

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N10.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

## **Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор**

*Шевченко Л.Н. ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии  
Росмедтехнологий»*

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch\\_v10.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm)

Статья опубликована 12 апреля 2010 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»:

Контактная информация:

Шевченко Людмила Николаевна,

Рабочий адрес: 117997, Москва, ул Профсоюзная, д.86, ФГУ «РНЦРР». тел.( 495) 333-9121

### **Резюме**

В работе рассматриваются вопросы эпидемиологии рака шейки матки, понятие «местнораспространенный рак шейки матки», современные принципы и проблемы лучевой терапии рака шейки матки. Вторая часть обзора посвящена вопросам гипертермии. Приведены ее виды, механизмы действия на опухолевые и нормальные ткани, результаты применения при опухолях различной локализации, в том числе женской половой системы.

*Ключевые слова: рак шейки матки, местнораспространенный рак, лучевая терапия, гипертермия*

**Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia.**

**Shevchenko L.N.**

**Federal State Establishment “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of  
Rosmedtechnology Department”**

### **Summary**

The paper deals with epidemiology of cervical carcinoma, with the notion “locally advanced cervical carcinoma”, with the modern principles of radiation therapy for that disease. The second part of the survey is devoted to hyperthermia. The kinds of hyperthermia, mechanisms of its action on the tumor and normal tissues, the results of its use in tumors of various locations, including those of the female reproductive system are described.

*Key words: cervical carcinoma, locally advanced cancer, radiation therapy, hyperthermia*

**Оглавление:**

**Введение****Современное состояние лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки****Методы радиомодификации**

- **Гипертермия (ГТ)**

**Список литературы****Введение**

Рак шейки матки занимает 2-ое место среди онкогинекологических заболеваний, составляет 5% в структуре общей онкологической заболеваемости в России и 14,2% во всем мире. Стандартизированный показатель заболеваемости в России за 2006г. составил 12,7, а смертности -5,1 на 100 000 женщин. Четко прослеживается рост заболеваемости среди женщин до 40 лет, а также рост запущенности, т.к. рак шейки матки в III-IVстадии был выявлен в 1982году у 24,8% обратившихся к онкологу и уже у 39,7% больных в 2003году. Известно, что частота метастазирования опухоли в лимфатические узлы таза и парааортальной зоны возрастает пропорционально запущенности опухоли и составляет при раке шейки матки Ia1 стадии 0,5-0,7%; Ia2 стадии - 5-8%; Ib1- 10-13%, Ib2- 16-30%, IIa стадии -4-30%, IIb -20-33% и, наконец, при раке шейки IIIстадии достигает 35-58% и IVстадии - 55-65% [11,24].

Показатели 5-летней выживаемости у больных раком шейки матки Ia стадии приближаются к 100%, Ib стадии составляют -75–85%, II стадии – 62–84%, III стадии – 30–50%, IV стадии – 0–11% [24, 29].

Преобладающей гистологической формой рака шейки матки является плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки - 68-75%, а прогностически неблагоприятный подтип плоскоклеточного рака - низкодифференцированный рак - 27,5% случаев. Эти опухоли традиционно считаются высоко радиочувствительными [29,57,60,132,139].

Стадирование рака шейки матки является основным фактором в выборе метода лечения и осуществляется сегодня в рамках принятых классификаций (FIGO и TNM, 2006г.)

Поскольку многие пациентки лечатся лучевым методом и не подвергаются операции, у всех больных раком шейки матки проводится клиническое стадирование. При оценке стадий используют физикальный осмотр, методы визуализации и морфологическое изучение ткани, полученной при биопсии шейки матки (в том числе конической).

Изучение состояния регионарных лимфатических узлов влияет на выбор программы лечения и является прогностическим фактором, влияющим на результаты лечения (3-5-10-летняя общая и безрецидивная выживаемость).

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, obturatorные); общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные (N).

Поражение других лимфатических узлов, таких как парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы (M).

Лимфатический путь распространения опухоли, как правило, происходит последовательно: первыми поражаются региональные парацервикальные и параметральные лимфатические узлы, а затем внутренние и внешние подвздошные лимфатические узлы. Далее возможно распространение на общие подвздошные узлы, парааортальные узлы, и в конечном итоге надключичные узлы через грудной проток. Метастазирование в аортальные лимфатические узлы без вовлечения тазовых лимфатических узлов нехарактерно. Органами метастазирования при гематогенном пути распространения опухоли является легкие, кости и печень [11].

«Местнораспространенным раком шейки матки» считают опухолевый процесс с «выходом» опухоли за пределы матки, что является противопоказанием к плановому хирургическому вмешательству [38,89].

Размер первичной опухоли 4см в наибольшем измерении является критической величиной и имеет важное прогностическое значение. При размере опухоли до 4см («малая опухоль»), регионарные метастазы наблюдались у 6,2% больных, а при размерах опухоли более 4см («большая опухоль») – в 35,8% случаев. Уже при T1b стадии РШМ и размерах первичной опухоли, превышающих 4см, цитологическое исследование смывов с брюшины в 8% случаев выявило наличие клеток опухоли при отсутствии клинической симптоматики [89].

Кузнецов В.В. с соавт. (2005г.) показали, что при РШМ Ib стадии с размерами первичной опухоли менее 2,0см 5-летняя выживаемость составляет 90%, а при размерах опухоли 2,0 - 4,0см – только 40% [42].

Таким образом, местнораспространенным процессом можно считать рак шейки матки «со стадированием» более 1b1.

Критическим для эффективного хирургического лечения на первом этапе терапии РШМ признан объем опухоли 13–15см<sup>3</sup> [14,15,104]. По данным Г.М. Жаринова и А.А. Габелова (1981г.), при плоскоклеточном раке шейки матки и объеме поражения более 15 см<sup>3</sup> результаты 5-летней выживаемости для всех стадий в целом составляют менее 60%; при объеме опухоли до 10см<sup>3</sup> – более 85%. При раке шейки матки T2a – T3a стадиях распространения и железистой форме даже при размерах первичной опухоли менее 4см, 5-летняя выживаемость больных снижается до 69,6%, а при равных или размерах более 4,0см – не превышает 38,4%[14,15]. Для радикальной сочетанной лучевой терапии критическим для эффективного лечения объемом опухоли признан объем 30см<sup>3</sup> [11,48,54,55,59,60,64,66,72,97,130,135].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Современное состояние лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки**

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) используется при всех стадиях рака шейки матки, но наибольшее применение она имеет при IIВ и III стадиях [11,29,41,53,71,72]. Как самостоятельный метод радикального лечения СЛТ используется в 67% случаев. Основным принципом реализации СЛТ является сочетание дистанционного облучения тазовых лимфатических узлов и первичного очага опухоли, и внутрисполостное лучевое воздействие, направленное непосредственно на первичный опухолевый очаг [38,53]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)- проводится на различных типах гамма-терапевтических установок, линейных ускорителях электронов [32,36,48,71,83].

В зависимости от мощности дозы автоматизированная внутрисполостная гамма-терапия классифицируется как среднемоношностная (MDR) – 15-20 сГр/мин и высокомоношностная (HDR) - более 200 сГр/мин (ВОЗ, 2000) [38,53,71,72].

В ДЛТ используются различные режимы фракционирования дозы. Классическим фракционированием считается облучение в разовой очаговой дозе (РОД) 2Гр в режиме облучения 1раз в сутки 5дней в неделю [11,22,29,32,36,41,71,72,83].

Внутрисполостное облучение в настоящее время осуществляется на аппаратах с дистанционным введением источников излучения в специальные эндостаты с использованием технологии remote-afterloading. Наиболее часто для проведения внутрисполостной гамма-терапии (ВПГТ) используются аппараты «Агат-ВУ», «Микроселектрон», и др. с изотопами <sup>60</sup>Co, <sup>137</sup>Cs, <sup>152</sup>Cf и др.[38,53-55,71,72,139].

При ВПГТ расчет разовой и суммарной очаговой дозы (СОД) осуществляется по «манчестерской системе» в точках нормировки А (парацервикальный треугольник) и точках В (латеральные отделы параметриев на уровне внутреннего зева матки), а также в

прямой кишке и мочевом пузыре. В зависимости от методики облучения, используемого источника, стадии опухолевого процесса СОД в точках А составляет 60-80Гр, в точках В 50-60Гр [38,53,71,72,79,83].

Эффективность лучевой терапии больных раком шейки матки связана с уровнем СОД в области первичного опухолевого очага. По мере увеличения уровня поглощенных доз происходит повышение показателей выживаемости больных. Однако по достижении доз свыше 90Гр дальнейшее увеличение их уровня уже не сопровождается улучшением показателей выживаемости больных [22,32].

Наиболее распространенными вариантами лучевой терапии рака шейки матки являются:

1.Предоперационная внутриволостная гамма-терапия; проводится метракольпостатом РОД 10Гр 1 раз в неделю, СОД 20Гр (по методике Е.Е.Вишневской, 2000) [29].

2.Послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область малого таза осуществляется подвижным или статическим способом через 2 недели после операции в дозе 40–50Гр по 2Гр ежедневно. Размеры полей при 2-польной методике 14-16x16-18см, 4-польной – 5-6x16-18см. Верхняя граница поля соответствует нижнему краю L4, нижняя – середине лонного сочленения или 4см книзу от нижнего края опухоли, латеральные – середине головок бедренных костей. При 4-польной методике поля располагают под наклоном к срединной линии тела, причем внутренние границы локализуются на 2,5–3 см латерально от срединной линии тела на уровне цервикального канала и на 1см – на уровне IV поясничного позвонка в соответствии с направлением путей лимфогенного оттока [11,29,38,71,72].

3. Предоперационная дистанционная лучевая терапия проводится через противоположные поля РОД 2Гр ежедневно на весь объем таза; 10Гр в неделю; СОД 30–40Гр [11,29,41,48,53,55,71,72,139].

