

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПИЩЕВОДА

УДК 616.329-006.6:615.832:615.28

Поступила 30.09.2012 г.

В.А. Борисов, зав. радиологическим отделением¹;С.А. Шинкарев, к.м.н., главный врач¹;Н.В. Ильин, д.м.н., профессор, зав. отделением²;А.В. Масленникова, д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии³¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, 398005, ул. Адмирала Макарова, 1а;²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России,

Санкт-Петербург, 197758, Ленинградская ул., 70;

³Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение непосредственного эффекта различных методов нехирургического лечения рака пищевода, а также оценка частоты и тяжести их побочных эффектов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 106 пациентов со II стадией рака пищевода ($T_{2-3}N_0M_0$). В 1-й группе (n=31) проводилась стандартная лучевая терапия, во 2-й (n=25) план лечения включал одновременную химиолучевую терапию, в 3-й (n=30) — облучение в сочетании с электромагнитной гипертермией, в 4-й (n=20) — химиолучевую терапию в сочетании с гипертермией.

Результаты. Лечение в соответствии с планом было завершено у 103 больных. В группе термолучевой терапии отмечалось статистически значимое увеличение количества полных ремиссий по сравнению с группой лучевой терапии (p=0,038). Значимые различия наблюдались также при сравнении результатов лучевой и термохимиолучевой терапии (p=0,043). Значимые различия между группами лучевой и химиолучевой терапии по критерию непосредственного ответа отсутствовали (p=0,078). В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией, наблюдался один случай развития пищевода-трахеального свища. Основным системным побочным эффектом оказалась лейкопения, тяжесть которой наблюдалась у 9,7% пациентов в группе лучевой терапии, у 6,7% в группе термолучевой терапии, в 16% случаев в группе химиолучевого лечения. Самый высокий уровень лейкопении тяжелой степени (30%) отмечен в группе термохимиолучевой терапии. Различия между данной группой и остальными оказались статистически значимыми (p=0,047).

Заключение. Химиолучевая и термолучевая терапия рака пищевода обладают одинаковой эффективностью по критерию непосредственного ответа опухоли. Сочетание химиолучевой терапии и регионарной гипертермии вызывает рост частоты и тяжести побочных эффектов, не увеличивая число объективных ответов опухоли.

Ключевые слова: рак пищевода, термолучевая терапия, химиолучевая терапия.

English

Comparative results of thermo- and chemoradiotherapy of local esophageal cancer

V.A. Borisov, Head of Radiology Department¹;S.A. Shinkaryov, PhD, Chief Physician¹;N.V. Ilyin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department²;A.V. Maslennikova, D.Med.Sc., Professor, the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy³¹Lipetsk Regional Oncologic Dispensary, Admirala Makarova St., 1a, Lipetsk, Russian Federation, 398005;²Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health and Social Development of Russia, Leningradskaya St., 70, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758;³Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation is to study the short-range radiation effect of various techniques of nonsurgical treatment of esophageal cancer, and to assess the rate and the severity of their side effects.

Materials and methods. There were analyzed the results of treatment of 106 patients with the II stage of esophageal cancer ($T_{2-3}N_0M_0$). The first group (n=31) underwent standard radiotherapy, in the 2nd group (n=25) treatment planning included simultaneous chemoradiotherapy,

Для контактов: Масленникова Анна Владимировна, тел. моб. +7 920-251-70-33; e-mail: maslennikova.anna@gmail.com

in the 3rd group (n=30) the radiation was combined with electromagnetic hyperthermia, and in the 4th one (n=20) there was combination of chemotherapy and hyperthermia.

