

О.К. Курпешев<sup>1</sup>  
С.П. Осинский<sup>2</sup>  
Б.А. Бердов<sup>1</sup>  
Н.Ю. Флоровская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

<sup>2</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup>Мурманский областной онкологический диспансер Министерства здравоохранения Российской Федерации, Мурманск, Россия

**Ключевые слова:**  
колоректальный рак,  
метастазы, гипертермия.

## ЛОКОРЕГИОНАРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ПАЛЛИАТИВНОМ И СИМПТОМАТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

**Цель:** разработка методики локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) метастазов (Мтс) колоректального рака в печени и изучение ее эффективности. **Объект и методы:** ЛРГТ проведена 23 больным с противопоказаниями к химио- и лучевой терапии. Группу сравнения (контроль) составили 76 пациентов, которым проводили только симптоматическое лечение или неполные курсы химиотерапии. ЛРГТ осуществляли на установке «Thermotron RF-8» (8 МГц). Непосредственная реакция Мтс после ЛРГТ в 11% случаев проявилась в виде частичного ответа, в 36,8% — стабилизацией роста. Улучшение общесоматического статуса отмечали у 26% пациентов, уменьшение выраженности симптоматики заболевания — у 42%. ЛРГТ не усиливает рост Мтс и не сокращает продолжительности жизни больных. **Вывод:** ЛРГТ является безопасным методом, и в монорежиме его можно использовать для паллиативного и симптоматического лечения некурабельных больных с Мтс колоректального рака в печени.

### ВВЕДЕНИЕ

Для лечения больных с неоперабельными метастазами (Мтс) колоректального рака (КРР) в печени применяют преимущественно 5-флуороурацил без или в комбинации с кальция фолинатом. Его непосредственная эффективность составляет от 12 до 42%, медиана выживаемости больных — от 6 до 12 мес [1, 4, 5]. Применение новых схем химиотерапии (ХТ), таких как FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FUFOX, CAPOX и др., значительно расширило возможности лечения этой категории пациентов [4, 5, 7, 20]. Однако высокая гематологическая, желудочно-кишечная, почечно-печеночная, кардиоваскулярная токсичность ХТ значительно снижает качество жизни пациентов и не всегда позволяет провести курс лечения в полном объеме [6, 10]. В этой связи актуальным заданием является разработка альтернативных консервативных методов лечения больных с Мтс КРР в печени. Данные литературы свидетельствуют, что к таким методам можно отнести локальную или общую гипертермию (ГТ) [2, 3, 17, 23]. При ГТ поверхностных злокачественных новообразований различной локализации частота полной регрессии опухолей колеблется от 3 до 19%, частичной — от 9 до 38%, составляя в среднем 13 и 30% соответственно [2, 3]. В кооперированных мультицентровых исследованиях в 9 клиниках США с участием 142 больных с местно-распространенными или рецидивными форма-

ми злокачественных новообразований при одной ГТ в 27 (19%) случаях была достигнута стабилизация роста опухолей с продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев [21]. В этой связи авторы делают вывод, что ГТ в монорежиме можно использовать как паллиативный метод лечения некурабельных больных.

При ГТ новообразований печени трудно-разрешимой проблемой является достижение терапевтической температуры в опухоли. Первые исследования японских ученых показали, что при локорегионарной (ЛР) ГТ печени на установке «Thermotron RF-8» температура в злокачественных новообразованиях в основном составляла 40–41 °С и только у некоторых больных — 41,5–42 °С [8, 16, 22, 24]. При ЛРГТ в самостоятельном виде они добились стабилизации роста как первичного, так и вторичного рака печени, несмотря на невысокую температуру в опухоли. Согласно сообщению [14], при ЛРГТ опухолей печени на установке «Thermotron RF-8» удалось достичь 42–43 °С. Такой же режим температуры отмечали при эмболизации сосудов печени [19]. При ЛРГТ печени в монорежиме медиана времени до прогрессирования Мтс КРР составила 24,5 мес, а 3-летняя выживаемость больных была выше, чем у пациентов, подвергшихся только ХТ [12].

По некоторым данным, при ЛРГТ печени большую роль играет и иммуномодулирующий эффект ГТ [15, 18].

