Hyperthermia is an additional option in the treatment of squamous cell cancer of the anal canal. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 48–52.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных в зависимости от стадии и применения ГТ

Стадии	Группа ГТ		Группа без ГТ		
	абс.	%	абс.	%	p
I	3	3,7	1	3,2	1
II	32	39,5	7	22,6	0,121
III	45	55,6	22	71	0,196
IV	1	1,2	1	3,2	0,479

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных в зависимости от схемы ПХТ и применения ГТ

Схема ПХТ	Группа ГТ		Группа без ГТ		
	абс.	%	абс.	%	p
Цисплатин/блеомицин	40	49,4	10	32,3	0,137
На основе препарата митомицин С	41	50,6	21	67,7	

Таблица 3. Влияние локальной ГТ на локорегионарное прогрессирование в зависимости от схем проведения ПХТ

Схема ПХТ	1-я, блеомицин/цисплатин		2-я, на основе митомицина С		p
	абс.	%	абс.	%	
Группа ГТ	0	0	3	11,5	0,062
Группа без ГТ	1	10	3	37,5	0,275

## Введение

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в период с 1970-х по 2000-е годы, достоверно указывают на то, что радиационно-индуцированное повреждение усиливается под воздействием гипертермии (ГТ) в температурном диапазоне от 41 до 43°C [2–4, 37]. Прежде всего тепловой радиосенсибилизирующий эффект объясняется:

- увеличенной чувствительностью гипоксических, лишенных питательных веществ клеток с низким уровнем pH;
- ингибированием процесса восстановления радиационно-индуцированного повреждения ДНК;
- избирательной сенсибилизацией опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла.

В связи с этим добавление ГТ к облучению позволяет усилить цитотоксический противоопухолевый эффект.

Известно также, что дополнительно усиливают гибель клеток опухоли химиотерапевтические препараты при увеличении температуры в ней, такие как доксорубин, циклофосфамид, ифосфамид, гемцитабин и пр. Сенсибилизация и синергическое действие химиотерапевтических препаратов при температуре в диапазоне 41–43°C наблюдаются при применении цисплатина, карбоплатина и блеомицина [30]. Недавние исследования выявленных постулатов терморадобиологии указывают на роль ГТ как сильнодействующего радио- и химиосенсибилизатора [5–13].

С 1985 г. в РОНЦ им. Н.Н.Блохина выполнены 2 больших клинических исследования у больных плоскоклеточным раком анального канала. Во 2-м из них больные получали 3-компонентное лечение, включающее лучевую терапию и локальную ГТ в качестве радиомодификатора, а также химиотерапию препаратами блеомицин и цисплатин. Данная комбинация получила название терморадииохимиотерапии и повлияла на улучшение результатов лечения. Была установлена тенденция к увеличению показателей общей 5-летней выживаемости до 75,1% и скорректированной безрецидивной 5-летней выживаемости – до 84,4% [7]. Однако имевшиеся в то время технические возможности радиотерапевтического оборудования позволяли выполнять только 2D RT конвенциональную лучевую терапию. С 2011 г. комбинированную химиолучевую терапию осуществляли с помощью наиболее передовых технологий – модуляцией интенсивности лучевой терапии (IMRT) и объемно-модулированной терапией арками (VMAT) в модификации Rapid Arc. Изменились ли результаты лечения и остается локальная ГТ по-прежнему достоверным радио- и химиосенсибилизатором?

## Материалы и методы

За период с 2011 по 2015 г. комбинированному консервативному лечению подвергнуты 112 больных плоскоклеточным раком анального канала в стадии T1-4N0, 1-3M0-1, которое включает радиотерапию, химиотерапию и локальную ГТ у большей части больных в качестве радиомодификатора. Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (7-я редакция): I и II стадии установлены у 4 (3,6%) и 39 (34,8%) больных соответственно. Более чем у 1/2 пациентов исследуемой группы наблюдалась IIIA и IIIB стадии опухолевого процесса – 33 (29,5%) и 34 (30,4%) больных соответственно, и IV стадия зафиксирована у 2 (1,8%) больных. Отличия этой группы пациентов в том, что впервые в России лучевая терапия проведена в режиме усовершенствованных вариантов конформной лучевой терапии: IMRT и VMAT в модификации Rapid Arc. Медиана средней продолжительности прослеживания среди 112 пациентов составила 32 мес (диапазон 3–63 мес). Большинство пациентов были женского пола – 94 (83,9%), средний возраст составил 56 лет.

