

УДК 616-006.39

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ФИЗИЧЕСКОЙ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Тюкалов Ю.И., Богоутдинова А.В.

ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Научно-исследовательский институт онкологии; РФ, 634009, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, локальная гипертермия, интраоперационная лучевая терапия

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость комбинированного лечения сарком мягких тканей (СМТ), включающего предоперационную термордиотерапию (ТРТ), хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ).

Материалы и методы. Проведены оценка переносимости и анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 105 пациентов с местнораспространенными СМТ, 50 из которых прошли курс комбинированного лечения на фоне локальной гипертермии (ЛГТ) (проспективный набор). 55 пациентов группы контроля проходили лечение без использования ЛГТ (ретроспективная группа).

Результаты. В ходе проведенного исследования было влияние предоперационной ТРТ на увеличение частоты объективного клинического ответа в группе исследования – 30% против 9,1% в контроле ($p < 0,05$). Отмечено преобладание показателей двухлетней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов исследуемой группы с рецидивными СМТ – 77,8% в сравнении с группой контроля – 46,7% ($p = 0,05$) и 100% против 86,7% соответственно ($p = 0,05$). Частота развития ранних лучевых реакций и поздних лучевых изменений сопоставима в обеих группах.

Выводы. 1. Использование ТРТ способствует значимому увеличению частоты объективного клинического ответа, позволяет улучшить двухлетнюю безрецидивную и общую выживаемость в подгруппе больных с рецидивами СМТ. 2. При назначении курса ТРТ необходимо учитывать основные клиничко-морфологические факторы, оказывающие достоверное влияние на ее непосредственную эффективность. 3. ЛГТ в качестве радиосенсибилизатора в комбинированном лечении СМТ не оказывает негативного влияния на частоту и степень лучевых реакций/изменений нормальных тканей.

Введение

Саркомы мягких тканей являются редкой онкологической патологией, частота встречаемости которой не превышает 1% от всех злокачественных опухолей [1]. Несмотря на это, лечение данной патологии является чрезвычайно актуальной проблемой современной онкологии. Характерные для СМТ упорное рецидивирование и раннее гематогенное

метастазирование во многом определяют плохой прогноз для данной когорты пациентов [3, 4]. Несмотря на использование современных подходов к лечению, общая пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих СМТ, не превышает 50–60% [8]. Существующие на сегодняшний день практические рекомендации нацелены не только на достижение удовлетворительных онкологических результатов, но и на решение важных проблем социального плана, связанных с последующей реабилитацией и качеством жизни пациента после завершения лечения. Исходя из этого, на современном этапе развития онкоортопедии основным подходом к

Адрес для корреспонденции

Коновалов Артем Игоревич
E-mail: oncology-group@yandex.ru

лечению местнораспространенных СМТ является радикальное органосохраняющее оперативное лечение [6, 7, 9]. Принимая во внимание высокую агрессивность мягкотканых сарком и их склонность к упорному местному рецидивированию, в большинстве случаев оперативный этап лечения дополняется различными методами как локального, так и системного воздействия – неoadъювантная либо адъювантная дистанционная лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия, различные варианты химиотерапии [2]. Учитывая радиорезистентную природу большинства морфологических форм СМТ, для достижения тумороцидного эффекта требуется подведение радикальной дозы облучения (60–70 Гр), что неизбежно приводит к увеличению частоты развития лучевых реакций [5]. В то же время снижение суммарной дозы облучения сопровождается увеличением частоты возникновения местных рецидивов. Таким образом, на сегодняшний день значительное внимание уделяется использованию дополнительных методов локального воздействия на опухоль, позволяющих усилить повреждающее действие лучевой или химиотерапии. Важное значение имеет совершенствование существующих методов комбинированного лечения, способствующих улучшению показателей непосредственной эффективности и отдаленных результатов комбинированного лечения без увеличения суммарной дозы облучения. По результатам исследований последних лет доказана эффективность использования локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизирующего агента, что делает оправданным ее применение в качестве дополнительной опции к стандартным схемам лечения СМТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 105 пациентов в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст $54,6 \pm 2,45$ года), проходивших комбинированное лечение по поводу первичных и рецидивных сарком мягких тканей на базе отделений общей онкологии и радиотерапии ТНИМЦ в период с 2005 по 2015 г. Проспективный набор составил 50 пациентов (группа исследования), результаты комбинированного лечения 55 больных оценивались ретроспективно (группа контроля). Все больные были разделены на подгруппы – первичные и рецидивные СМТ соответственно. Для включения в исследование были определены четкие критерии – наличие первичной или рецидивной, локализованной формы сарком мягких тканей (G_{2-3}). Максимальный размер опухолевого очага, не превышающий 19 см. Для пациентов с рецидивом опухоли – отсутствие ДЛТ в анамнезе. В соответствии с применяемыми методами предоперационной лучевой терапии больные распределялись на две группы: **I. Исследуемая группа** ($n=50$) – 23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин.

