

# ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ ЛОКАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ И/ИЛИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Н.В. Андронова<sup>1</sup>, Б.Ю. Бохян<sup>1</sup>, А.Л. Николаев<sup>2</sup>, Е.М. Трещалина<sup>1</sup>, М.Д. Алиев<sup>1</sup>,  
Е.Е. Ковалевский<sup>1</sup>, Д.В. Филоненко<sup>1</sup>, А.В. Гопи<sup>2</sup>, В.Е. Божевольнов<sup>2</sup>, Б.Я. Коган<sup>3</sup>, Г.Н. Ворожцов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. Н.В. Ломоносова

<sup>3</sup> ФГУП Государственный научный центр «НИОПИК»

**Ключевые слова:** термохимиотерапия, локальная ультразвуковая гипертермия, доксорубицин, цисплатин, перевиваемые опухоли мышей

**Целью работы** являлось получение экспериментальных данных о специфической противоопухолевой активности схемы термохимиотерапии, сочетающей локальную ультразвуковую гипертермию и химиотерапию с использованием цисплатина и доксорубицина.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на мышах с развившимися в мышцах бедра метастазирующими в легкие перевиваемыми опухолями карциномой легкого Льюис (LLC) и меланомой В16 среднего объема 0,6–1,1 см<sup>3</sup>. Локальную ультразвуковую гипертермию (УЗ-ГТ) осуществляли на оригинальной отечественной ультразвуковой установке УСДТ-м при одновременном двухчастотном воздействии 0,88 и 2,64 МГц, с максимальной интенсивностью 2,5–3,0 Вт/см<sup>2</sup>, в интервале температур 41,5–43 °С. Ультразвуковое воздействие проводили после системной химиотерапии цисплатином (ЦП) и доксорубицином (Докс).

**Результаты.** Показано, что локальная ультразвуковая гипертермия и химиотерапия с использованием цисплатина и доксорубицина позволяет в зависимости от размеров опухоли и дозы цитостатиков в 3–3,5 раза сократить размеры опухоли при удовлетворительной переносимости лечения.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать перспективной клиническую апробацию метода ТХТ с УСДТ-м для предоперационного лечения пациентов с саркомами мягких тканей с целью достижения операбельности за счет циторедукции опухолевой массы.

## Введение

Полихимиотерапия в сочетании с локальной гипертермией (ЛГ), получившая название «термохимиотерапия», это новая клиническая стратегия в лечении сарком мягких тканей [1, 2]. Исследования эффективности химиотерапии в условиях ЛГ начались в 80-х гг. прошлого века и были основаны на положительном опыте термордиотерапии [3]. Было показано, что термохимиотерапия приводит как к непосредственному термическому повреждению клеток, так и имеет химиосенсибилизационный эффект, усиливая действие химиопрепаратов [4–8].

Высокая термopоражаемость опухолевых клеток возникает из-за обусловленного особенностями кровотока перегрева опухоли относительно

нормальных окружающих тканей. Одна ЛГ хотя и оказывает определенное повреждающее действие на опухолевые ткани, но вызывает, как правило, непродолжительный эффект и поэтому в клинических условиях используется как адъювант лучевой или лекарственной противоопухолевой терапии, особенно для относительно больших опухолей. В этом случае эффективность гипертермии обусловлена синергетическим действием двух факторов [9]: тепловым повреждением опухолевых клеток и радио- и химиосенсибилизирующим эффектами. Наличие в опухоли сниженного содержания кислорода не ведет к ослаблению повышающего и сенсибилизирующего эффекта гипертермии; а ее повреждающее действие наиболее выражено в период синтеза ДНК, т. е. в фазу, которая наиболее резистентна к действию радиомиметиков и большинства цитостатиков.

В практике наиболее часто для индукции ЛГ используют проникающие внутрь биологических сред электромагнитные волны. Такой нагрев позволяет

*Адрес для корреспонденции*

Трещалина Е.М.

E-mail: treshalina@yandex.ru

получить достаточно однородное распределение объемного тепловыделения в тканях [10, 11]. При этом энергия излучения поглощается непосредственно не только поверхностными, но и глубоко расположенными тканями. Однако электромагнитной гипертермии свойственны определенные недостатки: разогрев термодатчика в высокочастотном поле, наводки на контрольно-измерительную аппаратуру, которая используется в помещении, воздействие электромагнитного облучения на обслуживающий персонал, трудность фокусировки и другие [12]. Поэтому, несмотря на несомненные достоинства электромагнитного способа гипертермии, исследователями предпринимались поиски альтернативных методов, хотя бы частично лишенных перечисленных недостатков. Одним из таких методов является ультразвуковой.

