

О.К. Курпешев¹
С.П. Осинский²
Н.Ю. Флоровская³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, Обнинск, Россия

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

³Мурманский областной онкологический диспансер МЗ РФ, Мурманск, Россия

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

ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Цель исследования — изучение эффективности термохимиотерапии (ТХТ) у больных с метастазами (Мтс) колоректального рака в печени. **Объект и методы:** ТХТ с использованием флуороурацила или капецитабина и локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) применена у 33 больных. Группой сравнения являлись 40 пациентов, подвергшихся только химиотерапии этими же препаратами. ЛРГТ осуществляли емкостным методом. **Результаты:** применение ЛРГТ при правильном методическом подходе не приводит к развитию выраженных местных или общих побочных эффектов. ТХТ по сравнению с химиотерапией улучшает общесоматический статус, клинические проявления симптоматики заболевания, а также значительно повышает частоту объективного ответа Мтс и выживаемость больных со II–III степенью поражения печени. **Выводы:** полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛРГТ обладает выраженным химиосенсибилизирующим действием на Мтс колоректального рака в печени, что позволяет широко использовать ее при паллиативной химиотерапии больных с данной патологией.

ВВЕДЕНИЕ

Стандартом консервативного лечения больных с неоперабельными метастазами (Мтс) колоректального рака (КРР) в печени является системная химиотерапия (ХТ) с применением фторпроизводных пиримидинового ряда, в первую очередь флуороурацила (ФУ) и капецитабина. Частота объективного ответа опухолей при ХТ с ФУ колеблется от 12 до 42%, медиана выживаемости (МВ) больных — в пределах 6–12 мес [1, 5, 6]. Применение новых схем ХТ, таких как FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FUFOX, CAPOX и др., значительно расширило возможности лечения данной категории пациентов [5, 26]. Однако развитие химиорезистентности опухолевых клеток значительно снижает эффект ХТ. В этой связи разработка дополнительных методов, позволяющих повысить ее эффективность, является актуальной задачей.

К одному из таких методов относится гипертермия, которую в сочетании с ХТ или химиолучевой терапией успешно используют при лечении пациентов с опухолями различных локализаций [2, 8, 11, 17, 18, 22, 24]. Данные литературы также свидетельствуют, что гипертермия обладает не только химио- и радиосенсибилизирующим действием, но и нивелирует множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток [3, 15, 16, 25, 27–29]. Основной проблемой нагрева злокачественных новообразований внутренних органов, в том числе и печени, является достижение терапевтической температуры (41–45 °С) в опухоли. Поэтому работы, посвященные применению гипертермии при злокачественных опухолях печени, немногочисленны и в основном носят методический характер.

В настоящее время распространенным методом нагрева опухолей внутренних органов является емкост-

ный способ локорегионарной гипертермии (ЛРГТ), при котором температурному воздействию подвергается весь орган с захватом регионарных лимфатических узлов. Первые исследования М. Abe и соавторов [9] показали, что при таком методе нагрева в опухолях печени достигается температурный режим в пределах 41–42 °С. При сочетании этого метода с ХТ были достигнуты положительные непосредственные результаты лечения. E.D. Nager и соавторы [14] также получили весьма обнадеживающие результаты при использовании ЛРГТ самостоятельно или в комбинации с ХТ (ФУ + кальция фолиат + митомицин) у больных с Мтс КРР в печени. МВ до прогрессирования или рецидива Мтс составляла 24,5 мес, выживаемость больных (1–3 года) с момента первого выявления Мтс или их прогрессирования была вдвое выше по сравнению с данными пациентов, леченных только ХТ.

И.В. Касьяненко и соавторы [20], а также S. Osinsky [23] при ЛРГТ печени смогли достичь в опухоли у некоторых больных температуры 43 °С. Сочетание ЛРГТ с ХТ увеличило среднюю продолжительность жизни (СПЖ) больных с Мтс в печени (без учета объема поражения) до 14,8 мес против 6,7 мес при одной ХТ. По данным G. Fiorentini и соавторов [13], при ЛРГТ на фоне ХТ (цисплатин 30–50 мг/м²) из 30 неоперабельных больных с Мтс КРР в печени у 3 (10%) отмечали частичную регрессию и еще у 3 (10%) — стабилизацию процесса.

