

## Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки

Р.И. Тамразов, Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, С.С. Гордеев

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Расим Ильхамович Тамразов [oncopro@gmail.com](mailto:oncopro@gmail.com)

*В статье представлен всесторонний обзор методики локальной гипертермии (ГТ), применяемой у больных раком прямой кишки, а также некоторыми другими опухолями. Приведен исторический взгляд на эту проблему с позиций исследований прошлых лет в нашей стране и за рубежом, а также последние данные и результаты крупных современных исследований, подтверждающих перспективность локальной ГТ в онкологии.*

**Ключевые слова:** локальная гипертермия, рак прямой кишки, комбинированное лечение

### Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on the future from the past

R.I. Tamrazov, Y.A. Barsukov, S.I. Tkachev, A.V. Nikolayev, S.S. Gordeyev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The article presents an overview on the use of local hyperthermia technique applied in patients with colorectal cancer, as well as certain other tumors. An historical look at the problem from the standpoint of past research provides the latest information and results of modern studies to confirm the perspectives of local hyperthermia in oncology.*

**Key words:** local hyperthermia, rectal cancer, combined treatment

#### Актуальность проблемы

В последние десятилетия прослеживается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком (КРР) практически во всем мире. Этим обусловлен возрастающий интерес различных специалистов к данной проблеме. Рак прямой кишки (РПК), как наиболее частая патология в структуре заболеваемости, в последние годы становится предметом дискуссий и споров, так как находится на стыке интересов хирургов, радиологов, химиотерапевтов. Однако на современном этапе клинической онкопроктологии основным методом лечения остается хирургический.

В России большинству пациентов оперативные вмешательства по-прежнему выполняются в неспециализированных клиниках, а хирурги-онкологи в основном имеют дело с запущенными формами рака (III–IV стадии). Кроме того, рост заболеваемости КРР, неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения, связанные в первую очередь с высоким и стабильным процентом локорегионарных рецидивов рака (10–25%), побуждают клиницистов к поиску более эффективных методов лечения.

Приоритетным направлением улучшения результатов лечения больных РПК является разработка и совершенствование различных вариантов комбинированного и комплексного лечения. Среди них, в свою очередь, наибольшую эффективность показала методика предоперационной крупнофракционной лучевой терапии (ЛТ) в режиме интенсивного курса облучения [1, 2].

В литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво отражены вопросы, касающиеся возможности улучшения отдаленных результатов лечения у больных с ампулярной локализацией РПК при использовании предоперационной ЛТ при различной степени местного распространения опухолевого процесса.

Дальнейшие успехи комбинированного лечения связывают с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей для достижения терапевтического эффекта. Накопленный к настоящему времени клинический опыт показывает, что результаты комбинированного лечения РПК во многом определяются величиной поглощенной дозы, которая должна быть достаточной, чтобы вызвать гибель или повреждение большей части опухолевых клеток, несущих опасность диссеминации во время оперативного вмешательства, и в то же время не должна значительно нарушать репаративные свойства окружающих здоровых тканей. Неудачи комбинированного лечения (у 10% больных возникают рецидивы, отсутствует улучшение результатов при поражении метастазами регионарных лимфатических узлов) с радиобиологических позиций следует искать, вероятнее всего, в недостаточном ионизирующем воздействии и девитализации гипоксических опухолевых клеток и субклинических метастазов в зонах регионарного пространства. Увеличение дозы в условиях интенсивного крупнофракционного

облучения чревато возрастанием послеоперационных осложнений. Усиление повреждающего действия ионизирующего излучения в предоперационном периоде можно достичь путем применения радиомодификаторов, и в первую очередь гипертермии (ГТ). ГТ на современном этапе развития находится в переходном периоде от дополнительного метода лечения к классической медицине. Она подразделяется на ГТ всего тела (общую) и локальную. Мы более подробно остановимся на локальной ГТ, так как проведенные исследования в нашей стране и за рубежом показывают, что при этом методе достигаются значительные положительные результаты в лечении онкологических заболеваний, что будет детально описано ниже. В СССР локальная ГТ активно развивалась с середины 1980-х годов, однако широкого применения не получила, многими учеными незаслуженно не принималась, использовалась и используется лишь в крупных специализированных центрах, обладающих мощной базой для проведения ЛТ. В странах Западной Европы интерес к локальной ГТ резко возрос за последние десятилетия. В 1987 г. было создано Европейское общество по использованию гипертермии в онкологии (ESHO), которое в настоящее время проводит ежегодные конференции, выпускает специализированный журнал (*International Journal of Hyperthermia*); появились современные высокотехнологичные установки для проведения радиочастотной ГТ и электротермии.