Ультразвуковая гипертермия обладает рядом преимуществ. Главными из них являются:

- возможность фокусировки ультразвуковой энергии в ограниченном по размерам объеме мягких тканей;

- возможность селективного нагрева опухолевых тканей. Коэффициент поглощения ультразвука в них несколько выше, чем в аналогичных нормальных тканях;

- способность ультразвука повышать проницаемость мембран и увеличивать эффективность химиотерапии опухолей;

- одновременное использование не только тепловых, но и нетермических механизмов, определяющих в совокупности биологическое действие ультразвука (кавитационные эффекты, радиационные силы, акустические течения, микропотоки, сдвиговые напряжения) [5, 13, 14].

Дополнительные возможности ультразвуковой гипертермии связаны с так называемым «сонодинамическим» действием. Оно заключается в появлении или увеличении избирательной цитотоксичности и биодоступности различных агентов в зоне ультразвукового облучения при мобилизации сосудистой проницаемости и приводит к быстрой деструкции опухоли. Кроме того, использование в качестве таких агентов наночастиц, введенных системно или синтезированных непосредственно в опухоли, является средством усиления эффектов локальной ультразвуковой гипертермии (УЗ-ГТ) [15–20].

В настоящее время существуют многочисленные устройства различной степени сложности, предназначенные для клинического исследования метода локальной ультразвуковой термотерапии злокачественных опухолей [22]. В их числе разработанная нами установка УСДТ, использующая одновременное двухчастотное облучение опухоли с вариацией по глубине воздействия. Данное исследование, посвященное доклиническому изучению эффективности метода локальной ультразвуковой

термохимиотерапии и направленное на предоперационное лечение сарком мягких тканей, выполнено на модифицированном для мелких животных варианте этой установки (УСДТ-м).

**Цель исследования** – получение экспериментальных данных о специфической противоопухолевой активности схемы термохимиотерапии, сочетающей локальную ультразвуковую гипертермию и химиотерапию с использованием цисплатина и доксорубина.

## Материалы и методы

**Лабораторные животные.** В опытах использовано 850 мышей обоего пола ВДФ1 массой тела не менее 21–23 г из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, которых содержали в виварии РОНЦ РАМН на брикетированных кормах. Перед опытами мышей ранжировали по группам ( $n=6-10$ ).

**Опухолевые модели.** Опыты проведены на прогностически значимых развившихся в мышцах (в/м) лапки мышей перевиваемых высокометазирующих в легкие солидных опухолях карциноме легкого Льюис (LLC) и меланоме В16. Обе опухоли проявляют чувствительность к доксорубину, цисплатину и особенно к комбинации при раннем лечении со стандартным началом курса (48 ч после трансплантации) на уровне 49–90% торможения роста [21]. Однако при отсроченном начале лечения чувствительность развившихся в мышцах опухолей резко снижается, торможение роста не превышает 29% (неопубликованные данные). Именно с целью выявления эффективности термохимиотерапии в отношении лечения внутримышечных первично отвечающих на химиотерапию опухолей, потерявших чувствительность из-за больших размеров, эти модели включены в исследование. Срок начала лечения ограничен длительностью экспоненциальной фазы роста (9 дней), необходимым условием для противоопухолевого воздействия обоих цитостатиков, механизм действия которых связан с прямым цитотоксическим эффектом. Трансплантацию выполняли по 20 мг взвеси опухолевой ткани в 0,1 мл питательной среды 199. Средний объем ( $V_{cp}$ ) опухолевых узлов к началу лечения (6–9-е сут после трансплантации, экспоненциальная фаза роста) составил  $V_0=1,05\pm 0,05$  см<sup>3</sup>, в группах мышей ( $n=6-10$ ) ранжировали так, чтобы разброс по объему не превышал 10%.