S. Maluta и соавторы [21] впервые описали результаты термохимиолучевой терапии у 16 пациентов с Мтс КРР в печени, у которых на фоне ранее проведенных курсов адьювантной ХТ (FOLFOX или FOLFIRI) было отмечено прогрессирование заболевания. ЛРГТ проводили 1 раз в неделю в течение 4–6 нед на фоне ХТ с ФУ и лучевой терапии (ЛТ).

У одного больного был применен капецитабин. У 5 пациентов с тяжелым общим состоянием были применены гипофракционированные режимы ЛТ. Из 16 больных 15 прожили в течение 4–24 мес, один умер от лучевого повреждения кишечника.

Цель исследования — изучение эффективности комбинированного лечения больных с Мтс КРР в печени с применением ФУ или капецитабина и термохимиотерапии (ТХТ) — ЛРТГ + ХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов лечения 73 больных, подвергшихся ХТ с применением ФУ или капецитабина. У 40 пациентов ХТ проведена в самостоятельном виде, у 33 — в сочетании с ЛРТГ (основная группа). Характеристика больных и основные прогностически значимые признаки опухоли представлены в табл. 1. В обеих группах больные по основным прогностическим критериям опухоли были распределены одинаково, что позволило провести сравнительный анализ выживаемости между ними как в целом, так и по объему поражения печени.

Таблица 1

Характеристика больных и опухолей в группах

Характеристика	Распределение больных в группах, n (%)	
	ЛРТГ + ХТ (№ 6), n = 33	ХТ (№ 3), n = 40
Пол: мужской/женский	20 (60,6)/ 13 (39,4)	26 (65,0)/ 14 (35,0)
Средний возраст (диапазон), годы	58,7 (31–76)	59,7 (31–75)
Локализация первичной опухоли:		
- прямая кишка и ректосигмоидное соединение	14 (42,4)	15 (37,5)
- ободочная кишка	19 (57,6)	25 (62,5)
Методика лечения первичной опухоли:		
- операция ± ЛТ ± ХТ	27 (81,8)	40 (100,0)
- ЛТ + ХТ	6 (18,2)	—
Локализация Мтс:		
- обе доли печени	18 (54,5)	21 (52,5)
- левая доля	3 (9,1)	—
- правая доля	12 (36,4)	19 (47,5)
Сроки развития Мтс:		
- синхронные	20 (60,6)	28 (70,0)
- метастатические	13 (39,4)	12 (30,0)
Внепеченочные Мтс*	4 (12,5)	8 (20,0)
Морфология:		
- аденокарцинома:		
G1	7 (21,2)	7 (17,5)
G2	18 (54,5)	23 (57,5)
G3	6 (18,2)	5 (12,5)
- слизистый рак	2 (6,1)	5 (12,5)
Объем поражения печени Мтс по G. Bengtsson et al. (1981):		
- I степень	6 (18,2)	5 (12,5)
- II степень	8 (24,2)	8 (20,0)
- III степень	19 (57,6)	27 (67,5)

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

Для диагностики и контроля эффективности лечения использовали УЗИ и КТ. ХТ проводили с применением ФУ в комбинации с кальция фолинатом: ФУ 425 мг/м² внутривенно струйно 5 дней, кальция

фолинат 20 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й день за 1 ч до введения ФУ. Повторные курсы проводили каждые 4–5 нед. 9 (24%) больным в группе ХТ и 5 (15%) — ЛРТГ назначали перорально капецитабин в монорежиме: 2500 мг/м²/сут в 2 приема после еды ежедневно в течение 2 нед с интервалами между курсами в 1–2 нед. ЛРТГ проводили на гипертермической установке «Thermotron RF-8» (8 МГц) 2 раза в неделю после введения (приема) химиопрепаратов. За курс лечения больные получали от 4 до 8 сеансов ЛРТГ.