Таким образом, результаты исследований, посвященных ЛРГТ, свидетельствуют о возможности применения ее в качестве паллиативного или симптоматического метода лечения у больных онкологического профиля с противопоказаниями к ХТ и/или лучевой терапии (ЛТ).

Целью исследования являлась разработка методики ЛРГТ Мтс КРР в печени и изучение ее клинической эффективности.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Мурманском онкологическом диспансере с 2006 г. ЛРГТ проведена 23 больным с Мтс КРР в печени, имеющим противопоказания к ХТ и ЛТ. Группу сравнения (контроль) составили 76 пациентов, которым по различным причинам проводили только симптоматическое лечение или неполные курсы ХТ.

В основной группе лечение первичной опухоли выполнено хирургическим методом у 21 (91%) пациента (радикальные или циторедуктивные операции) без или в комбинации с химиолучевой терапией, у 2 (9%) проведена только химиолучевая терапия. У всех больных на начало проведения ЛРГТ Мтс регистрировали ремиссию или стабилизацию роста первичной опухоли. В контрольной группе хирургическое лечение проведено у 68 (89,5%) пациентов, у 8 (10,5%) — химиолучевая терапия. Характеристика больных и основные прогностически значимые признаки опухоли представлены в таблице.

В основной группе у больных регистрировали преимущественно II (39,1%) и III (47,8%) степень поражения печени, тогда как в группе сравнения преобладали пациенты с III степенью — 67,1%. Различия между группами со II и III степенью поражения печени были значимы ( $p < 0,05$ ). По этой причине сравнительный анализ продолжительности жизни пациентов в зависимости от объема поражения печени осуществляли не в целом по группам, а для каждой степени в отдельности. В связи с малой выборкой сравнение между группами с I степенью поражения печени не проводили, однако посчитали допустимым сравнения объединенной группы — с I–II степенью. В объединенных группах доля больных зависимо от степени поражения печени между группами значимо не различалась ( $p > 0,05$ ).

Мтс были подтверждены гистологически у 20 (86,9%) больных в основной группе и у 64 (84,2%) — в контрольной. Остальные пациенты имели III степень поражения печени, и диагноз основывался на результатах динамического наблюдения.

Диагностику первичной опухоли и Мтс проводили с помощью компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ). КТ-исследования выполняли на установках Hi Speed CT («GE Healthcare»), Medical Systems («Siemens») или Aquilion («Toshiba»). Исследования проводили в нативную фазу и после внутривенного болюсного введения контрастного веще-

ства (неионные контрастные средства в объеме 100–150 мл со скоростью 3–4 мл/с) в артериальную, портальную, венозную фазу и фазы сканирования. УЗИ выполняли на аппарате фирмы «Toshiba» Xario SSA-660AK (Япония), имеющем программное обеспечение для проведения измерений Мтс и количественного анализа экоструктуры печени.

Таблица

| Характеристика                                             | Распределение больных, n (%) |                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                            | Контрольная (n=76)           | Основная (n=23)    |
| Пол: мужской/женский                                       | 27 (35,5)/49 (64,5)          | 15 (65,2)/8 (34,8) |
| Средний возраст (диапазон), лет                            | 62,6 (34–83)                 | 56,0 (37–75)       |
| Локализация первичной опухоли:                             |                              |                    |
| – прямая кишка и ректосигмоидное соединение                | 35 (46,1)                    | 7 (30,4)           |
| – ободочная кишка                                          | 41 (53,9)                    | 16 (69,6)          |
| Методика лечения первичной опухоли:                        |                              |                    |
| – операция ± ЛТ ± ХТ                                       | 68 (89,5)                    | 21 (91,3)          |
| – ЛТ + ХТ                                                  | 8 (10,5)                     | 2 (8,7)            |
| Локализация Мтс:                                           |                              |                    |
| – обе доли печени                                          | 46 (60,5)                    | 7 (30,4)           |
| – левая доля                                               | 4 (5,3)                      | 2 (10,5)           |
| – правая доля                                              | 26 (34,2)                    | 14 (60,9)          |
| Сроки развития Мтс:                                        |                              |                    |
| – синхронные                                               | 60 (78,9)                    | 17 (73,9)          |
| – метастатические                                          | 16 (21,1)                    | 6 (26,1)           |
| Внепеченочные Мтс*                                         | 15 (19,7)                    | 3 (13,0)           |
| Морфология КРР                                             |                              |                    |
| – аденокарцинома                                           |                              |                    |
| G1                                                         | 11 (14,5)                    | 6 (26,1)           |
| G2                                                         | 48 (63,2)                    | 15 (65,2)          |
| G3                                                         | 8 (10,5)                     | 2 (8,7)            |
| – слизистый рак                                            | 9 (11,8)                     | –                  |
| Объем поражения печени Мтс (по Bengtsson G. et al., 1981): |                              |                    |
| I степень                                                  | 9 (11,8)                     | 3 (13,0)           |
| II степень                                                 | 16 (21,1)                    | 9 (39,1)           |
| III степень                                                | 51 (67,1)                    | 11 (47,8)          |

