

А.Г. Кисличко, С.А. Кисличко, Н.М.Поздеев

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.G. Kislichko, S.A. Kislichko, N.M.Pozdeev

TREATMENT EFFECTIVENESS HYPERTHERMIA IN COMBINATION TREATMENT IN NON-SMALL CELL CANCER OF THE LUNG (REVIEW)

Кировская государственная медицинская академия

У 95 больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого IIIB стадии со злокачественным плевральным выпотом изучена эффективность внутриплевральной химиотерапии (цисплатин 50 мг/м² в 1, 7, 14 дни лечения), проводимой на фоне аппаратной гипертермии плевральной полости (42-43°C). Результаты. У больных при противопоказаниях к системной химиотерапии, внутриплевральная химиотерапия, проводимая на фоне гипертермии плевральной полости, достоверно повышает годовичную выживаемость с 16,0±7,4% до 38,7±8,7% по сравнению с внутриплевральной химиотерапией без гипертермии.

Ключевые слова: опухолевый плеврит, внутриплевральная химиотерапия, гипертермия плевральной полости.

95 patients with inoperable stage IIIB non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion were studied about effectiveness of intrapleural chemotherapy (cisplatin: 50 mg/m² on the 1, 7, 14 days of treatment). The treatment was performed at the background of hardware hyperthermia of the pleural cavity (42–43°C). Results. In patients who had contraindications to the systemic chemotherapy, intrapleural chemotherapy, that was performed at the background of hyperthermia of the pleural cavity, reliably increased the 1st-year survival from 16,0 ± 7,4% to 38,7 ± 8,7% in comparison with intrapleural chemotherapy without hyperthermia.

Key words: tumourous pleurisy, intrapleural chemotherapy, pleural cavities hyperthermia.

В современной клинической онкологии утверждается тенденция комплексного использования широкого арсенала физических методов воздействия практически на всех этапах радикального и паллиативного лечения больных с целью повышения его эффективности, улучшения функциональной и социально-трудовой реабилитации. В качестве модификаторов, избирательно усиливающих чувствительность опухолевых клеток к лекарственной и лучевой терапии, используются локальная, региональная, перфузионная и общая гипертермия. (Курпешев О.К., 2008; Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2008; Elias D., Antoun S., Goharin A. et al., 2000; Hager E.D., Birkenmeir J., Popa C. et al., 2006; Roemer R.B., 1999).

Гипертермия – это повышение температуры внутри опухоли до 41,5-43°C. Анализируя особенности различных методик гипертермии, исследователи пришли к выводу, что оптимальный нагрев может быть достигнут при условии, когда энергия внешнего источника, поглощаясь тканями, превращается в тепло непосредственно в них. Это условие создается при воздействии на биологический объект длинноволновыми излучениями, обладающими высокими проникающими способностями, к которым относятся ультразвуковое, сверхвысокочастотное (СВЧ), ультравысокочастотное (УВЧ) или высокочастотное (ВЧ) излучения. Как известно, эти излучения широко используются в медицине, а именно в физиотерапии. Однако

использование физиотерапевтических аппаратов для гипертермии оказалось невозможным, т.к. в физиотерапии предусматривается нагрев покровных тканей до комфортных для больного температур и в течение короткого времени (10-20 минут). При гипертермии нагрев злокачественных опухолей должен осуществляться до температур, близких к границе денатурации белка (41-43°C), с продолжительностью от 60 до 120 минут. Такой нагрев обусловлен тем, что, с одной стороны, нельзя допустить ускорения роста опухоли, возникающее при более низких температурах, а с другой – нельзя допустить денатурацию белка здоровых тканей, окружающих опухоль.

Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Принципиальной основой для включения искусственной гипертермии в программу многокомпонентного лечения онкологических больных является использование морфофункциональных особенностей опухолей, отличающих последние от нормальных тканей по ряду весьма важных и взаимосвязанных физиологических параметров: несостоятельность кровоснабжения, особенности микроциркуляции, степени оксигенации. В результате строго дозированных режимов гипертермии создается возможность управлять указанными морфофункциональными параметрами опухолевых и нормальных тканей, при этом расширяется терапевтический интервал, и в конечном счете реализуется на практике концепция избирательного усиления чувствительности опухоли к лекарственным и лучевым воздействиям.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что аппаратная гипертермия является мощным адъювантом циторедуктивной терапии, благодаря чему ранее резистентные к повреждающим факторам опухолевые клетки становятся чувствительными к химиотерапии и к лучевым воздействиям (Курпешев О.К., 2008; Поздеев Н.М., Рябов Н.В., Русинов В.М. и др., 2001, 2003; Dewhirst M.W., 1994; Falk M.N., Issels R.D., 2001; Hager E.D., Dziambor H., Hohmann D. et al., 2001; Hager E.D., Birkenmeir J., Popa C. et al., 2006; Matsuda T., 1996; Quinna T.D., Polk H.C., Edwards M.J., 1995; Rey Y., Porcheron J., Talabard J. N. et al., 2000; Roemer R.B., 1999; Short I.G., Turner P.F., 1980; Tsujitani S., Oka A., Kondo A. et al., 1999; Tsubouchi H., Takao S., Aikou T.H. Tsubouchi H. et al., 2000).

Основные действия гипертермии в опухолевых тканях: 1) большая высокотемпературная чувствительность опухолевых тканей к гипертермии в связи с хронической ишемией, гипоксией и низким уровнем кислотности; 2) летальное воздействие температуры 42-43°C на опухолевые клетки в зависимости от времени действия повышенной температуры; 3) временная стабилизация роста опухолевых клеток после использования умеренной гипертермии (39-41°C); 4) изменения в цикле клеток опухоли, приводящие к блокированию митоза, в связи с нарушениями S-фазы; 5) выраженное действие на центр опухоли, менее чувствительного к радиации в связи с ишемией, гипоксией и низким уровнем кислотности; 6) действие в поддержку механизмов апоптоза (Maluta S., Dall'Oglio S., Romano M. et al., 2007).

Действие высокой температуры на опухолевые клетки связано с поломкой целого ряда биохимических механизмов. В условиях перегрева происходит нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка, ингибируется тканевое дыхание, что

приводит к активации лизосомальных ферментов. Изменение целого ряда биохимических процессов в опухолевых клетках повышает чувствительность опухоли к воздействию ионизирующего излучения и противоопухолевых лекарственных препаратов. Нагревание до температуры 40-42°C способствует ускорению обменных процессов и переходу части покоящихся клеток в пролиферативный пул, где на них начинают действовать препараты-ингибиторы синтеза ДНК.

Существуют свидетельства, что гипертермия имеет также антиангиогенное воздействие и выполняет иммунотерапевтическую функцию благодаря наличию белков теплового шока, производимыми опухолевыми клетками, находящимися в напряженном состоянии. В настоящее время следует считать установленным, что противоопухолевый эффект термохимиотерапии связан с нарушением механизмов репарации ДНК опухолевых клеток вследствие термической инактивации ферментов с летальным повреждением клеток, активизацией процесса перекисного окисления мембран опухолевых клеток с повышением их проницаемости для химиопрепарата (Курпешев О.К., 2008). Благодаря фундаментальным исследованиям (Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и др., 2007; Arnestad J.P., Bengtsson A., Bengtson J.P., 1992, 1995; Hahn G.M., 1979, 1982; Salama A.M., Goutner A., Brule J.M. et al. 1981; Shah S.A., 1981), посвященных изучению патофизиологии высоких температур, сегодня уже нет сомнений относительно возможности стимуляции защитных сил организма с помощью гипертермии. Однако иммунотерапевтическая роль гипертермии понятна еще не полностью.