**Локальная ультразвуковая гипертермия.** Гипертермический режим в опухоли достигался с помощью ультразвуковой установки УСДТ-м (рис. 1). Установка состоит из блоков автономных излучателей-генераторов, блока питания и специального штатива для крепления экспериментальных животных. Рабочий режим обеспечивался одновременным воздействием ультразвука двух частот – 0,88 МГц 1 Вт/см<sup>2</sup> и 2,64 МГц 2 Вт/см<sup>2</sup>. Температуру в опухоли контролировали с помощью термопары, введенной



Рис. 1. Установка для локальной ультразвуковой гипертермии опухолей УСДТ-м: а) автономный облучатель, б) рабочий блок излучателей, в) установка в сборе

в опухоль. В качестве контактной среды для ультразвука использовали термостатируемую дегазированную воду. Требуемое значение температуры в опухоли получали вариацией температуры контактной среды в интервале 37–40 °С. Время выхода на заданный температурный режим составляло 30 с.

**Химиотерапия.** Препараты использовали в половинных от максимально переносимой дозы (МПД): доксорубин в дозах 2,5 или 4 мг/кг, цисплатин (платидиам) в дозе 3,0 мг/кг. Инъекции выполняли в физиологическом растворе одновременно последовательно, доксорубин – внутривенно (в/в), платидиам – внутривенно (в/в) за 15 мин до сеанса УЗ-ГТ.

**Оценка эффективности лечения.** Об эффективности судили по динамике размеров опухолевых узлов, рассчитанной по соотношению средних объемов до и после лечения ( $V_1/V_0$ ).

Первоначально определяли время удвоения объема (« $t$ »), затем вычисляли коэффициент ( $K$ ) усиления противоопухолевого эффекта комбинированного воздействия как соотношение « $t$ » в опыте к « $t$ » в контроле ( $n=6-10$ ). Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного метода Фишера–Стьюдента.

**Завершение опытов.** Длительность наблюдения за мышами зависела от цели эксперимента: продолжали до гибели и подвергали аутопсии погибших мышей или умерщвляли передозировкой эфирного наркоза с соблюдением методов гуманного обращения с животными в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований, изложенных в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, ЕЭС, Страсбург, 1985 г., а также руководствуясь требованиями Хельсинкской декларации и Всемирной медицинской ассоциации (2000) [23], рекомендациями, содержащимися в Директивах Европейского сообщества (86/609 ЕС), Приложении к приказу министра здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Приказом Минсельхоза РФ № 490 от 05.11.2008 г. «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований в области ветеринарии».

## Результаты

### Меланома В16

Мышам с опухолями  $V_{cp}=1,1\pm 0,1$  см<sup>3</sup> проведено лечение УЗ-ГТ с температурой 42–43±0,5 °С, комбинированной химиотерапией с цисплатином в дозе 3,0 и доксорубином в дозе 2,5 мг/кг или их сочетанием. Химиотерапия проведена 2 курсами, гипертермию с температурой 42–43±0,5 °С выполняли 2 10-минутными сеансами, интервалы между воздействиями составили 24, 48 или 120 ч. При проведении термохимиотерапии цитостатики

вводили одновременно последовательно за 15 мин до сеанса УЗ-ГТ. В монорежиме цитостатики вводили в указанных дозах, УЗ-ГТ применяли в наиболее интенсивном режиме с интервалом 24 ч. Результаты лечения иллюстрирует рис. 2.

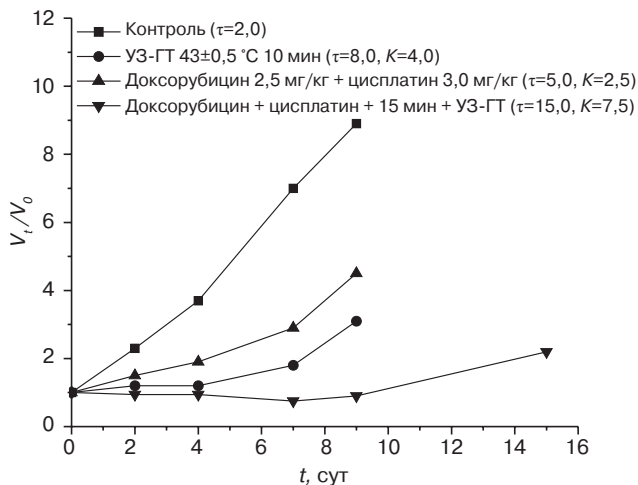


Рис. 2. Эффективность термохимиотерапии с использованием комбинации доксорубин+цисплатин и локальной ультразвуковой гипертермии. Два курса лечения с интервалом 24 ч

**Контрольный рост опухоли.** Видно, что при внутримышечной трансплантации без специфического воздействия меланома В16 характеризуются относительно быстрым ростом: время удвоения объема опухоли  $\tau=2$  дня.

