

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ж.А. Старцева^{1,2}, Е.М. Слонимская^{1,3}, Ю.И. Тюкалов¹, И.Г. Фролова^{1,2},
А.А. Жеравин^{1,2}, А.И. Коновалов¹, К.А. Симонов^{1,2}, А.В. Богоутдинова^{1,2},
О.В. Котова¹

Томский НИИ онкологии¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет²

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ³

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: slonimskaya@rambler.ru¹

Аннотация

Обзор литературы посвящен оценке эффективности комбинированного лечения сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии. Проведен анализ современных рандомизированных российских и зарубежных исследований, в которых достоверно показано радиосенсибилизирующее действие гипертермии при проведении лучевой и химиотерапии, положительное влияние на число полных/частичных регрессий опухолевого процесса и показатели выживаемости больных саркомами мягких тканей.

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

Саркомы мягких тканей (СМТ) в структуре онкологической заболеваемости составляют 0,5–2,6 % от общего числа злокачественных опухолей человека. Общемировой показатель заболеваемости СМТ в 2009 г. составил 1,7 на 100 000 населения, тогда как в России, по данным за 2012 г., данный показатель достиг 3 случаев на 100 000 человек [4, 33]. СМТ представляют собой большую группу новообразований разнообразного гистогенеза, отличающихся склонностью к частому местному рецидивированию, отдаленному гематогенному метастазированию, обладающих выраженной радио- и химиорезистентностью [3, 17, 22].

Длительное время основным методом лечения СМТ являлся хирургический, однако частота возникновения местных рецидивов при проведении оперативного вмешательства оставалась довольно высокой, достигая 90 % [30]. В настоящее время доказана эффективность комплексного подхода в лечении больных с СМТ, неотъемлемым компонентом которого является лучевая терапия. Целесообразность назначения адъювантной лучевой терапии (АЛТ) подтверждена результатами многих исследований [6, 10]. Однако на сегодняшний день отсутствуют четкие стандарты проведения лучевой терапии (ЛТ), нет единого подхода к применению схем химиотерапии (ХТ), что связано с отсутствием практического обоснования эффективности каждого из методов.

Согласно современным представлениям, лучевая терапия используется не только в послеоперационном периоде с целью предупреждения развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов, но также и в предоперационном режиме – для снижения биологической активности опухоли, уменьшения

общего объема опухолевой ткани и повышения абластичности хирургического этапа лечения [1]. Согласно данным проспективного рандомизированного исследования Canadian Sarcoma Group и NCI Canada Clinical Trials Group, завершено в Princess Margaret Hospital (Торонто, Канада) [24], частота осложнений со стороны послеоперационной раны значительно выше в группе пациентов, получавших предоперационный курс ЛТ (35 %), в сравнении с группой пациентов, проходивших ЛТ в адъювантном режиме (17 %).

В силу биологических особенностей сарком частота рецидивов опухолей остается высокой даже при проведении комбинированного лечения и, по данным разных авторов, колеблется от 16 до 25 % [1]. В этой связи чрезвычайно актуальной остается проблема поиска методов усиления местного воздействия с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально-щадящего лечения. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем возрастает риск возникновения послеоперационных осложнений в виде выраженного отека и некроза мягких тканей до 37 %, также повышается и риск возникновения поздних лучевых осложнений – частота фиброза мягких тканей II степени и выше составляет 56 % [28, 30]. На сегодняшний день обсуждается вопрос о смешанной лучевой терапии с использованием интраоперационного компонента (ИОЛТ) [12].