\* В лимфоузлах ворот печени и/или общей печеночной артерии, чревного ствола размером не более 2 см.

Степень (объем) поражения печени опухолевым процессом классифицировали по G. Bengtsson и соавторам [9]: при I степени Мтс занимали < 25% объема печени, II — 25–75%, III — > 75%.

Объем (V) Мтс при округлой форме вычисляли по формуле:

$$V = \pi \cdot D^3/6, \quad (1)$$

где D — средний диаметр Мтс.

При эллипсоидной форме — по формуле:

$$V = 0,52 (D_1 \cdot D_2 \cdot D_3), \quad (2)$$

где D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> — соответственно продольный, поперечный и сагиттальный размеры.

Расчет относительного объема поражения печени метастатическим процессом в процентах (V<sub>Мтс%</sub>) проводили согласно формуле:

$$V_{Мтс\%} = V_{Мтс} \cdot 100\% / V_{печени}, \quad (3)$$

При УЗИ объем печени вычисляли по формуле, предложенной M. Zolli и соавторами [25]:

$$V(см^3) = 133,2 + 0,422 (H \cdot B \cdot L), \quad (4)$$

где H — высота правой доли, B — толщина правой доли, L — длина печени (сумма длины правой

и левой доли). Методика является высоковоспроизводимой, ошибка измерения внутри группы не превышает 8%.

При КТ объем печени определяли с помощью программного обеспечения Volume, в ряде случаев — вручную по данным, полученным с помощью планиметрических линеек, с последующим расчетом по формуле M. Zolli и соавторов [25].

ЛРГТ осуществляли классическим емкостным способом на гипертермической установке «Thermotron RF-8» (8 МГц). Нагревание проводили с помощью двух пар круглых электродов-апликаторов диаметром 21 или 30 см с захватом лимфоузлов ворот печени. Курс терапии состоял из 4–8 сеансов ЛРГТ с интервалами от 2 до 4 сут (2 раза в неделю). Продолжительность процедуры составляла 40–50 мин на первых сеансах и 60–90 мин — на последующих. Некоторым больным проводили от 2 до 6 повторных курсов ЛРГТ с интервалами от 1 до 3 мес. В общей сложности данные пациенты получили 12–30 сеансов нагревания.

Контроль температуры осуществляли 1- или 4-элементными гибкими термодатчиками непосредственно в опухоли и/или опосредованно — в просвете пищевода на уровне  $T_{h_{VIII}}$ . Кроме того, в процессе ЛРГТ температуру измеряли в подмышечной области на стороне нагрева, в полости рта и наружном ухе. При введении в печень 4-элементных термодатчиков контроль температуры одновременно могли проводить в Мтс, нормальной паренхиме печени, а также на границе этих двух тканей.

Критериями результатов лечения были: общий статус по ECOG-WHO (The Eastern Cooperative Oncology Group — World Health Organization); симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота); биохимические показатели (оцениваемые по шкале токсичности NCI CTC [7]), непосредственный ответ опухолевых узлов; общая выживаемость (ОВ); медиана выживаемости и средняя продолжительность больных.

Непосредственный ответ изучали на основании данных КТ и УЗИ через 3–6 нед после лечения. Полученные количественные показатели оценивали по методике RECIST 1.1. [11]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирали 2–4 значимых Мтс размером > 2 см.

Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления Мтс.

