

ГУЗ областной клинический
онкологический диспансер,
радиологическое отделение,
г. Ульяновск;
ГБУЗ областной клинический
онкологический диспансер,
радиологическое
отделение №2, г. Челябинск

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Н.В. Деньгина¹, Е.Я. Мозерова²

STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY AND LOCAL HYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF VARIOUS MALIGNANT TUMORS

¹*Н.В. Деньгина*

*ГУЗ областной клинический онкологический диспансер,
радиологическое отделение, г. Ульяновск¹. E-mail: indigo171201@yaboo.com*

²*Е.Я. Мозерова*

*ГБУЗ областной клинический онкологический диспансер,
радиологическое отделение №2, г. Челябинск*

¹*N.V. Dengina*

MD. Cand. of med. sci.

*SHI regional clinical oncological dispensary,
radiotherapy department, Ulyanovsk¹. E-mail: indigo171201@yaboo.com*

²*E.Ya. Mozerova*

MD. Cand. of med. sci.

*SBHI regional clinical oncological dispensary,
radiotherapy department №2, Chelyabinsk*

Данная статья представляет собой обзор литературы по применению двух методов сугубо локального воздействия на опухолевый очаг, один из которых – стереотаксическая лучевая терапия – является более традиционным методом специфического воздействия, а именно интенсивной высокоточной дистанционной лучевой терапии, тогда как другой – локальная гипертермия – практически не используется в изолированном варианте, но может служить великолепным дополнением не только к лучевой терапии, но и к системному лекарственному лечению.

В настоящее время применение этих методов предусмотрено мировыми рекомендациями лечения злокачественных опухолей ряда локализаций.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, стереотаксическая лучевая терапия, локальная гипертермия.*

The following article represents the literature review on the use of two local treatment methods – stereotactic radiotherapy and local hyperthermia. The first one is considered to be the advanced technology of traditional highly precision and intensive external beam radiotherapy while the other one has almost never been applied alone but served as an excellent modifying treatment in combination with not only radiotherapy but with systemic treatment as well.

Currently the use of these two methods is recommended by international treatment guidelines for the patients with malignant tumors of various localizations.

Key words: *malignant tumors, stereotactic radiotherapy, local hyperthermia.*

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия (СЛТ/РХ) – вид дистанционной лучевой терапии, позволяющий производить высокоточную доставку к опухоли большой «хирургической» дозы излучения с минимизацией облучения здоровых тканей.

Возможность точно сфокусировать пучок ионизирующего излучения на опухоли и тем самым избежать переоблучения здоровых тканей благодаря современным высокоточным технологиям лучевой терапии по теории может позволить врачу увеличить дозу, подводимую к опухоли, и даже сделать это в кратчайшие сроки, то есть, интенсифицировать лечение. Когда-то в начале прошлого века лучевая терапия как раз и начиналась с массивного облучения опухолевого очага однократно либо двукратно, но в большой дозе. Однако выраженные лучевые осложнения со стороны здоровых тканей, которые неминуемо повреждались в условиях отсутствия какой-либо предлучевой подготовки пациента, а также сильнейшая интоксикация из-за массивного распада опухолевых клеток не позволили продолжать облучать больных таким способом.

Тем не менее, подведение больших доз излучения в кратчайшие сроки было абсолютно логично, вот только обоснование пришло гораздо позднее. Радиобиологические исследования второй половины XX века показали, что чем выше доза, подведённая к опухоли одномоментно, тем большее количество опухолевых клеток погибает сразу. Так, однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, а увеличение дозы до 80 Гр – 99,5%, то есть практически всей опухоли. Однако потребовался почти целый век, чтобы вновь вернуться к идеологии короткого по времени, но интенсивного облучения, оценив её уже на новом витке развития техники и технологий.

К ускоренным курсам лучевой терапии мы в любом случае должны были бы вернуться, хотя бы по той простой причине, что они крайне удобны и для пациента, и для ухаживающих за ним родственников. В наш стремительный век было бы слишком большой роскошью останавливаться лишь на традиционном, пусть надёжном и тысячекратно испробованном на миллионах пациентов, режиме «2 Гр один раз в день 5 дней в неделю», затрачивая на курс лечения месяц, а то и два. Меньшее количество сеансов, помимо удобства для пациентов, сокращения времени до системной терапии, позволяет оптимально использовать коечный фонд и проводить лечение амбулаторно. Но удобство короткого курса – это ещё не главное его преимущество. Как показывают уже многочисленные исследования по применению ускоренного фракционирования лучевой терапии в радикальном либо паллиативном лечении больных с опухолями различных локализаций, это может быть более эффективно. Подведение радикальной дозы лучевой терапии в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность некоторых опухолей. Ярким примером является стереотаксическое облучение метастазов в головной мозг одной из наиболее устойчивых к традиционным режимам лучевой терапии опухоли – гипернефроидного рака почки. Результаты нескольких исследований по этой

проблеме, увидевших свет в конце 2010 и 2011 гг., показали статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у этой категории пациентов, которые совсем недавно считались абсолютно некурабельными [19, 44, 33].

Применение СЛТ в качестве локального метода воздействия на опухоль с момента внедрения в практику в 1967 г. долгое время было ограничено только интракраниальной локализацией очага. Лишь в 90-е гг. прошлого века возможности радиохирургии были использованы для лечения экстракраниальных опухолей как с применением жестких фиксирующих рам, так и с помощью объединения КТ-сканера и линейного ускорителя. Разработка систем интрафракционного слежения за опухолью, контроля дыхания сделали возможным облучение смещаемых целей, смогли повысить доступность и расширить сферу применения метода. В 2001 г. СЛТ для лечения экстракраниальной патологии одобрена FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а к настоящему моменту стереотаксическая лучевая терапия включена в мировые стандарты лечения.

Роль СЛТ в лечении рака легкого

Несмотря на возможность применения СЛТ при злокачественных новообразованиях различных локализаций, внедрение метода при мелкококлеточном раке легкого (НМРЛ) носило поистине «революционный» характер.

С учетом того, что хирургическое лечение, являющееся оптимальным методом для локализованного НМРЛ, может быть выполнено менее чем у половины больных старше 75 лет, а частота местных рецидивов при конвенциональной лучевой терапии достигает 40% [32], СЛТ в последнее время стала неинвазивной альтернативой хирургии.