Results. According to the planning the treatment was completed in 103 patients. In the group with thermoradiotherapy there was statistically significant increase of a number of complete remissions compared to the group with radiotherapy (p=0.038). Significant differences were also observed in comparing the results of radiotherapy and thermochemoradiotherapy (p=0.043). There were no significant differences between the groups of radiotherapy and chemoradiotherapy by direct response criterion (p=0.078). In the group of patients who underwent chemoradiotherapy combined with local hyperthermia, there was one case of tracheoesophageal fistula. The main systemic side effect was leukopenia. Severe leukopenia was in 9.7% patients in the radiotherapy group, in 6.7% of patients in thermoradiotherapy group, and 16% of cases in chemoradiotherapy group.

The thermochemoradiotherapy group had the highest level of severe leukopenia (30%). The differences between this group and the rest ones turned out to be statistically significant (p=0.047).

Conclusion. Chemoradiotherapy and thermoradiotherapy of esophageal cancer have the same efficiency in the short-range radiation effect. The combination of chemoradiotherapy and regional hyperthermia causes side effects growth and their severity with no increase of objective tumour responses.

Key words: esophageal cancer, thermoradiotherapy, chemoradiotherapy.

Рак пищевода не входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, занимая в России 12-е место в структуре онкологической заболеваемости [1], его лечение является нерешенной проблемой современной клинической онкологии. У 70–85% больных в момент постановки диагноза является неоперабельный процесс, что обусловлено распространенностью опухоли, наличием серьезных сопутствующих заболеваний или истощением пациента, обусловленным развитием дисфагии [2]. Это приводит к высоким показателям однолетней летальности, которая в России в 2008 г. составила 62,3% [1].

Улучшение результатов консервативного лечения данного заболевания возможно в ходе применения различных вариантов фракционирования дозы, при сочетании химиотерапии и облучения, а также при использовании радиомодифицирующих воздействий [3, 4]. Химиотерапию при этом заболевании чаще всего проводят параллельно с лучевой терапией [5–7]. Данное сочетание продемонстрировало улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, однако ввиду большого количества возможных вариантов оптимальная комбинация перечисленных методов до настоящего времени не определена. Регионарная гипертермия рассматривается в качестве одного из наиболее действенных способов повышения результативности лучевой терапии при лечении новообразований различной локализации [8–10]. Улучшение непосредственных результатов лечения рака пищевода при использовании гипертермии показано в отдельных работах [11–13], однако широкому распространению метода в клинической практике препятствуют небольшое количество больных, включенных в исследования, различные методики нагрева, а также отсутствие сведений о токсичности метода.

Цель исследования — изучение непосредственного эффекта различных методов нехирургического лечения рака пищевода, а также оценка частоты и тяжести их побочных эффектов.

Материалы и методы. За период с марта 2000 г. по октябрь 2009 г. в исследование были включены 106 больных в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст составил 58 лет. Критериями включения в исследова-

ние были гистологически подтвержденный рак пищевода IIА стадии (T₂N₀M₀–T₃N₀M₀), отсутствие предшествующего лечения по поводу данного заболевания, общее состояние больных 0–2 по шкале ECOG, удовлетворительные гематологические и биохимические показатели, отсутствие в анамнезе другого злокачественного новообразования. Местная распространенность процесса оценивалась в соответствии с данными эзофагоскопии, рентгенологического исследования и компьютерной томографии грудной клетки.

Основным симптомом заболевания, определяющим его клинику и оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов, была дисфагия. I степень данного осложнения, т.е. затруднение проглатывания твердой пищи, отмечалась у 63 пациентов (59,5%), II — у 38 (35,8%), III — у 2 (1,9%). Дисфагия IV степени, т.е. полная обтурация просвета пищевода, наблюдалась у 3 человек (2,8%). У 6 пациентов (5,7%) в связи с невозможностью самостоятельного питания была наложена гастростома. У большинства (85 больных, 80,2%) в начале лечения общее состояние соответствовало 0–1 баллу по шкале ECOG, 21 пациент (19,8%) сохраняли способность к самообслуживанию, но не могли выполнять физическую работу (2 балла по ECOG). Морфологическое строение опухолей пищевода оценивалось в соответствии с МКБ-Х. Плоскоклеточный неороговевающий рак был выявлен у 73 пациентов (68,9%), плоскоклеточный ороговевающий рак — у 30 (28,3%), аденокарцинома — у 3 (2,8%).