Кривые кумулятивной выживаемости построены моментным методом по Каплану — Мейеру [13]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью логрангового критерия (log-rank). Для данного объема выборки больных критическим значением уровня значимости принято  $p < 0,05$ , промежуточные значения между  $p > 0,05$  и  $p < 0,1$  оценивали как тенденцию к различию. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения непараметрических величин использовали метод таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера.

Максимальная температура в Мтс при комфортных для больного условиях проведения ЛРГТ зависела от объема опухоли. При диаметре Мтс до 3 см она не превышала 39–41 °С, при размерах 3–5 см — 40–42 °С, и только при размерах > 5 см температура могла достигать 42–43 °С и выше. Также установлена определенная взаимосвязь между температурой в печени, пищеводе, в наружном ухе и подмышечной области справа. При повышении температуры в Мтс до 42–43 °С в паренхиме печени и пищеводе показатель находился в пределах 39–40,0 °С, в наружном ухе — 37,0–38,0 °С, в правой подмышечной впадине — 38,0–39,0 °С. ЛРГТ больные перенесли в основном удовлетворительно. У 8 (34,8%) пациентов после сеанса ЛРГТ зарегистрировано кратковременное повышение температуры тела, которая после соответствующего лечения нормализовалась в течение 20–30 мин. В ряде случаев в ближайшие дни после ЛРГТ отмечали приступы лихорадки с повышением температуры тела до 38 °С. При достижении уровня 42–43 °С и более больные жаловались на неприятные ощущения на коже и в подкожно-жировой клетчатке, которые при снижении температуры полностью прекращались. У 3 (13%) пациентов развились ожоги кожи на площади 3–6 см<sup>2</sup>, оцененные как таковые I–II степени, и у 2 (8,7%) — индурация в мягкие ткани. Термические повреждения были получены на начальном этапе исследования и после первых 2 сеансов ЛРГТ. После интенсивной консервативной терапии (противовоспалительные или противоожоговые мази) ожоги в течение 2–3 нед полностью зажили, а индуративная инфильтрация уменьшилась в значительной степени. Однако в связи с высокой термочувствительностью данных участков кожи 4 пациентам (II степень ожога и индурация) последующие сеансы ЛРГТ не проводили, и они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, полный курс ЛРГТ получили 19 больных: 3 (15,8%) — с I, 9 (47,4%) — со II и 7 (36,8%) — с III степенью поражения печени.

При последующих сеансах ЛРГТ для предотвращения ожогов участки кожи охлаждали, дополнительно используя болюсные прокладки (прилагаются к установке) с циркулирующей холодной водой.

В основной группе до лечения клинический статус, соответствующий 0 степени по ECOG-WHO, зарегистрирован у 6 пациентов, I — у 8, у остальных 5 лиц — II–III степени. У большинства больных отмечали тошноту, рвоту, отсутствие аппетита. Клинические симптомы заболевания отсутствовали или они имели невыраженный характер (0 степень) у 4–5 пациентов, в том числе без боли в животе — у 5, без тошноты — 4, без рвоты — 5. У остальных больных статус был оценен как I–II и редко — III степень. После завершения курса ЛРГТ у ряда больных наступило улучшение общего состояния: клинический статус по ECOG, соответствующий 0 степени, —



8 больных; количество пациентов с I степенью уменьшилось с 8 до 6, II степенью — с 3 до 2. В частности, из 2 больных, нуждавшихся в постельном режиме более 50% дневного времени (III степень по ECOG), 1 стал более активным и лишь иногда нуждался в отдыхе (II степень по ECOG). В целом улучшение состояния и повышение статуса по ECOG отмечено у 5 (26%) пациентов, у 13 состояние осталось без изменений и лишь у 1 больного с III степенью отмечали рост Мтс, его состояние было оценено как таковое IV степени. В общей сложности улучшение клинической симптоматики заболевания отмечено у 8 (42%) больных. Количество пациентов без боли в животе увеличилось с 5 до 8, без тошноты — с 4 до 7, без рвоты — с 5 до 8 человек. У 1 больного отмечено ухудшение клинической симптоматики заболевания в виде усиления боли в животе и тошноты. Уменьшение болевого синдрома и признаков интоксикации у некоторых больных имело место сразу после 1-го сеанса ЛРГТ, но чаще — к 3–4-му сеансу. Нормализация сна отмечена у 6 пациентов. Относительно стойкую положительную динамику фиксировали к 6–8-му сеансу, она сохранялась в течение 2–6 нед. По истечении этих сроков отмечено снижение полученных эффектов, вплоть до полного исчезновения. По этой причине некоторым пациентам проведен повторный курс ЛРГТ, состоящий также из 4–8 сеансов. Таким образом, некоторым больным выполнены в общей сложности от 12 до 30 сеансов ЛРГТ. Результаты повторных курсов ЛРГТ были такие же, как и на первых курсах лечения, хотя полученный эффект был менее продолжительным.

