

ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.Ю. Добродеев¹, А.А. Завьялов^{1,2}, С.А. Тузиков^{1,2}, Ж.А. Старцева¹,
Д.Н. Костромицкий²

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

В обзоре обсуждается роль гипертермии как универсального модификатора при проведении лучевой и химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого. Рассмотрены вопросы, касающиеся эффективности и переносимости лучевой и/или химиотерапии в сочетании с гипертермией. Представляется весьма перспективным применение химиолучевой терапии и гипертермии в плане предоперационного лечения больных местнораспространенным раком легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, гипертермия, комбинированное лечение.

HYPERTHERMIA IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER
A.Yu. Dobrodeev¹, A.A. Zavyalov², S.A. Tuzikov^{1,2}, Zh.A. Statseva¹, D.N. Kostromitsky²
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

The role of hyperthermia as a powerful modifier of radiation-and chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer has been described. Efficacy and tolerability of radiotherapy and/or chemotherapy combined with hyperthermia were assessed. Preoperative chemoradiotherapy and hyperthermia seem to be promising for treatment of patients with locally advanced lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, hyperthermia, combined modality treatment.

Рак легкого в Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости у мужчин занимает 1-е (18,9 %) место, а у женщин – 9-е (3,8 %) место. При этом рак легкого является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как у мужчин, так и у женщин, занимая 1-е (27,0%) и 4-е (6,4%) места соответственно [5]. Основным и единственно радикальным методом лечения больных с резектабельными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический, который максимально эффективен на ранних стадиях заболевания, когда его применяют в самостоятельном варианте, а при местнораспространенных формах – в комбинации с лучевой и/или лекарственной терапией [3, 14, 23].

Однако значительная часть больных НМРЛ к моменту установления диагноза из-за распространенности опухолевого процесса, сопутствующих заболеваний или низких функциональных показателей не подлежат оперативному вмешательству [8]. Для них лучевая терапия (ЛТ) остается

единственным локальным методом лечения [2]. В большинстве случаев местнораспространенного НМРЛ с помощью традиционных методик ЛТ, в частности дистанционного облучения в режиме обычного фракционирования, нельзя добиться эрадикации болезни [1, 34]. Неудовлетворительные результаты могут быть связаны как с распространенностью опухолевого процесса, так и с относительно невысокой радиочувствительностью НМРЛ. Одним из направлений повышения эффективности ЛТ является использование способов и средств, позволяющих расширить радиотерапевтический интервал, т.е. селективно усилить повреждение опухоли и снизить лучевое повреждение нормальных тканей. Перспективным представляется изучение нестандартных режимов фракционирования дозы, учитывающих клеточную кинетику (гипо-, гиперфракционирование, динамическое фракционирование), а также управление тканевой радиочувствительностью за счет использования различных радиомодификаторов (гипертермия,

гипоксирadiотерапия, электрон-акцепторные соединения, цитостатики) [2, 4].

Гипертермия (ГТ) является общепризнанным и самым мощным модификатором лучевой терапии в онкологии. Известно, что термолучевое лечение в 1,5–2 раза чаще приводит к местному излечению, по сравнению с ЛТ в монорежиме. Привлекает универсальность этого модификатора. При нагреве до 39–40°C гипертермия приводит к усилению кровотока, что улучшает оксигенацию опухоли. При достижении в опухоли температуры свыше 42°C происходит ингибция репарации, т.е. частичная или полная блокировка восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений [7].

Технология гипертермического воздействия имеет важное значение. Эволюция гипертермических аппаратов определила естественного технологического лидера, обеспечивающего максимальную эффективность, избирательность и безопасность лечения, – системы с частотой 8–20 МГц, действующие по принципу емкостного сопряжения, которые могут использоваться для лечения как поверхностных, так и глубоко расположенных опухолей, включая рак легкого с распространением на грудную стенку, а также рецидивные опухоли [17, 33].