Первым этапом им проводился курс дистанционной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования дозы на фоне сеансов локальной гипертермии. Вторым этапом включал в себя органосохраняющую операцию и интраоперационную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли. **II. Группа контроля** ($n=55$) – 24 (43,6%) мужчины и 31 (56,4%) женщина, которым комбинированное лечение проводилось по вышеуказанной схеме, исключая применение сеансов локальной гипертермии. В рамках исследования проведен сравнительный анализ клинико-морфологических критериев у пациентов исследуемой и контрольной групп. Оценка размеров, локализации, гистологических вариантов и степени дифференцировки опухоли показала репрезентативность исследуемой и контрольной групп в отношении данных критериев. Кроме того, дополнительно группы были проанализированы с позиции анатомического расположения опухолевого очага. Для объективной оценки сравниваемых групп был использован дополнительный критерий – расположение опухоли в «сложной анатомической зоне» – для проведения дистанционной лучевой терапии (надплечье, грудная стенка, предплечье, кисть, стопа, надключичная, подключичная и паховая области). Количество пациентов с данными локализациями опухолевого очага несколько преобладало в исследуемой группе, однако различия не были статистически достоверны (рис. 1).

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее полипозиционное ультразвуковое исследование, МРТ-исследование мягких тканей с контрастным усилением, СКТ органов грудной клетки. Обязательным этапом обследования для всех пациентов являлось выполнение биопсии опухоли с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с целью определения гистологического варианта и степени злокачественности опухоли. Для определения непосредственной эффективности предоперационной термордиотерапии использовались оценочные критерии по шкале RECIST 1.1. Характер и степень выраженности ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений нормальных тканей оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995 г.). Морфологическая оценка опухолевого ответа проводилась по данным гистологического исследования с определением терапевтического патоморфоза опухоли по шкале Lucas. В группе исследования предоперационный курс дистанционной лучевой терапии был дополнен сеансами локальной гипертермии на область опухоли. Вторым этапом выполнялась органосохраняющая хирургическая операция в объеме широкого иссечения опухоли с применением интраоперационной лучевой терапии. Пациентам группы