С целью повышения эффективности лучевой терапии у больных саркомами мягких тканей перспективным является использование локальной гипертермии (ЛГТ), т. е. нагрева зоны опухоли в определенном температурно-экспозиционном ре-

жиме, что способствует изменению радиочувствительности клеток [8, 13, 18, 20, 32]. В последние годы проведен ряд исследований, подтверждающих эффективность повреждающего действия ЛТ и ХТ при дополнительном использовании локальной гипертермии на опухоли различных локализаций, в том числе и на СМТ [5, 11, 13, 14, 16, 23, 33]. Самостоятельное применение ЛГТ хотя и оказывает определенное повреждающее действие на опухолевые ткани, но вызывает, как правило, непродолжительный эффект, и поэтому в клинических условиях используется как адьювант лучевой или лекарственной противоопухолевой терапии [2, 7, 8].

Основные цели применения локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией у пациентов с СМТ – это оптимизация комбинированного лечения, достижение быстрых глубоких морфологических изменений в злокачественных новообразованиях в предоперационном периоде для повышения абластичности хирургического этапа лечения, перевод больных с неоперабельными опухолями в операбельное состояние [9, 15, 21, 26, 29]. Поэтому гипертермию нужно рассматривать как один из способов преодоления радиорезистентности опухолевых клеток. Применение термолучевой терапии (ТЛТ) может способствовать последующему снижению суммарной дозы облучения в случаях, когда пациент уже получал радикальный курс ЛТ [19, 23, 27].

В России применение гипертермии в лечении онкозаболеваний началось в 1979 г., когда были разработаны первые прототипы аппаратов под маркой «Яхта». Лидирующие позиции по применению локальной гипертермии в лечении СМТ занимают «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» и «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. В данных учреждениях активно проводятся работы по изучению эффективности и безопасности применения ЛГ при лечении СМТ. В МРНЦ (Обнинск) был проведен ряд научных работ по изучению эффективности химио- и термолучевой терапии у больных саркомами мягких тканей [10, 11].

В исследование вошло 118 пациентов с различными локализациями СМТ, получивших 2–3 неoadьювантных и 3 адьювантных курса полихимиотерапии в зависимости от гистологического типа опухоли, курс предоперационной лучевой терапии в режиме гиперфракционирования дозы (РОД 3,0 Гр, кратность – 2 раза в день с интервалом 4 ч, 3 раза в неделю, СОД 30,0 Гр, изоэффективная СОД 42,0 Гр) в сочетании с локальной гипертермией («Супертерм ЭП-40», «Яхта-5», «Яхта-3»): 6 сеансов продолжительностью 40–80 мин при температуре 41–43°C. Оперативное вмешательство выполнялось через 3–4 нед после предопе-

рационного этапа. На ложе удаленной опухоли ИОЛТ выполняли на аппарате «Микротрон-М», РОД = 10,0–15,0 Гр. Пациентам, не подлежащим оперативному лечению, продолжали проводить ПХТ в течение 6 мес с интервалами 1–1,5 мес. Частичная регрессия опухоли в течение 1 мес наблюдалась у 1/3 пациентов, что позволяло выполнить органосохраняющий объем операции. У пациентов, получивших комбинированное лечение в сочетании с предоперационной ЛГТ и ИОЛТ, отмечалось улучшение показателей пятилетней безрецидивной выживаемости по сравнению с химиолучевым и хирургическим лечением (86 против 67 %, $p=0,05$). Кроме того, терапевтический патоморфоз III–IV степени был достоверно выше ($p < 0,001$) у больных, которым проводилась ЛГТ, в сравнении с больными, получавшими химиолучевое лечение (72 против 29 %). Также авторы показали, что не увеличивается частота гнойно-некротических осложнений при комбинированном лечении СМТ (15–22 %) в сравнении только с хирургическим лечением (17 %). За пятилетний период наблюдения в группе неоперированных больных общая выживаемость составила 100 %, безрецидивная – 88,6 %.