Терморadiотерапия

Наиболее часто в клинических исследованиях используется сочетание гипертермии с лучевой терапией. В исследовании Н. Imada et al. [19] у 13 больных НМРЛ проведена лучевая терапия в СОД 60 Гр на фоне гипертермии, всего 27 сеансов, время гипертермии 52,3 мин. Объективный ответ составил 100 %, при этом средняя выживаемость у больных с опухолью размером 22 см³ составила 15 мес. По данным Н. Sakurai et al. [31], у 13 больных НМРЛ с инвазией в грудную стенку проводилась локальная гипертермия и конвенциональная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр. Радиочастотная емкостная гипертермия проводилась через 45–60 мин после облучения, 2–4 сеанса. В группе контроля использовалась только лучевая терапия (n=13). Объективный ответ при гипертермии составил 76,9 % и без ГТ – 53,8 %. При отсутствии отдаленных метастазов 2-летняя безрецидивная выживаемость в основной (ЛТ + ГТ) и контрольной группах составила 76,1 % и 16,9 %, 2-летняя общая выживаемость – 44,4 % и 15,4 % соответственно.

Подобные результаты у 13 больных с обширным НМРЛ (инвазия в грудную стенку) получены в работе S. Sakao et al. [29]. Конвенциональная лучевая терапия в СОД 34–70 Гр (в среднем – 60 Гр) сочеталась с емкостной радиочастотной гипертермией (8 МГц), которая проводилась через 30 мин после облучения, температура – 40–45°C в течение 60 мин, 1–2 раза в нед, количество сеансов 3–9 (в среднем – 6). На фоне лечения у 12 (92 %) больных был существенно уменьшен болевой синдром, у 11 (85 %) – зафиксирована частичная регрессия, в том числе у 2 (15 %) пациентов – полная регрессия. В исследовании Н. Sakurai et al. [30] также было показано, что добавление гипертермии к лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования до СОД 60–70 Гр у больных НМРЛ с инвазией в грудную клетку приводит к повышению 2-летней безрецидивной выживаемости до 76,1 % относительно группы больных, получавших ЛТ, – 16,9 %.

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании [25], включающем 80 больных местнораспространенным НМРЛ, не было выявлено значимых отличий между основной группой (ГТ + ЛТ) и контрольной группой (ЛТ в монорежиме) по общей 1-годовой выживаемости – 43 % и 38,1 % (p=0,868) соответственно, однако безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе с гипертермией – 67,5 %, чем без ГТ, – 29 % (p=0,036). Конвенциональная лучевая терапия проводилась до СОД 66–70 Гр, гипертермия 1 раз в нед, в среднем 5 сеансов, длительность сеанса 1 ч.

Интересным представляется сообщение Т. Ohguri et al. [27], по данным которого у 35 больных НМРЛ III стадии была проведена лучевая терапия и гипертермия (8 МГц) с внутривнутрипищеводным контролем температуры (41°C). Гипертермия проводилась через 15 мин после лучевой терапии, 1–2 раза в нед. Диаметр электродов составил 30 см, при этом у всех больных толщина подкожно-жировой клетчатки составила 2,5 см и более. Осложнений лечения не зафиксировано. Было показано, что использование гипертермии со средней мощностью ≥ 1200 Вт является прогностическим фактором лучшей выживаемости (p<0,05).

Терморadiотерапия и хирургическое лечение

Проведение дистанционной лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией у больных

неоперабельным НМРЛ обеспечивает надежный локальный контроль, высокий уровень полных регрессий, что в ряде случаев позволяет провести хирургическое лечение и повысить отдаленную выживаемость. Так, в исследовании M. Nigaoaka et al. [16] у 12 больных местнораспространенным НМРЛ с инвазией в грудную стенку проводилась лучевая терапия в СОД 13,6–70 Гр в сочетании с радиочастотной емкостной гипертермией, которая назначалась 1 или 2 раза в нед после облучения в течение 30–60 мин (1–12 сеансов). При этом были достигнуты высокие показатели объективного ответа: у 2 (16,6 %) больных – полная регрессия, у 7 (58,3 %) – частичная регрессия, что позволило выполнить хирургическое вмешательство 4 (33,3 %) пациентам.