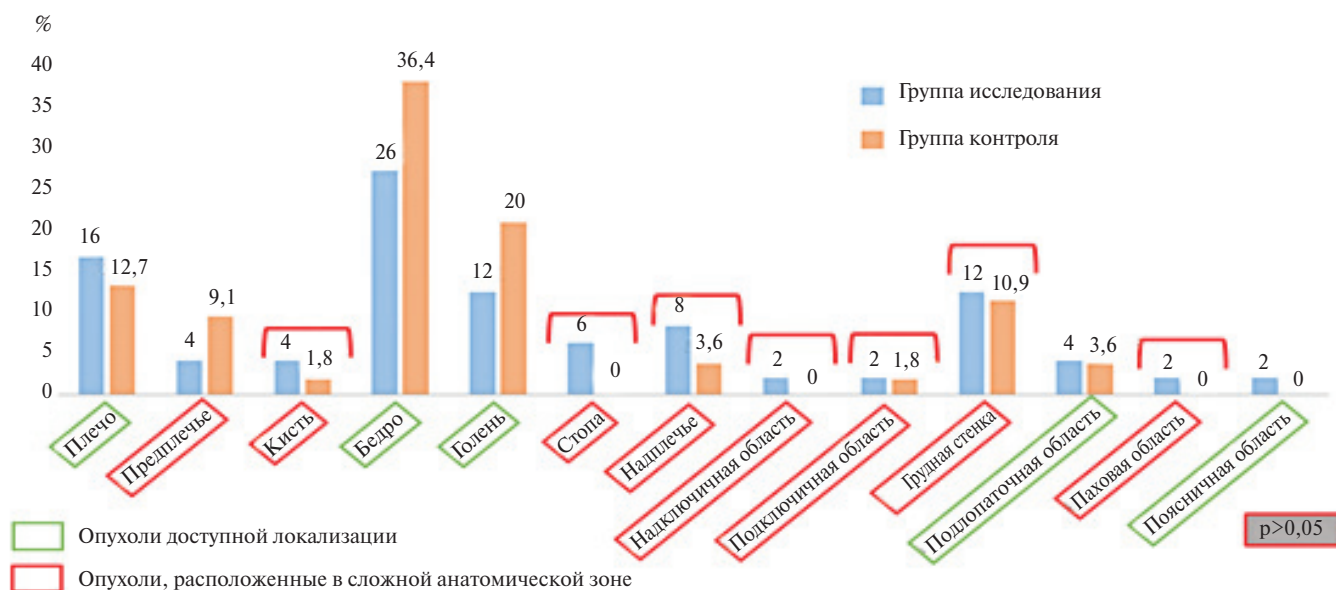


Рис. 1. Локализация опухолевого процесса у пациентов исследуемой и контрольной групп

контроля лечение проводилось по аналогичной схеме за исключением сеансов локальной гипертермии. Пациентам обеих групп на первом этапе в рамках предлучевой подготовки выполнялось определение объемов облучения и дозиметрическое планирование при помощи системы планирования XiO 4.4. Окончательный объем облучения формировался на основании рекомендаций международной комиссии ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов. Предоперационная лучевая терапия проводилась на гамма-аппарате Theratron Equinox (Канада, MDS Nordion Inc.) с энергией 1,25 МэВ. Использовался режим среднего фракционирования дозы РОД – 3 Гр, суммарно 10–12 фракций за курс облучения, СОД составила 38–44 Гр по изоэффекту. Процедура локальной гипертермии (ЛГТ) проводилась на аппарате Celsius TCS (производство Германии) с первого дня курса дистанционной лучевой терапии. Максимальный температурный режим процедуры составлял 40–42 °С в течение 60 мин. Периодичность проведения сеансов ЛГТ не превышала 3 раз в неделю – 8 сеансов за курс. Интервал между процедурой гипертермии и облучением в среднем составил 10–15 мин. Важнейшим этапом комбинированного лечения являлось выполнение органосохраняющего оперативного лечения. Всем пациентам в качестве дополнения к хирургическому лечению проводилась интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона МИБ-6Э. Величина однократной дозы ИОЛТ находилась в пределах 10–12 Гр. Оценка непосредственной эффективности лечения проводилась после завершения предоперационного курса термордиотерапии и осуществлялась в соответствии с критериями Recist 1.1, а также на основании данных ультразвукового

исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Приоритетными задачами проведенного исследования являлись изучение переносимости, непосредственной эффективности и отдаленных результатов комбинированного лечения СМТ с применением предоперационного курса термордиотерапии. Оценивая переносимость предоперационного этапа ТРТ, стоит отметить наличие у большинства пациентов как исследуемой, так и контрольной групп явления лучевого эпидермита 1–2-й степени в проекции облучения. Оценка выраженности лучевых реакций проводилась после завершения предоперационного курса термордиотерапии с использованием шкалы (RTOG/EORTC) (1995 г.). Анализ частоты развития ранних и поздних лучевых реакций/изменений у пациентов с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей не выявил статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами. Частота и выраженность ранних лучевых реакций и поздних лучевых изменений нормальных тканей представлены в табл. 1, 2.

Острые лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение последующих этапов лечения. Определение непосредственной эффективности предоперационного курса дистанционной лучевой терапии осуществлялось спустя 4–6 нед с момента его окончания. У двух из 50 (4%) пациентов группы исследования была отмечена полная клиническая

Таблица 1. Оценка частоты развития местных лучевых реакций (RTOG/EORTC, 1995 г.)

| Показатель | | Группа | | |
|-----------------|-------------------|----------------------------|------------------------|-------|
| | | Группа исследования (n=50) | Группа контроля (n=55) | p |
| Лучевые реакции | Эпидермит 1-й ст. | 10 (20%) | 16 (29,1%) | 0,336 |
| | Эпидермит 2-й ст. | 10 (20%) | 12 (21,8%) | 0,935 |
| | Эпидермит 3-й ст. | 3 (6%) | 2 (3,6%) | 0,655 |
| | Отсутствие | 27 (54%) | 25 (45,5%) | 0,886 |