Эффективность лечения оценивали в зависимости от степени (стадии) поражения печени, которую классифицировали по G. Bengtsson и соавторам [10]: при I степени Мтс занимали до 25% объема печени, при II — 25–75%, при III — более 75%. Методика лучевой диагностики и определения объема поражения печени подробно описана в нашей более ранней работе [4].

Критериями изучения результатов лечения были: общий статус по ECOG-WHO (Eastern Cooperative Oncology Group — World Health Organisation), симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота), биохимические показатели, оцениваемые по шкале токсичности NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) [7], непосредственная реакция опухоли, общая выживаемость (ОВ), а также МВ и СПЖ больных. Непосредственный ответ опухоли изучали на основании данных КТ и УЗИ через 3–6 нед после лечения, полученные количественные показатели оценивали по методике RECIST 1.1. [12]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирали 2–4 значимых Мтс размером более 2 см. Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления Мтс.

Статистическая обработка: кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом по Каплану — Мейеру [19]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью log-rank-критерия. Для данного объема выборки больных критическим уровнем значимости было принято значение $p < 0,05$, промежуточные значения между $p > 0,05$ и $p < 0,1$ оценивали как тенденцию к появлению различий. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для сравнения непараметрических величин использовали метод таблиц сопряженности (критерий χ^2) или точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Термические ожоги кожи после ЛРТГ развились у 4 больных: у 3 установлена I степень поражения, у 1 — II, и все повреждения были получены на начальном этапе исследования и при первых процедурах нагревания. Ожоги I степени возникли вследствие «краевого эффекта», то есть по краям аппликаторов, которые не прилегали плотно к телу больного, и, соответственно, кожа в этих местах не охлаждалась. У последующих пациентов применение дополнительного резинового болюса, позволяющего охлаждать кожу по краям аппликаторов, дало возможность избежать

подобных осложнений. Ожог II степени развился в проекции центра аппликатора, что позволяет предположить превышение порога термочувствительности кожи (44–45 °С) в этих участках. После интенсивной консервативной терапии (противовоспалительные или противоожоговые мази) ожоги в течение 2–3 нед полностью зажили. Однако у больного с ожогом II степени в дальнейшем не удалось продолжить курс ЛРГТ из-за выраженного болевого синдрома в области послеожогового рубца во время сеанса нагревания. По этой причине данному пациенту лечение было продолжено без ЛРГТ, и он был исключен из анализа.

Сравнительные непосредственные результаты применения обоих методов лечения представлены в табл. 2. Как видно, непосредственные реакции Мтс при использованных методах лечения проявились преимущественно частичным ответом (ЧО) или стабилизацией их роста и редко полным ответом (ПО). Значимые различия между сравниваемыми двумя группами отмечали по объективному ответу (ПО + ЧО) Мтс ($p = 0,022$). После ЛРГТ + ХТ объективный ответ в целом получен у 18 (56,3%) больных, в том числе у 4 (12,5%) в виде ПО, у 14 (43,8%) — ЧО; после ХТ — у 12 (30,0%), 1 (2,5%) и 11 (27,5%) пациентов соответственно.

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения

Методика лечения	Больные, n	Реакция опухоли, n (%)				
		Объективный ответ (ПО + ЧО)	ПО	ЧО	Стабилизация	Прогрессирование
ЛРГТ + ХТ	32	18 (56,3)*	4 (12,5)	14 (43,8)	9 (28,1)	5 (15,6)
ХТ	40	12 (30,0)	1 (2,5)	11 (27,5)	16 (40,0)	12 (30,0)

* $p = 0,022$ (для ПО + ЧО) по сравнению с соответствующим показателем ХТ.