4. Адьювантная дистанционная лучевая терапия парааортальной зоны проводится по 2Гр в сутки, 10Гр в неделю до СОД 40–50Гр (от верхних границ подвздошного поля до уровня XII грудного позвонка) при метастазах в лимфоузлы этой группы или с профилактической целью у больных с факторами неблагоприятного прогноза [71,72,139].

5. Адьювантное эндовагинальное облучение осуществляется при наличии метастазов во влагалище (на глубину 0,5см), РОД 3 Гр 3 раза в неделю до СОД 60 Гр с учетом доз, подведенных другими всеми способами излучения [29,79].

6. Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе осуществляется методом чередования дистанционной и внутриволостной гамма-терапии [11,22,29,32,36,55,79,83,71,72].

Противопоказаниями к лучевому лечению по радикальной программе являются: осумкованный пиосальпинкс, острый эндометрит, параметрит; острый нефрит, пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и прямой кишки с частыми обострениями и изменениями их слизистой оболочки; атрезия, стеноз влагалища или пороки развития наружных половых органов, не позволяющие провести внутриволостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров [38,53].

На первом этапе проводится дистанционная лучевая терапия на область таза РОД 2Гр, СОД 10–20Гр. Далее присоединяется внутриволостная гамма-терапия на гамма-терапевтических аппаратах по 5Гр 2 раза в неделю до СОД 40–50Гр. В дни, свободные от внутриволостной гамма-терапии, проводится ДЛТ на зоны параметральной клетчатки РОД 2Гр СОД 40–50Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах локальную дозу увеличивают до 55–60Гр. Дистанционное облучение осуществляется статическим или ротационным способом на ЛУЭ тормозным излучением с энергией 6-20МэВ или на гамма-терапевтических аппаратах с  $^{60}\text{Co}$  (1,25МэВ). Для равномерного облучения всей анатомической зоны роста опухоли (первичный очаг, области опухолевых инфильтратов в тканях параметриев и зона регионарного метастазирования) используются два противоположных поля (надлобковое и крестцовое) размерами от 14□15

-16□18 см. При этом нижние границы полей находятся на середине лонного сочленения или на 4 см ниже нижнего края опухоли во влагалище. Верхние границы локализуются на уровне нижнего края IV поясничного позвонка, латеральные – на уровне середины головок бедренных костей [22,32,36,55,71,72,83].

При облучении зоны регионарного метастазирования и параметриальных отделов тазовой клетчатки зона локализации матки, мочевого пузыря и прямой кишки экранируется фигурным блоком 4□8 см либо применяются четыре противолежащих поля размерами 5□16–6□18 см. Последние располагают наклонно к срединной линии тела, причем их внутренние границы локализуют на 2,5–3 см латерально от срединной линии тела на уровне шеечного канала и на 1см – на уровне IV поясничного позвонка. РОД составляет 2Гр. При проведении дистанционного облучения всей анатомической зоны роста опухоли сеансы проводят ежедневно 5 раз в неделю до СОД 10–30Гр в точках А и точках В в зависимости от плана лечения. Дистанционную лучевую терапию на параметральные отделы тазовой клетчатки проводят 3–5 раз в неделю до СОД 50–60Гр в точке В и 25–50Гр в точках А в зависимости от конкретной клинической ситуации с учетом применяемого метода лечения [71,72].

Внутриполостную гамма-терапию осуществляют методом автоматизированного последовательного введения эндостатов и источников излучения высокой (60Co, 192Ir) и средней (137Cs) мощности дозы на автоматизированных гамма-терапевтических аппаратах [38,53,71,72,139]. Используют аппликаторы-метракольпостаты конструкции К.Н.Костроминой или Флетчера и/или аппликатор, состоящий из двух эндостатов: метрастата и кольпостата-кольца [22,38,55].

Больным, у которых осуществление сочетанной лучевой терапии вышеописанным способом невозможно из-за особенностей роста опухоли и общего состояния организма, лечение назначается индивидуализированно. СЛТ проводится по расщепленному курсу. На I этапе - дистанционная лучевая терапия всей анатомической зоны роста опухоли РОД 2Гр до СОД 30Гр. После 2–3 недельного перерыва продолжается II этап сочетанной лучевой терапии: внутриполостная гамма-терапия РОД 5Гр 2-3 раза в неделю до СОД 30-40Гр. Дистанционная лучевая терапия проводится в дни, свободные от внутриполостной гамма-терапии [53,55,71,72].

При неблагоприятном прогнозе – низкодифференцированном раке, большом объеме опухоли (рак шейки матки IV или ПА стадий с размером опухоли □ 5см или рак шейки матки IV–V стадий), возрасте до 45 лет, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах – показана химиолучевая терапия в плане радикального курса сочетанной лучевой терапии или комбинированного лечения [22,32,55].

Но, несмотря на то, что современная лучевая терапия обладает техническими возможностями подведения необходимых доз к опухолевому очагу у больных местнораспространенным раком шейки матки, достичь устойчивого излечения с полной ремиссией не удастся, а частота рецидивов достигает 30-50%, 5-летнее излечение не превышает 35-45%, сопровождаясь ростом частоты и тяжести лучевых осложнений [22,32,36,83,139].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

### **Методы радиомодификации**

Для усиления радиационного повреждения и ускорения темпов регрессии опухоли на протяжении многих лет разрабатываются способы радиомодификации, среди которых наиболее широкое распространение получили:

1. Физические-

- Гипербарическая оксигенация;
- Гипертермия общая и локальная;
- Криодеструкция;

- Гипокситерапия
- 2.Химические -
  - Противоопухолевые лекарственные препараты;
  - Электронакцепторные соединения (Метронидазол);
  - Гипергликемия;
  - Ингибиторы репарации;
  - Иммуномодуляторы;
  - Антиоксидантные комплексы

Наиболее широкое применение получили воздействия, основанные на использовании кислородного эффекта. Применение гипертермии, гипербарической оксигенации и криодеструкции избирательно повышает радиочувствительность опухолевой ткани за счет устранения гипоксии, при гипокситерапии снижается чувствительность нормальных тканей к излучению путем создания в них кратковременной гипоксии.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### *Гипертермия (ГТ)*

Попытки лечить различные заболевания, в том числе опухолевой природы, с помощью повышения температуры биологических тканей насчитывают несколько тысячелетий. Однако наибольшее развитие методик гипертермии и изучение механизмов действия пришлось на середину и конец XX века. В СССР родоначальником изучения воздействия повышенных температур на развитие злокачественных новообразований является академик РАМН, профессор Н.Н. Александров [1,2].

Открытие физических законов, развитие молекулярной биологии и генетики позволило объяснить эффект воздействия повышенной температуры на неизмененную и опухолевую ткань.

Механизм воздействия гипертермии. Выделяют 3 температурные зоны гипертермии:

- при нагреве опухоли до 38-40оС возможно усиление роста;
- при 40-42оС происходит сенсбилизация опухоли к химиопрепаратам и ионизирующему излучению;
- при нагреве опухоли выше 43-44оС наблюдается гибель опухолевых клеток.

Синергический противоопухолевый эффект при сочетанном применении ГТ и ЛТ связывается рядом исследователей с индукцией апоптоза по пути, опосредуемому продуктами гена *bax* [135]. Issels R.D. [101,102] отмечает роль белков теплового шока (БТШ) в усилении противоопухолевого ответа, в частности их участие в иммунных реакциях организма и значение в клинических эффектах ГТ. При нагреве опухоли до температуры около 42°С и выше индуцируется экспрессия БТШ 70, сопровождаемая возникновением локальных некрозов, приводящих к выходу БТШ во внеклеточную среду, созреванием дендритных клеток и появлением ассоциативных пептидов. На сегодняшний день индукцию экспрессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для клинического применения ГТ. И.Н. Димант с соавт., В.В. Южакова с соавт. [25,85] в 1993г. изучили влияние гелий-неонового и арсенид-галлиевого лазера на животных. Локальное воздействие лазерным излучением на область новообразования ингибирует опухолевый процесс за счет альтеративно-дистрофических и склеротических процессов и увеличивает срок жизни животных в 2-2,5раза. Лазерное излучение активирует микроциркуляцию и улучшает оксигенацию опухолевой ткани, что может быть использовано для повышения эффективности химио- и лучевой терапии.

М.А. Каплан с соавт. [33] в 1993г. применили инфракрасное лазерное излучение в курсовой дозе 0,06-1,5 Дж/см<sup>2</sup> у детей с остеогенной саркомой. Лечение способствовало деструкции более 50% мягкотканного компонента и II-III степени повреждения опухоли в кости и костномозговом канале. Исследование не выявило признаков цитотоксической

реакции на лазерное излучение, а продемонстрировало признаки цитостатического действия на опухоль.

В клинической онкологии под влиянием ГТ подтверждена остановка опухолевого роста, стабилизация процесса. Эксперименты показали, что в зоне облучения, в том числе в опухоли, благодаря активной секреции клетками гистамина, простагландинов в сочетании с уменьшением количества норадреналина, через 3-4 часа после воздействия создаются условия для стойкой вазодилатации и повышения проницаемости сосудистой стенки. По-видимому, под влиянием гистамина происходит сокращение эндотелиальных клеток, расширение межэндотелиальных щелей в мелких и средних венах. Уменьшение количества норадреналина способствует длительному расширению артериол. Замедление кровотока и повышенная проницаемость стенок сосудов создают условия для миграции лейкоцитов, набухания эндотелия, стаза и диапедеза эритроцитов. При прогрессировании эндотелиальной дисфункции нарушается целостность стенок капилляров и венул, в тканях появляются микрокровоизлияния. Эти изменения развиваются в тканях на фоне нормальной реакции адаптации организма [43,99,109,122,124,127,128,145].

Лазерное излучение не вызывает прогрессирования опухолевого процесса, а действует как «либератор» секреции биогенных аминов и нарушает кровоток в опухоли за счет изменения синтеза норадреналина и гистамина.