Все пациенты были ознакомлены с планом лечебно-диагностических мероприятий и дали свое согласие участвовать в данном исследовании. Для локального прогревания использовали аппарат радиоволн микроволнового диапазона отечественного производства «Яхта-4» с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц. Использовался широкий набор антенн-излучателей с максимальной интенсивностью тепловыделения на протяжении 4,5–15 см, часть из которых снабжена системой водяного охлаждения поверхности слизистых оболочек. Контроль за температурой в опухоли осуществляли при помощи неинвазивных гибких катетерных термодатчиков диаметром 1,0–1,2 см с микродиодом на конце. Измерение температуры в опухоли проводили только в момент выключения мощности генератора. Сеансы лучевой терапии проводили ежедневно. Локальную ГТ начинали выполнять после достижения в опухоли суммарной очаговой дозы 14–16 Гр – 2 раза в неделю, непосредственно перед выполнением сеанса лучевой терапии, в течение 60 мин. Температуру в опухоли поддерживали на уровне 41,5–43,5°C. Всего за весь курс лучевой терапии в среднем больные получали от 3 до 5 сеансов локальной ГТ, используя внутриполостные антенны-прогреватели.

В комбинации с термолучевой терапией (лучевая терапия + ГТ) все пациенты получали разные схемы химиотерапии. В разные временные периоды в клинике использовались различные лекарственные препараты. До 2013 г. в основном применялась схема терапии препаратами циспла-

**Таблица 4. Влияние локальной ГТ на отдаленное метастазирование в зависимости от схем проведения ПХТ**

Схема ПХТ	1-я, блеомицин/цисплатин		2-я, на основе митомицина С		p
	абс.	%	абс.	%	
Группа ГТ	4	10,5	2	7,7	1
Группа без ГТ	0	0	2	25	0,183

**Таблица 5. Влияние локальной ГТ на отдаленное метастазирование и локорегионарное прогрессирование**

Схема ПХТ	Группа ГТ		Группа без ГТ		p
	абс.	%	абс.	%	
Отдаленное метастазирование	6	9,4	2	11,1	1
Локорегионарное рецидивирование	3	4,7	4	22,2	0,038

**Таблица 6. Сравнительная характеристика больных в зависимости от степени гастроинтестинальной токсичности и применения ГТ**

Степень токсичности	Группа ГТ		Группа без ГТ		p
	абс.	%	абс.	%	
1-я	30	37	8	25,8	0,372
2-я	33	40,7	15	48,4	0,525
3-я	11	13,6	5	16,1	0,766

**Таблица 7. Сравнительная характеристика больных в зависимости от степени кожной токсичности и применения ГТ**

Степень токсичности	Группа ГТ		Группа без ГТ		p
	абс.	%	абс.	%	
1-я	18	22,2	7	22,6	0,589
2-я	49	60,5	12	38,7	0,056
3-я	14	17,3	10	32,3	0,121

тин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в неделю, блеомицин 15 мг внутримышечно 2 раза в неделю (1-я схема), по данной схеме пролечены 50 (44,6%) больных. Также использовались режимы химиотерапии, включающие препараты 5-фторурацил и митомицин С (схема Nigro) с редукцией доз: 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–4-й, 29–32-й дни + 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 29-й дни; капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в сутки в дни лучевой терапии + митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в сутки в дни лучевой терапии + митомицин С 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 29-й дни (2-я схема) – пролечено 62 (55,4%) больных. Всем больным лечение выполнено в полном объеме и в планируемые сроки.