Другое крупное российское исследование, проведенное на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина (2009), было посвящено оценке десятилетних результатов термолучевого лечения 83 больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями [16]. В исследуемой группе ($n=64$) выполнялось термолучевое лечение, в контрольной ($n=19$) – самостоятельный курс лучевой терапии по стандартной методике СОД 60–68 Гр. Гипертермия проводилась на установках «Яхта-4» и «Яхта-5» перед сеансами лучевой терапии два раза в неделю, время сеанса – 60–90 мин, температура в опухоли 41–45°C. При анализе результатов было выявлено, что частота полной регрессии опухоли была выше у больных, получивших терморрадиотерапию, по сравнению с больными, которым проводилась только ЛТ (74,4 и 28,6 % соответственно). Продолженный рост и рецидивы заболевания также значительно реже диагностировали в первой группе (9,3 и 57,1 % соответственно).

Большой интерес вызывает ряд зарубежных публикаций, посвященных изучению роли локальной гипертермии в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей. В 2011 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования EORTC-STBSG по изучению эффективности неoadьювантной химиотерапии в сочетании с ЛГТ [18, 31]. В исследование были включены 340 пациентов с различными локализациями и гистотипами опухолевого процесса. В I группе ($n=169$) проводилась химиотерапия на фоне гипертермии, во II группе ($n=171$) – самостоятельная химиотерапия. На первом этапе все пациенты получали курс неoadьювантной химио-

терапии по схеме: EIA с кратностью 3 нед (в среднем 4 курса). В первый и четвертый дни каждого курса химиотерапии выполнялась гипертермия на аппарате BSD-2000 (время сеанса – 60 мин, при температуре 42°C, в среднем 8 сеансов ЛГТ). Далее выполнялось широкое иссечение опухоли. За месяц наблюдения непосредственная эффективность была значимо выше в группе пациентов, проходивших курс химиотерапии на фоне локальной гипертермии. Полная регрессия опухоли отмечалась у 5,8 % пациентов, частичная регрессия – у 33 %, стабилизация – у 55,4 %, прогрессирование – у 5,8 %. За пятилетний период наблюдения показатели общей выживаемости в обеих группах были одинаковыми (59 и 57 %), однако безрецидивная и безметастатическая выживаемость была значимо выше в I группе пациентов – 76 против 61 % и 42 против 35 % соответственно.

Сопоставимые результаты были получены в ходе исследования, проведенного на базе Kyushu Imperial University (Фукуока, Япония), при использовании ЛГТ совместно с лучевой терапией. Частичная регрессия опухолевого очага наблюдалась в 50 % клинических случаев, у другой половины пациентов – стабилизация процесса, прогрессирования отмечено не было. За время наблюдения (7 лет) безрецидивная выживаемость составила 100 %, безметастатическая – 80 %, общая – 100 % [25].

Обобщая вышеизложенное, стоит отметить, что проблема отбора контингента больных для проведения смешанной лучевой терапии и выбора оптимального объема облучения в сочетании с локальной гипертермией у больных саркомами мягких тканей остается весьма сложной и до конца не решенной. С 2012 г. на базе Томского НИИ онкологии проводятся исследования, посвященные оценке эффективности комбинированного лечения сарком мягких тканей с ЛГТ. В исследуемую группу вошло 26 пациентов с различными локализациями СМТ (12 женщин и 14 мужчин), возраст – 38–81 год, в среднем $54 \pm 2,4$ года. Из них 12 больных с первичными местнораспространенными СМТ и 14 пациентов с рецидивными опухолями. Предоперационную лучевую терапию проводили на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equipox 1,25 МэВ в режиме среднего фракционирования дозы – РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, 10–12 сеансов. Сеанс гипертермии осуществляли на аппарате Celsius TCS с первого дня начала лучевой терапии, кратность – 3 раза в неделю, температура 43°C, продолжительность сеанса 40–60 мин, общее количество сеансов – 10. Облучение опухоли на радиотерапевтической установке выполнялось после сеанса гипертермии с интервалами между воздействиями 10–15 мин. Затем проводилось хирургическое лечение (широкое иссечение опухоли) с ИОЛТ (на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э, РОД 10,0–15,0 Гр). Курсы ХТ по схеме MAID по-

лучали всего шесть пациентов (1 с первичным опухолевым процессом и 5 с повторными рецидивами опухоли). Срок наблюдения за больными составлял от 3 до 24 мес, медиана – 13,5 мес.