О медико-социальной значимости метода свидетельствуют результаты крупных популяционных исследований. Так, анализ данных амстердамского ракового регистра с 1999 по 2007 гг. показал, что у больных НМРЛ I стадии старше 75 лет внедрение СЛТ позволило на 12% уменьшить количество пациентов, не получавших лечение, а также значимо повысить частоту проведения лучевого лечения – с 26% до 42% ($p < 0,01$) и медиану выживаемости – с 16 мес. до 21 мес. ($p < 0,01$) [28]. Другое демографическое исследование, включавшее 4605 больных НМРЛ I ст. > 75 лет, выявило уменьшение числа пациентов, не получавших лечения, на 7%, повышение медианы выживаемости на 8 мес. ($p < 0,001$) [11].

Результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы RTOG 0236 [39], опубликованные в 2010 г., показали, что проведение СЛТ у неоперабельных больных НМРЛ I ст. в режиме 18 Гр за 3 фракции позволяет достичь 3-летнего локо-регионарного

контроля у 87,2% больных, 3-летней безрецидивной выживаемости – у 48,3%, 3-летней общей выживаемости – у 55,8%; при этом явления токсичности 3 степени отмечены у 12,7% больных и 4 степени – у 3,6%. Результаты RTOG 0236, а также ряда других проспективных и ретроспективных исследований позволили сделать вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости СЛТ у неоперабельных больных I стадией НМРЛ. В табл. 1 приводятся наиболее значимые результаты анализа эффективности и безопасности СЛТ у неоперабельных больных I стадией НМРЛ.

Несмотря на признание СЛТ одним из методов лечения рака легкого I стадии у неоперабельных больных, роль СЛТ для операбельных пациентов являлась предметом дискуссий. В ретроспективной работе Grills IS et al. [10] не отмечено различий в локальном контроле и опухоль-специфичной выживаемости при сравнении СЛТ и краевой резекции легкого. При этом пациенты, получавшие СЛТ, были значимо старше ($p<0,01$) и имели более тяжелую сопутствующую па-

тологию, что, вероятно, и определило значимо более низкую общую выживаемость у данных больных ($p=0,01$). Мета-анализ, включивший 63 статьи по данной проблеме и основанный на результатах лечения 11921 пациентов [46], не выявил значимых различий в выживаемости и локальном контроле у больных с резекцией доли и СЛТ.

Наконец, опубликованные в июне 2015 г. результаты двух исследований III фазы STARS (MD Anderson CC) и ROSEL (Dutch) [4] позволили сделать вывод, что СЛТ обладает лучшей переносимостью и эффективностью по сравнению с хирургическим лечением. В исследование было включено 58 больных (31 получали СЛТ, 27 – хирургическое лечение); показатели 3-летней общей выживаемости и 3-летней безрецидивной выживаемости составили 95% и 79% ($p<0,05$), 86% и 80% ($p=0,54$) при СЛТ и хирургическом лечении, соответственно. Явления токсичности 3 степени наблюдались у 10% больных, получивших курс СЛТ, при отсутствии осложнений

Таблица 1

Результаты анализа эффективности и безопасности СЛТ у неоперабельных больных I стадией НМРЛ

Исследование, год	Число пациентов	Схема СРХ	Медиана наблюдения	Локальный контроль	Общая выживаемость	Токсичность
Nagata Y. et al., 2005	45 IA n=32 IB n=13	48 Гр за 4 фракции	2,5 года	98%	IA: 5-летняя – 83% IB: 5-летняя – 72%	2 степени – 4% ≥ 3 степени – 0%
Nyman J. et al., 2006	45	45 Гр за 3 фракции	3,5 года	80%	5-летняя – 30%	Поздняя токсичность: 11%
Hoopes D.J. et al., 2007	58	24-72 Гр за 3 фракции	3,5 года	3-летний – 75%	3-летняя – 49%	–
Baumann P., 2009	57	45 Гр за 3 фракции	3 года	3-летний – 92%	3-летняя – 60%	3 степени – 21% ≥ 4 степени – 0%
Videtic G.M. et al., 2009	26	50 Гр за 5 фракций	2,6 лет	3-летний – 94%	3-летняя – 52%	Ранняя 3 степени – 4% Поздняя 2 степени – 4%
Fakiris A.J. et al., 2009	70	60-66 Гр за 3 фракции	4,2 года	3-летний – 88%	3-летняя – 43%	> 3 степени периферический – 10%, центральный – 27%
Timmerman R. et al., 2010	55	54/3 за 3 фракции	2,9 года	3-летний – 91%	3-летняя – 55,8%	3 степени – 13% 4 степени – 4%
Chang J.Y. et al., 2012	130	50 Гр за 4 фракции	26 мес.	2-летний – 98,5%	3-летняя – 65,3%	2 степени – 9,3% 3 степени – 2,3%

4-5 степени. Среди больных, перенесших операцию, один пациент умер в послеоперационном периоде (осложнение 5 степени) и у 44% больных отмечена токсичность 3-4 степени. Таким образом, СЛТ может рассматриваться в качестве основного вида лечения при НМРЛ I стадии у операбельных пациентов. Тем не менее, предполагается продолжение исследований для возможности оценки результатов за более длительное время.

Остается открытым вопрос выбора оптимальной дозы облучения. Применяются различные режимы и дозы в зависимости от размера опухоли и центральной либо периферической локализации процесса. Величина биологически эффективной дозы рассматривается как один из важнейших факторов, определяющих локальный контроль и токсичность. Onishi H. et al. [27] в 2007 г. продемонстрированы значимо лучшие показатели локального контроля и выживаемости при биологически эффективной дозе, превышающей 100 Гр. Мета-анализ 34 исследований показал наилучшие показатели выживаемости в диапазоне дозы от 83 до 146 Гр [45].

Ещё одна важная особенность СЛТ – возможность повторного облучения при местном рецидиве после ранее проведенного курса конвенциональной лучевой

терапии. В табл. 2 показаны приемлемые результаты локального контроля и токсичности.

Таким образом, для НМРЛ I стадии стереотаксическая лучевая терапия существенно расширяет возможности лучевого лечения и может рассматриваться как терапия выбора для операбельных и неоперабельных пациентов.