Цитотоксический эффект гипертермического воздействия на опухолевую ткань был замечен давно. Так, согласно публикации R. Kirsch et al. [3], еще в 1775 г. Kzowitz сообщил о тормозящем влиянии на опухоль лихорадки, вызванной малярией. В обосновании применения гипертермического воздействия совместно с ЛТ лежит избирательность повреждения опухолевых клеток под действием повышенной температуры по сравнению с клетками нормальных тканей. О селективном действии ГТ в отношении опухолевых клеток, как *in vivo*, так и *in vitro*, сообщают в своей работе Е.И. Волков и др. [4]. Авторы объясняют это явление различием физической организации плазматических мембран, в результате чего повреждение опухоли отмечается во всех фазах клеточного цикла, в то время как нормальные клетки повреждаются лишь в весьма кратковременной фазе митоза.

В настоящее время не вызывает сомнения, что радиорезистентность опухоли в основном определяется наличием в ней гипоксических редко делящихся клеток, находящихся большую часть времени в S-фазе клеточного цикла. Для их необратимого повреждения необходимо подведение довольно высокой дозы радиации, что в клинических условиях приведет к повышению лучевых повреждений окружающих опухоль нормальных тканей. При действии температурных режимов (выше 41 °С) именно эти гипоксические и аноксические клетки оказываются наиболее уязви-

мыми для лучевого воздействия [5, 6]. Более того, ГТ оказывает самостоятельное селективное повреждающее действие на опухолевые клетки в радиорезистентной S-фазе клеточного цикла. Таким образом, происходит как бы суммирование повреждающего действия на опухоль обоих лечебных факторов. Кроме того, гибель в результате лучевого воздействия поверхностно расположенных, хорошо оксигенированных клеток опухоли приводит к тому, что глубже расположенные клетки опухоли начинают получать больше кислорода и питательных веществ, что в свою очередь ускоряет их клеточный цикл, выводит их из радиорезистентной фазы и способствует накоплению клеток в радиочувствительной G2-фазе. Таким же радиосенсибилизирующим действием, а именно способностью накапливать опухолевые клетки в фазах G1 и G2 и в фазе митоза, по мнению ряда авторов, обладает и ГТ, в основном за счет уменьшения количества клеток в радиорезистентной S-фазе. Таким образом, происходит взаимное усиление противоопухолевого эффекта этих 2 лечебных факторов.

Обобщая вышеизложенное и основываясь на радиобиологических данных, можно сформировать основные механизмы радиосенсибилизирующего действия ГТ при температурах 41–45 °С:

- инактивация процессов репарации сублетальных пострadiационных повреждений [7];
- повышение содержания кислорода в гипоксических клетках и их радиосенсибилизация [8, 9];
- прямое термическое воздействие на гипоксические клетки опухоли [10];
- нарушение микроциркуляции в опухоли со сдвигом реакции среды в кислую сторону;
- перевод клеток опухолей в радиочувствительные фазы G1 и G2 и в фазу митоза, в основном за счет уменьшения количества клеток, находящихся в радиорезистентной S-фазе;
- улучшение биодоступности лекарств за счет ГТ [11, 12];
- увеличение экспрессии опухолевых антигенов в процессе термоадаптации, что может способствовать их распознаванию иммунной системой [13];
- разрушение ферментов, участвующих в процессе аэробного метаболизма под воздействием повышенной температуры, в результате чего преимущественным путем метаболизма клетки становится анаэробный, ферменты которого более термостабильны [14].

Важное значение имеет способ нагревания, который должен обеспечивать селективное воздействие именно на опухоль. Известны несколько способов локальной ГТ, которые различаются по принципу подачи тепла на контактный, перфузионный и внутритканевый (емкостный). Наиболее широкое применение в клинической онкологии имеет метод теплопередачи с помощью электромагнитных полей радиочастотного диапазона: высокочастотного (ВЧ), сверхвысокочас-

тотного (СВЧ) и ультравысокочастотного (УВЧ) излучения. Он менее затратный и не требует при практическом применении длительного времени подготовки и большого количества персонала. Электромагнитные поля в тканях организма вызывают генерацию тепла, и тем самым происходит не просто передача тепла, а прогревается весь объем тканей, попавших в зону излучения. При этом в здоровых тканях с достаточно выраженным кровоснабжением происходит интенсивный отвод тепла, в опухоли из-за плохого кровоснабжения наблюдается преимущественное накопление энергии.