**Гипертермия** (2 курса с интервалом 24 ч) была умеренно эффективна, время удвоения объема опухоли  $\tau=8$  дней,  $K=4,0$ . Единственным побочным действием УЗ-ГТ у всех мышей после первого и второго курсов был незначительный кратковременный отек, полностью обратимый в течение 2–3 дней. Других побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Комбинированная химиотерапия** 2 курсами по схеме доксорубин+цисплатин с интервалами 24, 48 или 120 ч при лечении развившейся меланомы была малоэффективной, время удвоения объема опухоли  $\tau=4-5$  дней,  $K=2,0-2,5$ . Побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Термохимиотерапия**, проведенная 2 курсами комбинированной химиотерапии в сочетании с 2 сеансами УЗ-ГТ независимо от интервала между курсами, была существенно более эффективна, что проявилось в значимой задержке роста опухоли, время удвоения объема опухоли  $\tau=14-15$  дней,  $K=7,0-7,5$ . Единственный побочный эффект термохимиотерапии был следствием применения УЗ-ГТ, но в меньшей степени, и был полностью обратим в течение 1–2 дней. Других побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечали.

Таким образом, при развившейся меланоме В16 термохимиотерапия с доксорубицином и цисп-

латином в сочетании с локальной ультразвуковой гипертермией  $43\text{ }^{\circ}\text{C}$  позволяют в период экспоненциальной фазы получить почти 2-кратное уменьшение объема опухоли против одной гипертермии или одной химиотерапии за счет 7-кратной задержки скорости роста агрессивной метастазирующей опухоли при уменьшении выраженности местных осложнений в зоне воздействия.

### Карцинома Льюис

Мышам проведено лечение с использованием 10-минутной УЗ-ГТ  $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ , комбинированной химиотерапии с доксорубицином в дозе 4 мг/кг и цисплатином в дозе 3,0 мг/кг или сочетанием УЗ-ГТ и химиотерапии. Химиотерапия проведена 2 курсами с интервалом 72 ч. Гипертермию с температурой  $42-43\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  выполняли 2 10-минутными сеансами с интервалом 72 ч. В схеме термохимиотерапии цитостатики вводили одновременно последовательно за 15 мин до сеанса УЗ-ГТ. В монорежиме цитостатики вводили в указанных дозах и режиме применения. Результаты лечения иллюстрирует рис. 3.

**Контрольный рост опухоли.** Из данных рис. 3 видно, что при внутримышечной трансплантации без специфического воздействия карцинома легкого Льюис характеризуется относительно быстрым ростом: время удвоения объема опухоли  $\tau=2$  дня.

**Ультразвуковая гипертермия**, проведенная 2 сеансами с интервалом 72 ч, была эффективна, время удвоения объема опухоли  $\tau=12$  дней,  $K=6,0$ . Побочные эффекты после первого сеанса аналогичны вышеописанным. После второго сеанса у 3 из 5 животных развился некроз мягких тканей с самоампутацией лапки. Других побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Комбинированная химиотерапия** 2 курсами по схеме доксорубин+цисплатин с интервалом 72 ч

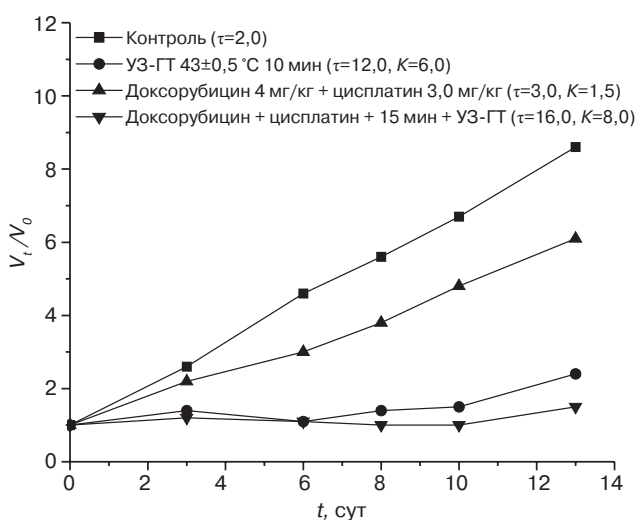


Рис. 3. Эффективность термохимиотерапии с использованием комбинации доксорубин+цисплатин и локальной УЗ-ГТ (два курса лечения с интервалом 72 ч)