Лечение пациентов проводилось на базе радиологического отделения Липецкого областного онкологического диспансера. Все больные до начала лечения были осмотрены консилиумом врачей в составе хирурга-онколога, радиолога и химиотерапевта. Решение проводить нехирургическое лечение по поводу рака пищевода принималось в связи с высоким риском операционного вмешательства или в связи с отказом пациента от оперативного лечения.

С марта 2000 г. по июнь 2006 г. в исследование включены 56 пациентов, которые были разделены на две группы. В 1-й группе (n=31) проводилась стандартная лучевая терапия, во 2-й (n=25) план лечения включал лучевую терапию в сочетании с одновременным

проведением полихимиотерапии. С июля 2006 г. по октябрь 2009 г. в исследование были включены еще 50 пациентов. У 30 из них (3-я группа) осуществлено лучевое лечение в сочетании с электромагнитной гипертермией (термолучевая терапия), у 20 (4-я группа) — химиолучевое лечение в сочетании с гипертермией (термохимиолучевая терапия). Группы (см. таблицу) были сопоставимы по локализации новообразования, распространенности опухолевого процесса, возрасту, общему состоянию, морфологическому строению опухоли и другим параметрам, характеризующим опухолевый процесс и оказывающим влияние на прогноз заболевания.

Лучевая терапия проводилась в стандартном режиме: по 2 Гр 5 раз в неделю расщепленным курсом до суммарно-очаговой дозы (СОД) 64–70 Гр с 14-дневным перерывом после достижения СОД 44–46 Гр. В объем облучения на первом этапе включали пищевод и регионарные лимфатические узлы с окружающей пищевод клетчаткой. При локализации опухоли в средней трети пищевода облучению подвергали грудной отдел пищевода до уровня диафрагмы и параэзофагеальный лимфатический коллектор, в случае распространения опухоли на нижнюю треть либо при ее локализации в нижней трети в объем облучения включали поддиафрагмальный сегмент пищевода вместе с регионарными лимфатическими узлами.

На первом этапе облучению подвергался весь запланированный объем с использованием трехпольной методики облучения. В случае рака нижней трети пищевода процедура проводилась с двух встречных полей. При распространении опухоли на поддиафрагмальный

сегмент пищевода и кардию облучение выполнялось с двух противоположных (переднее и заднее) фигурных полей с включением в объем облучения розетки кардии, части малой кривизны и свода желудка с паракардиальными лимфатическими узлами. На втором этапе в объем облучения включали остаточную клинически определяемую опухоль или зону первичного распространения новообразования в случае его полного регресса. Облучение проводилось на линейном ускорителе Philips SL (Philips, Нидерланды; НПК ЛУЦ, Россия) с энергией пучка 6 МэВ; гамма-аппарате «АГАТ-Р» (Россия); линейном ускорителе Primus (Siemens, Германия) с энергией пучка 6 МэВ.

Во 2-й группе лучевую терапию по вышеописанной схеме сочетали с одновременным введением химиопрепаратов: 5-фторурацил в дозе 500 мг внутривенно в первый и третий день недели еженедельно, цисплатин в дозе 40–50 мг внутривенно капельно на фоне гипергидратации во второй день недели еженедельно в течение всего курса терапии.