Наиболее трудную проблему представляет создание локальной ГТ в глубоко расположенных опухолях и, в частности, ГТ полостных органов, что связано с передачей тепла через здоровые ткани или проблемой подведения источников излучения в полости организма. Методики прогрева органов малого таза в этом плане наиболее разработаны. Из применяемых в онкологической практике электромагнитных излучений оптимальным в лечении РПК представляется использование внутрисполостных антенн излучателей, работающих в СВЧ-диапазоне от 450 до 915 МГц. При этом довольно равномерно можно прогреть опухоль на глубину до 2,0–3,5 см [15, 16]. Отечественные аппараты для электромагнитной ГТ («Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4») позволяли достаточно избирательно нагревать ткань опухоли, не вызывая критического нагрева окружающих здоровых тканей.

Ряду ведущих производителей удалось создать высокоэффективные установки для ГТ. Так, аппарат для радиочастотной ГТ — SYNCHROTHERM RF компании Due. R S.r.l., Италия — это установка для глубокой ГТ с рабочей частотой 13,56 МГц и мощностью 600 Вт. Данное сочетание частоты и мощности позволяет достичь максимальной глубины прогрева до 19 см. В зависимости от выбора сочетания аппликаторов различного диаметра центр прогрева внутри пациента перемещается. Установка оборудована системой автоматической настройки и системой индивидуального охлаждения каждого электрода. Этот аппарат успешно применяется в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Ижевск), ГУЗ Вологодский клинический онкологический диспансер, ГУЗ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Более современной является инновационная система для глубокой локальной ГТ — Celsius TCS (Celsius 42+ GmbH, Германия). Данная гипертермическая система воплощает в себе последние достижения мировой науки, эргономичность, надежность, мощный терапевтический эффект, безопасность применения. Для передачи энергии используется принцип емкостного сопряжения в электромагнитном поле частотой 13,56 МГц. Максимальная мощность установки — 600 Вт. Мощная система охлаждения электродов по-

зволяет эффективно отводить тепло с поверхности кожи. Таким образом, можно при увеличении плотности мощности повысить эффективность лечения в глубоких областях тела, не рискуя при этом перегреть кожу пациента. Система оборудована измерительным блоком для контроля температуры нагреваемых тканей. Параметры процедуры строго контролируются и контролируются компьютерным блоком управления с самым современным программным обеспечением. Осуществляется планирование процедуры. Сочетания различных по размерам электродов позволяют управлять центром прогрева опухоли. Данные аппараты соответствуют всем требованиям Европейской организации по гипертермии ESHO (стандарты качества для ГТ), что подтверждается квалификационным сертификатом.

### Результаты исследований

К настоящему времени накоплен определенный опыт использования ГТ в сочетании с ЛТ опухолей различных локализаций. Кроме того, отмечается большое разнообразие методик, а также больных с разной степенью распространенности опухолевого процесса. Так, M.R. Manning et al. [17] сообщают о результатах использования терморадитерапии (ТРТ) у 25 больных с различными опухолями, в том числе у 6 больных РПК. Как нагревание, так и облучение производились с помощью внутритканевого имплантирования источников через полые иглы. Температура в опухоли поддерживалась на уровне 43–45 °С в течение 30 мин. В зависимости от размеров опухоли и глубины залегания использовались различные частоты — 0,5–3; 915 и 2450 МГц. Авторы сообщают о положительной динамике со стороны опухоли у всех больных, причем у 63 % пациентов отмечена полная регрессия опухоли. Сроки наблюдения за больными составляли от 2 до 30 мес. Ни у одного больного не было возобновления роста опухоли. О результатах использования локальной радиочастотной ГТ в сочетании с облучением или химиотерапией (ХТ) сообщают M. Vaker et al. [18]. Лечение были подвергнуты 107 больных с опухолями различных локализаций, в том числе и 17 больных РПК. ГТ проводилась через 1 ч после ЛТ 3 раза в неделю. Доза ЛТ составила 25 Гр за 2–3 недели. У 12 из 17 больных РПК отмечена выраженная регрессия первичной опухоли, выразившаяся в уменьшении ее размеров более чем на 50 % от первичного объема. У остальных пациентов опухоль уменьшилась менее чем на 50 %. Вместе с тем даже у тех больных, у которых эффект от лечения отсутствовал, отмечено значительное улучшение клинического состояния.