при лечении развившейся карциномы легкого Льюис была малоэффективной, время удвоения объема опухоли  $\tau=3$  дня,  $K=1,5$ . Побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Термохимиотерапия**, проведенная 2 курсами комбинированной химиотерапии в сочетании с 2 сеансами УЗ-ГТ, была существенно более эффективна, что проявилось в значимой задержке роста опухоли, время удвоения объема опухоли  $\tau=16$  дней,  $K=8,0$ . После 1-го курса наблюдали незначительный и кратковременный местный отек, который полностью исчез к началу 2-го курса. После 2-го курса у всех мышей развился слабый отек, а у 1 из 6 мышей отмечен частичный некроз кожи без самоампутации лапки. Других побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечали.

#### Оптимизация условий проведения термохимиотерапии

Полученные результаты свидетельствуют о существенной терапевтической эффективности комбинированного применения локальной ультразвуковой гипертермии и химиотерапии. Очевидно, что оптимизация схемы термохимиотерапии представляет собой сложную многопараметрическую задачу. Наряду с терапевтической эффективностью важнейшим параметром является токсичность схемы термотерапии, связанная с температурой в опухоли, дозой цитостатика, режимом ультразвукового воздействия и продолжительностью процедуры. В наших условиях, в результате проведенных токсикологических исследований, в качестве предельной была рекомендована температура  $41,5^\circ\text{C}$ . Поэтому дальнейшие исследования проводили при этой температуре. В качестве цитостатика использовали цисплатин – наиболее эффективный при раннем лечении этой опухоли. Продолжительность ультразвукового воздействия составляла 10 мин. Оптимизируемым параметром являлась доза цисплатина.

#### Оценка эффективности термохимиотерапии при разных дозах цисплатина

Мышам с опухолями  $V_{cp}=1,1\pm 0,1$  см<sup>3</sup> цисплатин в дозах 4 мг/кг (1/2 МПД), 6 мг/кг (2/3 МПД) или 8 мг/кг (МПД) вводили в/б однократно за 15–20 мин до УЗ-ГТ  $41,5^\circ\text{C}$  суммарной интенсивностью  $3,0$  Вт/см<sup>2</sup>. В монорежиме цисплатин вводили в МПД 8 мг/кг. Выполнен 1 курс лечения. Результаты лечения иллюстрирует рис. 4.

**Контрольный рост опухоли.** Видно, что в этом опыте без специфического воздействия карцинома легкого Льюис характеризуется относительно быстрым ростом: время удвоения объема опухоли  $\tau=1,5$  дня.

**Ультразвуковая гипертермия  $41,5^\circ\text{C}$**  суммарной интенсивностью  $3,0$  Вт/см<sup>2</sup> при воздействии на опухоль с начальным объемом более  $1$  см<sup>3</sup> была менее эффективна. Время 2-кратного увеличения объема опухоли  $\tau=2,5$  дня,  $K=1,6$ . У всех мышей отмечали незначительный кратковременный отек тканей в

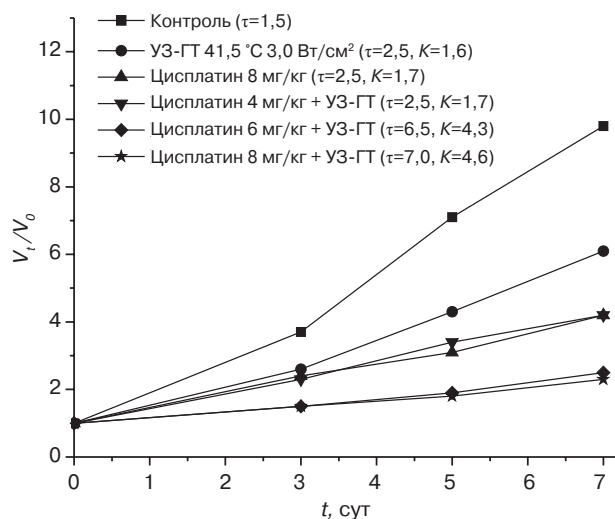


Рис. 4. Зависимость эффективности термохимиотерапии (УЗ-ГТ –  $41,5^\circ\text{C}$ ) от дозы цисплатина

месте воздействия. Гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Монохимиотерапия** цисплатином в максимальной дозе 8 мг/кг при лечении относительно большой опухоли дала невысокий эффект, время 2-кратного увеличения объема опухоли  $\tau=2,5$  дня,  $K=1,7$ . Побочных эффектов или гибели мышей от токсичности не отмечено.