Несмотря на многокомпонентное лечение, все больные перенесли лечение в полном объеме. По предварительным результатам, частичная регрессия опухоли по шкале RECIST определялась у 8/26 (30,8 %) больных, в 18 (69,2 %) случаях – стабилизация процесса. При сравнении с группой исторического контроля (n=55), получавшей предоперационный курс лучевой терапии в том же режиме, но без ЛГТ, частичная регрессия опухоли была достигнута только в 5/55 (9,1 %) наблюдениях, у остальных пациентов 50/55 (90,9 %) – стабилизация опухоли. Также по результатам гистологического исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза. В группе исследования лечебный патоморфоз III степени отмечался у 9/26 (34,7 %) пациентов, тогда как в группе контроля данный показатель составил 12/55 (22 %); II степени – 7/26 (27 %) против 19/55 (34 %), I степени – 10/26 (38,3 %) и 24/55 (44 %) соответственно.

За год динамического наблюдения у 4/26 (15,4 %) был диагностирован местный рецидив опухоли, в контроле – 13/55 (23,6 %) случаев ($p < 0,05$). Время до возникновения рецидива у всех пациентов в среднем составило $20 \pm 1,8$ мес. Одногодичная общая выживаемость в группе исследования составила 100 %, безрецидивная выживаемость – $88,8 \pm 1,4$ %, в контроле – $85,5 \pm 6,4$ % и $76,2 \pm 7,5$ % соответственно.

При проведении лучевой терапии на фоне локальной гипертермии каких-либо выраженных осложнений со стороны мягких тканей не наблюдалось. При оценке ранних лучевых реакций лишь у 7/26 пациентов (27 %) отмечались лучевые реакции кожи I–II степени по шкале RTOG/EORTC (1995) в виде умеренной гиперемии в зоне облучаемого очага и отека мягких тканей. При сравнении с группой контроля ранние лучевые изменения кожи наблюдались в 51 % случаев. Однако при своевременном назначении местной противовоспалительной терапии они достаточно хорошо купировались и не требовали прерывания облучения. В послеоперационном периоде у 3/26 (11,5 %) и у 8/55 (14,5 %) больных наблюдались гнойно-некротические осложнения, причем отмечались они преимущественно у пациентов с рецидивами СМТ, проходивших повторный курс лучевой терапии. Представленные результаты непосредственной эффективности комбинированного лечения больных СМТ с использованием гипертермии носят предварительный характер, поскольку клинический набор материала в исследуемую группу продолжается.

Таким образом, анализ данных отечественных и зарубежных исследований, в том числе полученных

в ходе исследования, проведенного в Томском НИИ онкологии, позволяет говорить о перспективности выбранного направления. Метод комбинированного лечения СМТ с использованием гипертермии и предоперационной лучевой терапии позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии, хорошо переносится

больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохраняющих операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, отмечено положительное влияние гипертермии на местный локо-регионарный контроль и показатели выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практическая онкология. 2004. № 20. С. 250–255.
2. Андронов Н.В., Бохан Б.Ю., Николаев А.Л., Трещалина Е.М., Алиев М.Д., Ковалевский Е.Е., Филоненко Д.В., Гопи А.В., Божевольнов В.Е., Козан Б.Я., Воронцов Г.Н. Основание клинического изучения предоперационной термохимиотерапии сарком мягких тканей с помощью локальной ультразвуковой гипертермии и химиотерапии цисплатином и/или доксорубицином // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 1. С. 28–33.
3. Буров Д.А., Бохан Б.Ю., Хусейнов З.Х., Феденко А.А., Мартынков Д.В., Хайленко В.А. Ошибки и осложнения при лечении сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 3. С. 29–36.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2012. № 10. С. 155–158.
5. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузилов С.А., Старцева Ж.А., Костромичев Д.Н. Гипертермия в лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 4. С. 60–65.
6. Жамгарян Г.С., Тюкалов Ю.И., Старцева Ж.А., Котова О.В., Коновалов А.И., Жеравин А.А. Предоперационная гамма-терапия с локальной гипертермией у больных с рецидивами сарком мягких тканей // Евразийский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 643.
7. Зубарев Л.А., Курильчик А.А., Куряцкая Г.Т. Термоиммунотерапевтическая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 1. С. 34–38.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. С. 28.
9. Кулешова Д.В., Лоценов В.Б., Шевчик С.А., Барун В.В. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани // Альманах клинической медицины. 2006. № 12. С. 25.
10. 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.
11. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Локальная электромагнитная гипертермия в лечении злокачественных опухолей: Методическое пособие для врачей. Обнинск, 2001.
12. Мусабаява Л.И., Старцева Ж.А. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия рака молочной железы I–II стадии заболевания (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 79–85.
13. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Тахауов Р.М. Рак гортани на территории Сибири и Дальнего Востока (основные статистические показатели) // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 44–46.
14. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении большого раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2011. № 3. С. 12–21.
15. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Мыслевцев И.В., Яковлева Е.С. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 1. С. 29–35.
16. Ткачев С.И., Алиев М.Д., Глебовская В.В., Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Иванов С.М., Трофимова О.П., Карапетян Р.М., Бохан И.П., Язгунович И.П. Применение терморрадиотерапии у больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009. № 1. С. 34–37.
17. Феденко А.А., Горбунова В.А., Бохан Б.Ю., Алиев М.Д., Истомин И.А. Первый российский опыт применения трабектедина в лечении диссеминированных сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 2. С. 47–54.
18. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 5–9.
19. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. 2010. Т. 1, № 10. С. 14.
20. Belal A., Kandil A., Allam A., Khafaga Y., El-Husseiny G., El-Enbaby A., Memon M., Younge D., Moreau P., Gray A., Schultz H. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases // Am. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 25 (1). С. 16–22.
21. De la Mata M.D., Gomez-Espi M., Loano M.A. et al. Preoperative chemoradiation +/- IORT in esophageal cancer // Proc. of the Intern. Soc. Intraoperative Radiation Therapy. 2005. P. 247–278.
22. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M., Ritch P., Baker L.H., Blay J.Y., Hande K.R., Keohan M.L., Samuels B.L., Schuetz S., Lebedinsky C., Elsayed Y.A., Izquierdo M.A., Gómez J., Park Y.C., Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (25). P. 4188–4196. doi: 10.1200/JCO.2008.21.0088.
23. Gatta G., Ciccolallo L., Kunkler I., Capocaccia R., Berrino F., Coleman M.P., De Angelis R., Faivre J., Lutz J.M., Martinez C., Möller T., Sankila R. Survival from rare cancer in adults: a population-based study // Lancet Oncol. 2006. Vol. 7 (2). P. 132–140.
24. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Lozza L., Pennacchioli E., Mariani L., Casali P.G. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (1). P. 24–30. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8871.
25. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J., Wust P., Reichardt P., Schem B.C., Abdel-Rahman S., Daugaard S., Salat C., Wendtner C.M., Vujaskovic Z., Wessalowski R., Jauch K.W., Dürr H.R., Ploner F., Baur-Melnyk A., Mansmann U., Hiddemann W., Blay J.Y., Hohenberger P. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. For the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG), the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). 2010.
26. Jemal A. World Cancer Statistics, 2006. CA Cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 56. P. 106.
27. Kaur P., Hurwitz M.D., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers (Basel). 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.
28. O'Sullivan B., Davis A.M. A randomized phase III phase trial of preoperative compared to postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // Proc. ASTRO. 2001. Vol. 51. P. 151.
29. Shibata S.I., Pezner R., Chu D., Doroshov J.H., Chow W.A., Leong L.A., Margolin K.A., McNamara M.V., Morgan R.J. Jr., Raschko J.W., Somlo G., Tetef M.L., Yen Y., Synold T.W., Wagman L., Vora N., Carroll M., Lin S., Longmate J. A study of radiotherapy modalities combined with continuous 5-FU infusion for locally advanced gastrointestinal malignancies // Eur. J. Sur. Oncol. 2004. Vol. 30 (6). P. 650–657.
30. Stoeckle E., Coindre J.M., Kind M., Kantor G., Bui B.N. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma // Recent Results Cancer Res. 2009. Vol. 179. P. 229–242.
31. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.
32. van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004–Clinical group consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.
33. Wendtner C.M., Abdel-Rahman S., Krych M., Baumert J., Lindner L.H., Baur A., Hiddemann W., Issels R.D. Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (14). P. 3156–3164.