Роль СЛТ в лечении рака поджелудочной железы

Традиционное химиолучевое лечение рака поджелудочной железы считалось возможным методом поддержания локального контроля, профилактики болевого синдрома и осложнений, влияющих на качество в жизни пациента, хотя нельзя сказать, что применялось широко и повсеместно. СЛТ произвела сдвиг парадигмы в ведении больных раком поджелудочной железы как наименее инвазивный метод локального воздействия, обеспечивающий высокие показатели локального контроля, а с учетом кратковременности лечения отсрочка хирургического лечения или химиотерапии стала минимальной.

Одними из первых в мире возможность применения СЛТ с использованием системы «CyberKnife» («КиберНож») для лечения местно распространен-

Таблица 2

Результаты повторного облучения (СЛТ) после ранее проведенного курса конвенциональной лучевой терапии при НМРЛ

Исследование, год	Kelly P. et al., 2010	Trakul N. et al., 2012	Reyngold M. et al., 2013	Ester E.C. et al., 2013	Trovo M. et al., 2014
Количество пациентов	36	15	39	13	17
Доза первичного облучения	61,5 Гр (30-79,2 Гр)	Медиана БЕД 87,5 Гр (60-112,5 Гр)	61,0 Гр (30-80 Гр)	61,2 Гр	50-60 Гр
Время между облучениями	22,0 мес. (0-92)	16 мес. (5-80)	37,0 мес. (1-180)	19,7 мес. (4,7-84,7)	18 мес. (1-60)
Доза повторного облучения	50 Гр (72%), 40 Гр (17%), другая (11%)	Медиана БЕД 80 Гр (60-112,5 Гр)	Медиана БЕД 70,4 Гр (42,6-180 Гр)	45-50 Гр за 5 фракций	30 Гр за 5 фракций
Медиана наблюдения	15 мес. (4-45)	15 мес. (4-65)	12,6 мес. (3-47,5)	11,4 мес. (0,9-38,3)	18 мес. (4-57)
Локальный контроль	92%	65,5%	77%	92%	86%
Общая выживаемость	59% (2-летняя)	80% (1-летняя)	22 месяца (медиана)	–	59% (1-летняя)
Токсичность	Пневмонит 3 ст. – 28% Эзофагит 3 ст. – 8% Дерматит 3 ст. – 6%	Пневмонит 1 ст.	Пневмонит 2 ст. – 18%, 3 ст. – 5%. Дерматит 2-4 ст. – 5%	Пневмонит 2 ст. – 7,7%, 3 ст. – 7,7%	Пневмонит 3 ст. – 23% 5 ст. – 6%

ного рака поджелудочной железы продемонстрировали Koong A.C. et al.: в исследовании I фазы при проведении однократного сеанса радиохирургии в дозе 25 Гр за фракцию были продемонстрированы 100% 1-летний локальный контроль и медиана выживаемости 11 мес.; при этом явления токсичности I-II степени имели место у 33% больных [22]. В исследовании II фазы при локальном облучении опухоли (радиохирургический буст: 1 фракция 25 Гр) после предшествующей химиолучевой терапии достигнут 1-годовалый локальный контроль у 94% завершивших лечение пациентов, при этом медиана выживаемости составила 8,3 мес., явления токсичности I-II степени наблюдались у 69% пациентов, III степени – только у 12,5% [23].

Причинами высокой токсичности РХ при раке поджелудочной железы на ранних этапах применения могли быть недостаточные представления об адекватном фракционировании и ограничениях доз для органов риска, а также несовершенство систем слежения за смещением цели. Дальнейшие исследования показали высокую эффективность фракционированной СЛТ в плане достижения локального контроля при меньшей токсичности, нежели после однократного облучения.

Pollom E.L. et al. [31] произвели сравнительный анализ результатов 1-фракционной и 5-фракционной СЛТ у 167 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. У больных, получавших 1-фракционную СЛТ, 1-летняя кумулятивная частота развития местных рецидивов была 3,4%, при 5-фракционной СЛТ – 9,5%. 1-летняя выживаемость при 1-фракционной РХ составила 30,8%, при 5-фракционной – 34,9%. Явления токсичности ≥ 2 степени значимо реже развивались при 5-фракционной СРХ ($p=0,005$). Таким образом, мультифракционирование СЛТ позволяло значимо снижать токсичность при аналогичных показателях выживаемости. Более поздние исследования назвали метод многообещающим в лечении местно-распространенного рака, позволяющим повысить резектабельность опухоли и качество жизни пациентов, значительно уменьшить болевой синдром. В табл. 3 приведены результаты наиболее значимых исследований, посвященных роли СЛТ в лечении местно-распространенного рака поджелудочной железы.

Ретроспективное исследование Kim C.H. et al. [18], посвященное оценке возможностей СРХ у больных аденокарциномой поджелудочной железы старше 80 лет, позволило сделать вывод об эффективности и безопасности метода у этой категории пациентов: медиана общей выживаемости составила 7,6 мес., медиана локального контроля – 11,5 мес., явлений острой или поздней токсичности выше III степени не отмечено.

В небольшом числе исследований показана возможность применения СЛТ в качестве неoadьювантного лечения с последующей краевой резекцией опухоли. Так, в ретроспективном исследовании

Chuong M.D. et al. [5] из 77 больных, получивших курс СЛТ (средняя доза для области вовлечения сосудов составила 35 Гр, на остальную опухоль – 25 Гр), 32 пациентам было проведено хирургическое лечение, при этом у 31 пациента выполнена R0 резекция. В работе Rajagopalan M.S. et al. [35] после неoadьювантной СЛТ у 92% больных произведена R0 резекция, а 41,7% пациентов демонстрировали полный ответ.

Немалый клинический интерес представляет возможность повторного облучения при местном рецидиве рака поджелудочной железы. Так, Lominska C.E. et al. [25] проанализировали результаты СЛТ у 28 пациентов, ранее получивших курс конвенциональной ЛТ до СОД=50,4 Гр. Медиана общей выживаемости составила 5,9 мес., 1-летняя безрецидивная выживаемость – 70%, 1-летняя общая выживаемость – 18%. Лечение переносилось удовлетворительно: лишь у одного пациента развились тошнота и рвота II степени, а также зафиксированы два случая поздней гастроинтестинальной токсичности III степени.