В 3-й группе лечение начинали с подведения к первичному очагу и зонам регионарного метастазирования СОД 10–12 Гр, затем облучение сочетали с регионарной гипертермией. Нагрев осуществляли на аппарате Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinita, Япония) с рабочей частотой 8 МГц. Мощность во время сеанса составляла 900–1500 Вт, нагрев проводился в течение 60–70 мин непосредственно перед сеансом облучения 2 раза в неделю (понедельник и четверг или вторник и пятница) в соответствии с рекомендациями Japan Society for Cancer Therapy и компании-производителя гипертермической установки. Нагрев заданного участка произво-

Характеристика групп пациентов в зависимости от метода лечения, абс. число/%

	Варианты терапии			
	лучевая (n=31)	химиолучевая (n=25)	термолучевая (n=30)	термохимиолучевая (n=20)
Локализация:				
верхняя треть	7/22,5	4/16	6/20	3/15
средняя треть	13/42	12/48	13/40	10/50
нижняя треть	11/35,5	9/36	13/40	7/35
Средний возраст/диапазон	58(41–76)	59(41–77)	57(41–74)	58(41–74)
Гистологическое строение:				
плоскоклеточный неороговевающий рак	21/67,7	17/68	21/70	14/70
плоскоклеточный ороговевающий рак	9/29	7/28	9/30	5/25
аденокарцинома	1/3,3	1/4	0/0	1/5
Дисфагия:				
I степени	21/68	15/60	14/47	13/65
II степени	7/22,5	9/36	15/50	7/35
III степени	1/3	0/0	1/3	0/0
IV степени	2/6,5	1/4	0/0	0/0
Уровень гемоглобина до начала лечения, г/л				
≥120	8/25,8	10/40	10/33,3	9/45
<120	23/74,2	15/60	20/66,7	11/55
Всего	31/100	25/100	30/100	20/100

дили двумя круглыми электродами, располагаемыми параллельно друг другу с противоположных сторон тела больного. Комбинируя электроды различного диаметра, можно избирательно и равномерно прогревать ткани, находящиеся на любой глубине тела.

Общее число сеансов за курс лечения составляло от 8 до 10. Температура в опухоли поддерживалась на уровне 41–42°C, при этом с целью профилактики термического повреждения кожи и подкожной клетчатки осуществлялось водяное охлаждение поверхности. Температуру в опухоли контролировали при помощи стандартных термосенсоров диаметром 1,0 мм, введенных через носовой ход в полость пищевода. Расчет температуры специальными программами проводили на основе денситометрической характеристики КТ-скана на уровне центра поля облучения, информации об электропроводности тканей, скорости кровотока, температуре тела, подводимой мощности высокочастотного излучения.

В 4-й группе химиолучевое лечение осуществляли по приведенной схеме, в процессе лучевой терапии пациентам дополнительно проводили от 8 до 10 сеансов регионарной электромагнитной гипертермии по методике, описанной выше.

Непосредственные результаты оценивали у всех пациентов, закончивших лечение в соответствии с планом, через шесть недель после его окончания, согласно Рекомендациям комитета экспертов ВОЗ для солидных опухолей (1987 г.). Оценку степени тяжести ранних изменений нормальных тканей, а также гематологической токсичности проводили в соответствии со шкалой RTOG/EORTC [14]. Определяли степень тяжести эзофагита, уровень нарушения функции почек и печени, уровень анемии, лейкопении и тромбопении. Для анализа результатов исследования использовали методы непараметрической статистики. В качестве статистически значимого порогового уровня принято значение $p=0,05$.

Результаты. Лечение в соответствии с планом было

завершено у 103 больных. У одного пациента термохимиолучевая терапия была прекращена после подведения СОД 26 Гр из-за резкого ухудшения общего состояния, впоследствии у данного больного сформировался трахеопищеводный свищ. У двух больных в процессе лечения возникло выраженное обострение сопутствующей патологии.