Таблица 2. Частота развития поздних лучевых изменений нормальных тканей у пациентов исследуемой и контрольной групп

| Вид лучевых осложнений | | Исследуемая группа (n=50) | Контрольная группа (n=55) | p |
|--|--|---------------------------|---------------------------|-------|
| Постлучевая нейропатия | | 3 (6%) | 2 (3,6%) | >0,05 |
| Фиброз мягких тканей 3-й степени | | 4 (8%) | 3 (5,4%) | >0,05 |
| Остеорадионекроз (патологический перлом) | | 0 (0%) | 2 (3,6%) | >0,05 |
| Без осложнений | | 43 (86%) | 48 (87,4%) | >0,05 |

регрессия опухоли, частичная регрессия была зарегистрирована у 13/50 больных (26%), стабилизация процесса наблюдалась у 35/50 пациентов (70%). Ни у одного из пациентов группы контроля полная клиническая регрессия не была зарегистрирована, частичная регрессия наблюдалась у 5/55 пациентов (9,1%), стабилизации отмечена у 50/55 (90,9%). Таким образом, частота объективного клинического ответа в исследуемой группе была достоверно выше в сравнении с группой контроля – 30% против 9,1% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, дополнительно была изучена зависимость показателей непосредственной эффективности от длительности дооперационного интервала. Наиболее высокие показатели непосредственной эффективности были отмечены в группе пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству спустя 6 нед с момента окончания курса ТРТ (45,8%), по сравнению с пациентами, у которых перерыв между лучевым и хирургическим этапами составил 4 нед (15,4%) ($p < 0,05$). Одной из задач исследования являлось определение сопряженности непосредственной эффективности с основными клинико-морфологическими факторами развития сарком мягких тканей. Было изучено влияние размера, локализации, степени дифференцировки и радиорезистентности

опухоли на частоту объективного клинического ответа. Установлено, что достоверное влияние на реализацию клинического эффекта оказывают размер опухоли до 20 мм ($p = 0,037$), степень дифференцировки опухоли G2 ($p = 0,032$), а также умеренная степень радиорезистентности опухоли ($p = 0,026$). Локализация опухолевого очага не оказывала значимого влияния на результаты непосредственной эффективности лечения. Кроме того, было изучено влияние предоперационного курса ТРТ на хирургический компонент комбинированного лечения. Всем пациентам, вошедшим в исследование, вторым этапом проводилось хирургическое лечение, объем которого определялся, исходя из данных обследования, и напрямую зависел от распространенности опухолевого процесса. Для большинства пациентов объем оперативного лечения был ограничен широким иссечением опухоли и не сопровождался пластикой послеоперационного дефекта – 44/50 (88%) в группе исследования и 47/55 (85,5%) в контроле. Выполнение микрохирургической пластики с закрытием послеоперационного дефекта васкуляризированным лоскутом потребовалось лишь 12% (6/50) пациентов группы исследования и 14,5% (8/55) пациентов группы контроля. Стоит отметить, что у пациентов исследуемой и контрольной групп

отсутствовали осложнения, связанные с приживлением лоскута после проведенного пластического этапа операции. Частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе составила 6% против 7,2% в контроле ($p>0,05$). Одной из особенностей течения послеоперационного периода у пациентов после проведения предоперационной терморадитерапии и ИОЛТ была длительная раневая экссудация, которая наблюдалась у 17/50 пациентов (34%) группы исследования и у 23/55 больных (41,8%) группы контроля. У ряда пациентов наличие длительной экссудации привело к развитию осложнений в виде заживления послеоперационной раны вторичным натяжением. В исследуемой группе у 2/50 пациентов (4%) наблюдалось нагноение послеоперационной раны, у одного пациента (2%) отмечен некроз краев послеоперационной раны. В группе контроля данные осложнения наблюдались с частотой 3/55 (5,4%) и 1/50 (1,8%) соответственно. Случаев отторжения кожных лоскутов зарегистрировано не было. Также ни в одной из групп не было отмечено случаев послеоперационной летальности. С целью оценки отдаленных результатов проводилось изучение показателей двухлетней безрецидивной выживаемости с использованием метода Каплана–Майера. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой группы составили 84%, в группе контроля данный показатель – 76,4% ($p>0,05$) (рис. 2).