Из всей группы (112) больных локальная электромагнитная ГТ проведена 81 (72,3%) пациенту. В связи с сопутствующей патологией и выраженной кровоточивостью в зоне опухоли, а также техническими проблемами аппарата локальная ГТ не проведена 31 (27,7%) пациенту.

Среди больных, получавших ГТ, преобладали женщины – 68 (84%), мужчин 13 (16%). Эти данные аналогичны мировой статистике. В группе без ГТ: женщин 26 (83,9%) и 5 (16,1%) мужчин.

В группе среди получавших локальную ГТ I и II стадии заболевания зафиксированы у 32 (39,5%) больных, при этом I стадия всего лишь у 3 (3,7%) пациентов. Большую группу составили пациенты с IIIA и IIIB стадиями – с опухолями больших размеров, нередко прорастающих все отделы прямой кишки, с выходом на периаанальную область, вrastанием в соседние органы – 26 (32,1%) и 19 (23,5%) соответственно. IV стадия выявлена у 1 (1,2%) больной с отдаленным метастазом в печень. Та же тенденция прослеживается и в группе без ГТ – из 31 человек у 7 (22,6%) выявлена II стадия болезни. Только у 1 (3,2%) больного – I стадия, а IIIA и IIIB стадии – у 7 (22,6%) и 15 (48%) больных соответственно. И у 1 (3,2%) пациента зафиксирована IV стадия процесса с отдаленным метастазом в печень (табл. 1).

Группа больных с локальной ГТ, получивших химиотерапию по 1-й схеме препаратами цисплатин/блеомицин, составила 40 (49,4%) человек. Пациенты, которым была проведена химиотерапия по 2-й схеме – на основе препарата ми-

томицин С, – 41 (50,6%) человек. Распределение среди больных, не получающих ГТ: 1-я схема химиотерапии проведена 10 (32,3%) пациентам, 2-я – 21 (67,7%) пациенту (табл. 2).

### Результаты

Комбинированное химиолучевое лечение 112 больных было дополнено у 81 (72,3%) пациента локальной ГТ. Всем больным закончили лечение в полном объеме в планируемые сроки.

Более 2 лет прослежены 82 (73,2%) больных. В данной группе 64 (78%) пациентам была проведена комплексная терапия с включением локальной ГТ, 18 (22%) больных пролечены без применения ГТ.

Локорегионарные рецидивы выявлены только у больных с IIIA, IIIB стадиями болезни. Зафиксировано 7 (8,8%) рецидивов, из которых 3 (4,7%) больных в группе с применением ГТ и 4 (22,2%) больных в группе без ГТ (p=0,038). Опухоле-специфическая смертность в группе ГТ составила 1,2% (1 больной) – прогрессирование заболевания связано с метастазами в печень.

Учитывая тот факт, что больные различались по схемам ХТ, отдельно проанализированы результаты в каждой из проведенных схем паллиативной химиотерапии (ПХТ) в сочетании или без применения радиомодификатора. 1-я схема на основе препаратов цисплатин/блеомицин проведена 48 (58,5%) пациентам, в том числе у 38 (79,2%) и 10 (20,8%) больных в группах с/без наличия радиомодификатора; 2-я схема – на основе препарата митомицин С проведена 34 (41,5%) пациентам, из них 26 (76,5%) больным в группе ГТ и 8 (23,5%) больным в группе отсутствия радиомодификатора. В группе ГТ наблюдалось отсутствие локорегионарных рецидивов при применении 1-й схемы ПХТ и 11,5% (3 из 26 больных) рецидивов при 2-й схеме ПХТ, p=0,062. В группе без применения радиомодификатора рецидив зафиксирован у 1 (10%) из 10 больных и у 3 (37,5%) из 8 пациентов при применении 1 и 2-й схем ПХТ соответственно, p=0,275 (табл. 3).