По данным K. Karasawa et al. [21], у 19 больных нерезектабельным НМРЛ проведена лучевая терапия и гипертермия в виде самостоятельного лечения (n=10) и как предоперационное лечение (n=9). Лучевая терапия проводилась в режиме традиционного фракционирования: в самостоятельном виде СОД составили 42–80 Гр (в среднем – 62,9 Гр), при предоперационном облучении – 38–47 Гр (в среднем – 40,6 Гр). Радиочастотная гипертермия применялась 2 раза в нед, сразу после облучения. Общее количество сеансов ГТ при самостоятельном виде составило 5–16 (в среднем – 9), при предоперационном облучении – 3–8 (в среднем – 6,7). Результаты лечения были сопоставлены с группой больных, получавших только лучевую терапию (n=26). Частота полных ремиссий при гипертермии составила 26 %, без ГТ – 0 %, общая эффективность – 95 % и 70 % соответственно. При этом терморадיותרпия позволила повысить 3-летнюю выживаемость больных неоперабельным раком легкого до 37 % относительно группы пациентов, получивших только лучевую терапию, – 6,7 %.

Термохимиотерапия

В настоящее время разрабатываются подходы для проведения химиотерапии (ХТ) в сочетании с локальной гипертермией. Обоснованием для совместного использования химиотерапии и гипертермии являются следующие механизмы действия: 1) гипертермия путем увеличения перфузии ткани опухоли способствует абсорбции препаратов через клеточную оболочку; 2) высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить

эффективность химиотерапии, не увеличивая её токсичность [7].

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ГТ приводит к летальным повреждениям опухолевых клеток человека и способствует усилению цитотоксического эффекта химиопрепаратов [11]. Выявлен синергизм между гемцитабином и гипертермией, применение высокой температуры усиливает гемцитабин-индуцированный апоптоз, в результате чего наблюдалась регрессия опухоли [35]. На доклинических испытаниях показано повышение эффективности цисплатина за счет применения гипертермии, что позволило осуществить переход к клиническим исследованиям [15].

Китайскими исследователями [20] была изучена эффективность и переносимость химиотерапии доцетакселом в сочетании с гипертермией у 29 больных местнораспространенным НМРЛ III стадии. Радиочастотная гипертермия (13,8 МГц) проводилась через 1 ч после введения химиопрепаратов, 2 раза в нед, продолжительность сеанса – 60 мин при температуре 41–43°C (всего 32 сеанса). Общая эффективность лечения составила 25,9 %, безрецидивная и общая 1-годичная выживаемость – 10,3 % и 44,8 % соответственно. Из осложнений наиболее часто наблюдалась нейтропения III–IV ст. (24,1 %).

В исследовании H. Shen et al. [32], включающем 80 больных местнораспространенным НМРЛ, проведен сравнительный анализ применения гипертермии и химиотерапии против только химиотерапии. Радиочастотная гипертермия в сочетании с химиотерапией гемцитабин/цисплатин достаточно хорошо переносилась и вызывала выраженный непосредственный клинический ответ. Кроме того, добавление гипертермии к химиотерапии позволило повысить качество жизни больных. По данным H. Yang et al. [36], при проведении химиотерапии и гипертермии также были получены хорошие результаты: общая эффективность лечения составила 73 % и 1-годичная выживаемость – 75 %.

Повышение эффективности химиотерапии в результате одновременного применения гипертермии показано в работах ряда авторов [12, 22]. Так, у больных НМРЛ, получивших только хирургическое лечение (группа исторического контроля), средняя выживаемость составила 13,5 мес и была

повышена до 17,5 мес за счет внутривидеальной термолучевой терапии с использованием емкостной гипертермии. В клинической практике также с успехом используется внутривидеальная химиотерапия в сочетании с локальной гипертермией у больных неоперабельным НМРЛ со злокачественным плевральным выпотом [6, 24].

Терморадлохимиотерапия

В многочисленных рандомизированных исследованиях гипертермия применяется совместно с химиолучевой терапией, в результате чего отмечается статистически значимое увеличение объективного ответа и общей выживаемости [10, 18]. Так, по данным Т. Ebara et al. [13], у 5 больных с неоперабельным раком Пенкоста лучевая терапия +/- химиотерапия проводилась до СОД 68–70 Гр. Радиочастотная гипертермия (8 МГц) применялась, начиная со второй половины курса лучевой терапии, 1 раз в нед, всего 2–4 сеанса. При оценке непосредственного эффекта было показано, что у 4 больных получена частичная регрессия, у 1 – стабилизация. Только у одного больного период наблюдения был короткий (9 мес), остальные пациенты были живы в течение 3 лет без рецидивов.