Антиангиогенное действие лечебного фактора реализуется на фоне инициации нормальной реакции адаптации организма и не сопровождается активацией процессов перекисного окисления клеточных мембран. Возможно воздействие излучения на активность эндотелиальной тирозинкиназы, ее рецепторы и пептиды, блокирующие VEGF.

Результаты радиобиологических исследований показывают, что гипертермия является мощным радиосенсибилизатором для опухолевых клеток, особенно находящихся в условиях гипоксии. Эти клетки из-за низкого объемного кровотока в гипоксических участках опухоли подвергаются дополнительному перегреванию. Радиосенсибилизирующее действие гипертермии обусловливается также нивелировкой радиочувствительности различных фаз клеточного цикла. При действии радиации наибольшая резистентность характерна для позднего S-периода клеточного цикла, а при гипертермическом воздействии, наоборот, этот период является наиболее чувствительным. Поэтому при комбинированном воздействии гипертермии и облучения легче могут быть преодолены затруднения, связанные с различием в чувствительности опухолевых клеток к повреждающим факторам в различные периоды клеточного цикла.

По данным Giovanella [81], гипертермия в комбинации с L-эритро-альфа, бета-дигидроксипутиральдегидам оказалась в 100 раз более эффективной, чем каждое из этих воздействий в отдельности. По данным Ardenne в условиях гипертермии противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается в 10 – 15 раз [81,118].

В радиорезистентных опухолях, демонстрирующих высокий эффект репарации после воздействия ионизирующего излучения, гипертермия с одной стороны тормозит репарацию клеток (восстановление поврежденных спиралей ДНК), с другой – приводит к сильному термическому повреждению зон с плохим отводом тепла, т.е. зон гипоксии, в которых снижено напряжение кислорода и эффект повреждения от ионизирующего облучения достаточно низок.

Указанные явления усиливают поражающее действие радио- и химиотерапии, что позволяет создать комплексные методы лечения злокачественных заболеваний, включающие гипертермию в программы радио- и/или химиотерапевтического лечебного процесса [2,82]. Клиническое применение гипертермии основывается на многочисленных отечественных и зарубежных фундаментальных исследованиях в области влияния высоких температур на опухолевую ткань и радиосенсибилизацию [1,2,5,21,25,29,33,43,50,58,78,82,90-92,98,99,103,108,111,112,114,118,122,124,129,130,141].

В 2008г. было опубликовано исследование изменения уровня гипоксии в опухоли, вызванной «умеренной» (41-42°C) гипертермией, иммуногистохимическим методом dual-tracer на модели клеток аденокарциномы HT29 (колоректальный рак человека), привитых на мышей [149]. Данный диапазон температур был выбран как наиболее реально достижимый. Исследования показали значительное уменьшение гипоксии в опухоли во время и сразу же после нагревания. Однако было отмечено снижение уровня гипоксии на участках с хорошим кровоснабжением и увеличение его на участках с плохой перфузией. Через 24 часа после гипертермии изменения в насыщении кислородом тканей не наблюдали.

Таким образом, устранение гипоксии в опухоли при гипертермии проявляется во время и после нагревания, но этот эффект сохраняется недолго.

Результаты данного исследования подтверждают правильность выбранной стратегии настоящего научного исследования - с учетом небольшого интервала времени устранения гипоксии, проводить сеансы лучевой терапии было необходимо непосредственно после сеанса локальной лазериндуцированной гипертермии и использовать вариант интенсивного лучевого воздействия на опухоль (градиент дозы в первичном очаге при ВПГТ составляет 1000-100%).

Выбор температурного режима 41-43°C определяется биологическим эффектом гипертермии, который складывается также и из тканевых изменений, а именно перестройки микроциркуляторного русла с последующим развитием сложных патофизиологических процессов в них [141]. Направленность изменений микроциркуляции зависит от температурно-экспозиционного режима гипертермии - при высоких дозах тепла в сосудах развивается стаз, а при низких, наоборот, происходит усиление кровотока [130].

Наблюдаемый в некоторых случаях «низкий химио- и радиосенсибилизирующий эффект» гипертермии в отношении опухоли при химиотерапии или облучении после нагревания, возможно, связан со стазом в сосудах и соответственно с углублением состояния гипоксии, поэтому мы решили отказаться от длительного нагревания опухоли.

По способу подведения тепла к опухоли выделяют общую (ОГ) и локальную гипертермию (ЛГ). ОГ в основном используется при диссеминированных химиорезистентных формах опухоли в сочетании с химиопрепаратами (ХП). Эффективность ОГ зависит от температурно-экспозиционного режима, количества сеансов и гистологической формы опухоли.

Исследования по применению ОГ в онкологии активно ведутся в Российской Федерации, республике Беларусь, Германии, Италии, США и Японии. Для общего нагрева человека используются различные источники: инфракрасное излучение, горячий воздух, водяная баня, экстракорпоральный нагрев и ЭМ-поле микроволнового или радиочастотного диапазона. Результаты клинического применения общей гипертермии показывают возможность борьбы с отдаленными метастазами и генерализованными формами развития опухолевого процесса, т.к. общая гипертермия является мощным модифицирующим фактором химиотерапии. Многочисленными исследованиями показано, что опухолевая ткань чувствительна к перегреву и гипертермия в интервале 41-43°C является мощным адъювантом к химиотерапии и, причем ранее резистентные клетки становятся чувствительными к химиотерапии. Под воздействием перегрева происходит активация лизосом, ингибция тканевого дыхания, торможение синтеза белка, снижение рН тканей, модификация митотического цикла, улучшение трансмембранного переноса, сенсибилизация опухолевых клеток к химиопрепаратам, повышение иммунного ответа организма [2,21,43,45,81,87,92,120,147].

Для проведения общей гипертермии пытаются использовать установки с различными теплоносителями (воздух, вода), при этом наибольшая температура достигается на поверхности тела (кожный покров), что может приводить к существенным нагрузкам на сердечно-сосудистую систему и даже ожогам кожи больного. Возможно проведение экстракорпорального нагрева крови больного, но этот метод также дает ряд тяжелых

осложнений (хирургические осложнения при наложении шунтов, усилению тромбообразования, перегрев сердечной мышцы), и не позволяет добиться эффективного нагрева тела больного до необходимого уровня температуры.

Для общей электромагнитной гипертермии используется установка «Яхта-5». При помощи электромагнитных волн ВЧ диапазона (13,56 МГц) весь организм человека нагревается до температуры 42°C с одновременным проведением химиотерапии. Для охлаждения головного мозга используется

аппарат «Холод». Общая гипертермия проводится в условиях анестезиологической защиты под наркозом. Установка применялась для лечения диссеминированных опухолей молочной железы, злокачественных лимфом, лимфогранулематоза, рака толстой кишки, рака предстательной железы, гортани, щитовидной железы, почки, желудка, кишечника и сарком - у 60 % больных после нескольких сеансов лечения исчезали метастазы в печени, костях и в позвоночнике, у 70 – 80 % стойкая ремиссия заболевания [82].

Подавляющее большинство специалистов склонны считать локальные виды гипертермии более перспективными для использования в широкой клинической практике, при этом существенное значение имеет не только методика лучевой или химиотерапии, но и метод нагрева опухоли. Наибольшее распространение в мире получила радиочастотная ГТ (абляция), использующая радиоволны различных диапазонов для интерстициальной и регионарной ГТ. В 70-х годах у нас в стране и за рубежом практическое применение в лечении поверхностно расположенных опухолей нашел метод локальной СВЧ - гипертермии. Анализируя опыт отечественных и зарубежных исследователей в этой области, мы приходим к выводу, что к основным недостаткам радиоволновой ГТ можно отнести трудность щажения окружающих опухоль тканей при регионарном варианте нагрева, что приобретает особую значимость в сочетании ГТ с лучевой терапией.

Это усугубляется несовершенством системы контроля температур, отсутствием постоянства и равномерности нагрева, осложнениями, связанными с обязательной интродукцией излучателей и термодатчиков, наличием сложных и ненадежных систем охлаждения кожных покровов, прилегающих к поверхности радиоизлучателей, крайне вредные условия труда медицинского персонала [3,21,23,39,51,44-47].

Особый интерес представляют работы по применению интерстициальной (внутриканальной), так и регионарной локальной ГТ в сочетании с химио-лучевым лечением при местнораспространенном и метастатическом раке тазовых органов, в том числе прямой кишки и простаты [6,7,12,13,34,35,37,49,73,74,88,105,113,134]. При этом удавалось достигать полной регрессии первичной опухоли у 40% больных, метастатических лимфатических узлов – у 25%. Опыт интересен не только с точки зрения использования нескольких вариантов локальной ГТ, но и локализацией первичной опухоли, поскольку равномерное прогревание с поддержанием постоянства выбранного температурного режима глубоко залегающих злокачественных новообразований, с минимальным тепловым повреждением тканей, окружающих опухоль, что является основным фактором, лимитирующим включение ГТ в спектр средств стандартизированной противоопухолевой терапии.

Опухоли женских половых органов основных локализаций – это опухоли, окруженные тканями с низкой толерантностью ко всем видам физических воздействий (слизистая мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, сосудистые и нервные сплетения), реакция со стороны которых рано приводит к клинически значимым нарушениям состояния больных. Сочетание ГТ с лучевой терапией в этих условиях представляет особый риск развития тяжелых повреждений, что объясняет относительно небольшой мировой и отечественный опыт применения ГТ в лечении гинекологического рака. Однако и имеющиеся наблюдения при местнораспространенных процессах и рецидивах злокачественных опухолей представляются обнадеживающими, с двукратным

улучшением непосредственных результатов и локального контроля [10,39,40,47,65,66,68,70,87,89,93-95,97,120,134-138,140,147,148].

Наибольшее количество публикаций по применению различных видов гипертермии в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией приходится на 80-90гг. прошлого столетия. Затем в отечественной литературе появляются лишь единичные статьи, что видимо, связано с экономической и политической ситуацией в стране. В последние годы (2005-2009гг.) вновь появились крупные исследования, посвященные проблемам гипертермии и термотерапии.