Анализ показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с первичными СМТ показал отсутствие значимых различий – 91,3% против 87,5% ($p>0,05$). У пациентов с рецидивами

СМТ отмечено достоверное увеличение двухлетней безрецидивной выживаемости: в исследуемой группе 77,8% против 46,7% в контроле ($p=0,05$) (рис. 3, 4).

Частота метастазирования в группе исследования составила 3/50 (6%), в контрольной группе – 9/55 (16,4%) ($p>0,05$). Отдаленные метастазы в легкие были выявлены у 2/50 (4%) пациентов группы исследования и у 7/55 (12,7%) пациентов группы контроля. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов зафиксировано у 1/50 (2%) пациента исследуемой группы и 1/55 (1,8%) пациента контрольной группы. Метастазирование в кости скелета было зарегистрировано только у 1/55 (1,8%) больного в контроле. Анализ безметастатической выживаемости показал отсутствие статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами – 94% против 83,6% ($p>0,05$). Показатели безметастатической выживаемости пациентов с первичными СМТ в обеих группах были сопоставимы – 95,7% против 87,5% ($p>0,05$). В исследуемой группе у пациентов с рецидивами опухоли двухлетняя безметастатическая выживаемость составила 92,6%, в группе контроля – 73,3% ($p>0,05$). Также был проведен анализ показателей двухлетней общей выживаемости больных в исследуемой и контрольной группах: 96% против 90,9% ($p>0,05$). Как в исследуемой, так и в контрольной группах среди пациентов с первичными СМТ отсутствовали достоверные различия показателей общей выживаемости – 91,3% против 92,5% ($p>0,05$) соответственно. Однако среди пациентов, проходивших лечение по поводу рецидивов опухоли, показатели общей выживаемости значительно преобладали в группе исследования – 100% против 86,7% соответственно ($p=0,05$) (рис. 5, 6).

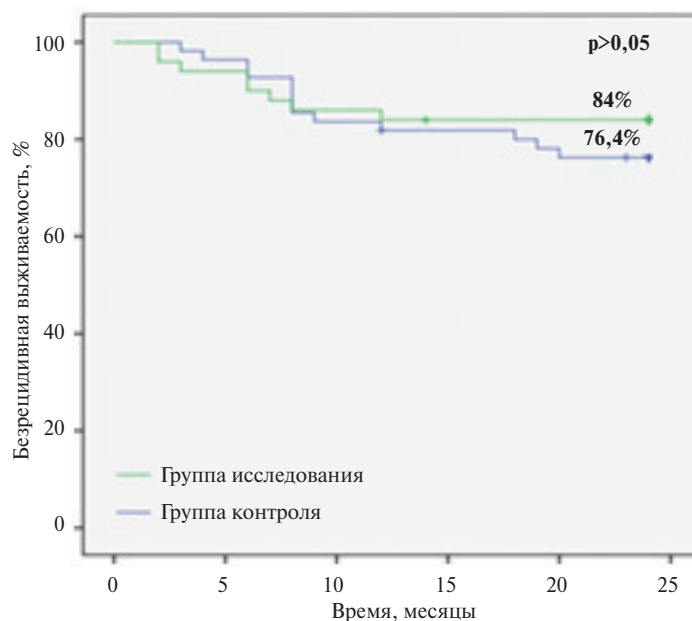


Рис. 2. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов исследуемой и контрольной групп