В исследовании S.D. Moon et al. [26] у 24 больных раком Пенкоста проводилась лучевая терапия до СОД 70 Гр и радиочастотная емкостная гипертермия (8 МГц), у 12 больных дополнительно использовалась химиотерапия. Трехлетние показатели общей выживаемости, локального контроля и безметастатической выживаемости составили 47, 55 и 71 % соответственно. Применение химиотерапии и возраст менее 65 лет были статистически значимыми предикторами лучшей общей выживаемости. На основании полученных данных авторы делают заключение, что химиолучевая терапия с гипертермией является перспективным направлением в лечении местнораспространенного рака легкого.

Гипертермия в лечении рецидивного рака легкого

Лечение рецидивов злокачественных опухолей – задача более сложная, чем лечение первичных новообразований. Резервы основных видов противоопухолевого воздействия могут быть ограничены или полностью исчерпаны, а трофические изменения покровных тканей вследствие ранее проведенного лечения препятствовать применению лучевой терапии [9]. Кроме того, общее соматическое состояние

таких пациентов не всегда позволяет провести повторное лечение, так как органы-мишени могут быть на грани компенсации в результате резекций или постлучевых фиброзов.

Все вышеперечисленное послужило основанием для разработки принципов лучевой терапии применительно к лечению рецидивов даже у больных с противопоказаниями к традиционным вариантам лучевого лечения. Так, по данным Т. Ohguri et al., у больных НМРЛ после ранее проведенной лучевой терапии в СОД 70 Гр в случае развития рецидива повторно проведено облучение в СОД 50 Гр на фоне радиочастотной гипертермии (8 МГц), 5 сеансов. Общая выживаемость, локальный контроль и безрецидивная выживаемость составили 18,1; 12,1 и 6,7 мес соответственно. Переносимость повторного курса ЛТ + ГТ была расценена авторами как удовлетворительная [28].

Таким образом, клинический опыт подтверждает радиобиологические предпосылки использования гипертермии, прежде всего при лучевой терапии радиорезистентных и рецидивных форм злокачественных опухолей. Несмотря на прогресс в клиническом использовании гипертермии, ряд принципиальных вопросов нуждается в углубленном изучении. По-прежнему актуальной является разработка более эффективных методик химиолучевой терапии и гипертермии, в том числе в сочетании с хирургическими вмешательствами у больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 6. С. 647–655.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мецеракова И.А., Соколов Д.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. 2000. Т. 1, № 3. С. 24–28.
3. Давыдов М.И. Новые хирургические технологии в онкологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. № 10. С. 4–9.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 4. С. 63–67.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
6. Кисличко С.А., Поздеев Н.М., Кисличко А.Г., Репин В.Л. Локальная гипертермия при внутривидеальной химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого // Российский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 31–33.
7. Малюта С., Далья Оглио С., Палацци М. Гипертермия в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при лечении рака.

Новая многообещающая терапия // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 7–18.

8. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

9. Черниченко А.В., Бойко А.В., Кузнецов Е.В., Филимонов А.В. Лучевая терапия больных раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами // Российский онкологический журнал. 2004. № 1. С. 4–7.

10. Cabuy E. Reliable Cancer Therapies. Energy-based therapies. Hyperthermia in Cancer Treatment, RCT summary for professionals. 2011. Vol. 1 (2). P. 1–48.

11. Cividalli A., Cruciani G., Livdi E., Pasqualetti P., Tirindelli D. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 44. P. 407–412.

12. Doi O., Kodama K., Higashiyama M. et al. Postoperative chemothermotherapy for locally advanced lung cancer with carcinomatous pleuritis // Cancer treatment by hyperthermia, radiation and drugs / Ed. T. Matsuda T. Taylor & Francis. London; Washington. 1993. Chapter 31. P. 338–352.

13. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M., Nonaka T., Ishikawa H., Kawamura H., Yoshida D., Shioya M., Nakayama Y., Nakano T. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // Lung Cancer. 2009. Vol. 63 (2). P. 247–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.

14. Gorenstein L.A., Sonett J.R. The surgical management of stage I and stage II lung cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2011. Vol. 20 (4). P. 701–20. doi: 10.1016/j.soc.2011.07.009.

15. Hettinga J.V.E., Lemstra W., Meijer C., Mulder N.H., Konings A.W., de Vries E.G., Kampinga H.H. Hyperthermic potentiation of cisplatin toxicity in a human small cell lung carcinoma cell line and a cisplatin resistant subline // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10. P. 795–805.

16. Hiraoka M., Masunaga S., Nishimura Y., Nagata Y., Jo S., Akuta K., Li Y.P., Takahashi M., Abe M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 22 (5). P. 1009–1014.

17. Hiraoka M., Nishimura Y., Nagata Y., Mitsumori M., Okuno Y., Li P.Y., Abe M., Takahashi M., Masunaga S., Akuta K. Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10 (3). P. 403–410.

18. Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer / Eds. G.F. Baronzio, E.D. Hager. 2006. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. LLC. New York. U.S.A. 366 p.

19. Imada H., Nomoto S., Tomimatsu A., Kosaka K., Kusano S., Ostapenko V.V., Terashima H. Local control of non-small cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8 MHz RF capacitive heating device // Jpn. J. Hyperthermia Oncol. 1999. Vol. 15 (2). P. 19–24.

20. Jiang Z., Yan W., Ming J., Yu Y. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study // BMC Cancer. 2007. Vol. 6 (7). P. 189.

21. Karasawa K., Muta N., Nakagawa K., Hasezawa K., Terahara A., Onogi Y., Sakata K., Aoki Y., Sasaki Y., Akanuma A. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 30 (5). P. 1171–1177.

22. Kodama K., Doi O., Higashiyama M., Yokouchi H., Tatsuta M. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination // Cancer. 1993. Vol. 72 (2). P. 426–431.

23. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S., Yokoi K. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage III A-N₂ non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2008. Vol. 7 (4). P. 573–577. doi: 10.1510/ictvs.2007.

24. Matsuzaki Y., Edagawa M., Shimizu T., Hara M., Tomita M., Ayabe T., Onitsuka T. Intrapleural hyperthermic perfusion with chemo-

therapy increases apoptosis in malignant pleuritis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 1769–1772.

25. Mitsumori M., Zeng Z.F., Olynychenko P., Park J.H., Choi I.B., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. P. 192–198.

26. Moon S.D., Ohguri T., Imada H., Yahara K., Yamaguchi S., Hanagiri T., Yasumoto K., Yatera K., Mukae H., Terashima H., Korogi Y. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // Lung Cancer. 2011. Vol. 71 (3). P. 338–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.

27. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Morioka T., Nakano K., Terashima H., Korogi Y. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73 (1). P. 128–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.059.

28. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Moon S.D., Yamaguchi S., Yatera K., Mukae H., Hanagiri T., Tanaka F., Korogi Y. Re-irradiation plus regional hyperthermia for recurrent non-small cell lung cancer: a potential modality for inducing long-term survival in selected patients // Lung Cancer. 2012. Vol. 77 (1). P. 140–145. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.018.

29. Sakao S., Takiguchi Y., Nemoto K., Tatsumi K., Tanabe N., Kurosu K., Ooiwa T., Shirasawa H., Kuriyama T. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 7 (6). P. 343–348.

30. Sakurai H. Clinical studies using Thermotron-RF8 for advanced lung, esophageal and rectal cancer – Gunma University experience // 10th Intern. Congr. Hyperthermic Oncology. Munich, Germany, 2008. P. 48.

31. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N., Tamaki Y., Nakayama Y., Kurosaki H., Nasu S., Ishikawa H., Saitoh J.I., Akimoto T., Niibe H. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion // Int. J. Hyperthermia. 2002. Vol. 18 (5). P. 472–483.

32. Shen H., Li X.D., Wu C.P., Yin Y.M., Wang R.S., Shu Y.Q. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // Int. J. Hyperthermia. 2011. Vol. 27 (1). P. 27–32. doi: 10.3109/02656736.2010.500645.