За рубежом это направление активно развивается, проведен ряд рандомизированных исследований. Гипертермическое сообщество с 1984г. издает тематический журнал *International Journal of Hyperthermia*.

В 1984-87гг. доктор Storm FK и соавт. [133] провели исследования по изолированному воздействию гипертермии на опухоль. Сумма полной и частичной регрессии составила 32%, однако, во всех случаях продолжительность ремиссии заболевания или стабилизация роста опухоли была кратковременной. В этой связи авторы сделали вывод о возможности применения локальной гипертермии только в качестве симптоматического или паллиативного метода лечения.

В последние 20 лет особый интерес вызывают исследования по применению лучевой терапии в сочетании с гипертермией. Термордиотерапию используют при лечении опухолей различных локализаций (меланома, рак прямой кишки, молочной железы, головы и шеи, саркомы мягких тканей и т.д.). Научный поиск идет в направлении эффективного сочетания теплового и ионизирующего излучения в зависимости от морфологической формы опухоли, ее локализации, распространенности, последовательности и длительности сеансов гипертермии, температуры нагрева.

В настоящее время ГТ интенсивно применяют в клиниках США, Японии, Южной Кореи, Китая, Индии, Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Норвегии, России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана.

В большинстве исследований термолучевое лечение в 1,5-2 раза чаще приводит к местному излечению, чем самостоятельная лучевая терапия [6,7,12,13,21,23,34,35,37,43-47,49,58,61,63,73,74-77]. Привлекает универсальность модификатора: при нагреве до 39-40°C гипертермия приводит к усилению кровотока, тем самым улучшая оксигенацию опухоли. Если в опухоли достигают температуры 42-47°C, можно рассчитывать на ингибицию репарации, т.е. блокируется полностью или обнаруживается лишь частичное восстановление сублетальных и потенциально летальных повреждений. В зависимости от задач гипертермию используют либо после облучения, иногда до и после или между 2мя сеансами лучевой терапии.

Результаты исследований показали, что гипертермия при любой последовательности применения ее с лучевой терапией не повышает частоту и интенсивность метастазирования опухолей [21,43-47,75]. На ранних этапах исследования по гипертермии большинство авторов сочетали ее с уже имеющимися схемами ЛТ, что дало возможность быстро оценить эффективность ТЛТ. При этом в нашей стране в основном придерживались схемы ГТ+ЛТ, а за рубежом ЛТ+ГТ с интервалом между воздействиями от 10-15 мин. до 2-4 ч. Количество сеансов ГТ за курс лечения колебалось от 2-3 до 4-6, а уровень температуры - 41 - 43°C. В некоторых случаях дневную дозу ионизирующей радиации расщепляли на 2-3 фракции [20,21, 43-47,75,96,102] или расщепляли само гипертермическое воздействие [59]. В таких исследованиях наибольший терапевтический выигрыш получали, когда ГТ проводили между двумя фракциями дневной дозы радиации [43-46].

Для гипертермии используются ультразвуковой метод, электромагнитное поле (волны УВЧ, СВЧ и ВЧ) и лазерное излучение.

Акустическая аппаратура для УЗ-гипертермии опухолей может быть совмещена с ультразвуковой техникой для визуализации глубоких тканей организма, в частности,

опухолей. При этом гипертермическая процедура может выполняться с помощью одной и той же акустической системы в два этапа: обнаружения опухоли в контрольно-диагностическом режиме и ее нагрева в режиме активного воздействия. Механизмы противоопухолевых эффектов ультразвука могут быть связаны не только с его чисто тепловым воздействием за счет поглощения ультразвуковой энергии в тканях, но и с механическим действием (в частности, кавитацией), повышением проницаемости клеточных мембран [57].

Способность электромагнитных волн проникать в биологические среды явилась главной предпосылкой для проведения цикла исследований по созданию искусственной гипертермии в живом организме энергией электромагнитных (ЭМ) волн. Основным достоинством электромагнитной гипертермии является поглощение электромагнитной энергии не только поверхностными, но и глубоко расположенными биологическими тканями. Рост температуры в облучаемых тканях происходит не за счет передачи тепла от поверхности вовнутрь, а вследствие преобразования энергии ЭМ волн в каждой точке облучаемого объема. Глубина проникновения ЭМ волн зависит от длины волны, уменьшаясь с ее уменьшением. Практически значимое для целей гипертермии проникновение ЭМ энергии в ткани (на глубину порядка 1-2см) начинается на длинах волн, превышающих 10см (в свободном пространстве). Поэтому, имея возможность использовать для гипертермии ЭМ колебания различных длин волн (частот), можно регулировать глубину прогрева в соответствии с глубиной расположения опухоли. В настоящее время в России для локальной СВЧ - и ВЧ-гипертермии опухолей применяются гипертермические установки «Яхта-3», «Яхта-4», «Яхта-5», «Аден-Ч», «Супертерм-ЭП-40», «Экстратерм». При достижении в опухоли уровня температуры до 41,5оС процедура нагревания длится в течение 90-120 минут, а при температуре свыше 41,5оС - в течение 40 - 60 минут. При возможности достижения в опухоли температуры свыше 41,5 оС лучевую терапию можно проводить до или после нагревания в интервалах времени 3 - 4 часа, а при температурах ниже 41,5 оС облучение проводят после гипертермии в течение 20 - 30 минут. При поверхностно расположенных новообразованиях размерами до 6-8см в продольном или поперечном измерении и до 5-6см по высоте или глубине залегания, используют установку «Яхта-3», а при 12-14см и 8-10см – «Яхта-4», «Аден-Ч» или «Яхта-5», при этих же глубинах и при более глубоком расположении опухолей или больших объемах их – «Супертерм», «Экстратерм». Внутриполостная СВЧ-гипертермия («Яхта-3», «Яхта-4», «Аден-Ч») применяются при раке пищевода, прямой кишки и эндометрия. При этом глубина опухолевой инфильтрации не должна превышать 15 - 20мм для аппликаторов диаметром 10 - 12мм и 20 - 30мм – при диаметрах 14 - 16мм. На гипертермических установках «Супертерм-ЭП-40» или «Экстратерм» лечение проводится больным с любыми локализациями опухолей и почти на любой глубине расположения, если толщина подкожно-жировой клетчатки составляет не более 5мм. При более развитом слое подкожно-жировой клетчатки необходимо усиленное охлаждение кожи до 5оС циркулирующей жидкостью в аппликаторах. На установке «Экстратерм» нагрев происходит с помощью сканирующего поля, что позволяет распределять тепло в подкожно-жировой клетчатке на большей площади, чем при статическом нагревании на установке «Супертерм-ЭП-40», что значительно уменьшает тепловую нагрузку на единицу нагреваемой площади. Игольчатые термодатчики вводят в опухоль и окружающие здоровые ткани параллельно аппликаторам. При необходимости введения термодатчиков проводится под рентгеновским или ультразвуковым контролем. В полые органы (пищевод, прямая кишка, мочеиспускательный канал при раке предстательной железы) вводят гибкие термодатчики на уровень центра опухоли. В гипертермических установках серии «Яхта» контроль температуры осуществляется с помощью термодиодов, заключенных в медицинские иглы разного диаметра и длины или в катетеры. В виду наличия металлических выводов в термодиодах во время нагрева всегда имеют место искажения показателей в

электромагнитном поле (ЭМ), поэтому температурные показатели регистрируются при выключенном генераторе с интервалами в 3-6 минут. Датчики температур вводят перпендикулярно вектору напряженности электрического поля параллельно друг другу. На установках «Супертерм» и «Экстратерм» для контроля температуры используется оптико-волоконная термоизмерительная система, которая не дает искажения в ЭМ-поле. Датчики игольчатого или катетерного типа, способ введения их не отличается от таковых для других гипертермических систем. Из-за отсутствия искажения данных в ЭМ-поле контроль температуры можно осуществлять непрерывно, т.е. при работающем генераторе. Во всех случаях, независимо от используемых гипертермических установок, на режим гипертермии выходят в течение 15-30 минут, в зависимости от глубины расположения опухоли и объема нагреваемой области.

Сравнительный анализ результатов лечения (МРНЦ РАМН, г.Обнинск) распространенного рака гортани у 91 больного показал, что включение локальной УВЧ-гипертермии в схему лучевой терапии повышает эффективность термолучевой терапии в большей степени, чем включение локальной СВЧ-гипертермии [26]. При термолучевой терапии с использованием СВЧ-гипертермии возрастает частота поздних лучевых осложнений. Применение методики гиперфракционированного облучения в сочетании с УВЧ-гипертермией практически полностью исключает риск возникновения серьезных осложнений и существенно повышает 5-летнюю выживаемость. Метод локальной УВЧ-гипертермии позволяет избирательно нагревать как поверхностные, так и глубоко расположенные опухоли, снижает риск возникновения отдаленных лучевых повреждений и способствует более эффективной реабилитации больных, улучшая качество жизни излеченных пациентов. Использование лучевой терапии в сочетании с УВЧ-гипертермией создает возможность для снижения эффективной дозы облучения в 1,5 раза. [46,52]. Термометрию в опухолевой и здоровой тканях осуществляли восьмиканальным прибором с волоконнооптическими внутритканевыми и внутрисполостными термодатчиками с 3-мя термочувствительными элементами в каждом на расстоянии 2см друг от друга. При локальной СВЧ-гипертермии на аппаратах серии «Яхта» при подкожно расположенных опухолях с размером по глубине 2см температура от наружного ее полюса к внутреннему падает на 3°C, например, если температура под кожей или в наружном полюсе опухоли составляет 43°C, то внутренний полюс опухоли будет иметь температуру 40°C.