В обеих схемах ПХТ отдаленное метастазирование зафиксировано в равном соотношении вне зависимости от наличия/отсутствия применения радиомодификатора: у

4 (8,3%) и 4 (11,8%) больных соответственно,  $p=0,713$ . В группе ГТ количество отдаленного метастазирования составило 10,5% (4 из 38 больных) при применении 1-й схемы ПХТ и 7,7% (2 из 26 больных) – при применении 2-й схемы ПХТ,  $p=1$ . В группе без применения радиомодификатора отсутствие отдаленного проявления признаков болезни зафиксировано при применении 1-й схемы ПХТ и 25% (2 из 8 пациентов) – при использовании 2-й схемы ПХТ,  $p=0,183$  (табл. 4).

Локорегионарные рецидивы при применении (1 или 2-й) схем ПХТ в зависимости от наличия/отсутствия ГТ выявлены у 3 (4,7%) и 4 (22,2%) больных соответственно,  $p=0,038$  (табл. 5). При изучении влияния наличия/отсутствия ГТ на возникновение отдаленного метастазирования в схемах ПХТ метастазы зафиксированы в 9,4% (у 6 больных) и 11,1% (у 2 больных) случаев соответственно,  $p=1$  (см. табл. 5).

Ранние лучевые повреждения оценивались по шкале RTOG/EORTC [17, 34]. Исследование не показало какого-либо значительного усиления острой токсичности при добавлении ГТ к лучевой терапии. Ранние ректиты 1 и 2-й степени диагностированы у 30 (37%) и 33 (40,7%) пациентов соответственно и всего лишь у 11 (13,6%) больных 3-й степени. Медиана суммарной дозы лучевой терапии, на которой зафиксированы ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки прямой кишки, составила 28 Гр (14–44 Гр). Однако отсутствие радиомодификатора в группе химиолучевой терапии не показало снижение степени токсичности: ректиты 1 и 2-й степени распределились практически в равных соотношениях – у 8 (25,8%) и 15 (48,4%) пациентов соответственно. 3-я степень токсичности в 2 раза превышает токсичность группы с ГТ и отмечается у 5 (16,1%) больных (табл. 6).

При анализе частоты дерматологических реакций в группе больных с ГТ десквамация кожи и слизистой 1 и 2-й степени были распределены у 18 (22,2%) и 49 (60,5%) больных соответственно. Кожная токсичность проявлялась сухостью кожи, гиперемией в виде эпидермита, местами с участками «мокнутия» в виде влажного эпидермита, эпителиита, сыпью в виде папуло-пустулезных элементов. У небольшой группы пациентов – 14 (17,3%) отмечена 3-я степень кожной токсичности, которая локализовалась в перианальной области и зоне гениталий. Однако в исследуемой группе преобладали больные с IIIA/IIIB стадиями опухолевого процесса, при которых первичная опухоль при «неудобной» локализации обладает еще и внушительными размерами, ограничивая возможности максимального воздействия на нее лучевым методом. Применение сопроводительной поддерживающей терапии в виде ректальных гелей, смягчающих кремов и свечей, антигистаминных препаратов, мазей на основе антибактериальных и гормональных компонентов позволило купировать острые осложнения в течение 3 нед после окончания лечения. В группе с отсутствием радиомодификатора 1 и 2-я степени токсичности также были распределены у 7 (22,6%) и 12 (38,7%) соответственно, однако 3-я степень токсичности преобладала в 3 раза в сравнении с группой ГТ и составила 32,3% (10 больных); табл. 7.

## Выводы

Таким образом, в общей группе преобладает крайне тяжелый контингент больных с местно-распространенным процессом (III/IV стадии), распространяющимся в соседние структуры у ряда больных, часто с наличием свищевого хода, выраженным болевым синдромом, некупируемым анальгетическими препаратами.

Сопоставление 2 режимов химиолучевой терапии – с модификатором лучевого и лекарственного лечения и без его применения – показало статистически достоверные различия в частоте локорегионарного рецидивирования. Применение локальной ГТ привело к достоверному уменьшению

локрегионарных рецидивов,  $p=0,038$ . При этом установлено, что все рецидивы возникли при местно-распространенной форме болезни (в IIIA/IIIB стадиях).