В последние годы появился ряд сообщений об активации иммунитета организма - опухоленосителя посредством гипертермических воздействий. Иммунный ответ организма на гипертермию является решающим компонентом, определяющим исход в триаде «хозяин-опухоль-терапия». Величина и направленность ответной иммунной реакции на общую гипертермию зависят от температурно-экспозиционных параметров последней. Если температура тела не превышает 42°C – отмечается стимуляция иммунобиологических систем, при более высокой температуре – общая гипертермия может угнетать иммунитет. Местная гипертермия, как правило, вызывает положительный иммунный ответ, увеличение абсолютного количества лимфоцитов, увеличение соотношения CD8/CD4, восстанавливая нормальные соотношения регуляторных и эффекторных лимфоцитов, усиливает функциональную активность Т-клеток. Кроме клеточного звена иммунитета исследовались уровни концентраций некоторых модификаторов биологических реакций – цитокинов. Запуск цитокинового каскада подтверждается увеличением плазменного уровня интерлейкинов – 1,2,3,4,6,7,8,10,11,12, интерферонов альфа, гамма, колониестимулирующих факторов (гранулоцитарного и лимфоцитарного), факторов некроза опухоли и др. Эти пептиды не только обладают самостоятельной противоопухолевой активностью, но также значительно усиливают эффективность некоторых химиопрепаратов – антиметаболитов, антрациклиновых антибиотиков, виналкалоидов. Имеются также данные об индукции гипертермией апоптоза опухолевых клеток (Robins H.I., Rushing D., Kutz M. et al., 1997). Для максимального достижения клинических преимуществ, получаемых при использовании гипертермии для терапии рака, необходимо достичь лучшего уровня понимания в этой области.

В настоящее время метод гипертермии получил широкое распространение в онкологических клиниках развитых стран: США, ФРГ, Японии, Голландии, Италии, Дании. Этот метод официально признан как один из компонентов комбинированного лечения онкологических больных (Голландия, Япония) или как адъювантный метод в

комбинированном лечении некоторых локализаций опухолей (Германия, Италия, Дания, США). В России отдельные методики гипертермии для ряда локализаций опухолей признаны как высокотехнологичный метод лечения онкологических больных.

По объему нагреваемой ткани гипертермический метод делится на три вида: локальный, регионарный и общий, а по способу подведения тепловой энергии – наружный, внутрисполостной и внутритканевый.

Локальная гипертермия предусматривает нагрев только опухоли в ее визуально наблюдаемых границах и/или в пределах тех границ, которые могут определяться инструментальными методами.

Регионарная гипертермия предполагает воздействие на один или два органа с захватом регионарных лимфоузлов (например органы области головы и шеи, грудной клетки).

Общая гипертермия предусматривает нагрев всего тела человека до 40-42°C и осуществляется подобием наркозом, контролем температуры (в прямой кишке, пищеводе) и при интенсивном охлаждении головы с целью предотвращения перегрева головного мозга.

Особого внимания заслуживает проблема сочетания гипертермии с химиотерапевтическим или лучевым воздействием на опухоль.

Лучевая терапия + гипертермия

Обоснование применения лучевой терапии и гипертермии:

1) Гипертермия повышает перфузию и оксигенацию опухолевых гипоксических клеток, которые в три раза более устойчивы к ионизирующему излучению, чем обычные клетки. Следовательно, действие лучевой терапии становится в 1,5-5 раз более эффективным.

2) Гипертермия оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. В связи с патологией кровеносных сосудов, в опухоли сохраняется термальное повышение, в то время как соседние обычные ткани с соответствующей перфузией охлаждаются: при 43°C обычные клетки не повреждаются, в то время как опухолевые клетки повреждаются вплоть до апоптоза в ядре, плазматической мембране и цитоскелете.

3) Гипертермия действует главным образом при кислотном водородном показателе и в фазе S клеточного цикла, когда клетки радиорезистентны; это означает, что лучевая терапия и гипертермия в своем действии дополняют друг друга: в результате проведения лучевой терапии формируются свободные радикалы, повреждающие ДНК опухолевых клеток, в то время как гипертермия ингибирует ее репарацию.

4) Торможение с помощью гипертермии репарации лучевого повреждения предлагалось в качестве существенного фактора, вызывающего синергичное убивающее клетку воздействие рентгеновских лучей и гипертермии. Было доказано, что нагревание клеток до лучевой терапии ингибировало репарацию разрывов цепочек ДНК, а также репарацию удаления поврежденной основы.