С.З. Фрадкин и др. [19] использовали ГТ в сочетании с ЛТ при комбинированном лечении 45 операбельных больных РПК. Были применены внутрисполостные антенны для локальной внутрисполостной электромагнитной ГТ. Частота электромагнитного излучения

равнялась 915 МГц. ГТ в течение 1,5 ч непосредственно предшествовала ЛТ, проведенная методом концентрированного облучения в разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр. Оперативные вмешательства выполнялись через 1–3 дня после ТРТ. Из 45 больных, которым проведено предоперационное термолучевое воздействие, радикальная операция выполнена у 32. В дальнейшем Н.Е. Савченко и др. [20] были изучены отдаленные результаты лечения у этих 45 больных. Сравнив результаты выживаемости с результатами в контрольной группе, состоявшей из 56 пациентов, авторы показали, что 5-летние результаты возросли в исследуемой группе до 71,9% по сравнению с 55,4% в контрольной. Очевидно, термолучевое лечение проводилось больным с запущенными формами РПК, ибо радикально оперированы были 2/3 пациентов, подвергшихся предоперационному лечению, но полученные результаты лечения вполне удовлетворительны. Правда, нет анализа результатов в зависимости от вида оперативного вмешательства и стадии опухоли, а также от локализации опухоли ее в прямой кишке.

А.С. Дудниченко и др. [21] сообщает об опыте применения локальной электромагнитной ГТ при лечении 135 больных раком различных локализаций, в том числе 41 больного РПК. ГТ проводилась на установке «Яхта-3» с частотой электромагнитных колебаний 915 МГц, начиная с 3-го сеанса облучения, РОД которого составляла 4–5 Гр. Длительность ГТ составляла 60–90 мин. Температура в опухоли поддерживалась 42–44 °С. СВЧ-ГТ использовали с интервалом 48 ч, от 3 до 10 сеансов. Включение ГТ в программу комбинированного лечения позволило в 63–84% случаев получить эффект в виде частичной регрессии опухоли.

В работе А.А. Невольских [22] описывается проведение у 114 больных местно-распространенным РПК предоперационной ТРТ. РОД составила 4 Гр, СОД — 40 Гр. Внутриполостное нагревание опухоли проводилось начиная с 3-го сеанса ЛТ при помощи гибких антенн 915 МГц в течение 1 ч при температуре 42–43 °С. Операция выполнялась через 3–6 недель после окончания ТРТ. Контрольная группа из 97 больных лечилась по той же схеме, но без ГТ. Полная регрессия опухоли была установлена у 12,1% после ТРТ и ни в одном случае после ЛТ. Резектабельность составила 46,5% в основной и 27,8% — в контрольной группе. Общая 5-летняя выживаемость составила соответственно 28,3 и 13,8% ( $p < 0,05$ ). Пятилетняя выживаемость радикально оперированных больных существенно не отличалась: 52,8% после ГТ и 48,1% после ЛТ.

В литературе нет единого мнения относительно различий в чувствительности к гипертермическому воздействию опухолей различного морфологического строения. Так, Н. Bicher et al. [23], сообщая о выраженном терапевтическом эффекте у 23 больных, леченных

с помощью ТРТ, отмечают различие в термочувствительности в зависимости от морфологического строения опухолей. По мнению авторов, наиболее чувствительными оказались меланомы и лимфомы, наиболее резистентными — саркомы. Аденокарциномы и плоскоклеточный рак занимают промежуточное положение. С 1989 по 1998 г. клинические данные позволили получать тот уровень сведений, который стал достаточным для вынесения ряда рекомендаций по использованию ГТ [24–28].

В 2004 г. в Осаке состоялось собрание клинических групп, пришедших к консенсусу (Международный форум, организованный фондом Кадота, Япония). Его заключения были изданы в 2008 г. [29]. Первый обзор был издан в 1989 г. издательством «Овергаард», которое оценило результаты упорядоченных исследований 24 авторов из США и Европы на 2234 пациентах, страдающих опухолями головы и шеи, раком молочной железы, меланомой [30]. В этом документе сказано, что уровень полных регрессий, получаемых с помощью проведения одной ЛТ, составил 36%, и практически удвоился после использования ЛТ в комбинации с ГТ (69,5%). В ходе проведения многоплановых исследований со стопроцентной достоверностью было выяснено, что ГТ совместно с ЛТ, по сравнению с одной ЛТ, повышает показатели выживаемости пациентов со следующими видами опухолей: головы и шеи, меланомы, молочной железы, пищевода, саркомы, рака шейки матки, поверхностной опухоли, рецидива рака молочной железы, ректального рака и глиобластомы.