Проанализированы результаты лечения в зависимости от проведения схем ПХТ в сочетании или при отсутствии радиомодификатора. Использование локальной ГТ выявило тенденцию к достоверному уменьшению локорегионарного рецидивирования вне зависимости от комбинации схем химиотерапии,  $p=0,038$ . Применение ПХТ вызвало тенденцию к уменьшению отдаленного метастазирования,  $p=0,713$ . Не отмечено влияния локальной ГТ на уменьшение отдаленного метастазирования,  $p=1$ .

Сравнение степени частоты и выраженности токсических реакций в группах показало, что применение ГТ не влияет на усиление степени частоты и выраженности гастроинтестинальной токсичности, однако ассоциируется с достоверным увеличением 2-й степени кожной токсичности,  $p=0,056$ . Переносимость сочетания химиолучевой терапии с ГТ не вызвала дополнительных осложнений.

Подводя сравнительную оценку эффективности лечения больных плоскоклеточным раком анального канала, можно отметить, что более высокие ближайшие результаты лечения явились следствием более выраженного местного противоопухолевого эффекта, обусловленного сочетанным применением локальной ГТ и комбинации усовершенствованных 3D-технологий конформной лучевой терапии с химиотерапией.

Таким образом, сочетание химиолучевой терапии, основой которого были усовершенствованные технологии 3D-конформной лучевой терапии – IMRT, VMAT с применением радиомодификатора, ведут к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения без ухудшения качества жизни. Стремительное развитие технологий лучевой терапии позволило с большей уверенностью соединить биологические принципы ГТ с усовершенствованными технологиями лучевой терапии, обеспечив более безопасное и эффективное лечение без каких-либо значительных дополнительных осложнений [27].

## Обсуждение

Наблюдаемый за последнее десятилетие технологический прогресс в части развития оборудования и программного обеспечения позволил со значительной эффективностью и большей безопасностью применять лечение методом локорегиональной ГТ, проводить планирование тепловой терапии, осуществлять мониторинг тепловых доз посредством неинвазивной термометрии и адаптивного моделирования температуры. На данный момент локальная и регионарная ГТ возвращает утраченные позиции в клинической онкологии как часть мультимодального подхода к лечению при определенных злокачественных новообразованиях [28, 29, 31–34]. В некоторых клинических исследованиях показано, что одновременная локальная и регионарная ГТ доказанно увеличивает эффективность стандартных протоколов лечения с применением лучевой и химиотерапии, например, при лечении рецидивов рака молочной железы в мягких тканях передней грудной стенки [14, 15], местно-распространенного рака шейки матки [1, 16, 17], аденогенного рака прямой кишки [18–20, 35], сарком мягких тканей высокого риска [21], меланомы [22], плоскоклеточного рака анального канала [23] и рака мочевого пузыря [24–26].

## Заключение

Со стабильным развитием тепловой биологии, ее положительным взаимодействием с радиотерапией и химиотерапией, возможным иммуномодулирующим эффектом биологическое обоснование для клинического применения ГТ оказывается довольно прочным и заслуживает переоценки.

## Литература/References

1. Van der Zee J, González González D, van Rhoon GC et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally ad-

vanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355: 1119–25.