Понимание этого механизма дает практический вывод: оптимальным является одновременное проведение гипертермии и лучевой терапии, но так как это технически трудно выполнимо, то первой должна быть проведена гипертермия и вслед за ней с минимальным временным интервалом следует проводить лучевую терапию (к началу лучевой терапии ферменты репарации (система репликаз) должны быть уже повреждены).

Накопленные к 2000г. клинические данные позволили получить тот уровень сведений, который стал достаточным для вынесения ряда рекомендаций по использованию гипертермии. В 2004 г. в Осаке состоялось собрание клинических групп, пришедших к консенсусу (Международный Форум, организованный фондом Кадота, Япония). Его заключения были изданы в 2008 г. (van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M. et al., 2008). В ходе проведения многоплановых исследований со стопроцентной достоверностью было выяснено, что гипертермия совместно с лучевой терапией, по сравнению с одной лучевой терапией, повышает показатели следующих опухолей: на голове и шее, меланомы, молочной железы, пищевода, саркомы, рака шейки матки, поверхностных опухолей, рецидива рака молочной железы, ректального рака и глиобластомы.

Химиотерапия + гипертермия

Для ряда противоопухолевых лекарственных средств может использоваться гипертермическая сенсбилизация лекарственными средствами, в частности, алкилирующими агентами. Комбинированное действие гипертермии и лекарственных препаратов возникает из сложных реакций таких, как аккумуляция лекарственных средств, выводящая детоксикация лекарственных средств и репарация лекарственных аддуктов ДНК. Результаты сочетанного воздействия гипертермии с различными химическими агентами на клетки и ткани зависят не только от уровня температуры и продолжительности воздействия, но и от типа и объема опухоли, а также от химических свойств препарата (Курпешев О.К., 2008). Проведенные теоретические, экспериментальные и клинические исследования подтверждают целесообразность сочетания химиотерапевтических средств и гипертермии при лечении опухолей. Это положение становится еще более существенным, если учесть, что к химиотерапии особенно чувствительны быстро растущие опухоли, а к гипертермии – медленно пролиферирующие. В клетках с приобретенной резистентностью к лекарственным средствам может быть повторно повышена чувствительность к тем же самым препаратам путем комбинирования препаратов с гипертермией. Гипертермия, путем увеличения перфузии ткани опухоли, способствует абсорбции препаратов через клеточную оболочку; высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить эффективность химиотерапии, не делая ее более токсичной. Гипертермия позволяет получить реакцию опухолей, устойчивых к различным химиотерапевтическим препаратам: доксорубину, цисплатину, блеомицину, митомицину С, нитрозомочевине, циклофосфамиду. Используя липосомы, включая адриамицин (келикс), применяемый в/в, гипертермия детонирует и высвобождает их содержимое в подогретом ложе опухоли, добиваясь, таким образом, целевой химиотерапии со снижением побочных эффектов. В марте 2010 г. корпорация «Цельсион» объявила о том, что прошел испытания в фазе I/II препарат «ТермоДокс®» (термочувствительный липосомальный доксорубин) при рецидивном раке молочной железы, также продемонстрирована эффективность применения при исследовании фазы I первичного рака печени. Вопросы термохимиотерапии опухолей сложны, многоплановы и наименее изучены.

На кафедре онкологии Кировской ГМА метод гипертермии применяется с 1991 г. при лечении опухолей головы и шеи. В сочетании с лучевой терапией метод гипертермии применен у 104 больных при нерезектабельных злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Результаты: у 63 больных, которым применялась лучевая терапия в режиме классического фракционирования

дозы, 3-летняя выживаемость составила $11,1 \pm 3,9\%$, без рецидивов пережили указанный срок $9,5\%$ больных. Использование локальной гипертермии с облучением по схеме динамического фракционирования позволило достоверно повысить 3-летнюю выживаемость до $29,2 \pm 8,2\%$, при этом без рецидива пережили указанный срок $25,7\%$ больных.