Объективный ответ Мтс после ХТ преимущественно достигнут у больных с небольшими объемами поражения печени, в основном при единичных Мтс (табл. 3). При I степени поражения печени объективный ответ отмечен у 4 больных из 5 (80,0%), при II — у 4 из 8 (50,0%) и при III — только у 4 из 27 пациентов (14,8%). В то время как после ЛРГТ + ХТ этот показатель по стадиям составил 83,3; 75,0 и 38,9% соответственно. Эти данные свидетельствуют, что ЛРГТ нивелирует химиорезистентность опухоли, обусловленную ее объемом.

Таблица 3

Непосредственные результаты лечения в зависимости от объема поражения печени

Методика лечения	Больные, n	Частота* объективного ответа опухоли (ПО + ЧО), n (%)			
		I степень	II степень	III степень	Всего
ЛРГТ + ХТ	32	5/6 (83,3)	6/8 (75,0)	7/18 (38,9)	18/32 (56,3)
ХТ	40	4/5 (80,0)	4/8 (50,0)	4/27 (14,8)	12/40 (30,0)

*В знаменателе количество больных с ПО + ЧО, в числителе — всего больных с данной стадией.

Общий статус больных и симптоматика заболевания во многом определялись непосредственной реакцией Мтс на проводимое лечение, а также токсическим воздействием химиопрепаратов. Поэтому в ряде случаев, независимо от методики лечения,

эти изменения имели и отрицательную динамику. Количество пациентов с общим статусом, оцененным как 0 степень, после ЛРГТ + ХТ увеличилось с 8 (25%) до 16 (50%) лиц, после лишь ХТ — с 8 (20%) до 14 (35%), то есть этот показатель нормализовался у 8 (25%) и 6 (15%) больных соответственно. В первой группе интенсивность боли в животе снизилась у 6 (18,8%) пациентов, тошнота — также у 6 (18,8%), рвота — у 7 (21,9%), тогда как после ХТ такие изменения отмечены в 7 (17,5%), 5 (12,5%) и 7 (17,5%) случаях соответственно. Эти улучшения происходили как за счет перехода больных со II в I стадию, так и в некоторых случаях — из III во II. Однако на вышеперечисленные симптомы накладывалось и токсическое действие химиопрепаратов, что затрудняло объективную оценку эффективности использованных методов по этим показателям.

Динамика печеночных проб также зависела целиком от непосредственных результатов лечения. После завершения курса ЛРГТ + ХТ по сравнению с ХТ наступала более выраженная нормализация этих показателей. После ХТ количество больных с уровнем щелочной фосфатазы в пределах нормы (0 степень) увеличилось на 6 (15%) лиц, АсАТ — на 4 (10%), АлАТ — на 6 (15%), билирубина — на 4 (10%). После проведения ЛРГТ + ЛТ аналогичные показатели нормализовались у 7 (21,9%), 6 (18,7%), 6 (18,7%) и 8 (25,0%) пациентов соответственно. Следует отметить, что после ХТ возросло количество больных с нормальными (0 степень) и умеренными (I степень) показателями в связи с имевшимися изменениями, после ЛРГТ + ХТ — также больных со II и III степенью биохимических изменений до начала лечения. Снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдали уже через 3–4 цикла ЛРГТ + ХТ, после 5–6 циклов уровень ее в среднем в группе снизился с 392 до 298 Ед/л, то есть на 24%, и у большинства больных он оставался неизменным в течение 3–6 нед.

На рис. 1–4 представлены кривые ОВ для обеих групп в зависимости от поражения печени, которые свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни больных в основной группе. Однако из-за малой выборки при I степени заболевания (по 5–6 больных) различия были не достоверны ($p = 0,123$). При этой стадии МВ больных после ЛРГТ + ХТ составила 26,5 мес против 20,0 мес при одной лишь ХТ, СПЖ достигла 20,9 и 25,7 мес соответственно. В то же время при II степени поражения печени (см. рис. 1), при которой объем выборки также был небольшим (по 8 пациентов) за счет выраженного эффекта от ЛРГТ + ХТ, различия в ОВ между двумя группами были значимы ($p = 0,055$). МВ в группе ХТ составила 9,0 мес, в основной — 13,0 мес, СПЖ достигла 9,6 и 13,0 мес соответственно.