**Термохимиотерапия** с УЗ-ГТ и цисплатином в 4 мг/кг была равноэффективна монохимиотерапии цисплатином в дозе 8 мг/кг, время 2-кратного увеличения объема опухоли  $\tau=2,5$  дня,  $K=1,7$ ; при дозе 6 мг/кг  $\tau=6,5$  дня,  $K=4,3$ , а при дозе 8 мг/кг  $\tau=7$  дней,  $K=4,6$ . При этом терапевтические эффекты термохимиотерапии при дозах цисплатина 6 мг/кг и 8 мг/кг мало отличались. Таким образом, в выбранных условиях оптимальной следует считать дозу 6 мг/кг.

#### Заключение

Исследования, проведенные с развившимися в мышце лапки перевиваемыми прогностически значимыми метастазирующими в легкие опухолей мышей (меланомой В16 и карциномой легкого Льюис), показали, что термохимиотерапия с доксорубицином и цисплатином в сочетании с локальной ультразвуковой гипертермией  $41,5$ – $43^\circ\text{C}$  существенно более эффективна, чем одна гипертермия или одна химиотерапия.

2 курса термохимиотерапии с использованием эффективных терапевтических доз цитостатиков и гипертермии при лечении опухолей, потерявших чувствительность из-за больших размеров, позволяют избирательно повысить эффективность лечения в 3,0–3,5 раза. Повторное проведение нескольких курсов термохимиотерапии с интервалами от 24 до 120 ч высокоэффективно и не влечет за

собой повышение риска усиления лимитирующего побочного действия.

Изученная схема термохимиотерапии с использованием неабластивной локальной ультразвуковой гипертермии и стандартной схемы химиотерапии, приводящая к существенному контролю над ростом в мягких тканях бедра гематогенно метастазирующих опухолей, позволяет считать перспективным клиническую апробацию этого метода для предоперационного лечения пациентов с саркомами мягких тканей с целью достижения операбельности за счет циторедукции опухолевой массы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 250-254.
- Бохян Б.Ю., Мехтиева Н.И., Иванов С.М. и соавт. Термохимиотерапия в лечении высококачественных местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей. III Съезд онкологов и радиологов стран СНГ, ч. 2, 25-28 мая 2004 г., Минск, с. 308.
- Gelvich E., Mazohkin V., Tkachev S., Trochin I. Clinical possibilities of CFMA applicators. Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Congress on Hyperthermia Oncology, Rome, Italy, April 9–13. 1996, p. 449-451.
- Dewey W.C. Interaction of heat with radiation and chemotherapy. Cancer Research. (Suppl.) 1984, v. 44, p. 4714-4720.
- Lele P.P. A strategy for localized chemotherapy of tumors using ultrasonic hyperthermia. Ultrasound in Medicine and Biology. 1979, v. 5, No. 1, p. 95-96.
- Overgaard J. Combined adriamycin and hyperthermia treatment of a murine carcinoma *in vivo*. Cancer Research. 1976, v. 36, No. 9, p. 3077-3081.
- Popovic V.P., Masironi R. Disappearance of normothermic tumors in shallow (30 °C) hypothermia. Cancer Research. 1966, v. 26, p. 863-964.
- Senapati N., Houchens D., Ovejera A., Beard R., Nines R. Ultrasonic hyperthermia and drugs as therapy for human tumor xenografts. Cancer Treatment Reports. 1982, v. 66, No. 8, p. 1635-1639.
- Kudryavtsev Yu.S., Gelvich E.A., Kolmakov D.N., Mazokhin V.N. Flexible microstrip applicators for local and regional hyperthermia. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Congress on Hyperthermia Oncology, 26 April – 1 May, Tucson, USA. 1992, p. 321.
- Gelvich E.A., Mazokhin V.N. Resonance effects in applicator water boluses and their influence on SAR distribution patterns. International J. Hyperthermia. 2000, v. 16, No. 2, p. 113-128.
- Gelvich E.A., Mazokhin V.N., Troshin I.I. An attempt at quantitative specification of SAR distribution homogeneity. International J. Hyperthermia. 1996, v. 12, No. 3, p. 431-436.
- Орел В.Э., Смоланка И.И., Коровин С.И. и соавт. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии. М., «Книга полюс». 2005, 152 с.
- Popovic V., Popovic P. Effect of localized ultrasonic hyperthermia on spontaneous mammary tumors. Ultrasonics Symposium Proceedings. V.R. McAvoy Editor. 1982, v. 2, p. 769-774.
- Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Под ред. К. Хилла, Дж. Бэмбэра, Г. тер Хаар. Пер с англ. Под ред. Л.Р. Гаврилова, В.А. Хохловой, О.А. Сапожникова. М., ФИЗМАТЛИТ. 2008, 544 с.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Твердофазная соносенсибилизация в полимерных средах. Сборник трудов XX Сессии РАО. Таганрог. 2006, т. 3, с. 105-109.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Локализация акустической энергии в гелевых системах на твердофазных неоднородностях: применение в медицине. Сборник трудов XX Сессии РАО. Нижний Новгород. 2007, т. 3, с. 127-130.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Некоторые аспекты ультразвуковой наномедицины. Сборник трудов XX Сессии РАО. М., 2008, т. 3, с. 117-120.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Ультразвуковая терапия онкологических заболеваний. Сборник трудов XXII Сессии РАО. М., 2010, т. 3, с. 107-111.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Сонодинамическая терапия онкологических заболеваний: комплексное экспериментальное исследование. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА – 2010», сборник материалов. М., 2010, т. 1, с. 150-152.
- Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е. и соавт. Применение твердофазных неоднородностей для повышения эффективности ультразвуковой терапии онкологических заболеваний. Акустический журн. 2009, т. 55, № 4–5, с. 565-574.
- Diederich C.J., Hynynen K. Ultrasound technology for hyperthermia. Ultrasound in Medicine and Biology. 1999, v. 25, No. 6, p. 871-887.
- Experimental evaluation of antitumor drugs in the USA and USSR and clinical correlations. NCI Monograph 55. Dec. 1980, p. 56-77.
- Большаков О.П., Незнамов Н.Г., Бабаханян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных. Журн. Качественная клиническая практика. 2002, № 1, с. 58-61.