Wild A.T. et al. [42] провели ретроспективный анализ данных 18 пациентов с изолированным рецидивом или прогрессированием после предшествующей конвенциональной лучевой терапии. Отмечено, что проведение СЛТ до СОД=20-27 Гр за 5 фракций позволило эффективно уменьшить выраженность симптомов у 57% пациентов, 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 62%, медиана общей выживаемости – 8,8 мес. У 28% пациентов наблюдались явления острой токсичности II степени, острой токсичности III степени и выше не возникало, обструкция тонкой кишки – поздняя токсичность III степени – произошла у одного пациента.

С учетом ограниченных возможностей лечения изолированных местных рецидивов рака поджелудочной железы после проведенной лучевой терапии в ряде случаев повторное облучение методом СЛТ представляется эффективным и безопасным.

Лечение местно распространенного рака поджелудочной железы с применением СЛТ является новым подходом, позволяющим улучшить локальный контроль и качество жизни за счет уменьшения болевого синдрома и снижения риска желудочной или дуоденальной обструкции, однако, влияние СЛТ на общую выживаемость не является до конца изученным.

Роль СЛТ в лечении новообразований печени

Даже при I стадии заболевания пациентам с гепатоцеллюлярным раком часто невозможно провести хирургическое лечение или локальную абляцию в связи с тяжестью сопутствующей патологии и выраженным циррозом. Эффективность СЛТ уже была показана в ряде исследований (табл. 4), из результатов которых можно сделать вывод, что СЛТ является эффективным и относительно безопасным методом лечения первичных небольших гепатоцеллюлярных

Таблица 3

СЛТ в комбинации с химиотерапией при лечении местно-распространенного рака поджелудочной железы: токсичность и общая выживаемость

Исследование, год	Число пациентов	Схема СРХ	1-летний локальный контроль	Химиотерапия	Медиана общей выживаемости	Токсичность
Koong et al., 2004	15	15-25 Гр за 1 фракцию	100%	Не проводилась	11 мес.	1-2 степени – 33%
						≥ 3 степени – 0%
Koong et al., 2005	16	25 Гр за 1 фракцию (буст)	94%	5-фторурацил + ДЛТ перед СРХ	8,3 мес.	1 и 2 степени – 69%
						≥ 3 степени – 12,5%
Schellenberg et al., 2008	16	25 Гр за 1 фракцию	100%	1 цикл гемцитабина перед СРХ + гемцитабин после СРХ	11,4 мес.	Острая – 19%
						Поздняя – 47%
Hoyer et al., 2005	22	45 Гр за 3 фракции	57%	Не проводилась	5,4 мес.	2 степени – 79%
						4 степени – 4,5%
Mahadevan et al., 2010	36	24-36 Гр за 3 фракции	78%	Гемцитабин после СРХ	14,3 мес.	1 и 2 степени – 33%
						3 степени – 8%
Mahadevan et al., 2011	39	24-36 Гр за 3 фракции	85%	2 курса гемцитабина	20 мес.	1 и 2 степени – 41%
						Острая 3 степени – 0%
						Поздняя 3 степени – 9%
Polistina et al., 2010	23	30 Гр за 3 фракции	50%	6 циклов гемцитабина перед СРХ	10,6 мес.	1 степени – 20%
						2 степени – 0%
Mongi et al., 2015	88	25-33 Гр за 5 фракций	61%	Химиотерапия перед СРХ у 77 пациентов	18,4 мес.	Острая ≥ 3 степени – 3,4%
						Поздняя ≥ 2 степени – 5,7%
Gerka et al., 2013	10	25 Гр за 5 фракций	40%	1 цикл гемцитабина перед СРХ + 5 циклов гемцитабина после СРХ	12,2 мес.	3 степени – 0%
Herman et al., 2015	49	33 Гр за 5 фракций	83%	Гемцитабин перед СРХ	13,9 мес.	Острая ≥ 2 степени – 2%
						Поздняя ≥ 2 степени – 11%
Tozzi A. et al., 2013	30	45 Гр за 6 фракций	96%	Гемцитабин перед СРХ	11 мес.	Острая ≥ 3 степени – 0%

карцином у пациентов с противопоказаниями для стандартных локо-регионарных методов лечения.

При планировании СЛТ рекомендуется учитывать степень тяжести печёночной недостаточности по Чайлд-Пью [13]. Согласно Kimura T. et al. [20] при СЛТ тяжесть токсических явлений ≥ 3 степени у больных с печеночной недостаточностью В класса значимо выше по сравнению с А классом ($p=0,0127$).

Величина оптимальной дозы продолжает оставаться спорной. Jang WI et al. [16] показали, что 2-летний локальный контроль/общая выживаемость для больных, получавших СЛТ в дозах свыше 54 Гр, 45-54 Гр и менее 45 Гр, составляют 100% и 71%, 78% и 64%, 64% и 30%, соответственно ($p < 0,001$). Значимые корреляции между локальным контролем и более высокими дозами облучения подтверждают клиническое значение СЛТ у данной группы пациентов.

СЛТ при метастазах в печень продемонстрировала высокую эффективность и безопасность: так по данным разных авторов, 2-летний локальный контроль достигал 86-92% [12,36] при приемлемых показателях токсичности.

Согласно данным Dewas S. et al. [8], прогностическими факторами, определяющими локальный контроль при стереотаксическом облучении метастазов в печень, выступают размер очага ($p=0,019$), объем GTV ($p < 0,05$), объем PTV ($p < 0,01$), а также суммарная очаговая доза 45 Гр и разовая очаговая доза 15 Гр ($p=0,019$).

Роль СЛТ в лечении рака почки

Роль лучевой терапии в лечении рака почки ограничена представлениями о высокой радиорезистентности данного вида опухоли. В исследовании Deschavanne P.J. et al. [7] клетки почечно-клеточного рака оказались наиболее радиорезистентными из

694 клеточных линий. Повышение биологически эффективной дозы при гипофракционировании и технические возможности современной радиотерапии позволили улучшить эффективность радиотерапии за счет применения СЛТ.

В 2012 г. опубликованы результаты систематического обзора, проведенного Siva S. et al., включавшего 10 исследований и 126 больных с первичным раком почки [37].