Известен способ интраторакальной внутриплевральной химиотерапии в комбинации с внутриплевральной гипертермией, применяемый у больных после плеврэктомии по поводу мезотелиомы или аденокарциномы плевры с использованием митомицина С или цисплатины при температуре $42,6^\circ\text{C}$ (Carry P.Y., Brachet A., Gilly F.N. et al, 1993; Richards W.G., Zellos L., Bueno R. Et al., 2006). Однако попытки комбинации расширенных вмешательств таких, как пневмонплеврэктомия, с гипертермической химиоперфузией не принесли желаемого результата и не стали стандартом лечения. Некоторые авторы попытались применить этот метод при внутриплеврально диссеминированных опухолях легкого (В.А. Тарасов, А.Ю. Литвинов, И.А. Ларин и др., 2009; Kodama K., Doi O., Higashiyama M., 1993; Ichbinose Y, Tsuchiya R, Koike T. et al., 2001; Riquet M., Foucault C., Souilamas F., 2002). Разработан способ внутриплевральной гипертермической перфузии с химиопрепаратами в перфузируемой жидкости, который выполняется с применением экстракорпорального контура, по которому с помощью перфузионных насосов циркулирует в течение двух часов нагретый до 43°C солевой раствор, содержащий цисплатину. Способ включен в терапию больных со злокачественными плевритами и с диссеминированными поражениями плевры на фоне рака легкого в послеоперационном периоде и у больных без хирургических вмешательств на грудной клетке (Matsuzaki Y., Shibata K., Yoshioka M., et al., 1995; Richards W.G., Zellos L., Bueno R. Et al., 2006; Shigemuraa N., Akashia A., Ohtab M., Matsudab H., 2004).

Интраторакальная гипертермохимиотерапевтическая перфузия применялась при лечении осложнений рака желудка (диссеминация по плевре и метастазы в легкое). С помощью магнитных насосов солевой раствор, нагретый до $42,0 - 42,5^\circ\text{C}$, содержащий цисплатину или митомицин С циркулировал через плевральную полость в течение часа (Fujimura T., Yonemura Y., Nojima N., et al, 1995).

Однако известные способы внутриплевральной гипертермической перфузии имеют существенные ограничения. Они могут быть осуществлены только у больных с сохраненным объемом плевральной полости, без спаечного процесса, без признаков пристеночного или междолевого плеврита, ограничивающих ее объем. Гипертермическая перфузия является травматичным вмешательством, поэтому для ее проведения требуется общая анестезия и дорогостоящая перфузионная аппаратура.

В литературе имеется несколько публикаций с единичными примерами применения внутриплевральной гипертермической химиоперфузией у пациентов с опухолевым поражением париетальной плевры, но без плеврита (Ichbinose Y, Tsuchiya R, Koike T. et al., 2001; Kodama K., Doi O., Higashiyama M., 1993; Richards W.G., Zellos L., Bueno R. Et al., 2006; Riquet M., Foucault C., Souilamas F., 2002; Shigemuraa N., Akashia A., Ohtab M., Matsudab H., 2004).

В течение последних 10-15 лет при лечении больных с внутрибрюшной локализацией опухолей в ряде онкологических центров Японии, Америки и Европы применяются методы гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии. Основными концептуальными особенностями этой методики являются изменение пути введения и времени введения химиопрепарата. Определяющим моментом высокой эффективности интраперитонеального введения химиопрепаратов

с высокой молекулярной массой является длительное нахождение препарата в полости брюшины. Эта особенность определяет наличие интегральной зависимости «доза-концентрация» для некоторых высокомолекулярных препаратов, например, цисплатины или митомицина С. Следствием этого является значительная концентрация химиопрепарата в полости (значительно выше, чем при внутривенном введении) на протяжении всего времени проведения терапии (Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е. и др., 2007).