При УВЧ-гипертермии температура по всей периферии опухоли распределяется относительно равномерно и при температуре 43°C по периферии опухоли, температура в центре опухоли может достигать 44°C-45°C, причем с увеличением размеров опухоли температура в центральных ее участках возрастает. Та же закономерность сохраняется и для глубоко расположенных опухолей, которые не доступны для нагрева СВЧ-полем. Результаты термолучевой терапии свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи между непосредственным ответом опухоли и продолжительностью жизни больных.

Исследованиями Такака было установлено, что при полной регрессии опухоли средняя продолжительность жизни больных мягкотканной саркомой, раком ободочной и прямой кишок, шейки матки составила 41,7 мес., при частичной - 30,2 мес., при незначительной регрессии - 15,2 мес., а при отсутствии эффекта - 11,2 мес. [97,98,137].

Ученые Мюнхенского университета М. Schlemmer и соавт. представили результаты III фазы рандомизированного исследования, в котором определяли эффективность применения ГТ при лечении больных с саркомами мягких тканей (стадия II—III, размеры опухоли более 5см). Установлено, что сочетание предоперационной ХТ (этопозид, ифосфамид, доксорубин) с региональной ГТ (аппарат BSD 2000, при температуре 42°C в течение 60 мин) с выполнением в дальнейшем операции и проведением повторной термохимиотерапии существенно улучшало результаты лечения больных по сравнению с таковыми после комплексного лечения без применения ГТ: из общего числа больных, получивших ГТ, у 40% в течение 5 лет не отмечен рецидив заболевания, общая 5-летняя выживаемость составила 49% [127,128].

R. Wessalowski и соавт. проводили региональную радиочастотную ГТ 21 больному (в возрасте от 13 мес. до 23 лет) с рецидивными не-операбельными опухолями из зародышевых клеток. ХТ (ифосфамид, этопозид, цисплатин) комбинировали с ГТ (42-44°C в течение 1 ч). Реакция опухоли получена в 71% случаев, при этом у 10 больных отмечена полная регрессия опухоли. У части пациентов удалось выполнить хирургическое вмешательство [146].

M.S. Kim и соавт. провели лечение 94 больных с гепатоцеллюлярной карциномой с применением ГТ (40-41°C в течение 60 мин) в сочетании с облучением (СОД 20 Гр). У всех больных размер опухоли составлял более 10 см в наибольшем диаметре, ранее проводившиеся им ХТ и/или внутриартериальная эмболизация были неэффективны. Медиана выживаемости пациентов составила 6,3 мес., выживаемость составила 11,3 мес., один больной жив в течение 67 мес. В группе больных, которым назначили традиционную паллиативную терапию, выживаемость составила всего 1-3 мес. [106].

H. Takahasi и соавт. представили результаты использования интерстициальной ГТ при лечении 36 больных с глиомами головного мозга в сочетании с внешним облучением (СОД 60 Гр). Хирургическое лечение больным не проводили. С помощью радиочастотных антенн (13,56 МГц) в опухоли создавалась температура около 42°C, при этом авторы отметили, что не у всех пациентов удалось достичь такой температуры. Анализируя полученные результаты и сопоставляя их с уровнем температуры в опухоли, авторы пришли к выводу, что величина температуры в опухоли значительно влияет на результат лечения. Было также установлено, что медиана выживаемости больных, у которых температура в опухоли достигала в среднем 42°C, составила 11 мес., что на 4 мес. больше таковой больных, внутриопухолевая температура у которых была ниже 42°C [134].

M. Romano и соавт. включили региональную ГТ в схему химиолучевого лечения 8 больных с первичным раком прямой кишки и метастазами в печени. У 37,5% больных достигнута полная регрессия первичной опухоли, у 25% - регрессия метастатических лимфатических узлов. Наблюдение за больными на протяжении 15 мес. позволило установить, что 5 из них живы, причем у 2 - признаки заболевания отсутствуют, 3 больных умерли. При применении региональной ГТ в сочетании с облучением в лечении 49 больных раком предстательной железы стадии Т3-4 без региональных и отдаленных метастазов через 1 мес. после окончания лечения авторы отметили значительное снижение уровня PSA [113].

Оссинский С.П. и соавт. применили радиочастотную региональную ГТ в сочетании с ХТ для лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени. Полная и частичная регрессия метастатических узлов в печени 33%, выживаемость больных - 14,8 мес., в группе пациентов, не получавших ГТ выживаемость - 6,7 мес. Средняя продолжительность жизни больных, лечившихся с применением ГТ, составила 25 мес. [58].

Исследования ответной реакции опухоли не показали четкой зависимости между эффективностью термолучевой терапии и гистологическим строением опухоли. Наибольший непосредственный эффект термолучевой терапии наблюдается при лимфоме и аденокарциноме, наименьший - при саркоме. Реакция плоскоклеточного рака и меланомы занимает промежуточное положение. Основными факторами, определяющими эффективность ТЛТ, является уровень температуры в опухоли, объем и глубина залегания последней. [40,43,50].

В настоящее время не существует прибора для измерения температуры в опухолевых и нормальных тканях, отвечающих требованиям клиницистов. Дистанционная термография не дает представления о температуре в глубине тканей, датчики на основе термпары велики по диаметру и их введение может представлять технические трудности, сопровождаться травматизацией опухоли и кровотечением (подкожное введение требует анестезии), оптоволоконные датчики очень хрупкие, гибридные системы, совмещенные с МРТ дороги доступны ограниченному числу медицинских центров.

Таким образом, стандартов для термодатчиков не разработано, поэтому сравнить результаты термометрии в различных исследованиях не представляется возможным. Разрабатываются системы УЗ - и МРТ- контроля температуры для глубоко расположенных опухолей [115,142,146].

TJ Volg и соавт. представили предварительные результаты клинической проверки «гибридной» системы, которая совмещает магнитно-резонансный томограф и аппарат для региональной ГТ и предназначена для неинвазивного мониторинга внутриопухолевой температуры во время сеанса ГТ. Установлено, что у 60% больных удается реально оценивать температурный профиль опухоли, хотя имеется ряд технических проблем [142]. Сравнение результатов термолучевой терапии, полученных различными авторами, затруднительно из-за отсутствия полной информации о распределении температуры по всему объему опухоли и в окружающих нормальных тканях. Показатели температуры во время нагрева в различных участках опухоли варьируют от 1,5 до 80С в зависимости от вида и объема новообразования. При этом различия температуры между участками опухоли непостоянна и может меняться в процессе нагревания за счет теплопередачи и теплопереноса с помощью кровотока. В клинических исследованиях не всегда можно обнаружить корреляцию между степенью регрессии опухоли и температурой нагрева в диапазоне 42-54оС. Это можно объяснить только тем, что температура, измеренная в какой-либо точке (или даже в нескольких точках) в сравнительно большом объеме опухоли человека, не отражает в целом уровень гипертермического воздействия. Вместе с тем обнаружена определенная зависимость между температурой нагрева опухоли и ее реакцией на лучевое воздействие [Bicher et al., 1981; Bihan et al., 1989; Yoshida et al., 1996]. Так, после ТЛТ больных раком поджелудочной железы частота полной и частичной регрессии опухоли при температуре 42оС и выше составила 60%, а при температуре ниже 42оС - 22% [Yoshida et al., 1996].

Использование радиомодифицирующего действия локальной СВЧ-гипертермии при раке эндометрия проводится с 1985 года. Костромина К.Н. использовала методику СВЧ-гипертермии на аппарате «ЯХТА-3». Термотерапия проводилась непосредственно перед сеансами внутриволостного облучения в режиме крупного фракционирования 10Гр однократно в неделю до СОД 50 Гр в точке А [38].

В исследовании Крикуновой Л.И. СВЧ-гипертермия выполнялась непосредственно перед внутриволостным облучением и осуществлялась на аппаратах «ПЛЮТ» и «ЯХТА-3», работающих на частоте 915 МГц, укомплектованных внутриволостными линейными излучателями, снабженными встроенной системой охлаждения и измерения температурного режима. Антенна для нагревания представлена дипольным излучателем с длиной рабочей части 80мм в резиновом кожухе для охлаждения слизистой оболочки матки водой. Экспериментальные данные были сопоставлены с температурными кривыми, полученными непосредственно в ходе гипертермии. С увеличением продолжительности нагрева разница в температуре между участками максимального и минимального нагрева уменьшается. Выход на уровень гипертермического плато осуществлялся в течение 15 минут нагрева. Для контроля температуры нагрева опухоли использовали гибкие термодатчики диаметром 1,0мм. Для кратковременного контроля температурного режима после пятиминутного нагрева гипертермическую установку отключали. Автоматический режим поддерживал температуру 42,5-43,5 оС в течение всего периода прогревания (60минут). Сеанс ВПГТ проводился через 20минут после окончания нагрева опухоли. Сеансы гипертермического воздействия на опухоль проводили перед 2,4,6,8,10 сеансами ВПГТ 1 раз в неделю. При уменьшении полости матки в процессе лечения до 5-7см после начала лучевой терапии был отмечен эффект значительного перегрева шейки матки и верхней трети влагалища в тех зонах, где имелось пролабирование антенны за пределы органа, что приводило к развитию пленчатых и некротических эпителиитов шейки матки и слизистой оболочки влагалища. Введение антенны (а впоследствии метростата с внешними диаметрами более 1,2-1,5см)

перерастягивало нижний сегмент и шейку матки, нарушая трофику тканей и тем самым способствуя усилению побочных реакций. Из реакций - некротический эпителиит, выраженная общая реакция (интоксикация - слабость, боль, повышение температуры, ознобы), эндопериметрит у 7,2% [39].

В. Schem и соавт. представили результаты лечения больных с опухолями яичника, неходжкинской лимфомой и раком молочной железы с применением общей ГТ и ХТ. Больные удовлетворительно переносили процедуру, осложнений или побочных эффектов не отмечено, предварительные результаты свидетельствуют о заметном повышении противоопухолевого эффекта сочетанной терапии [125]. Е. Klanner и соавт. сообщили об успешном применении общей ГТ в сочетании с ХТ у больной с рецидивом трофобластической опухоли, резистентной к ХТ [107].