Поступила 30.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-65. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-92. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Тюкалов Юрий Иванович, кандидат медицинских наук, гл. врач клиники Томского НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-80. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4237-0505.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 42-00-57. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-93. E-mail: zheravin2010@yandex.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Коновалов Артем Игоревич, клинический ординатор отделения радиологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 42-00-62. E-mail: Armany-2008@yandex.ru

Симонов Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, отделения Радиологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 42-00-62. SPIN-код: 4267-9490.

Богоутдинова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, отделение общей онкологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-58. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6120-7933.

Котова Ольга Викторовна, аспирант, отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-90. E-mail: olga-kot79765@yandex.ru. SPIN-код: 9058-9343.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ROLE OF LOCAL HYPERTHERMIA IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

**Zh.A. Startseva^{1,2}, E.M. Slonimskaya^{1,3}, Yu.I. Tyukalov¹, I.G. Frolova^{1,2},
A.A. Zheravin^{1,2}, A.I. Konovalov¹, K.A. Simonov^{1,2}, A.V. Bogoutdinova^{1,2},
O.V. Kotova¹**

Tomsk Cancer Research Institute¹

National Research Tomsk Polytechnic University²

Siberian State Medical University³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: slonimskaya@rambler.

Abstract

The review aimed to assess the role of local hyperthermia in combined modality treatment of soft tissue sarcoma. The recent randomized trials have shown significant benefits from local hyperthermia in patients with soft tissue sarcoma. When combined with radiotherapy, hyperthermia has a complementary and additive effect. Extensive researches have also shown that hyperthermia improves the efficacy of many chemotherapeutic agents. Besides the increased effectiveness of radiotherapy and chemotherapy, hyperthermia has many anti-cancer effects and improves treatment results in patients with soft tissue sarcomas.

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, hyperthermia.

REFERENCES

1. Aliev M.D. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // *Prakticheskaja onkologija*. 2004. № 20. P. 250–255. [in Russian]

2. Andronova N.V., Bokhyan B.Yu., Nikolaev A.L., Treshalina E.M., Aliev M.D., Filonenko D.V., Gopin A.V., Bozhevolnov V.E., Kogan B.Ya., Vorozhtcov G.N. Rationale for clinical study of preoperative treatment of soft tissue sarcomas with local ultrasound hyperthermia and chemotherapy with cisplatin and/ or doxorubicin // *Sarkomy kostej, mjadgkih tkanej i opuholi kozhi*. 2011. № 1. P. 28–33. [in Russian]

3. Burov D.A., Bokhyan B.U., Huseinov Z.H., Fedenko A.A., Martynkov D.V., Khaylenko V.A. Mistakes and complications in the treatment of soft tissue sarcomas // *Sarkomy kostej, mjadgkih tkanej i opuholi kozhi*. 2011. № 3. P. 29–36. [in Russian]