В последнее время в литературе появились сообщения о применении гипертермической химиоперфузии при раке легкого, в частности, у больных НМРЛ с диссеминацией по плевре и при злокачественном плевральном выпоте, т.е. тогда, когда хирургическое лечение в самостоятельном варианте малоэффективно. Основываясь на результатах гипертермической химиоперфузии брюшной полости, некоторые авторы попытались применить этот метод и при внутриплеврально диссеминированных опухолях легкого. Так, К. Kodama и соавт. (1993) опубликовали результаты успешного выполнения резекции легкого с внутриплевральной гипертермической химиоперфузией у пациентов с опухолевым поражением париетальной плевры, но без плеврита. Эта публикация подтолкнула других исследователей к использованию подобной комбинации (Icbinose Y, Tsucbiya R, Koike T. et al., 2001; Riquet M., Foucault C., Souilamas F., 2002). Аналогичные данные были опубликованы в 2004 году в журнале Кардиоваскулярной и Торакальной хирургии (Shigemuraa N., Akasbia A., Obtah M., Matsudab H., 2004). Исследование проводилось в торакальном отделении Университета Осака. Основой для данной работы послужило лечение 5 пациентов периферическим раком легкого с наличием сопутствующего специфического плеврита. Внутриплевральная гипертермическая химиоперфузия использовалась авторами как индукционная терапия для выполнения в более абластичных условиях на втором этапе лечения комбинированного хирургического вмешательства.

В связи с небольшой численностью исследуемой группы пациентов, а также относительно коротким периодом наблюдения при анализе полученных результатов, авторы не делают однозначных выводов об эффективности предложенного метода. Однако, по их мнению, несмотря на свою сложность, метод относительно безопасен и позволяет дать надежду одной из наиболее прогностически неблагоприятных групп больных раком легкого с наличием внутриплевральной диссеминации.

С целью повышения эффективности лечения больных НМРЛ IIIВ стадии с опухолевым плевритом на кафедре онкологии Кировской ГМА на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с 2001 г. изучается эффективность использования региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией. В исследование включено 63 больных НМРЛ со злокачественным плевральным выпотом. Все больные были распределены в 2 группы в зависимости от особенностей злокачественного процесса и в соответствии с проводимыми методами лечения. Схемы лечения по группам: 1 группа (31 больной) - гипертермия плевральной полости + цисплатин 50 мг/мл внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1, 7, 14 дни лечения; 2 группа (32 больных) - цисплатин 50 мг/мл внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1, 7, 14 дни лечения. Каждому больному во всех группах наблюдения проводилось не менее 3 курсов химиотерапии. Для выполнения региональной гипертермии с

использованием токопроводящей жидкости применялся аппарат «Вулкан – 1» производства НПП «Полет» г. Н. Новгород.

Результаты исследования. Объективный эффект проводимой внутриплевральной термохимиотерапии в группе 1 составил 35,5±8,5%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе была зафиксирована у 10 (32,3±8,2%) больных сроком от 5 до 14 месяцев. Объективный эффект внутриплевральной химиотерапии, проводимой без гипертермии плевральной полости, в группе 2 составил 12,5±5,9%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе зафиксирована у 12 (37,5±8,6%) больных сроком от 3 до 8 месяцев. При сравнении частоты эффекта, достигнутого в группе 1, с этим показателем группы 2 получено достоверное различие $t=2,2$ ($p<0,05$). Полное прекращение продукции злокачественного плеврального выпота на срок более одного месяца было отмечено у 14 (45,2±8,9%) больных 1-ой группы, у 6 (18,7±6,9%) больных 2 группы. Различие статистически достоверно $t=2,3$ ($p<0,05$). Одногодичная выживаемость больных НМРЛ, получивших лечение с использованием внутриплевральной термохимиотерапии (группа 1), составила 38,7±8,7%, что достоверно выше аналогичного показателя среди больных, получивших внутриплевральную химиотерапию без гипертермии плевральной полости (группа 2), где этот показатель составил 15,6±6,5%, $t=2,1$ ($p<0,05$). В первой группе 2 года прожило 2 (6,5±4,4%) больных, в группе 2 ни один больной не прожил более 2 лет.