В группе лучевой терапии полный регресс опухоли был отмечен у 4 больных (13%), частичный (регресс опухоли более 50%) — у 6 (19%). У 19 человек (61,5%) зарегистрирована стабилизация процесса, у 2 (6,5%) — прогрессирование. В группе химиолучевой терапии полного ответа удалось добиться у 4 больных (16%), частичного — у 6 (24%). Прогрессирование заболевания наблюдалось у одного больного (4%), стабилизация — у 14 (56%). Среди больных, которым проводили облучение в сочетании с электромагнитной гипертермией, частота полных ответов выявлена у 13 больных (44%), частичных — у 6 человек (20%), у 10 (33%) отмечена стабилизация, в 1 случае (3%) — прогрессирование процесса. В группе термохимиолучевой терапии частоты полных ответов достигли у 8 человек (41%), частичных — у 6 (29,5%); у 6 человек (29,5%) выявлена стабилизация процесса (рис. 1). Различия по критерию непосредственного ответа опухоли на лечение между группами лучевой и термолучевой терапии были статистически значимыми ($p=0,038$). Кроме того, значимые различия наблюдались при сравнении результатов лучевой и термохимиолучевой терапии ($p=0,043$). Однако между группами лучевой и химиолучевой терапии они отсутствовали ($p>0,05$). В результате проведенного лечения во всех группах отмечалось существенное снижение уровня дисфагии, которое коррелировало с уровнем непосредственного ответа опухоли (рис. 2).

При анализе побочных эффектов установлено отсутствие различий между группами по критерию развития лучевого эзофагита тяжелой степени. Эзофагит III степени наблюдался у 16 больных (51,6%), получавших стандартную лучевую терапию, и у 17 (56,7%), получав-

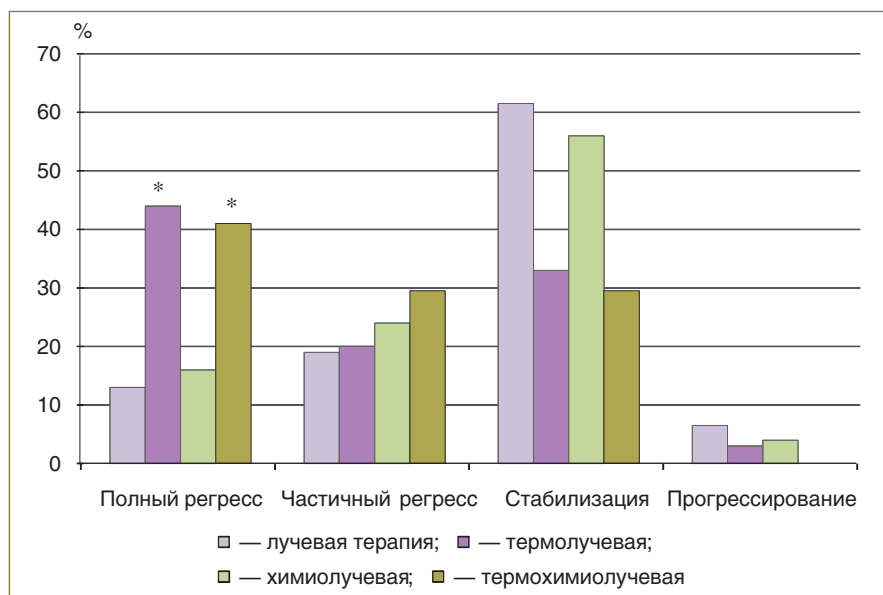


Рис. 1. Непосредственный ответ опухоли в зависимости от метода лечения. * — статистически значимые различия с группой лучевой терапии



Рис. 2. Рентгенограммы пищевода пациента В., 67 лет (плоскоклеточный неороговевающий рак, $T_3N_0M_0$, II стадия), до (а) и после (б) термолучевой терапии

ших термолучевую терапию. В группе химиолучевого лечения данное осложнение было отмечено у 13 пациентов (52%), в группе термохимиолучевой терапии — у 11 (55%) при отсутствии статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией, наблюдался случай развития пищеводно-трахеального свища, что следует расценивать как осложнение IV степени по шкале RTOG [14].