Объединенные данные, полученные при суммировании результатов лечения больных с I и II степенью поражения печени, также показали, что после ТХТ (ЛРГТ + ХТ), по сравнению с одной ХТ, существует тенденция к возникновению значимого различия ($p = 0,086$).

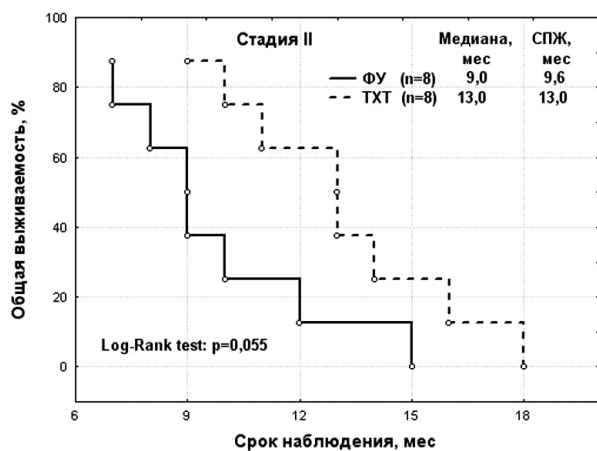


Рис. 1. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ со II степенью поражения печени

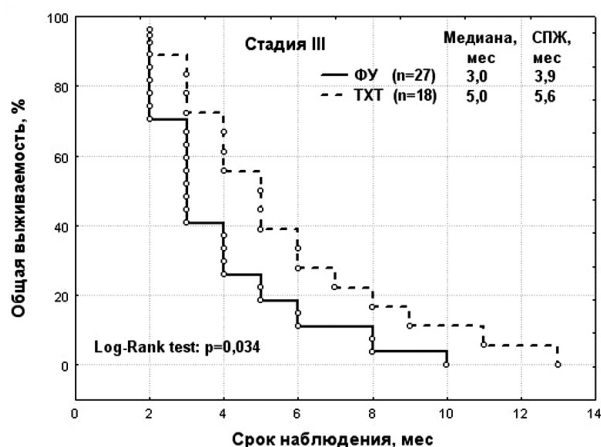


Рис. 2. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ с III степенью поражения печени

МВ в этом случае составляла 12 и 16 мес, а СПЖ — 13,6 и 18,4 мес соответственно.

При III степени поражения печени (см. рис. 2) различие ОВ больных также было значимым ($p = 0,034$). МВ после ТХТ по сравнению с ХТ возросла с 3 до 5 мес. Более значимые различия были получены при анализе результатов лечения пациентов со II–III ($p = 0,011$) и I–III степенью ($p = 0,013$) поражения печени (см. рис. 3, 4). МВ при II–III степени после ТХТ составила 7 мес против 4 мес после ХТ, при I–III степени — 9 и 4,5 мес соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Применение ЛРГТ на фоне ХТ при правильном методическом подходе не приводит к развитию выраженных местных или общих побочных эффектов. Термические ожоги развиваются в основном вследствие «краевого эффекта», то есть из-за неплотного прилегания края аппликатора к телу больного. Применение дополнительного болюса, позволяющего охлаждать кожу по краям аппликаторов, дает возможность избежать подобных ожогов.