Наиболее часто применявшейся схемой СЛТ было подведение 40 Гр за 5 фракций. Локальный контроль был получен у 93,91% (от 84% до 100%) пациентов, токсичность III степени и выше отмечена у 3,8% (0%-19%), I-II степени – у 21,4% (0%-93%).

Более крупные проспективные исследования были проведены позднее. Pham D et al. [30] в исследовании I фазы по оценке возможностей СЛТ при первичном неоперабельном раке почки 11 больных получили фракционированный курс СЛТ и 9 больных – однократное облучение. Для опухолей ≥ 5 см подвели 42 Гр за 3 фракции, при опухолях < 5 см подвели 26 Гр за 1 фракцию. У 12 пациентов (60%) наблюдались явления острой токсичности ≤ 2 степени, в то время как у 8 больных (40%) клинических проявлений токсичности не возникало.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о достижении высокой частоты локального контроля и приемлемой токсичности метода. Тем не менее, данных для консенсуса по фракционированию дозы и техническим аспектам пока недостаточно.

Роль СЛТ в лечении рака предстательной железы

У большинства больных раком предстательной железы заболевание носит локализованный характер, а помимо традиционных методов локального лечения –

Таблица 4

Результаты применения СЛТ в лечении гепатоцеллюлярного рака

Исследование, год	Число пациентов	Схема СЛТ	Локальный контроль	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	Токсичность
Scorsetti M. et al., 2015	44	48-75 Гр за 3 фракции/ 36-60 Гр за 6 фракций	1-летний – 85,8%	1-летняя – 77,9%	1-летняя – 41%	≥ 3 степени – 16%
Huertas A. et al., 2015	77	45 Гр за 3 фракции	2-летний – 99%	2-летняя – 56,6%	Медиана времени до прогрессирования – 9 мес.	2-летняя – 23,1%
Yamashita H. et al., 2015	79	БЕД = 96,3 Гр	–	2-летняя – 53%	2-летняя – 40%	≥ 3 степени – 0%
Yoon S.M. et al., 2013	93	30-60 Гр за 3-4 фракции	–	3-летняя – 53,8%	3-летняя – 92,1%	≥ 3 степени – 6,5%
Bujold A. et al., 2013	102	24-54 Гр за 6 фракций	1-летний – 87%	Медиана ОВ – 17 мес.	–	≥ 3 степени – 30%
Kimura T. et al., 2015	65	48 Гр за 4 фракции	2-летний – 100%	2-летняя – 76%	2-летняя – 40%	≥ 3 степени – 23,1%

радикальной простатэктомии и конвенциональной дистанционной лучевой терапии – появляются новые методики, обладающие рядом преимуществ.

Как показывают многие авторы, СЛТ позволяет достигать высоких показателей выживаемости без биохимического рецидива и значительно снижать уровень ПСА.

Важным аспектом в оценке роли СЛТ является сравнение эффективности метода с конвенциональной лучевой терапией. В исследовании Anwar M. et al. [2] у больных с низким и промежуточным риском, которым проводилась СЛТ, через 2 и 3 года после лечения отмечен значимо более низкий ПСА надир ($p < 0,005$) и больший наклон графика линейной регрессии логарифма ПСА ($p < 0,05$), при сравнении с результатами конвенциональной ЛТ.

Систематический обзор, выполненный Tan TJ et al. [38], включал 14 исследований I-II фазы и основан на результатах лечения 1472 пациентов. Наиболее часто применявшийся режим СЛТ – 35-36,25 Гр за 5 фракций, в 10 из 14 исследований лечение проводилось с помощью CyberKnife. Медиана наблюдения составила 11-60 мес., за это время отсутствие биохимического рецидива наблюдалось в 81-100% случаев. Явления острой уринарной и ректальной токсичности 2 степени отмечены у 5-42% и 0-27% пациентов, соответственно, а осложнения 3 степени и выше практически не наблюдались: 0,5% и 0% пациентов, соответственно. Поздние лучевые повреждения мочеполовой системы отмечены примерно у трети больных, а повреждения прямой кишки – не более чем у 12% пациентов.

При этом современные технические возможности при СЛТ позволяют проводить облучение лишь одной доли предстательной железы, что дополнительно снижает нагрузку на органы риска. Так, в исследовании Kishan A.U. et al. [21] сравнение дозиметрических планов при облучении всей предстательной железы и только левой или правой доли показало значимое снижение V80% и V90% для прямой кишки ($p < 0,05$), V50% для мочевого пузыря ($p < 0,05$), максимальной дозы для уретры и средних доз на головку полового члена и контралатеральный нервно-сосудистый пучок ($p < 0,00001$).

Несмотря на воодушевляющие результаты применения СЛТ в качестве локального метода воздействия, необходимы более длительный период наблюдения и проведение рандомизированных контролируемых исследований III фазы.

Локальная гипертермия

Особое слово следует молвить о методе локального воздействия, применяемого наиболее часто в комбинации с лучевой терапией в качестве способа физической радиомодификации. Речь идёт о гипертермии, впервые упомянутой в качестве противоопухолевого метода более 5 тысяч лет назад в древних папирусах. Великий Гиппократ утверждал, что если

опухоль не поддается воздействию теплом, большой инкурабелен. Немалое количество фундаментальных исследований с использованием повышенных температур проводилось примерно с 1970-х гг., однако до начала нынешнего века интерес к гипертермии несколько поубавился, большей частью по причине несовершенства оборудования, не позволявшего адекватно производить нагрев опухоли и контролировать температуру. Модернизация оборудования, а также ряд исследований, продемонстрировавших эффективность гипертермии в терапии опухолей, традиционно плохо поддававшихся традиционному лечению, позволили возродить интерес к этому методу и даже ввести его в практические рекомендации к применению.

Из всех методов, относящихся к физической радиомодификации, гипертермию принято считать наиболее перспективным. Это связано с тем, что она обладает весьма разносторонним биологическим действием, позволяющим некоторым авторам рассматривать ее в качестве ещё одного локального метода лечения опухолей, наряду с хирургическим и лучевым. Конечно, самостоятельное использование гипертермии в лечении рака весьма ограничено, но в сочетании с лучевой или химиотерапией она может существенно повлиять на результаты локального контроля, особенно при резистентных, местнораспространённых и рецидивных формах новообразований. Эффективность гипертермии как дополнения к лучевому методу лечения теоретически обусловлена несколькими обстоятельствами, среди которых необходимо указать следующие.