4. Davydov M.I., Aksel' E.M. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina*. 2012. № 10. P. 155–158. [in Russian]

5. Dobrodeev A.Yu., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Startseva Zh.A., Kostromitsky D.N. Hyperthermia in treatment of non-small cell lung cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 4. P. 60–65. [in Russian]

6. Zhamgarjan G.S., Tyukalov Ju.I., Starceva Zh.A., Kotova O.V., Konovalov A.I., Zheravin A.A. Предоперационная гамма-терапия с локальной гипертермией у больных с рецидивами сарком мягких тканей // *EvrAzijskij onkologicheskij zhurnal* 2014. № 3. P. 643. [in Russian]

7. Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kudryavtseva G.T., Kurpeshev O.K., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E. Thermo-chemo-radio-therapy in the combined treatment of locally advanced soft tissue sarcomas (STS) // *Sarkomy kostej, mjadgkih tkanej i opuholi kozhi*. 2011. № 1. P. 34–38. [in Russian]

8. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. P. 28. [in Russian]

9. Kuleshova D.V., Loshhenov V.B., Shevchik S.A., Barun V.V. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани // *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2006. № 12. P. 25. [in Russian]

10. Kurpeshev O.K., Zubarev A.L. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не

- подвергшихся оперативному вмешательству // *Onkologija*. 2006. Vol. 8(3). P. 255–259. [in Russian]
11. *Kurpeshev O.K., Mardynskij Ju.S., Berdov B.A.* Локальная электромагнитная гипертермия в лечении злокачественных опухолей: Методическое пособие для врачей. Obninsk, 2001. [in Russian]
 12. *Musabaeva L.I., Startseva Zh.A.* Intraoperative electron radiation therapy and external beam radiation therapy for stage I-II breast cancer (literature review) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 2. P. 79–85. [in Russian]
 13. *Pisareva L.F., Chojnzonov E.L., Tahauov R.M.* Рак горлани на территории Сибири и Дальнего Востока (основные статистические показатели) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2003. № 2. P. 44–46. [in Russian]
 14. *Tamrazov R.I., Barsukov Y.A., Tkachev S.I., Nikolayev A.V., Gordeyev S.S.* Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on the future from the past // *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2011. № 3. P. 12–21. [in Russian]
 15. *Teplyakov V.V., Bukharov F.D., Urlava A.N., Karpenko V.U., Derzhavin V.A., Mislevtsev I.V., Yakovleva E.C.* Diagnostic and treatment mistakes in managing of soft tissue sarcomas // *Sarkomy kostej, mjangkih tkanej i opuholi kozhi*. 2012. № 1. P. 29–35. [in Russian]
 16. *Tkachev S.I., Aliev M.D., Glebovskaya V.V., Yarmonenko S.P., Wainson A.A., Ivanov S.M., Trofimova O.P., Karapetyan R.M., Bokhyan B.Yu., Yaghumovich I.P.* Thermoradiotherapy as a component of desmoid tumor management // *Sarkomy kostej, mjangkih tkanej i opuholi kozhi*. 2009. № 1. P. 34–37. [in Russian]
 17. *Fedenko A.A., Gorbunova V.A., Bokhyan B.Yu., Aliev M.D., Istomin I.A.* Trabectedin in the treatment of soft tissue sarcomas. First russian experience // *Sarkomy kostej, mjangkih tkanej i opuholi kozhi*. 2011. № 2. P. 47–54. [in Russian]
 18. *Chojnzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V.* Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 5–9. [in Russian]
 19. *Shevchenko L.N.* Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia // *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenologii Minzdrava Rossii*. 2010. Vol. 1 (10). P. 14. [in Russian]
 20. *Belal A., Kandil A., Allam A., Khafaga Y., El-Husseiny G., El-Enbaby A., Memon M., Younge D., Moreau P., Gray A., Schultz H.* Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases // *Am. J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 25 (1). C. 16–22.
 21. *De la Mata M.D., Gomez-Espi M., Loano M.A. et al.* Preoperative chemoradiation +/- IORT in esophageal cancer // *Proc. of the Intern. Soc. Intraoperative Radiation Therapy*. 2005. P. 247–278.