33. Szasz A., Szasz N., Szasz O. Oncothermia: Principles and Practices. Springer Science + Business Media B.V., 2011. 280 p.

34. van Meerbeeck J.P., Surmont V.F. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments // Lung Cancer. 2009. Vol. 65 (3). P. 257–67. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.007

35. Vertrees R.A., Das G.C., Popov V.L., Coscio A.M., Goodwin T.J., Logrono R., Zwischenberger J.B., Boor P.J. Synergistic interaction of hyperthermia and Gemcitabine in lung cancer // Cancer Biol. Ther. 2005. Vol. 4. P. 1144–1155.

36. Yang H., Jiang G., Fu X. et al. Radiotherapy and hyperthermia for NSCLC // ASCO, 2005. Annual Meeting. No. 7289.

Поступила 29.04.14

REFERENCES

1. Akimov A.A., Il'in N.V. Dose fractionation for increasing antitumor efficacy of radiotherapy // Voprosy onkologii. 2005. Vol. 51 (6). P. 647–655. [in Russian]
2. Bojko A.V., Chernichenko A.V., Meshherjakova I.A., Sokolov D.V. Radiation therapy for non-small cell lung cancer // Prakticheskaja onkologija. 2000. Vol. 1 (3). P. 24–28. [in Russian]
3. Davydov M.I. New surgical technologies in oncology // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2007. № 10. P. 4–9. [in Russian]
4. Dobrodeev A.Ju., Zavjalov A.A., Musabaeva L.I. Radiomodification in combined modality treatment of non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 4. P. 63–67. [in Russian]
5. Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 260 p. [in Russian]