Основным системным побочным эффектом лечения была лейкопения: III–IV степень данного осложнения наблюдалась у 3 пациентов (9,7%) в группе лучевой терапии и у 2 (6,7%) — в группе термолучевой терапии. Включение в схему лечения химиотерапевтических препаратов существенно увеличивало частоту развития лейкопении тяжелой степени, которая в группе химиолучевого лечения составила 16%. Самый высокий уровень тяжелой лейкопении (30%) отмечен среди пациентов, которым проводилось химиолучевое лечение в сочетании с гипертермией. Различия между данной группой и остальными группами оказались статистически значимыми ($p = 0,047$).

Обсуждение. Агрессивное течение и неблагоприятный прогноз в группе больных локализованным раком пищевода, которым по тем или иным причинам не удастся провести оперативное вмешательство, заставляют искать пути повышения эффективности консервативного лечения данного заболевания. Стандартная лучевая терапия приводит к низкому уровню объективного ответа, поэтому в настоящее время она должна рассматриваться как паллиативное вмешательство у больных, уровень физиологического ресурса которых не позволяет проводить более интенсивное лечение.

С другой стороны, попытка использования агрессивных режимов химиолучевого лечения при различных локализациях новообразований привела к резкому росту токсичности, в том числе и к случаям смерти вследствие осложнений лечения, что нельзя считать оправданным [15]. Одновременная химиолучевая терапия является в настоящее время стандартом нехирургического лечения рака пищевода [4–6, 16]. Наше исследование показало, что радиочастотная гипертермия может рассматриваться как реальная альтернатива данному методу лечения, поскольку позволяет добиться сравнимых непосредственных результатов при более низком уровне системной токсичности и более низкой стоимости. Полученные результаты соответствуют данным литературы, в которой представлены сравнимые значения непосредственного эффекта термолучевой терапии в отношении местнораспространенного рака пищевода [17]. Термолучевая терапия не вызывает системной токсичности и негематологических осложнений, что является ее несомненным преимуществом.

Полученные результаты также демонстрируют, что попытка улучшить результаты лечения путем повышения агрессивности за счет добавления третьего компонента (облучение+химиотерапия+гипертермия) приводит лишь к росту токсичности со стороны нормальных тканей, что совпадает с данными, полученными в работах [18, 19] в отношении рака глотки и гортани. Сочетание химиолучевой терапии и гипертермии обуславливает возрастание частоты и тяжести побочных эффектов, но не увеличивает число объективных ответов опухоли на лечение по сравнению с химиолучевой и термолучевой терапией.

Заключение. Химиолучевая и термолучевая терапия рака пищевода обладают одинаковой эффективностью по критерию непосредственного ответа опухоли. Сочетание химиолучевой терапии и регионарной гипертермии вызывает рост частоты и тяжести побочных эффектов, не увеличивая число объективных ответов опухоли.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 2(приложение 1).
2. Щербakov А.М., Симонов Н.Н., Канаев С.В. и др. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода. Практическая онкология 2003; 2: 91–98.
3. Tait D.M. Multi-modality treatment in oesophageal cancer: a course for radiotherapy progress. Radiotherapy and Oncology 2004; 73: 115–117.
4. Kleinberg L., Forastiere A.A. Chemoradiation in the Management of esophageal cancer. Journal of Clinical Oncology 2007; 25(26): 4110–4117.
5. Nishimura Y., Mitsumori M., Hiraoka M. et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). Radiotherapy and Oncology 2009; 92: 260–265.
6. Kumar S., Dimri K., Khurana R. et al. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. Radiotherapy and Oncology 2007; 83: 139–147.

7. Wong R.K., Malthaner E.H. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD002092.

8. Oldenborg S., Griesdoorn V., Crezee H. et al. Re-irradiation plus hyperthermia for 415 patients with macroscopic recurrent breast cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 21.

9. Schem B., Dahl O., Pfeffer F. et al. Hyperthermia added to radiochemotherapy as preoperative treatment for locally advanced or inoperable rectal adenocarcinomas. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 31.

10. Dewhirst M., Inman B., Vujaskovic Z. New clinical trials in the Duke hyperthermia program focus on bladder cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 34.