Заключение. Суммируя полученные результаты, можно заключить, что использование гипертермии плевральной полости в лечении больных НМРЛ IIIВ стадии с опухолевым плевритом достоверно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Гипертермия, благодаря улучшенным системам достижения оптимального теплораспределения в опухоли, точной и неинвазивной термометрии, является сегодня важной лечебной методикой при лечении рака, и ее результаты весомым образом подкрепляются критериями научно-обоснованного подхода в медицине. Двадцатилетний опыт отделения кафедры онкологии Кировской ГМА опухолей головы и шеи Кировского областного онкологического диспансера подтверждает положительные результаты, полученные с помощью международных проспективных исследований, на первом уровне доказательства.

Список литературы:

1. Курпешев, О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев // Онкология: Национальное руководство / Гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 438-447.
2. Преодоление резистентности к химио- и лучевой терапии у онкологических больных с генерализацией процесса / Н.М. Поздеев, Н.В. Рябов, В.М. Русинов [и др.] // VIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 2001. с.316.
3. Интраоперационная химиогипертермическая перфузия плевральной полости в лечении опухолей плевры / В.А. Тарасов, А.Ю. Литвинов, И.А. Ларин [и др.] // Сборник материалов научно-практической конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» VII съезд онкологов России (29-30 октября 2009 г. Москва). М., 2009. Т. I. С.270-271.
4. Гипертермическая интраперитонеальная хемоперфузия в комбинированном

лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка и других форм опухолей / М.Д. Тер-Ованесов, Ю.В. Буйденко, Б.Е. Полоцкий [и др.] // Материалы XI Рос. онкологического конгр. (20-22 ноября 2007 г. Москва). – М., 2007. С. 40-43.

5. Чиссов, В.И. Руководство по онкологии / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. М., 2008. 840 с.
6. Arnestad, J.P. Leukocyte activation bu isolated hyperthermic liver and limb perfusion due to malignancy / J.P. Arnestad, A. Bengtsson, J.P. Bengtson [et al.] // World J. Surg. 1995. Vol. 19, N6. P. 861-866.
7. Arnestad, J.P. Isolated hyperthermic liver perfusion with cytostatic-containing perfusate activates the complement cascade / J.P. Arnestad, A. Bengtsson, J.P. Bengtson [et al.] // Br. J. Surg. 1992. Vol. 79, N9. P. 948 – 951.
8. Dewhirst, M.W. Future directions in hyperthermia biology // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10, №3. P. 339–345.
9. Elias, D. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection / D. Elias, S. Antoun, A. Goharin [et al.] // Int. J. Surg. Investig. 2000. Vol. 1, №5. P. 431 – 9.
10. Falk, M.N. Hyperthermia in oncology / M.N. Falk, R.D. Issels // Int. J. Hyperthermia. 2001. Vol. 17, №1. P. 1–18.
11. Fujimura, T. Intrathoracic hyperthermochemotherapeutic perfusion for the intrathoracic malignancies in gastric cancer. / T. Fujimura, Y. Yonemura, N. Nojima [et al.] // Hepatogastroenterology. 1995. Nov-Des; Vol. 42, №6. P. 878 – 84.
12. Ichbinose, Y. Prognosis of resected non-small-cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease / Y. Ichbinose, R. Tsuchiya, T. Koike [et al.] // Lung. Cancer. 2001. Vol. 32. P. 55 – 60.
13. Kodama, K. Long-term postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination / K. Kodama, O. Doi, M. Higashiyama // Cancer. 1993. Vol. 72. P. 426–431.
14. Maluta, S. Regional Hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiaton in locally advanced adenocarcinoma of the middle and lower rectum / S. Maluta, M. Romano, M. Palazzi et al. // Int. J. Hyperthermia. 2009.
15. Matsuda, T. The present status of hyperthermia in Japan / T. Matsuda // Ann. Acad. Med. Singapore. 1996. Vol. 25, №3. P. 420 – 424.
16. Matsuzaki, Y. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. / Y. Matsuzaki, K. Shibata, M. Yoshioka [et al.] //Ann. Thorac. Surg. 1995. Jan; Vol. 1. P. 127 – 31.
17. Hager, E.D., Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy – resistant peritoneal disseminated ovarian cancer / E.D. Hager, H. Dziambor, D. Hohmann [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. 2001. Vol. 11, №1. P. 57 – 63.
18. Hager, E.D. Hyperthermie in der Onkologie: Eine viel versprechende neue Methode? / E.D. Hager, J. Birkenmeir, C. Popa [et al.] // Dtsch. Z. Onkol. 2006. Vol. 38, № 3. P. 100 – 107.
19. Hahn, G.M. Hyperthermia and cancer // Plenum Press. New-York, London. 1982. №7.
20. Palazzi, M. Is deep hyperthermia to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer? Verna mono-institutional experience (2000-2006) / M. Palazzi, S. Dall Oglio, M. Romano et al. // Tumori. 2008. Vol.7. P.151.
21. Rey, Y. Peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia / Y. Rey, J. Porcheron, J.N. Talabard [et al.] // Ann. Chir. 2000. Vol.