У 3 больных со II–III степенью поражения печени и при достижении температуры в опухоли  $> 43^{\circ}\text{C}$  отмечено ухудшение состояния, которое субъективно проявлялось усилением боли в правом подреберье и/или эпигастральной области, что потребовало введения дополнительных доз анальгетиков. У данных пациентов повышался и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). После соответствующей симптоматической терапии эти изменения полностью нормализовались. Такие побочные эффекты ЛРГТ связывают с резко выраженным отеком Мтс после воздействия высокой температуры. По этой причине в дальнейших исследованиях максимальную температуру в опухоли поддерживали на уровне не выше  $43^{\circ}\text{C}$  ( $40,0\text{--}43,0^{\circ}\text{C}$ ).

При мониторинге основных гематологических показателей — количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы — не выявлено значимых изменений по сравнению с исходными данными.

До проведения ЛРГТ по результатам биохимического анализа крови у всех пациентов отмечены отклонения от нормы печеночных показателей в сторону повышения трансаминазной активности, билирубинемии, повышения показателей ЩФ. После проведения курса ЛРГТ у 12 (63,1%) больных на-

блюдали положительную динамику по показателям ЩФ и общего билирубина. У 4 пациентов эти показатели не претерпели выраженных изменений, у остальных 3 имело место дальнейшее ухудшение. Следует отметить, что положительная динамика биохимических показателей у всех больных была временной, через 4–6 нед они возвращались к исходному уровню.

У 17 (89,5%) пациентов состояние гемодинамики как во время проведения процедуры, так и в последующий период оставалось стабильным. В процессе проведения ЛРГТ количество сердечных сокращений адекватно увеличивалось в соответствии с повышением общей температуры тела, а артериальное давление имело тенденцию к снижению. Только у 2 (10,5%) пациентов сразу после сеанса ЛРГТ отмечали выраженную тахикардию и повышение артериального давления.

Электрокардиограмма перед 1-й процедурой, после 4–5-й и по окончании курса лечения не выявила каких-либо выраженных и стойких изменений. Лишь у 1 больного после 4-го сеанса ЛРГТ зафиксировано нарушение ритма в виде появления экстрасистол по типу тригеминии. Признаков дисциркуляторных энцефалопатий не отмечено ни в одном случае.

**Непосредственная реакция Мтс.** В течение 4–6 нед после завершения курса ЛРГТ ни у одного пациента не зарегистрирован полный ответ Мтс на лечение, у 2 (10,5%) наблюдали частичный ответ, у 7 (36,8%) — стабилизацию, у остальных 10 (52,6%) — прогрессирование. Следует отметить, что частичный ответ и стабилизация роста в основном были получены при больших объемах Мтс ( $> 30\text{ см}^3$ ), в которых достигались относительно высокие уровни температуры ( $\geq 43^{\circ}\text{C}$ ). При меньших размерах Мтс достичь температуры  $> 41^{\circ}\text{C}$  и, соответственно, непосредственного эффекта от проведенного лечения было весьма трудно.

**Выживаемость больных.** Для оценки влияния ЛРГТ на продолжительность жизни пациентов сравнение ОВ проводили между основной и контрольной группами больных со II и III степенью поражения печени (в отдельности) и объединенной с I–II степенью. При таком объединении доля пациентов с I степенью в контрольной группе составила 36%, со II — 64%; в основной — 25 и 75% соответственно ( $p > 0,1$ ), что позволило провести сравнительный анализ.