Статья поступила 21.02.2011 г., принята к печати 13.04.2011 г.  
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

## RATIONALE FOR CLINICAL STUDY OF PREOPERATIVE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS WITH LOCAL ULTRASOUND HYPERTHERMIA AND CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN AND/OR DOXORUBICIN

Andronova N.V.<sup>1</sup>, Bokhyan B.Yu.<sup>1</sup>, Nikolaev A.L.<sup>2</sup>, Treshalina E.M.<sup>1</sup>, Aliev M.D.<sup>1</sup>, Kovalevskiy E.E.<sup>1</sup>, Filonenko D.V.<sup>1</sup>, Gopin A.V.<sup>2</sup>, Bozhevov V.E.<sup>2</sup>, Kogan B.Ya.<sup>3</sup>, Vorozhtcov G.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University

<sup>3</sup> State Research Center NIOPIK, Moscow

**Key words:** thermochemotherapy, local ultrasound hyperthermia, doxorubicin, cisplatin, transplanted murine tumors

**The aim of the study** was to obtain experimental data on the specific antitumor activity of the thermochemotherapy (TCT), which combines local ultrasound hyperthermia and chemotherapy with cisplatin and doxorubicin.

**Material and methods.** The experiments were performed on mice with murine intramuscular transplanted hematogenic metastatic tumors Lewis lung carcinoma LLC and melanoma B16 with average volume of 0,6–1,1 cm<sup>3</sup>. Local ultrasound hyperthermia (US-HT) was performed on the original ultrasonic device USDT-m with ultrasound of two frequencies (0,88 and 2,64 MHz) simultaneously with a maximum intensity of 2,5–3,0 W/cm<sup>2</sup> in the temperature range 41,5–43 °C. Ultrasonic treatment was carried out after systemic chemotherapy with cisplatin (CP) and doxorubicin (Dox).

**Results.** It was shown that local ultrasound hyperthermia and chemotherapy with cisplatin and doxorubicin allows to reduce the size of the tumor in 3–3,5 times, depending on tumor size and dose of cytostatics, with a satisfactory tolerability of treatment.

**Conclusion.** The obtained results suggest a clinical trial of the TCT method with usage of USDT-m promising for preoperative treatment of patients with soft tissue sarcoma in order to achieve operability through cytorreduction of tumor mass.