1) Гипертермия обладает собственным повреждающим действием на клеточном уровне, причём эффект зависит от температуры и продолжительности нагрева, что требует, как и для случаев применения ионизирующей радиации, возможности локализовать воздействие в объеме опухоли [1]. При этом в действии гипертермии важна не сама температура, а «доза тепла», которая определяется как температурой, так и продолжительностью нагрева.

2) Гипертермия наряду с повреждающим действием характеризуется значительным радиосенсибилизирующим эффектом вследствие временного нарушения процессов репарации, что приводит к значительному повышению клеточной радиочувствительности. При относительно длительном нагреве до температуры 40-41 °С, не превышающем продолжительность клеточного цикла (порядка нескольких часов), наблюдается тепловая радиосенсибилизация. При переходе к температурам 42-43 °С для многих клеток млекопитающих наблюдается ускорение тепловой гибели при дальнейшем повышении температуры всего на 1 градус по Цельсию.

3) В отличие от действия ионизирующей радиации при нагревании снижение концентрации кислорода в тканях не приводит к ослаблению повреждающего и

радиосенсибилизирующего эффекта. Таким образом, гипертермия может позволить преодолеть радиорезистентность гипоксических опухолевых клеток. Это особенно ценно в лечении местнораспространенных опухолей большого объема, с массивными гипоксическими зонами [17, 34, 9].

4) Для гипертермии наблюдается другая зависимость чувствительности от стадии клеточного цикла, чем та, которая характерна для действия ионизирующей радиации. Так, наибольшей радиорезистентностью отличается период синтеза ДНК – а при нагревании он как раз более чувствителен [41]. Поэтому гипертермия выступает как идеальный адъювант, сглаживающий колебания в выживаемости клеток опухоли в зависимости от стадии цикла.

5) Комбинации гипертермии с химиотерапевтическими агентами различаются по своей эффективности, формируя три возможных закономерности. Во-первых, некоторые препараты (5-фторурацил, метотрексат, таксаны) обладают независимым от повышенных температур механизмом действия, не потенцируемым гипертермией. Во-вторых, аддитивное воздействие тепла, стимулировавшее гибель опухолевых клеток, наблюдалось в комбинации с доксорубицином, циклофосфамидом, ифосфамидом, гемцитабином. Наконец, в-третьих, явный синергизм при температурах 41–43 °С отмечен с цисплатином, карбоплатином и блеомицином [14]. При этом большинство авторов и практических врачей, работающих с гипертермией, замечают, что те же самые биологические эффекты гипертермии (ингибирование репарации лучевых повреждений, реоксигенация, изменения перфузии, а также иммуномодуляция и индукция протеинов теплового шока) наблюдаются и при более низких температурах, нежели общепринятые 42,5–43 °С – при 39–42 °С, особенно в комбинации с химиотерапией.

Вообще, до начала нынешнего века существовало стойкое мнение, что только высокие температуры (42–44 °С) имеют право на применение с целью безусловного повреждающего воздействия на опухолевые клетки. В настоящее время отношение к гипертермии гораздо более гибкое: считается, что в схемах, где нагревание применяется до облучения, особенно в сочетании с химиотерапией, достаточно достичь более низких температур (38,5–40 °С) для усиления кровотока в опухоли, повышения ее оксигенации. Более высокий и интенсивный нагрев применяется в схемах, когда сеансы гипертермии следуют за облучением.

Различают два вида гипертермии: общую и локальную. Наибольшую историю имеет аппаратура для проведения сеансов общей гипертермии, которая реализовывалась путем нагревания всего тела (кроме головы) больного водой, расплавленным парафином, инфракрасными лампами. В таких условиях можно повысить температуру тела, но до 41–41,5 °С максимум.

При этом лучевое лечение практически никогда не проводится, чаще подобные сеансы комбинируют с химиотерапией, с паллиативной целью, например, у больных с множественными метастатическими поражениями. Локальная же гипертермия, при которой нагревается лишь участок тела с опухолью, значительно легче переносится больным, и, главное, это воздействие практически всегда можно сочетать как с облучением, так и с лекарственной терапией.

Еще в 1980-х гг. были продемонстрированы весьма неплохие результаты при использовании комбинации предоперационная лучевая терапия – гипертермия в лечении мягкотканых сарком. Так, Oleson с соавторами удалось добиться отличного (90%) локального контроля над опухолью [26]. Многочисленные исследования по измерению оксигенации в опухоли продемонстрировали, что гипертермия индуцирует процессы реоксигенации, повышая, таким образом, радиочувствительность клеток, что в конечном итоге отражается на результатах лечения. В последующем Brizel et al. показали, что применение даже небольших доз облучения (10–16 Гр) в комбинации с гипертермией на предоперационном этапе позволяло значительно увеличить процент массивных некрозов в опухоли, что коррелировало с лучшими показателями безрецидивной выживаемости [3].

Наибольший опыт по применению гипертермии накоплен в Германии и Италии, где этот метод чрезвычайно популярен и используется весьма широко не только в комбинации с облучением и химиотерапией, но и в самостоятельном варианте. Не случайно и самое крупное проспективное исследование EORTC-ESHO 62931 по лечению сарком с использованием неoadъювантной химиотерапии и гипертермии вышло из двух крупных немецких центров Берлина и Мюнхена. Набор пациентов для включения в исследование проходил в течение 10 лет, поэтому анализ построен на результатах лечения 341 больного со средним периодом наблюдения 24 месяца. В целом популяция больных была весьма гетерогенной, но группы сравнения сбалансированы достаточно хорошо. Пациенты получали 4 курса химиотерапии (этопозид, ифосфамид, доксорубицин) на фоне локальной радиочастотной гипертермии в течение 3 нед. до и после резекции опухоли, либо без оной. При этом 72% больных в обеих группах получали лучевую терапию. Положительный ответ на лечение в виде полных или частичных регрессий опухоли был получен вдвое чаще в группе гипертермии (28,7% против 12,6%). Средняя безрецидивная выживаемость оказалась также в два раза выше в исследуемой группе (45,3 мес. против 25,7), при этом добавление гипертермии не приводило к увеличению токсичности лечения. Авторами было отмечено, что наилучшие показатели выживаемости наблюдались именно у тех пациентов, которые получали лучевую терапию на адъювантном этапе [15]. После того как

результаты этого исследования увидели свет в 2007 г., гипертермия вошла в рекомендации ESMO по лечению больных мягкотканными саркомами.