В. Strobl и соавт. применили общую ГТ для лечения больных с рецидивом рака яичника после проведенной ХТ. В исследовании, выполненном по программе II фазы клинических испытаний, было установлено, что комбинация общей ГТ (41,80С в течение 1 ч) с карбоплатином и ифосфамидом хорошо переносится больными, является безопасной и эффективной. Проведение комбинированного лечения позволило достичь частичной ремиссии у 14% больных, стабилизации процесса — у 29%. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,2 мес., общая выживаемость — 13,7 мес.[107].

Данных по применению гипертермии при раке шейки матки крайне мало. В нашей стране Костроминой К.Н. и соавт. разработана методика СВЧ-гипертермии рака шейки матки с попыткой снижения СОД, но применение методики привело к тяжелым поздним лучевым осложнениям (свищи и ожоги), вследствие чего она не получила широкого распространения [38,68].

В настоящее время проводится исследование ряд исследований по применению сочетания ВЧ-гипертермии и лучевой терапии рака шейки матки в Челябинском ООЛ и в ОД г. Нижнего Новгорода [63,66]. Упоминаний о применении локальной лазериндуцированной гипертермии в нашей стране не найдено.

С 1992г. радиологи в Голландии приняли гипертермию в комбинации с лучевой терапией как стандартный способ лечения онкологических больных. Исследования проведенные многими центрами в Голландии (по данным Van Der Zee J., Кафедра Роттердамского университета – раковый центр Daniel Den Hoed) на больных с запущенными неоперабельными внутритазовыми опухолями показали улучшение полной регрессии с 39 до 55% у пациентов раком шейки матки добавление ГТ к стандартной лучевой терапии также повысило общую выживаемость с 27 до 51% [136-138]. На основании доклинических данных ожидалось, что ГТ с ЛТ будет повышать местное воздействие на опухоль без усиления токсичности от радиотерапии. Фактически результаты подтверждаются выше изложенными клиническими результатами. Единственная токсичность, связанная с ГТ, это тепловые ожоги, которые обычно не вызывают проблем, связанных с заболеванием.

И. Танака, И. Харима показали, что лучевая терапия в сочетании с гипертермией при лечении больных раком шейки матки в стадии ШВ обеспечивает более выраженный эффект по сравнению с одной лишь лучевой терапией [97,98,133].

В. Schem и соавторы отметили, что применение у больных раком шейки матки (стадия ПВ-IVA) ЛТ в сочетании с цисплатином и ГТ («BSD 2000»; 41,2 °С в течение 60 мин) является эффективным. Живы 16 из 19 больных на протяжении 0-25 мес. (в среднем 9 мес.) без рецидива заболевания [125].

Таким образом, учитывая возможность снижения СОД и температурной экспозиции при сочетании гипертермии с гамма-терапией; хороший эффект термо-гамматерапии при лечении опухолевых заболеваний; преимущества лазериндуцированной гипертермии, нам представляется целесообразным использовать в лечении местнораспространенного рака

шейки матки сочетание лучевой терапии с современной лазериндуцированной гипертермией.

Методика лазериндуцированной гипертермии с использованием отечественных аппаратов как способа модификации СЛТ неоперабельного рака шейки матки разрабатывается впервые, т.к. впервые по заданию Правительства России был начат цикл работ, связанных с нанотехнологиями в лазерной индустрии для медицины. Настоящая работа - первый этап внедрения новых технологий в практику лечения онкологических больных.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

#### Список литературы:

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М., «Медицина», 1980, 256с.
2. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей. Москва, «Медицина»-1980-5-98стр.
3. Андреев В.Г., Шаимбетов Б.О., Лопатин В.Ф. и соавт. Лечение рака гортани с использованием локальной гипертермии.// Вопросы онкологии. – 1990. - №2. – С.210-215.
4. Андрияничева Е.Н. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии и трехмерной эхографии в стадировании и выборе метода лечения рака шейки матки.// Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006
5. Аносов А.А., Гаврилов Л.Р. Восстановление пространственного распределения глубинной температуры биообъектов с помощью фазированных решеток.// Сборник материалов 2-го Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2005».
6. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. Полирадиомодификация в комбинированном и комплексном лечении больных раком прямой кишки. //Материалы X Российского Онкологического конгресса, М,2006, с.95-98
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Тамразов Р.И. и соавт. Результаты неoadьювантного лучевого воздействия в комбинированном лечении рака ампулярного отдела прямой кишки. // Материалы Невского радиологического форума «Из будущего в настоящее», 9-12апреля 2003г. – Спб, 2003. – С.331-332.
8. Березовская Т.П., Валькова В.Н., Дьячков А.А, Спицин А.Ф. Возможности МРТ в мониторинге рака матки после лучевого лечения. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16июня 2000г.- с.77-78.
9. Березовская Т.П., Спицин А.Ф., Фирсов Ю.Е., Золотков А.Г. Применение магнитно-резонансной томографии в планировании сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. // Материалы межрегионарной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии».- Челябинск, 1997.- с.63.
10. Бойко А.В., Демидова Л.В., Телеус Т.А., Дунаева Е.А. Возможности радиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».- Казань, 2000.-т.2.- с.335-336.
11. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб, «Издательство Фолиант», 2002г., 542с., с. 195-308.
12. Важенин А.В., Киприянов Е.А., Карнаух П.А. Гипертермия в комплексном лечении рака предстательной железы I, II, IIIстадии. // Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – Челябинск, 2006.

13. Важенин А.В., Савельев А.В., Семиконов К.В. и соавт. Неоадьювантное применение терморациомодификации при лечении опухолей желудочно-кишечного тракта. // Материалы 7-го Всероссийского научного форума «Радиология 2006», 25-28 апреля 2006г. – М., 2006. – С.37.
14. Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли // Медицинская радиология.- 1981.- 26.- №3.- С.33-36.
15. Габелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от скорости роста опухоли // Медицинская радиология.- 1981.- 26.- №6.- С.35-38.
16. Гажонова В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии.3D. // М.: МЕД-пресс-информ.- 2005.- 264с.
17. Гажонова В.Е., Мамаев В.В., Андрияничева Е.Н. Сравнительная оценка диагностической ценности УЗИ и МРТ в визуализации инвазивных форм рака шейки матки. // Медицинская визуализация, 2006.- №2.- С56-64.
18. Гельфонд М.Л. Лазерная селективная гипертермия в лечении злокачественных новообразований. // Методические указания. ГУННИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Спб, 2002.
19. Гельфонд М.Л., Мизгирев И.В., Барчук А.С., Худолей В.В. Селективная лазерная гипертермия злокачественных новообразований: экспериментально-клиническое исследование. «Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний» - приложение к бюллетеню ЛАС «Лазер-Информ», выпуск 3., 2003.
20. Голдобенко Г.В. Проблемы лучевой терапии больных злокачественными опухолями и современные пути их решения. //Вестник Российской Академии Медицинских наук, 2001, №9, с.38-43
21. Голдобенко Г.В., Дурнов Л.А., Кныш В.И., Ткачев С.И. и соавт. Опыт терморациотерапии злокачественных опухолей. // Мед. Радиология, 1987, №1, с.36-38.
22. Горбунова В.В. Оптимизация сочетанной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки и рецидивов рака яичников с химиотерапией в терапевтическом режиме.// Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002.
23. Глебовская В.В. Терморациотерапия больных с первичным и рецидивным экстраабдоминальным десмоидом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004
24. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004г.// Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н.Блохина РАМН. №3, т. 17, приложение 1, 2006.- стр. 3-98
25. Димант И.Н., Платонова Л.Б., Локтионов Г.М. Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на опухолевый рост и репаративные процессы при оперативном удалении опухоли (экспериментальное исследование) // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. – № 1-2. – С. 73.1
26. Дмитриенко Ю.О. Пространственно-временная оптимизация лучевой терапии местнораспространенного рака гортани с применением локальной УВЧ-гипертермии: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1994. – 112с.
27. Жукова Л.Г. Оценка непосредственной эффективности противоопухолевой терапии. // Вместе против рака.- 2007.- №1-2.- С.33-37.
28. Зыкин Б.И., Буланов М.Н., Проскурякова О.В. и соавт. Рак шейки матки-результаты эхографического и доплерографического обследования. // Эхография. -2002.-№4.- с.32.

29. Избранные лекции по клинической онкологии. /Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. - М., 2000., с. 130-131
30. Ищенко А.И., Зуев В.М., Малюта Е.Г., Джибаладзе Т.А. Интерстициальная лазериндуцированная термотерапия в лечении миомы матки и узловой формы аденомиоза.// Лазерная медицина 2000, Т.4, вып.4, стр.35-39.
31. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. Клиническая оценка конформной брахитерапии в лечении рака женских половых органов. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».- Казань, 2000.-т.2.- с.339-341.
32. Кандакова Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии. // Автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 2001, 28с.
33. Каплан М.А., Курсова Л.В., Елхов М.П. и др. Попытка использования сверхмощного инфракрасного лазерного излучения для лечения злокачественных новообразований // Физическая медицина.–1993.– Т.3.– №1-2.– С.38-40.
34. Карнаух П.А. Многокомпонентное лечение больных раком предстательной железы: Дис. ... докт.мед.наук. М., 2008.
35. Киприянов Е.А. Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы: Автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 2009.
36. Киселева М.В., Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».- Казань, 2000.-т.2.- с.344-345.
37. Коноплянников А.Г., Деденков А.Н., Курпешев О.К., Лопатин В.Ф., Успенский В.А. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных новообразований. // М, ВНИИМИ, 1983, 73 с.
38. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, №1. – С. 48-51
39. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия: Дис. ... докт.мед.наук. Обнинск. 1999г., с.70-76
40. Крикунова Л.И., Гусева Л.И., Карпицкая В.С. Роль гипертермии в лучевом лечении рака эндометрия. // Материалы конференции «Гипертермия в онкологии», Минск 30-31мая 1990г. Обнинск, том 1, стр.71-72
41. Кузнецов В.В., Козаченко В.П. Баринов В.В. и др. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практических врачей. М.:РЛС-2005.- С.398-454.
42. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. Пятилетние результаты комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки. Материалы VI Всероссийского научного форума « Радиология 2005». – Москва, 2005.- С.219-220
43. Курпешев О.К. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани: Дис. ... докт. мед. наук. – Обнинск, 1989. – 372с.
44. Курпешев О.К., Зубарев А.Л. Результаты химио - и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся оперативному вмешательству. // Онкология.- 2006.- Т. 8- № 3- с.255-259

45. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Лопатин В.Ф., Чушкин Н.А. Термолучевая терапия злокачественных опухолей. //Методич. рекомендации, 2-е издание, 2003г.
46. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Локальная электромагнитная гипертермия в лечении злокачественных опухолей.// Методическое пособие для врачей, Обнинск, 2001
47. Курпешев О.К., Крикунова Л.И., Конопляников А.Г. Терморрадиотерапия рака эндометрия. // Мед. радиология. – 1993. - №3. – С.7-9.
48. Лебедев А.И. и соавт. Сравнительные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки IV стадии с применением предоперационной дистанционной и внутриволостной гамма-терапии.// Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.-2002.- №2. – С.12-14.
49. Малихов А.Г. Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала. // Дисс...канд. мед. наук. М., 2003.
50. Малюта Е.Г., Ищенко А.И. Современные методы и механизмы термодеструкции. // Лазерная медицина 2000, Т.4, вып.4, стр.67-71.
51. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Терморрадиохимиотерапия рака глотки и гортани - осложнения превышают терапевтический выигрыш. // Материалы Невского радиологического форума «Наука - клинике», 9-12апреля 2005г. – Спб, 2005 – С.365.
52. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия: клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение - Обнинск, 2002. -104с.
53. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Кравец О.А. Использование источников с высокой мощностью дозы для внутриволостного облучения онкогинекологических больных. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16июня 2000г.- с.384.
54. Мкртян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки. // Автореф. дисс...канд. мед. наук. Обнинск, 2001.-22с.
55. Никитина Т.П. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки на гамма-установках «Рокус» и «Селектрон» в условиях различного фракционирования дозы. // Автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 1999.- 25с.
56. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки у молодых женщин. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».- Казань, 2000.-т.2.- с.354.
57. Онкология: Справочник практического врача./ Под ред. И.В.Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 768с., с.15, с.458-472.
58. Оссинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблемы. // Онкология -2002.- Т.4 № 4 С.288-292
59. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки. Лучевая терапия. М., «Медицина», 1983.- 160с.
60. Павлов А.С., Костромина К.Н., Симакина Е.П. Опыт лучевой терапии злокачественных опухолей в условиях радиомодифицирующего влияния 5-фторурацила.// Материалы 7-го Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва, 2001.- с.99-100.
61. Пархоменко А.А. Ферромагнитная гипертермия в лечении злокачественных новообразований некоторых локализаций: Дисс...канд. мед. наук. М., 1995.
62. Привалов В.А., Селиверстов А.В., Ревель-Мороз Ж.А., Лаппа А.В., Демидов А.К., Файзрахманов А.В. Чрезкожная лазериндуцированная термотерапия узлового зоба. //Хирургия 2001;(4):10-3

63. Привалова Е.С., Квеладзе В.В., Веремиев Е.Ю. и соавт. Термотерапия в лечении рака шейки матки. // Материалы 7-го Всероссийского научного форума «Радиология 2006», 25-28апреля 2006г. – М.,2006. – С.199.
64. Разумова Е.Л. Оценка результатов сочетанной гамма и нейтронной терапии больных с распространенными формами рака шейки матки. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000 –27с.
65. Рошка С.П. Сочетанная лучевая терапия больных раком эндометрия с использованием внутрисполостной СВЧ-гипертермии: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1993. – 129с.
66. Румянцева Ю.Я. Локальная высокочастотная гипертермия в комплексном лечении рака шейки матки II-IIIст.: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2007 – 33с.
67. Скрыпкин Ю.Л., Титова В.А., Горбунова В.В. и соавт. Возможности чрескожной и чрезвлагалищной эхографии в индивидуальном планировании автоматизированной внутрисполостной гамма-терапии рака матки. // Материалы межрегиональной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». – Челябинск, 1997.- с.229-230.
68. Способ лечения больных с распространенным раком шейки матки: Патент Российской Федерации RU2205619 / Касимова Г.Ш.; Поздеев Н.М.; Белоусов Е.Л.; Костромина К.Н.; Разумова Е.Л.; Рябов Н.В. Оpubл. 25.05.2007.
69. Ставицкий Р.В., Лебеденко И.М., Паньшин Г.А. Подходы к нормированию пределов облучения здоровых органов при лучевой терапии злокачественных заболеваний. // Российский онкологический журнал, 2001.- №1.- с.32-36.
70. Сухова С.Н. Локальная ВЧ-гипертермия с токопроводящей жидкостью в лечении местно-распространенного рака шейки матки: Автореф. дисс...канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2004.
71. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы.- Москва, Медицина, 2006.
72. Титова В.А., Горбунова В.В., Харченко Н.В. Современные аспекты лучевой терапии гинекологического рака. // Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16июня 2000г.- с.570-571.
73. Титова Л.Н. Терморрадиотерапия больных раком прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 1994. – 127с.
74. Тимофеев Ю.М., Ткачев С.И., Малихов А.Г. и др. Роль терморрадиохимиотерапии в лечении эпидермоидного рака анального канала. // Материалы VII Онкологического конгресса. М., 25-27ноября 2003г., с. 223.
75. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Дисс...док. мед. наук. М., 1994.
76. Ткачев С.И., Карапетян Р.М., Орлик О.П., Бохан Б.Ю. Роль локальной электромагнитной гипертермии в лечении больных агрессивным фиброматозом. // Вестник Онкологии, 2000, с.52-53.
77. Трофимова О.П. Терморрадиотерапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы: Дисс...канд. мед. наук. М., 2002.
78. Туценбаев Ч.А., Мирошниченко Г.Г. Феномен гипертермии рака- следствие перехода 1рода закиси азота.//Сборник материалов 2-го Евразийского

- конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2005».
79. Туркевич В.Г., Баранов С.Б., Авакумова В.В. Современные подходы при проведении брахитерапии гинекологического рака. // Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии».- Казань, 2000.-т.2.- с.361-362.
  80. Фадеева М.А. , Костромина К.Н., Доценко В.С. и соавт. Использование факторов время-доза-фракционирование в планировании и проведении лучевого лечения онкологических больных. // Методические рекомендации.- М.- 1980.- 28с.
  81. Фрадкин С.З., Жаврид Э.А, Журавкин И.Н. Гипертермия в лечении злокачественных опухолей. Аннотированный библиографический указатель иностранной литературы за 1980-1983гг., Минск, 1984, 265с.
  82. Фрадкин С.З. Гипертермическая онкология: современное состояние и тенденции развития. // Материалы Международного междуниверситетского семинара по диагностической и терапевтической радиологии, Минск, 20-21 октября 2003 года
  83. Фролова Е.Л., Семко В.Ф., Никитина Т.П., Виноградова Л.В. Эффективность дистанционной и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки 3-4 стадиями заболевания. Радиология, «Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия», Москва, 13-16июня 2000г.- с.606.
  84. Шабалина С.В., Важенин А.В., Чернова Л.Ф., Васильева Т.А. Многокомпонентное лечение больных раком шейки матки 2а-3б стадий процесса. // Материалы 7-го Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск-Москва, 2001.- с.65-66.
  85. Южаков В.В., Каплан М.А., Кветной И.М. Функциональная морфология опухолей при действии лазерного и ионизирующего излучения. Перспективы применения низкоинтенсивных лазеров в комплексной противоопухолевой терапии // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. – № 1-2. – С. 5-13.
  86. Ahn H, Mousavi P, Chin L, Roth S, Finkelstein J, Vitken A, Whyne C. The effect of pre-vertebroplasty tumor ablation using laser-induced thermotherapy on biomechanical stability and cement fill in the metastatic spine. // Eur Spine J. 2007 Aug;16(8):P.1171-1178.
  87. Amichetti M, Romano M, Cristoforetti L, Valdagni R. Hyperthermia and radiotherapy for inoperable squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site.// International Journal of Hyperthermia 2000 Jan-Feb;16(1): P.85-93.
  88. Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczynski C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J. Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. // Nuklearmedizin. 2006; 45(4): P.177-184.
  89. Benedetti-Panici P., Greggi S, Colombo N et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – 20(1). – P.179-188.
  90. Crochet JJ, Gnyawali SC, Chen Y, Lemley EC, Wang LV, Chen WR. Temperature distribution in selective laser-tissue interaction. // J Biomed Opt. 2006 May-Jun;11(3): P.34031