2. Hurwitz M, Stauffer P. Hypertbermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol* 2014; 41: 714–29.
3. Horsman MR, Overgaard J. Hypertbermia: a potent enhancer of radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 418–26.
4. Dewey WC. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia* 1994; 10: 457–83.
5. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Дис. ... д-ра мед. наук, 1994. / Tkachev S.I. Sochetannoe primenenie luchevoi terapii i lokal'noi gipertermii v lechenii mestnorasprostranennykh novoobrazovaniy. Dis. ... d-ra med. nauk, 1994. [in Russian]
6. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М., 1997. / Knysh V.I., Timofeev Yu.M., Zlokachestvennyye opukholi anal'nogo kanala. M., 1997. [in Russian]
7. Малихов А.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. / Malikhov A.G. Kombinirovannoe i kompleksnoe lechenie bol'nykh ploskokletochnym rakom anal'nogo kanala. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2003. [in Russian]
8. Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hypertbermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10 (6): 550–8.
9. Bull JMC, Strebel FR, Jenkins GN et al. The importance of schedule in whole body thermochemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2008; 24 (2): 171–81.
10. Liang XH, He YW, Tang YL et al. Thermochemotherapy of lower lip squamous cell carcinoma without metastases: an experience of 31 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2009.
11. Atmaca A, Al-Batran SE, Neumann A et al. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (2): 384–8.
12. Thrall DE, LaRue SM, Yu D et al. Thermal dose is related to duration of local control in canine sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (14): 5206–14.
13. Arora D, Skliar M, Roemer RB. Minimum-time thermal dose control of thermal therapies. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005; 52 (2): 191–200.
14. Jones EL, Pronisnitz LR, Dewhurst MW et al. In regard to Vasanthan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 644.
15. Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International collaborative hyperthermia group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731–44.
16. Franckena M, Canters R, Termorshuizen F et al. Clinical implementation of hyperthermia treatment planning guided steering: a cross over trial to assess its current contribution to treatment quality. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 145–57.
17. Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch deep hyperthermia trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1176–82.
18. Berdov BA, Menteshbasvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 1990; 6: 881–90.
19. De Haas-Kock DF, Buijssen J, Pijls-Jobannesma M et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006269.
20. Rau B, Benbidjeb T, Wust P, Schlag PM. Stellenwert der Hyperthermie für die chirurgische Onkologie. *German Viszeralchirurgie* 2002; 37: 379–84.
21. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 561–70.
22. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulsbof MC et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996; 12: 3–20.
23. Kouloulis V, Plataniotis G, Kouvaris J et al. Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 91–9.
24. Colombo R, Salonia A, Leib Z et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-c alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (nmibc). *BJU Int* 2011; 107: 912–8.
25. Ott OJ, Rodel C, Weiss C et al. Radiochemotherapy for Bladder Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21: 557–65.
26. Wittlinger M, Rodel CM, Weiss C et al. Quadrimodal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009; 93: 358–63.
27. Gellermann J, Wlodarczyk W, Hildebrandt B et al. Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal caecinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. *Cancer Res* 2005; 65: 5872–80.
28. Gellermann J, Hildebrandt B, Issels R et al. Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer* 2006; 107: 1373–82.
29. Datta NR, Puric E, Schneider R et al. Could hyperthermia with proton therapy mimic carbon ion therapy? Exploring a thermo-radiobiological rationale. *Int J Hyperthermia* 2014; 30: 524–30.
30. Issels R. Hyperthermia combined with chemotherapy – biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374–81.
31. Dewhurst MW, Vujaskovic Z, Jones E, Thrall D. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 779–90.
32. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 287–95.
33. Zhao C, Chen J, Yu B, Chen X. Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2014; 90: 853–8.
34. Cox JD et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1341–6.
35. Sugimachi K, Kuwano H, Ide H et al. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int J Hyperthermia* 1994; 10: 485–93.
36. Schaffer M, Krych M, Pachmann S et al. Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer – preliminary results. *Onkologie* 2003; 26: 120–4.
37. Голдобенко Г.В., Дурнов Л.А., Кныш В.И. и др. Опыт терморadioтерапии злокачественных опухолей. *Мед. радиология. 1987; 1: 36–8.* / Goldobenko G.V., Durnov L.A., Knysh V.I. i dr. Opyt termoradioterapii zlokachestvennykh opukholei. *Med. radiologiya. 1987; 1: 36–8.* [in Russian]

**Сведения об авторах**

Глебовская Валерия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncovalery@mail.ru  
 Ткачев Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Иванов Станислав Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Расулов Арсен Османович – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургическим №3 проктологическим НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Гордеев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, врач отд-ния хирургического №3 проктологического НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Бульчичкин Петр Владиславович – врач отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Бесова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Барсуков Юрий Андреевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния хирургического №3 проктологического НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Борисова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
 Тимошкина Екатерина Валерьевна – врач отд-ния радиологического НИИ КиЭР ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»