Второе место по частоте использования и значимости повышенных температур в комплексном лечении опухолевой патологии принадлежит локальной гипертермии при рецидивном раке молочной железы. Послеоперационная лучевая терапия, направленная, прежде всего, на снижение риска локального рецидива, включается в лечебную программу большинства больных первичным раком молочной железы, однако от рецидива не застрахован никто, и особенно риск велик у пациенток с трижды негативным молекулярным подтипом рака. Локальный рецидив – это боль, изъязвление с кровоточивостью, плексопатия, отёк и, наконец, невероятный психологический дискомфорт при наличии видимой рецидивной опухоли. Ситуации, когда лучевая терапия уже была применена ранее, оказываются наиболее проблематичными в плане выбора оптимального локального воздействия. Крупный обзор нескольких рандомизированных исследований по использованию локальной гипертермии с лучевой терапией при локальных рецидивах рака молочной железы от американских авторов [43] продемонстрировал крайне интересную закономерность в плане частоты развития полных клинических ответов. До них несколько исследователей показали, что при использовании гипертермии достаточно меньших доз излучения для реализации того же эффекта лучевой терапии, что и без гипертермии, это наиболее ценно именно для пациенток с ограниченной толерантностью тканей после предыдущего облучения. Одно из самых первых исследований (RTOG 8104 [29]) показало, что комбинация лучевая терапия-гипертермия приводила к значительно большему числу полных регрессий, нежели только облучение в изолированном варианте (62% против 40%, соответственно), причем эта закономерность соблюдалась как для обширных рецидивных опухолевых поражений, так и для ограниченных очагов менее 3 см в диаметре (52% против 39%, $p = 0,02$).

Наибольшее число данных в отношении эффективности комбинации отражено в совместном мультицентрическом исследовании UK Medical Research Council, European Society for Hyperthermic Oncology, Dutch Hyperthermia Group, а также Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute [40]. Основной целью работы также явилась частота развития полных клинических ответов, которая явно оказалась в пользу комбинации лучевой терапии с гипертермией (59% против 41%, ($p < 0,001$, OR 2,3, 95% CI 1,4–3,8), причем результаты были даже более выраженными в подгруппе уже ранее облученных пациенток, которым проводилось заведомо «паллиативное» облучение в небольших дозах: 57% против 31% (OR 4,7, 95% CI 2,4–9,5). К сожалению, оба исследования не продемонстрировали преимуществ в показателях локального

контроля или общей выживаемости, но, если учесть, что оба они были опубликованы в конце прошедшего века, возможно, прогресс в системном лечении, основанный на понимании биологической природы опухолей молочной железы, в дальнейшем наверняка позволит улучшить результаты комбинированного и комплексного лечения рецидивного рака.

Только за 2015 г. появилось несколько работ, продемонстрировавших позитивные результаты включения локальной гипертермии в лечебные программы. Так, Linthorst et al. опубликовали результаты лечения 248 больных с рецидивным раком молочной железы за период с 1996 по 2011 гг., причем все пациентки ранее получали комплексную терапию по поводу первичной опухоли [24]. Все больные прошли через повторное облучение (в среднем 32 Гр за 4 фракции, дважды в неделю) с гипертермией на область рецидива (1 раз в неделю после облучения). Этого оказалось достаточно для того, чтобы добиться весьма неплохих показателей: полный клинический ответ в 70% случаев, локальный контроль за 1, 3 и 5 лет составил 53%, 40% и 39%, а общая выживаемость 66%, 32% и 18%, соответственно. При этом выраженная токсичность (3 степени и более) оказалась минимальна – не более 1%.

Комбинация гипертермии с лучевой терапией или химиолучевым лечением опухолей различных локализаций, включая легкое, пищевод, опухоли головы и шеи, головной мозг, протестирована многими авторами и применяется весьма успешно, хотя практикующему врачу избавиться от предубеждения о возможной более высокой токсичности такого лечения крайне сложно. Если в отношении эффективности данной комбинации в лечении больных раком легкого или пищевода гораздо больше вопросов на данный момент времени, ибо исследований очень мало, и большинство из них как минимум двадцатилетней давности, то результатами работ по лечению опухолей головы и шеи их авторы даже могут гордиться. За последние 5 лет опубликовано несколько как рандомизированных, так и ретроспективных анализов, включающих более пяти сотен больных плоскоклеточным раком головы и шеи. В целом, добавление гипертермии к лучевой терапии позволило значительно увеличить процент больных с полным клиническим ответом на лечение: 75,3% против 50,3% [6].

Подтверждением возрастающего интереса научной общественности к локальной гипертермии может являться разработка новой аппаратуры, позволяющей, во-первых, производить более точное планирование до начала лечения с использованием детализированной компьютерной томографии или анатомической модели тела, воспроизведенной с помощью магнитно-резонансной томографии, во-вторых, проводить неинвазивную термометрию в текущий момент времени, поскольку наиболее часто

используемые в настоящее время системы для определения температуры в нагреваемых участках тела являются инвазивными и, следовательно, не всегда удобными для пациента и персонала.

Проделав немалый путь с 1970-х гг. прошлого века, эти два метода локального воздействия на опухоль – стереотаксическая лучевая терапия как самостоятельный вариант лучевой терапии

и локальная гипертермия как ценное дополнение к ней – прочно заняли собственную нишу среди других видов специфического лечения. Продолжающиеся исследования с их применением, равно как и прогресс в техническом обеспечении, наверняка позволят в будущем использовать их более широко для обеспечения эффективного и безопасного лечения.