125, №7. P. 631 642.

22. Richards, W.G. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma / W.G. Richards, L. Zellos, R. Bueno [et al.] // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, №10. P. 1561 – 1567.
23. Riquet, M. Lung cancer with pleural dissemination: Why not operation? / M. Riquet, C. Foucault, F. Souilamas // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 1750 – 1751.
24. Robins, H.I. Phase 1 clinical trial of melphalan and 41,8 whole-body hyperthermia in cancer patients / H.I. Robins, D. Rushing, M. Kutz [et al.] // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 1, №15. P. 158 – 164.
25. Roemer, R.B. Engineering aspects of hyperthermia therapy / R.B. Roemer // Ann. Rev. Biomed. Eng. 1999. №1. P. 347 – 376.
26. Sahn, S.A. Malignancy metastatic to the pleura / S.A. Sahn // Clin. Chest Med. 1998. Vol. 19. P. 351 – 361.
27. Salama, A.M. Effect of localized hyperthermia on the “in vivo” and “in vitro” immune response of patients with advanced cancer / A.M. Salama, A. Goutner, J.M. Brule [et al.] // Strahlentherapie. 1981. Bd. 157, №9. P. 622 – 626.
28. Shigemuraa, N. Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread : a pilot study / N. Shigemuraa, A. Akashia, M. Ohtab, H. Matsudab // Int. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2004. Vol. 2. P. 671 – 675.
29. Short, I.G. Physical Hyperthermia and cancer therapy / I.G. Short, P.F. Turner // Proc. IEEE. 1980. Vol. 68, №1. P. 157 – 169.
30. Tsubouchi, H. Sensitivity of human pancreatic adenocarcinoma tumor lines to chemotherapy, radiotherapy, and hyperthermia / H. Tsubouchi, S. Takao, T. Aikou // Tum. Cell. 2000. Vol. 13, №4. P. 203 – 212.
31. Tsujitani, S. Administration in hypotonic solution is preferable to dose escalation in intraperitoneal cisplatin chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in rats / S. Tsujitani, A. Oka, A. Kondo [et al.] // Oncology. 1999. Vol. 57, №1. P. 77 – 82.
32. van der Zee, J. The Kadota Fund International Forum 2004-clinical group consensus / J. van der Zee, Z. Vujaskovic, M. Kondo et al. // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24. P. 111-112.

Сведения об авторах:

1. Кисличко Анатолий Григорьевич (A.G., Kislichko,) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии и диагностики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава. Тел: (8332) 52-72-13 e-mail: ivc@kirovgma.ru.

2. Кисличко Сергей Анатольевич (S.A. Kislichko,) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой терапии и диагностики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава. Тел.: (8332) 37-46-30; e-mail: ivc@kirovgma.ru.

3. Поздеев Николай Маркович (N.M.Pozdeev,) – доктор медицинских наук, заместитель директора по науке ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, ГМА Росздрава. e-mail: np@vit.ru.