11. Fuwa N., Nomoto Y., Shouji M. et al. Therapeutic effects of simultaneous intraluminal irradiation and intraluminal hyperthermia on esophageal carcinoma. *Brit J of Radiology* 2001; 74: 709–714.

12. Hou B.S., Xiong Q.B., Li D.J. Thermochemoradiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases. *Cancer* 1989; 64(9): 1777–1782.

13. Ren R.L., Chou C.K., Vora N. A pilot study of intracavitary hyperthermia combined with radiation in the treatment of esophageal carcinoma. *Int Jour of Hyperthermia* 1998; 14(3): 245–254.

14. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.

15. Kumar S., Pandey M., Lal P. et al. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 186–192.

16. Bedenne L., Miche P., Bouché O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology* 2007 April 1; 25(10): 1160–1168.

17. Hulshof M.C., Van Haaren P.M., Van Lanschot D. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *J Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 79–85.

18. Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольтная лучевая терапия местно-распространенного рака ротоглотки. *Российский онкологический журнал* 2004; 2: 18–22.

19. Maslennikova A., Il'in N., Terentjev I. Radiochemotherapy comparing with radiochemotherapy and local hyperthermia in patients with unresectable pharynx and larynx cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 3(2, suppl.): 296–297.

References

1. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2008 godu [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestn Ross Onkol Nauch Centra im N.N. Blokhin RAMS — Herald of Cancer Scientific Centre named after N.N. Blokhin RAMS* 2010; 2(suppl. 1).

2. Shcherbakov A.M., Simonov N.N., Kanaev S.V. et al. *Prakticheskaya onkologiya — Practical Oncology* 2003; 2: 91–98.

3. Tait D.M. Multi-modality treatment in oesophageal cancer: a course for radiotherapy progress. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73: 115–117.

4. Kleinberg L., Forastiere A.A. Chemoradiation in the Management of Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(26): 4110–4117.

5. Nishimura Y., Mitsumori M., Hiraoka M. et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 260–265.

6. Kumar S., Dimri K., Khurana R. et al. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83: 139–147.

7. Wong R.K., Malthaner E.H. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD002092.

8. Oldenborg S., Griesdoorn V., Crezee H. et al. Re-irradiation plus hyperthermia for 415 patients with macroscopic recurrent breast cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 21.

9. Schem B., Dahl O., Pfeffer F. et al. Hyperthermia added to radiochemotherapy as preoperative treatment for locally advanced or inoperable rectal adenocarcinomas. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 31.

10. Dewhirst M., Inman B., Vujaskovic Z. New clinical trials in the Duke hyperthermia program focus on bladder cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 34.

11. Fuwa N., Nomoto Y., Shouji M. et al. Therapeutic effects of simultaneous intraluminal irradiation and intraluminal hyperthermia on esophageal carcinoma. *Brit J of Radiology* 2001; 74: 709–714.

12. Hou B.S., Xiong Q.B., Li D.J. Thermochemoradiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases. *Cancer* 1989; 64(9): 1777–1782.

13. Ren R.L., Chou C.K., Vora N. A pilot study of intracavitary hyperthermia combined with radiation in the treatment of esophageal carcinoma. *Int Jour of Hyperthermia* 1998; 14(3): 245–254.

14. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.

15. Kumar S., Pandey M., Lal P. et al. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 186–192.

16. Bedenne L., Miche P., Bouche O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology* 2007 April 1; 25(10): 1160–1168.

17. Hulshof M.C., Van Haaren P.M., Van Lanschot D. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *J Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 79–85.

18. Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольтная лучевая терапия местно-распространенного рака ротоглотки. *Ross Onkol Z — Russian Oncological Journal* 2004; 2: 18–22.

19. Maslennikova A., Il'in N., Terentjev I. Radiochemotherapy comparing with radiochemotherapy and local hyperthermia in patients with unresectable pharynx and larynx cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 3(2, suppl.): 296–297.