Список литературы

1. С.П. Ярмоненко, А.Г. Конопляников, А.А. Вайнсон. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 1992. – 320 с.: илл.
2. Anwar M., Weinberg V., Chang A.J. et al. Hypofractionated SBRT versus conventionally fractionated EBRT for prostate cancer: comparison of PSA slope and nadir // *Radiat Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 42.
3. Brizel D.M., Scully S.P., Harrelson J.M. et al. Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas // *Cancer Research.* – 1996. – Vol. 56. – P. 5347–5350.
4. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 630–637.
5. Chuong M.D., Springett G.M., Freilich J.M. et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 86, №3. – P. 516–522.
6. Datta N.R., Gómez Ordóñez S., Gaipf U.S., Paulides M.M., Crezee H., Gellermann J., Marder D., Puric E., Bodis S. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future // *Cancer Treat Rev.* – 2015 – Vol. 41, №9 – P. 742–53.
7. Deschavanne P.J., Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1996. – Vol. 34, №1. – P. 251–266.
8. Dewas S., Bibault J.E., Mirabel X. et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy // *Radiat Oncol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 166.
9. Dewhurst M.W. Concepts of oxygen transport at the microcirculatory level // *Semin Radiat Oncol.* – 1998 – Vol. 8 – P. 143–150.
10. Grills I.S., Mangona V.S., Welsh R. et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №6. – P. 928–935.
11. Haasbeek C.J.A., Palma D., Visser O. et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, №10. – P. 2743–2747.
12. Hoyer M., Roed H., Traberg Hansen A. et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases // *Acta Oncol.* – 2006. – Vol. 45, №7. – P. 823–830.
13. Huertas A., Baumann A.S., Saunier-Kubs F. et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma // *Radiation Oncol.* – 2015. – Vol. 115, №2. – P. 211–216.
14. Issels R. Hyperthermia combined with chemotherapy – biological rationale, clinical application, and treatment results // *Onkologie.* – 1999. – Vol. 22 – P. 374–381.
15. Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. et al. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomized prospective trial (EORTC-ESHO intergroup trial) // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, №18. – P. 547s.
16. Jang W.I., Kim M.S., Bae S.H. et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 250.
17. Kampinga H.H., Dikomey E. Hyperthermic radiosensitization: Mode of action and clinical relevance // *Int J Radiat Biol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 399–408.
18. Kim C.H., Ling D.C., Wegner R.E. et al. // Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in elderly patients // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 240.
19. Kim W.H. et al. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 6. – P. 25–29.
20. Kimura T., Aikata H., Takahashi S. et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies // *Hepatol Res.* – 2015. – Vol. 45, №4. – P. 378–386.
21. Kishan A.U., Park S.J., King C.R. et al. Dosimetric Benefits of Hemi-Gland Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: Implications for Focal Therapy // *Br J Radiol.* – 2015. – Oct 14:20150658. [Epub ahead of print]
22. Koong A.C., Le Q.T., Ho A. et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – Vol. 58, №4. – P. 1017–1021.
23. Koong A.C., Christofferson E., Le Q.T. et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 63, №2. – P. 320–323.

24. *Lintborst M., Baaijens M., Wiggeraad R., Creutzberg C., Ghidey W., van Rhoon G.C., van der Zee J.* Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: Results in 248 patients // *Radiother Oncol.* – 2015. – May 19. [Epub ahead of print]
25. *Lominska C.E., Unger K., Nasr N.M. et al.* Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas // *Radiat Oncol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 74.
26. *Oleson, J.R.* Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: Advantage of two versus one hyperthermia treatments per week // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol. 16. – P. 107–115.
27. *Onishi H., Shirato H., Nagata Y. et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // *J Thorac Oncol.* – 2007. – Vol. 2, №7, Suppl. 3. – P. 94–100.
28. *Palma D., Visser O., Lagerwaard F.J. et al.* Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №35. – P. 5153–5159.
29. *Perez C.A., Pajak T., Emami B., Hornback N.B., Tutschong L., Rubin P.* Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors // *Am J Clin Oncol.* – 1991. – Vol. 14. – P. 133–141.
30. *Pham D., Thompson A., Kron T. et al.* Stereotactic ablative body radiation therapy for primary kidney cancer: a 3-dimensional conformal technique associated with low rates of early toxicity // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 90, №5. – P. 1061–1068.
31. *Pollom E.L., Alagappan M., von Eyben R. et al.* Single- versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 90, №4. – P. 918–925.
32. *Qiao X., Tullgren O., Lax I. et al.* The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1–11.
33. *Quynh-Nhu Nguyen et al.* Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76, №4. – P. 1185–1192.
34. *Raaphorst G.P., Ng C.E., Yang D.P.* Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: A comparison of survival and DNA double strand breaks // *Int J Hyperthermia.* – 1999. – Vol. 15. – P. 17–27.
35. *Rajagopalan M.S., Heron D.E., Wegner R.E. et al.* Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 254.
36. *Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Cardenes H. et al.* Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27, №10. – P. 1572–1578.
37. *Siva S., Pham D., Gill S. et al.* A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110, №11, P.B. – P.E. 737–743.
38. *Tan T.J., Siva S., Foroudi F., Gill S.* Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: a systematic review // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2014. – Vol. 58, №5. – P. 601–611.
39. *Timmerman R., Paulus R., Galvin J. et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, №11. – P. 1070–1076.
40. *Vernon C.C., Hand J.W., Field S.B., Machin D., Whaley J.B., van der Zee J., van Putten W.L.J., van Rhoon G.C., van Dijk J.D.P., Gonzalez D. et al.* Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: Results from five randomized controlled trials // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1996. – Vol. 35. – P. 731–744.
41. *Westra A., Dewey W.C.* Variation in sensitivity to heat shock during the cell-cycle of Chinese hamster cells in vitro // *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* – 1971. – Vol. 19. – P. 467–477.
42. *Wild A.T., Hiniker S.M., Chang D.T. et al.* Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions // *J Gastrointest Oncol.* – 2013. – Vol. 4, №4. – P. 343–351.
43. *Zagar T.M., Oleson J.R., Vujaskovic Z. et al.* Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: A review of the randomised data // *Int J Hyperthermia.* – 2010. – Vol. 26, №7. – P. 612–617.
44. *Zelevsky M.J. et al.* Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 5. – P. 1435–1441.
45. *Zhang J., Yang F., Li B. et al.* Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 81, №4. – P. 305–316.
46. *Zheng X., Schipper M., Kidwell K. et al.* Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 90, №3. – P. 603–611.