91. Gong B, Bell B, Boor PJ, Albrecht TB, Asimakis GK, Motamedi M. Cardiac preconditioning with local laser-induced hyperthermia. // *J Surg Res.* 2008 Oct; 149(2): P.177-183.
92. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology.// *International Journal of Hyperthermia* 2001; 17: P.1–18.
93. Fatehi D, van der Zee J, de Bruijne M, Franckena M, van Rhoon GC. RF-power and temperature data analysis of 444 patients with primary cervical cancer: deep hyperthermia using the Sigma-60 applicator is reproducible. // *International Journal of Hyperthermia.* 2007 Dec; 23(8):623-43.
94. Fatehi D, van der Zee J, van der Wal E, Van Wieringen WN, Van Rhoon GC. Temperature data analysis for 22 patients with advanced cervical carcinoma treated in Rotterdam using radiotherapy, hyperthermia and chemotherapy: a reference point is needed.// *International Journal of Hyperthermia.* 2006 Jun; 22(4): P.353-363.
95. Franckena M, Lutgens LC, Koper PC, Kleynen CE, van der Steen-Banasik EM, Jobsen JJ, Leer JW, Creutzberg CL, Dielwart MF, van Norden Y, Canters RA, van Rhoon GC, van der Zee J. Radiotherapy and Hyperthermia for of Primary Locally Advanced Cervix Cancer: Results in 378 Patients.// *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008 Nov; 4, p.2813-2818
96. Haraldsdottir KH, Ivarsson K, Gotberg S et al. Interstitial Laser Thermotherapy (ILT) of breast cancer. // *European Journal of Surgery Oncology*, 2008 Jul; 34(7): P.739-745
97. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko V. V., Tanaka Y., Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma.// *International Journal of Hyperthermia*, 2001 March; 17( 2) ; 97 - 105
98. Harima Y, Nagata K, Harima K, Tanaka Y. et al. Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. // *Cancer* 2000; 88:132-138.
99. Harris AL. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. // *Nat. Rev.* 2002; 2: 38-47.
100. Hockel M, Vaupe P. Tumor hypoxia: definition and current clinical, biologic and molecular aspects. // *J. Natl Cancer Inst* 2001; 93: 266-276.
101. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C-M, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study.// *Eur.J.Cancer*2001; *Eur Cancer* 2001; 37: P.1599–1608.
102. Issels RD Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas.// *Curr Opin Oncol.* 2008 Jul;20(4): P.438-443.
103. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial tumors. // *Journal of Clinical Oncology* 2005;V3;№13; P.3079-3085
104. Kamelle SA, Rutledge TL, Tillmanns TD et al. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? // *Gynecol Oncol.* – 2004. – 94(2). – P. 249–55.
105. Kalapurakal JA, Mittal BB, Sathiaseelan V. Re-irradiation and external Hyperthermia in locally advanced, radiation recurrent, hormone refractory prostate cancer. // *The British Journal of Radiology*, 2001, vol.74; P.745-751
106. Kim MS, Seong J, Lee IJ et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. // *Liver Int.* 2009 Feb; 29(2); P.147-52.

107. Klanner E, Rack B, Janni W, Strobl B et al. Incidence and prognostic significance of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer. // *Acta Med Austriaca Suppl.* 2002; 59; P.36-41.
108. Klostergaard J, Tomasovic ST. Hyperthermia and biological response modifiers.// *Hyperthermia and Oncology*, eds. By Urano M and Douple E. Utrecht: VSP, 1994; 4: P.219–258.
109. Lehman DS, Landman J. Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor. // *Curr Urol Rep.*- 2008 .-March, 9(2).- P.128-134.
110. Loncaster J.A., Carrington B.M., Sykes J.R. et al. Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced MRI of carcinoma of the cervix. // *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.* -2002. – Nov1.- V.54(3).- P.759-767.
111. Lepock JR Cellular effects of hyperthermia: Relevance to the minimum dose for thermal damage.// *International Journal of Hyperthermia* 2003; 19: P.252-266.
112. Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ/ Dynamics of tumor hypoxia measured with bioreductive hypoxic cell markers. // *Radiat. Res.* 2007; 167: P.127-145.
113. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciai N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. // *International Journal of Hyperthermia* 2007; Aug;23(5): P.451-456.
114. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-induced thermotherapy. // *Recent Results Cancer Res.* 2006;167: P.69-75.
115. Mokhtari-Dizaji M, Gorji-Ara T, Ghanaeati H, Kalbasi M. Ultrasound monitoring of temperature change in liver tissue during laser thermotherapy: 10 degrees C intervals.// *Conf Proc Eng Med Biol Soc.*, 2007: P.2130-2133.
116. Narayan K., McKenzie A., Fisher R. et al. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging. // *Am J Clin Oncol.* -2003. – Oct. – V.26(5).- P. 163-168.
117. Nielsen OS, Horsman M, Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? // *European Journal Cancer* 2001; 37: P.1587–1589.
118. Osinsky S, Shindia H. The 20<sup>th</sup> anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience. // *Exp. Oncol.* 2000; 22; P.95-96
119. Pech M, Wieners G, Freund T, Dudeck O, Fischbach F, Ricke J, Seemann MD. MR-guided interstitial laser thermotherapy of colorectal liver metastases: efficiency, safety and patient survival. // *Eur J Med Res.* 2007 April, 26;12(4):P.161-168.
120. Richel O, Zum Vorde Sive Vording PJ, Rietbroek R, Van der Velden J, Van Dijk JD, Schilthuis MS, Westermann AM. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer.// *Gynecol Oncol.* 2004 Dec;95(3): P.680-685.
121. Ritz JP, Lehmann KS, Mols A, Frericks B, Knappe V, Buhr HJ, Holmer C. Laser-induced thermotherapy for lung tissue-evaluation of two different internally cooled application systems for clinical use. // *Lasers Med Sci.* 2008 Apr; 23(2):P.195-202.
122. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Heat shock protein expression and injury optimization for laser therapy design. // *Laser Surg. Med.*, 2007, Oct; 39(9): P.731-746
123. Roxana Chapman. Long term clinical review of gynecological tumors treated by Laser-induced interstitial thermotherapy // «Лазерная медицина» №8(3), 2 004г. C.194-195

124. Simanovskii DM, Mackanos MA, Irani AR, O'Connell-Rodwell CE, Contag CH, Schwettman HA, Palanker DV. Cellular tolerance to pulsed hyperthermia. // *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*, 2006 Jul; 74: P.911-915.
125. Schem BC, Wiedemann G, Mella O, Coltart RS, Dahl O. Hyperthermia improves local tumour control in locally advanced breast cancer // *Klin Wochenschr.*, 1988 ; 66(20):P. 1034-1038.
126. Shen W, Zhang J, Yang F. Three-dimensional model on thermal response of skin subject to laser heating. // *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2005 Apr;8(2):P.115-125.
127. Schlemmer M, Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas // *J Oncology*, 2003 ; 65 (2) :P. 76–79.
128. Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, Straka C, Hentrich M, Salat C, Hiddemann W, Issels RD. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas.// *Oncology*. 2006; 71(1-2): P.32-39
129. Shen Y., Liu P., Zhang A., Xu LX Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating// *Ann. Biomed Eng.* ; 2008 Aug; 36(8): P. 1409-1419.
130. Song CW, Park H, Griffin RJ. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. // *Radiat. Res.* 2001; 155: P.515-28.
131. Soutter WP, Hanoch J, D'Arcy T et al. Pretreatment tumour volume measurement on high-resolution magnetic resonance imaging as a predictor of survival in cervical cancer // *British Journal of Oncological Gynecology*. – 2004. – 111(7). – P. 741-747.
132. Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine Cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. // *Principles and practice of gynecologic oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. -1997.- P.819-821.
133. Storm FK. What happened to hyperthermia and what is its current status in cancer treatment? // *J Surg Oncol*. 1993 Jul;53(3): P.141-143.
134. Takashi H, Ichiyama T, Nishikawa M et al. Thiopental inhibits NF-kappaB activation in human glioma cells and experimental brain inflammation.// *Brain Res.* 2001 Aug 17; 911(1) P. 56-61.
135. Tanaka Y., Harima Y. Уровень экспрессии онкобелков как прогностический маркер ответа на лучевую терапию или на лучевую терапию с гипертермией при лечении рака шейки матки.// *Экспериментальная онкология* 22, С. 52-58, 03.2000.
136. Van Der Zee J., Gonzalez GD, van Rhoon GC et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. // *Lancet*, 2000 vol.355, P.1119-1125.
137. Van der Zee J, Van Rhoon GC. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. // *Int J Hyperthermia*. 2006 May;22(3): P.229-234
138. Van der Zee J, Kleynen CE, Nuyttens JJ, Ansink AC. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer.// *Radioth Oncol*,2008 Aug; 88(2): P.286-287.
139. Van Limbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. // *Материалы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии» 5-7апреля 2009г., Москва.- С.11-27.*
140. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, Tatsuzaki H, Tanaka Y, Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective

- randomized trial of the international atomic energy agency.// International Journal of Radiation Oncology,Biology,Physics Volume 61, Issue 1 , January 2005, P.145-153
141. Vaupel P. Tumor microenviromental physiology and its implications for radiation oncology. // Seminar Radiat. Oncol. 2004; 14: P.198-206.
  142. Vogl TJ, Lehnert T, Eichler K, Proschek D, Flöter J, Mack MG. Adrenal metastases: CT-guided and MR-thermometry-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. // Eur Radiol., 2007 Aug;17(8):P.2020-2027.
  143. Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA et al. Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. // International Journal of Radiation Oncology,Biology,Physics 2000; 46: P.179-185.
  144. Vujaskovic Z, Rosen EL, Blackwell KL et al. Ultrasound guided pO2 measurement of breast cancer reoxygenation after neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia treatment. // Int J Hyperthermia 2003; 19: P.498-506.
  145. Wendtner CM, Issels RD. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas.// Oncology 2003; 65 (Suppl 2): P.76–79.
  146. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Hannen M, Calaminus G, Engelbrecht V, Pape H, Willers R, Engert J, Harms D, Göbel U. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. // KlinikalPadiatria 2003 Nov-Dec;215(6)- P. 303-309.
  147. Westermann AM, Grosen EA, Katschinski DM, et al. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinumresistant ovarian cancer. // European Journal Cancer 2001; 37: P.1111-1117.
  148. Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, Uitterhoeve AL, de Wit R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. //Cancer. 2005 Aug 15;104(4): P.763-770.
  149. Xiaorong Sun, Xiao-Feng Li, James Russel et al. Changes in tumor hypoxia induced by mild temperature hyperthermia as assessed by dual-tracer immunohystochemistry. // Radiotherapy and oncology 2008; 88: P. 269-276.
  150. Yong YL, Heong KK, Tae VC, Jeong JS. Uterine Cervical Carcinoma after Therapy: CT and MR Imaging Findings. // Radiographics. -2003.- V.23.- P. 969-981.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)