 22. *Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M., Ritch P., Baker L.H., Blay J.Y., Hande K.R., Keohan M.L., Samuels B.L., Schuetz S., Lebedinsky C., Elsayed Y.A., Izquierdo M.A., Gómez J., Park Y.C., Le Cesne A.* Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (25). P. 4188–4196. doi: 10.1200/JCO.2008.21.0088.
 23. *Gatta G., Ciccolallo L., Kunkler I., Capocaccia R., Berrino F., Coleman M.P., De Angelis R., Faivre J., Lutz J.M., Martinez C., Möller T., Sankila R.* Survival from rare cancer in adults: a population-based study // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7 (2). P. 132–140.
 24. *Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Lozza L., Pennacchioli E., Mariani L., Casali P.G.* Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (1). P. 24–30. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8871.
 25. *Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J., Wust P., Reichardt P., Schem B.C., Abdel-Rahman S., Daugaard S., Salat C., Wendner C.M., Vujaskovic Z., Wessalowski R., Jauch K.W., Dürr H.R., Ploner F., Baur-Melnyk A., Mansmann U., Hiddemann W., Blay J.Y., Hohenberger P.* Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. For the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG), the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). 2010.
 26. *Jemal A.* World Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer // J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 56. P. 106.
 27. *Kaur P., Hurwitz M.D., Krishnan S., Asea A.* Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // *Cancers (Basel)*. 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.
 28. *O'Sullivan B., Davis A.M.* A randomized phase III phase trial of preoperative compared to postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Proc. ASTRO*. 2001. Vol. 51. P. 151.
 29. *Shibata S.I., Pezner R., Chu D., Doroshow J.H., Chow W.A., Leong L.A., Margolin K.A., McNamara M.V., Morgan R.J. Jr., Raschko J.W., Somlo G., Tetef M.L., Yen Y., Synold T.W., Wagman L., Vora N., Carroll M., Lin S., Longmate J.* A study of radiotherapy modalities combined with continuous 5-FU infusion for locally advanced gastrointestinal malignancies // *Eur. J. Sur. Oncol.* 2004. Vol. 30 (6). P. 650–657.
 30. *Stoeckle E., Coindre J.M., Kind M., Kantor G., Bui B.N.* Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma // *Recent Results Cancer Res.* 2009. Vol. 179. P. 229–242.
 31. *van der Zee J.* Heating the patient: a promising approach? // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.
 32. *van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T.* The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus // *Int. J. Hyperthermia*. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.
 33. *Wendner C.M., Abdel-Rahman S., Krych M., Baumert J., Lindner L.H., Baur A., Hiddemann W., Issels R.D.* Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (14). P. 3156–3164.

ABOUT THE AUTHORS

Startseva Zhanna Alexandrovna, MD, DSc, Head, Radiology Department, Tomsk Cancer research Institute. Phone: +7 3822 418065. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Slonimskaya Elena Mikhailovna, Slonimskaya Elena Mikhailovna, MD, DSC, Professor, Head, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research institute. Phone: +7 3822 418092. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Tyukalov Yuri Ivanovich, MD, PhD, Head Physician, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 418080. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4237-0505.

Frolova Irina Georgievna, MD, DSc., Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +73822 420057. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru

Zheravin Alexandr Alexandrovich, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 418093. E-mail: zheravin2010@yandex.ru. SPIN-code: 2858-7175.

Konovalev Artyem Igorevich, junior researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +79234090300. E-mail: Armany-2008@yandex.ru

Simonov Kirill Alexandrovich, MD, PhD, oncologist, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 420062. SPIN-code: 4267-9490.

Kotova Olga Viktorovna, Postgraduate Student, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 418090. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9058-9343