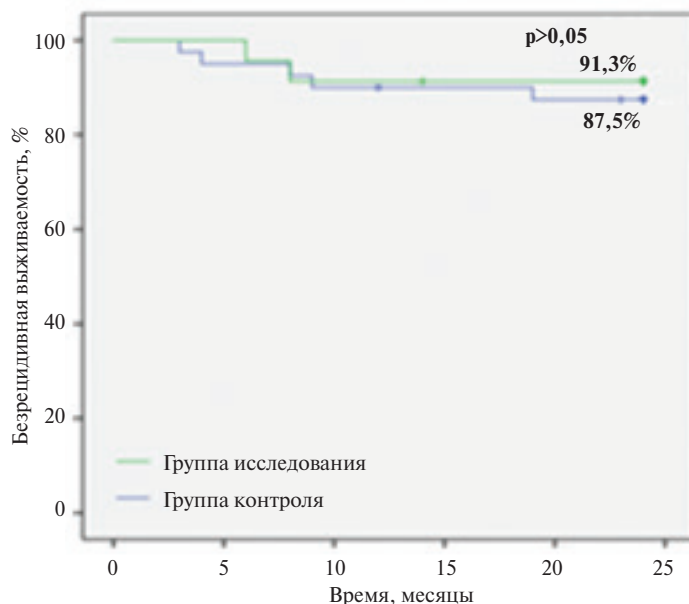


Рис. 3. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с первичными СМТ

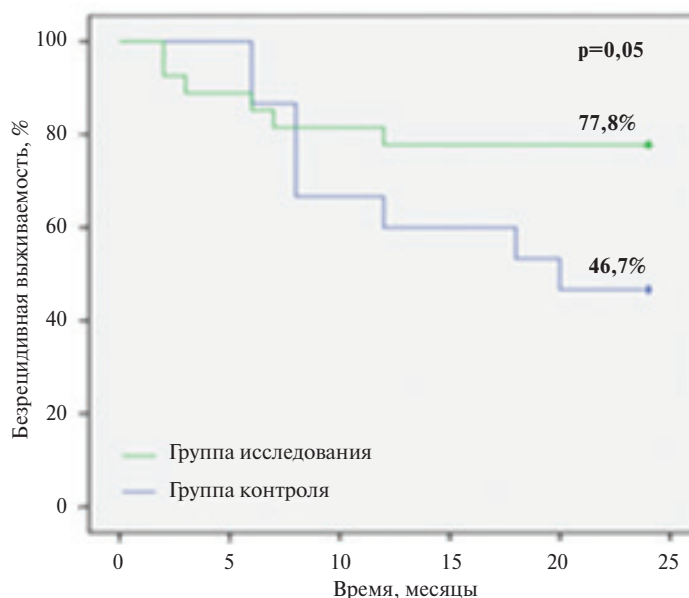


Рис. 4. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

Таким образом, анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных саркомы мягких тканей с применением предоперационной терморрадиотерапии показал достоверное улучшение показателей двухлетней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Идея, концепция, дизайн исследования – Коновалов А.И., Старцева Ж.А.
- Сбор и обработка материала – Коновалов А.И., Богоутдинова А.В.
- Статистическая обработка данных и написание текста статьи – Коновалов А.И., Богоутдинова А.В.
- Редактирование – Тюкалов Ю.И., Старцева Ж.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018:250.