6. Kislichko S.A., Pozdeev N.M., Kislichko A.G., Repin V.L. Hyperthermic intrapleural chemotherapy for non-small cell lung cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 6. P. 31–33. [in Russian]
7. Maljuta S., Dall'Oglio S., Palacci M. Hyperthermia in combination with radiation therapy and chemotherapy in cancer treatment. New promising treatment // Materialy XIV Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2010. P. 7–18. [in Russian]
8. Trahtenberg A.H., Chissova V.I. Lung cancer. M., 2009. 656 p. [in Russian]
9. Chernichenko A.V., Bojko A.V., Kuznecov E.V., Filimonov A.V. Radiotherapy of patients with non-small cell carcinoma of the lungs with radiomodification by antitumor drugs // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2004. № 1. P. 4–7. [in Russian]
10. Cabuy E. Reliable Cancer Therapies. Energy-based therapies. Hyperthermia in Cancer Treatment, RCT summary for professionals. 2011. Vol. 1 (2). P. 1–48.
11. Cividalli A., Cruciani G., Livdi E., Pasqualetti P., Tirindelli D., Danesi D. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 44. P. 407–412.
12. Doi O., Kodama K., Higashiyama M. et al. Postoperative chemothermotherapy for locally advanced lung cancer with carcinomatous pleuritis // Cancer treatment by hyperthermia, radiation and drugs / Ed. T. Matsuda T. Taylor & Francis. London. Washington. 1993. Chapter 31. P. 338–352.
13. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M., Nonaka T., Ishikawa H., Kawamura H., Yoshida D., Shioya M., Nakayama Y., Nakano T. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // Lung Cancer. 2009. Vol. 63 (2). P. 247–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.
14. Gorenstein L.A., Sonett J.R. The surgical management of stage I and stage II lung cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2011. Vol. 20 (4). P. 701–20. doi: 10.1016/j.soc.2011.07.009.
15. Hettinga J.V.E., Lemstra W., Meijer C., Mulder N.H., Konings A.W., de Vries E.G., Kampinga H.H. Hyperthermic potentiation of cisplatin toxicity in a human small cell lung carcinoma cell line and a cisplatin resistant subline // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10. P. 795–805.
16. Hiraoka M., Masunaga S., Nishimura Y., Nagata Y., Jo S., Akuta K., Li Y.P., Takahashi M., Abe M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 22 (5). P. 1009–1014.
17. Hiraoka M., Nishimura Y., Nagata Y., Mitsumori M., Okuno Y., Li P.Y., Abe M., Takahashi M., Masunaga S., Akuta K. Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10 (3). P. 403–410.
18. Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer / Eds. G.F. Baronzio, E.D. Hager. 2006. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. LLC. New York. U.S.A. 366 p.
19. Imada H., Nomoto S., Tomimatsu A., Kosaka K., Kusano S., Ostapenko Y.V., Terashima H. Local control of non-small cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8 MHz RF capacitive heating device // Jpn. J. Hyperthermia Oncol. 1999. Vol. 15 (2). P. 19–24.
20. Jiang Z., Yan W., Ming J., Yu Y. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study // BMC Cancer. 2007. Vol. 6 (7). P. 189.
21. Karasawa K., Muta N., Nakagawa K., Hasezawa K., Terahara A., Onogi Y., Sakata K., Aoki Y., Sasaki Y., Akanuma A. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 30 (5). P. 1171–1177.
22. Kodama K., Doi O., Higashiyama M., Yokouchi H., Tatsuta M. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination // Cancer. 1993. Vol. 72 (2). P. 426–431.
23. Matsugawa H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S., Yokoi K. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage III A-N₂ non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2008. Vol. 7 (4). P. 573–577. doi: 10.1510/icvts.2007.
24. Matsuzaki Y., Edagawa M., Shimizu T., Hara M., Tomita M., Ayabe T., Onitsuka T. Intrapleural hyperthermic perfusion with chemotherapy increases apoptosis in malignant pleuritis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 1769–1772.
25. Mitsumori M., Zeng Z.F., Oliynychenko P., Park J.H., Choi I.B., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. P. 192–198.
26. Moon S.D., Ohguri T., Imada H., Yahara K., Yamaguchi S., Hanagiri T., Yasumoto K., Yatera K., Mukae H., Terashima H., Korogi Y. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // Lung Cancer. 2011. Vol. 71 (3). P. 338–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.
27. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Morioka T., Nakano K., Terashima H., Korogi Y. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73 (1). P. 128–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.059.
28. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Moon S.D., Yamaguchi S., Yatera K., Mukae H., Hanagiri T., Tanaka F., Korogi Y. Re-irradiation plus regional hyperthermia for recurrent non-small cell lung cancer: a potential modality for inducing long-term survival in selected patients // Lung Cancer. 2012. Vol. 77 (1). P. 140–145. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.018.
29. Sakao S., Takiguchi Y., Nemoto K., Tatsumi K., Tanabe N., Kurosu K., Ooiwa T., Shirasawa H., Kuriyama T. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 7 (6). P. 343–348.
30. Sakurai H. Clinical studies using Theratron-RF for advanced lung, esophageal and rectal cancer – Gunma University experience // 10th Intern. Congr. Hyperthermic Oncology. Munich, Germany, 2008. P. 48.
31. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N., Tamaki Y., Nakayama Y., Kurosaki H., Nasu S., Ishikawa H., Saitoh J.I., Akimoto T., Niibe H. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion // Int. J. Hyperthermia. 2002. Vol. 18 (5). P. 472–483.
32. Shen H., Li X.D., Wu C.P., Yin Y.M., Wang R.S., Shu Y.Q. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // Int. J. Hyperthermia. 2011. Vol. 27 (1). P. 27–32. doi: 10.3109/02656736.2010.500645.
33. Szasz A., Szasz N., Szasz O. Oncothermia: Principles and Practices. Springer Science + Business Media B.V., 2011. 280 p.
34. van Meerbeeck J.P., Surmont V.F. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments // Lung Cancer. 2009. Vol. 65 (3). P. 257–67. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.007.
35. Vertrees R.A., Das G.C., Popov V.L., Coscio A.M., Goodwin T.J., Logrono R., Zwischenberger J.B., Boor P.J. Synergistic interaction of hyperthermia and Gemcitabine in lung cancer // Cancer Biol. Ther. 2005. Vol. 4. P. 1144–1155.
36. Yang H., Jiang G., Fu X. et al. Radiotherapy and hyperthermia for NSCLC // ASCO, 2005. Annual Meeting. No. 7289.