На рис. 1 и 2 представлены кривые выживаемости больных в основной и контрольной группах при различных степенях поражения печени. Как видно, после ЛРГТ при II и III степени поражения печени выживаемость больных в основной группе значимо не отличалась от таковой в контрольной. Медиана этого показателя для II степени в контрольной группе составила 7 мес, в основной — 8 мес; для III — 2 и 3 мес соответственно. Также не выявлено различий и при анализе объединенных групп с I–II степенью поражения печени.

ных больных с Мтс КРР в печени с противопоказаниями к ХТ и ЛТ.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Гарин АМ.** Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков. *Практ онкол* 2000; 1: 27–30.

2. **Жаврид ЭА, Осинский СП, Фрадкин СЗ.** Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наук думка, 1987. 256 с.

3. **Курпешев ОК, Цыб АФ, Мардынский ЮС и др.** Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). Обнинск, 2007. 219 с.

4. **Мавзюк ЛВ, Артамонова ЕВ.** Рак толстой кишки. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. /Под ред.: *НИ Переводчиковой*. Москва: Практическая медицина, 2011; 161–9.

5. **Насыров АР, Пирхалава ТЛ, Коровина ЯВ.** Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? *Вопр онкол* 2011; 57 (2): 192–8.

6. **Поддубная ИВ, Орел НФ.** Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. /Под ред.: *НИ Переводчиковой*. Москва: Практическая медицина, 2011; 425–46.

7. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.* /Под ред.: *НИ Переводчиковой*. Москва: Практическая медицина, 2011. 511 с.

8. **Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, et al.** Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer* 1986; 58: 1589–95.

9. **Bengtsson G, Carlsson G, Häfström L, Jönsson PE.** Natural history of patients with untreated liver metastases. *Am J Surg* 1981; 141: 586–9.

10. **Culy CR, Clemett D, Wiseman LR.** Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60 (4): 895–924.

11. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47.

12. **Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Gallenbeck D.** Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3403–8.

13. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Ass* 1958; 53: 457–81.

14. **Кас'яненко ИВ, Осинский СП, Півнюк ВМ та ін.** Термохіміотерапія хворих на рак молочної залози, шлунка та кишечнику з метастазами в печінці. *Онкологія* 2000; 2 (1–2): 34–6.

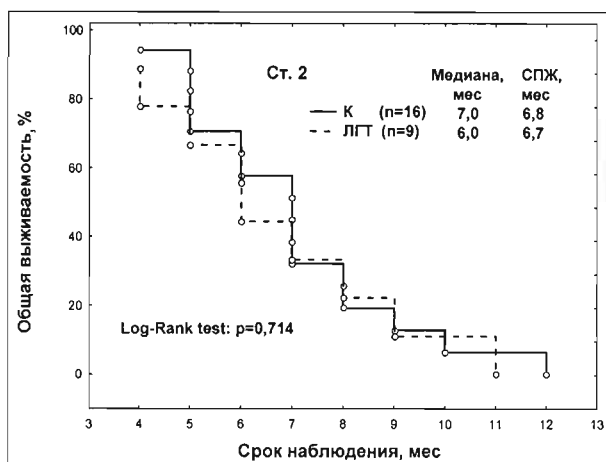
15. **Kida Y, Tsuji-Kawahara S, Ostapenko V.** Increased liver temperature efficiently augments human cellular immune response: T-cell activation and possible monocyte translocation. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55 (12): 1459–69.

16. **Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, et al.** Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (2): 359–65.

17. **Osinsky S.** Clinical Experience with Hyperthermia in the Ukraine: Long-Term Results. *Clinical Hyperthermia: Abstr Int Congr, XXIV. Roma, 2001; 1: 8*

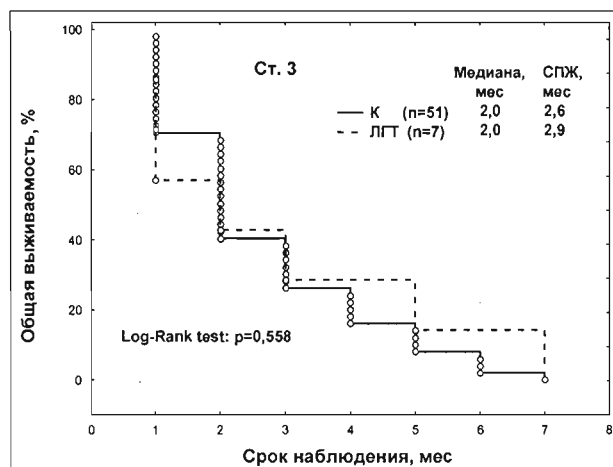
18. **Ostapenko VV, Tanaka H, Miyano M, et al.** Immune-related effects of local hyperthermia in patients with primary liver cancer. *Hepato-gastroenterology* 2005; 52 (65): 1502–6.