2. ЛРГТ значительно повышает эффективность ХТ в отношении Мтс КРР в печени. У больных значительно улучшается общесоматический статус, а так-

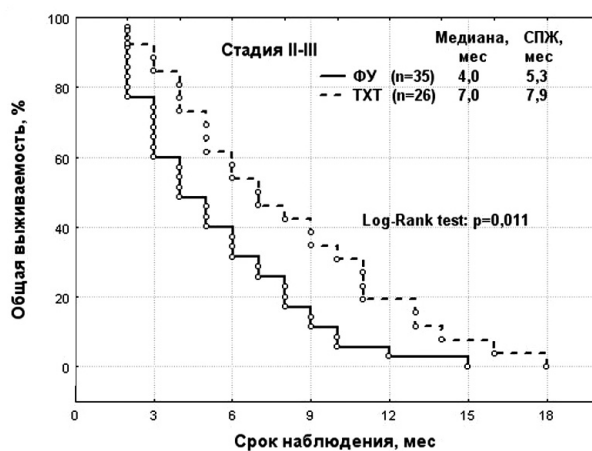


Рис. 3. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ со II–III степенью поражения печени

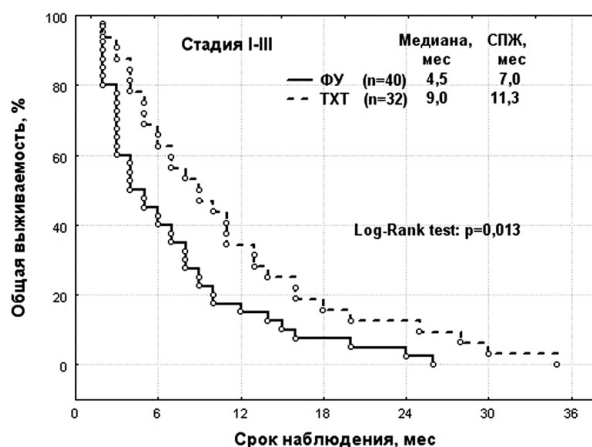


Рис. 4. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ с I–III степенью поражения печени

же уменьшается выраженность клинической симптоматики заболевания.

3. После ТХТ по сравнению с ХТ при II и III степени поражения печени значимо увеличивается продолжительность жизни пациентов. Более существенные различия получены при II–III и I–III степени поражения печени.

4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛРГТ обладает выраженным химиосенсибилизирующим действием на Мтс КРР в печени, что позволяет широко использовать ее при паллиативной ХТ больных с данной патологией.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарин АМ. Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков. *Практ онкол* 2000; 1: 27–30.
2. Иванов СМ, Ткачев СИ, Бохан БЮ. Терморadioхимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. *Вопр онкологии* 2005; 51 (3): 350–4.
3. Курпешев ОК, Цыб БА, Мардынский ЮС, Бердов БА. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухоли. Часть 4. Экспериментальные основы и практические результаты применения общей гипертермии в лечении химиорезистентных опухолей. *Рос онкол журн* 2003; 3: 50–3.