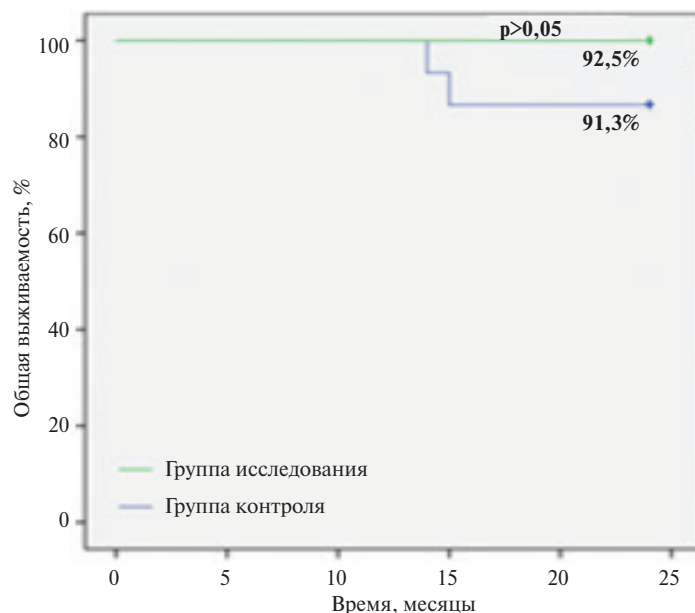


Рис. 5. Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с первичными СМТ

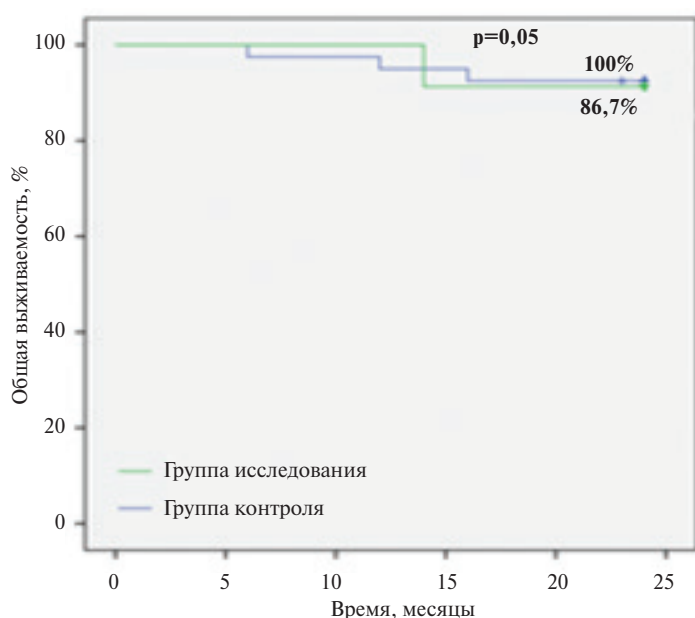


Рис. 6. Показатели двухлетней общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ

2. Старцева ЖА, Слонимская ЕМ, Тюкалов ЮИ и соавт. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015;(3):76-81.
3. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. J Natl Cancer Inst. Monogr. 2014;2014(49):145-186.
4. Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. Cell. 2017;171(8):950-965.e2.
5. Levy A, Le Pêcheux C, Terrier P et al. Epithelioid sarcoma: Need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. Ann Surg Oncol. 2014;21:269-276.
6. Andrä C, Klein A, Dürr HR et al. External-beam radiation therapy combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary soft tissue sarcomas of the extremities. Strahlenther Onkol. 2017;193:604-611.
7. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamid. J Clin Oncol. 2015;33:3628-3634.
8. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and ra-

diotherapy for large extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2012;118:3758-3765.

9. Stoeckle E, Coindre JM, Rind M et al. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res*. 2009;179:229-242.

Статья поступила 10.09.2019 г., принята к печати 15.12.2019 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

Информационная страница

Коновалов Артем Игоревич, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения радиологии НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, зав. отделением лучевой терапии НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Тюкалов Юрий Иванович, кандидат медицинских наук, главный врач Научно-исследовательского института онкологии. ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Богоутдинова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF LOCAL HYPERTHERMIA AS A METHOD OF PHYSICAL RADIOSENSITIZATION AS PART OF THE COMBINED TREATMENT OF LOCALIZED FORMS OF PRIMARY AND RECURRENT SARCOMAS OF SOFT TISSUES

Konovalov A.I., Startseva Zh.A., Tyukalov Yu.I., Bogoutdinova A.V.

Cancer research Institute. Federal state budgetary scientific institution «Tomsk national research medical center of the Russian Academy of Sciences»; 5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, local hyperthermia, intraoperative radiotherapy

Objective. To estimate the effectiveness and tolerance of soft tissue sarcoma (STS) combined treatment, including preoperative thermoradiotherapy (TRT), surgical treatment and intraoperative radiation therapy (IORT).

Methods. We assessed the tolerance and both immediate and long-term results of treatment for 105 patients with locally advanced STS, 50 of whom underwent combined treatment with local hyperthermia (LHT) (prospective set). 55 patients from the control group received treatment without the use of LHT (retrospective group).

Results. It was proven that the preoperative course of TRT significantly increases the frequency of objective clinical response in the study group – 30% versus 9.1% in the control ($p < 0.05$). The prevalence of two-year relapse-free and overall survival was observed in patients of the study group with recurrent STS – 77.8% compared with the control group – 46.7% ($p = 0.05$) and 100% versus 86.7%, respectively ($p = 0.05$). The incidence of early radiation reactions and late radiation changes is comparable in both groups.

Conclusion. The use of TPT contributes to a significant increase in the frequency of an objective clinical response, and allows to improve two-year relapse-free and overall survival in a subgroup of patients with relapses of SMT. When prescribing the TRT course, it is necessary to take into account the main clinical and morphological factors that have a significant impact on its immediate effectiveness. LHT as a radiosensitizer in the combined treatment of SMT does not adversely affect the frequency and degree of radiation reactions/changes in normal tissues.