19. **Shimada T, Miura K, Nako N, Miura T.** Hyperthermic Oncology '86 in Japan. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Annual Meeting of*



**Рис. 1.** Кривые ОВ больных со II степенью поражения печени.

Рис. 1 и 2: К – контрольная группа; ЛГТ – локорегионарная гипертермия (основная группа); СПЖ – средняя продолжительность жизни; Ст. – степень



**Рис. 2.** Кривые ОВ больных с III степенью поражения печени

### ВЫВОДЫ

1. Клинический эффект от применения ЛРТГ при Мтс КРР в печени проявляется в процессе лечения и в ранний период после курса терапии в виде стабилизации их роста или частичной регрессии.

2. После ЛРТГ у 26% больных улучшается общесоматический статус и у 42% — уменьшается выраженность клинических симптомов заболевания (боль, тошнота, рвота).

3. Проводимое лечение не оказывает существенного влияния на биохимические показатели крови.

4. ЛРТГ в самостоятельном виде не усиливает рост Мтс и, соответственно, не приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. При необходимости допустимо проведение нескольких курсов ЛРТГ, состоящих из 4–6 сеансов каждый, в общей сложности — до 20–30 процедур.

5. Полученные данные позволяют рассматривать ЛРТГ как безопасный метод для проведения паллиативного и симптоматического лечения некурабель-

the Japanese Society of Hyperthermic oncology. Ed by: *Y Onayama*. Nov. 13–15, Osaka, Japan, 1986. 43–46.

20. **Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al.** FOLFOX-IRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; **94** (6): 798–805.

21. **Storm FK, Scanlon EF, Baker HW, et al.** Tumor stabilization after hyperthermia: An important criterion of response to thermal therapy. *J Surg Oncol* 1987; **34**: 143–9.

22. **Tanaka Y, Yamamoto K, Murata T, Nagata K.** Effects of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; **31** Suppl: 111–4.

23. **van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T.** The Kadota Fund International Forum 2004 — Clinical group consensus. *Int J Hypert* 2008; **24** (2): 111–22.

24. **Seong J, Lee HS, Han KH, et al.** Combined treatment of radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatocellular carcinoma. *Yonsei Med J* 1994; **35** (3): 252–9.

25. **Zolli M, Pisi P, Marchesini G, et al.** A rapid method for the *in vivo* measurement of liver volume. *Liver* 1989; **9**: 159–63.

#### LOCOREGIONAL HYPERTHERMIA IN PALLIATIVE AND SYMPTOMATIC TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN THE LIVER

*O.K. Kurpeshev, S.P. Osinsky, B.A. Berdov,  
N.Y. Florovskaya*

**Summary. Objective:** development of a methodology *locoregionally hyperthermia (LRHT) of colorectal cancer metastases (Mts) in the liver and the study*

*of its effectiveness. Object and methods: LRHT held on 23 patients with contraindications to chemo- and radiation therapy. The group of comparison (control) consisted of 76 patients who had an only symptomatic treatment or incomplete courses of chemotherapy. LRHT carried out at the «Thermotron RF-8» (8 MHz). The immediate response of Mts after LRHT in 11% of cases was manifested in the form of a partial answer, 36,8% — stabilization of growth. Improvement of general health status was observed in 26% of patients, reducing the symptoms of the disease — in 42%. LRHT not enhances the growth of Mts and does not reduce the life expectancy of patients. Conclusion: LRHT is a safe method and in monoregimen it can be used for palliative care and symptomatic treatment of incurable patients with Mts colorectal cancer in the liver.*

**Key Words:** colorectal cancer, metastases, hyperthermia.

**Адрес для переписки:**

Курпешев О.К.

Российская Федерация, 249036, Обнинск,  
Калужская обл., ул. Королева, 4Г

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Медицинский радиологический  
научный центр» МЗ РФ

Получено: 28.02.2014