4. Курпешев ОК, Осинский СП, Флоровская НЮ и др. Продолжительность жизни больных с метастазами колоректального рака в печени после неполных курсов химиотерапии или симптоматического лечения. *Онкология* 2013; **15** (4): 301–6.
5. Манзюк ЛВ, Артамонова ЕВ. Рак толстой кишки. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (под ред.: *НИ Переводчиковой*). Москва: Практическая медицина, 2011; 161–9.
6. Насыров АР, Пирхалава ТЛ, Коровина ЯВ. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? *Вопр онкологии* 2011; **57** (2): 192–8.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (под ред.: *НИ Переводчиковой*). Москва: Практическая медицина, 2011. 511 с.
8. Ткачев СИ, Трофимова ОП, Иванов ВМ. Локальная гипертермия как сенсibilизатор лучевой и химиотерапии в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы. *Маммология* 2006; **3**: 44–6.
9. 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.
10. Bengtsson G, Carlsson G, Häfström L, Jönsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases. *Am J Surg* 1981; **141** (5): 586–9.
11. Colombo R, Moschini M. Role of the combined regimen with local chemotherapy and Mw-induced hyperthermia for non-muscle invasive bladder cancer management. A systematic review. *Urologia* 2013; **80** (2): 112–119.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228–47.
13. Fiorentini G, De Giorgi U, Turrisi G, et al. Deep electro-hyperthermia with radiofrequencies combined with thermo-active drugs in patients with liver metastases from colorectal cancer (CRC): a phase clinical study. XXVI Int. Clinical Hypert Society. Abstracts. Florence. 2005; 51.
14. 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.
15. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia — a review. *Int J Hyperthermia* 1997; **13** (5): 439–57.
16. Hildebrandt B, Loeffel J, Deja M, et al. Whole body hyperthermia induces a renewed remission in a patient with refractory germ cell tumor after high-dose chemotherapy. *Ann Hematol* 1998; **77** (2): 222.
17. Issels RD, Lindner LH, Wust P, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncology* 2010; **11** (6): 561–70.
18. Kang MK, Kim MS, Kim JH. Clinical outcomes of mild for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2011; **27** (5): 482–90.
19. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Ass* 1958; **53**: 457–81.
20. Касьяненко ІВ, Осинський СП, Півнюк ВМ та ін. Термохіміотерапія хворих на рак молочної залози, шлунка та кишечника з метастазами в печінці. *Онкологія* 2000; **2** (1–2): 34–6.
21. Maluta S, Pioli F, Dall'Oglio S, Marciali N. Part body hyperthermia plus radio-chemotherapy in the palliative treatment of liver metastases from colorectal cancer. 24th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, Abstracts. Prague, Czech Republic. 2007; 93–4.
22. Mochiki E, Shioya M, Sakuray H, et al. Feasibility study of postoperative intraperitoneal hyperthermochemotherapy by radiofrequency capacitive heating system for advanced gastric cancer with peritoneal seeding. *Int J Hyperthermia* 2007; **23** (6): 493–500.
23. Osinsky S. Clinical experience with hyperthermia in the Ukraine: long-term results. *Clinical Hyperthermia: Abstr Int Congr, XXIV. Roma. 2001; 1*: 8.
24. Schroeder C, Gani C, Lamprecht U, et al. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia* 2012; **28** (8): 707–14.
25. Shen J, Zhang W, Wu J, Zhu Y. The synergistic reversal effect of multidrug resistance by quercetin and hyperthermia in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells. *Int J Hyperthermia* 2008; **24** (2): 151–9.
26. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (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.
27. Stein U, Rau B, Wust P, et al. Hyperthermia for a treatment of rectal cancer. Evaluation for induction of multidrug resistance (mdr 1) expression. *Int J Cancer* 1999; **80** (5): 5–12.
28. Stein U, Juërchott K, Schlaëfke M, Hohenberger P. Expression of Multidrug Resistance Genes MVP, MDR1, and MRP1 Determined Sequentially Before, During, and After Hyperthermic Isolated Limb Perfusion of Soft Tissue Sarcoma and Melanoma Patients. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3282–92.
29. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; **15** (9): 2426–32.

THERMOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTASES OF COLORECTAL CANCER IN LIVER

O.K. Kurpeshev, S.P. Osinsky, N.Y. Florovskaya

Summary. *The aim was a study of efficiency of thermochemotherapy (TCT) in patients with the metastases (Mts) of colorectal cancer in a liver. Object and methods:* TCT with the use of fluorouracilum (FU) or capecitabinum and local regional hyperthermia (LRHT) was applied to the 33 patients. The group of comparison was 40 patients undergoing only chemotherapy (CT) by the same preparations. LRHT was carried out using a capacity method. **Results:** application of LRHT at correct methodical approach does not result in development of the expressed local or general side effects. TCT as compared to CT improves general somatic status, clinical displays of symptomatology of disease, and also meaningfully promotes frequency of objective answer of Mts and survivability of patients with II–III stage of liver defeat. **Conclusions:** the obtained results testify that LRHT possesses the expressed chemosensitivity action on Mts of colorectal cancer in a liver, that allows widely to use it for the palliative chemotherapy of patients with this pathology.

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

Адрес для переписки:

Курпешев О.К.
Российская Федерация, Калужская обл., 249036, Обнинск, ул. Королева, 4 Г
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ

Получено: 27.06.2014