Результаты лечения распространенного рака шейки матки были представлены в апреле 2008 г. в Мюнхене, на 10-м конгрессе Международной конференции гипертермической онкологии. Анализ 18 пациенток, получивших лечение с использованием ЛТ в сочетании с ГТ, а также радиосенсибилизирующего цисплатина, показал, что полная регрессия достигнута у 66% больных, частичная регрессия — у 34%; с последующим наблюдением в течение 44 мес, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 50 и 66% соответственно.

Результаты исследования местно-распространенной ректальной аденокарциномы с использованием неоадьювантной ЛТ и усиленной локальной ГТ у 109 пациентов, страдающих РПК T3–4, N0–1, M0, представленного в 2003 г. на совещании Американского общества по радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO), по ГТ при ЛТ при дозе 60–64 Гр, показали способность повышения как полных регрессий (ПР), так и частичных регрессий (ЧР) у прооперированных пациентов, и ПР у 6 пациентов, отказавшихся от хирургического вмешательства, с повышением периода наблюдения от 10 до 24 лет. Результатами более позднего исследования в другой группе из 76 пациентов стали 23,6% патологической ПР (пПР), 44,7% патологической ЧР и без

изменений у 26,3% пациентов [31, 32]. По заключению авторов, дооперационная ХТ и облучение в сочетании с регионарной ГТ приводили к низкой токсичности, хорошим показателям пПР и щадящему уровню операционного вмешательства.

На 18-м Национальном конгрессе Итальянской ассоциации лучевой терапии по онкологии (Italian Association for Radiation Oncology, AIRO) был представлен отчет о лечении 13 пациентов, страдающих местнораспространенным раком анального канала, прошедших лечение с помощью ЛТ, а также ХТ в сочетании с локальной ГТ. Уровень безрецидивной выживаемости (БРВ) в течение 5 лет составил 54% [33].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН накоплен большой опыт применения ЛГТ при раке ампулярного отдела прямой кишки, которая применяется в клинике с 1984 г. Начальные результаты исследования, подтверждающие правомочность положения об усилении повреждающего действия облучения при использовании ГТ, нашли отражение в проведенном рандомизированном исследовании, включавшем в себя 132 больных РПК, из которых у 64 пациентов предоперационная ЛТ сочеталась с локальной СВЧ-ГТ, а у 68 использовано одно предоперационное облучение, что составило контрольную группу [34]. ЛТ проводилась в режиме интенсивного крупнофракционного облучения разовой дозой 5 Гр, в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧ-ГТ осуществлялась, начиная со 2-го сеанса облучения в течение 3–4 дней, при температуре 42–43 °С. Из 64 больных у 31 пациента ГТ проводилась через 3 ч после лучевого воздействия, а у 33 — до облучения. Причем если у 53 больных она проводилась путем внутриволостного прогревания опухолей, то у 11, при стенозирующем характере опухолевого процесса, наружным способом, через крестец. Анализ результатов лечения подтвердил эффективность предложенной методики лечения. Показатель частоты возникновения рецидивов рака составил 3,3%, что достоверно ниже аналогичного показателя при одном предоперационном облучении — 13,4% ( $p < 0,05$ ). Это привело и к росту общей 5-летней выживаемости: с 76,9% при одном предоперационном облучении до 84,8% при сочетании его с СВЧ-ГТ. При этом улучшение отдаленных результатов лечения отмечено при всех стадиях опухолевого процесса.

Обобщенные результаты исследования по изучению эффективности комбинированного лечения пациентов с операбельным РПК с использованием ЛТ и термолучевой терапии были получены в 2002 г. в РОНЦ на основании анализа 660 пациентов, которые лечились в отделении онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1984 по 2001 г. У всех пациентов имелись первично-операбельные формы рака ампулярного отдела прямой кишки II–III стадии заболевания T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0. Возраст больных не превышал 70 лет. Из указанного чис-

ла больных 354 пациента составили мужчины (53,7%) и 306 (46,3%) — женщины. Средний возраст больных — 49,5 лет. В наше исследование вошли больные с локализацией опухоли в ампуле прямой кишки, начиная от уровня 4,0 см (верхняя граница анального канала) до уровня 13,0 см включительно. У более половины пациентов — 360 (54,6%) — опухоль локализовалась в нижеампулярном отделе. Количество больных с локализацией опухоли в верхне- и среднеампулярном отделе распределялось равномерно — 151 (22,8%) и 149 (22,6%) соответственно.

Все пациенты были разделены на следующие группы.

- Первая группа (контрольная): пациенты, получавшие только хирургическое лечение — 332 чел. (50,4%).

- Вторая группа: больные, получавшие комбинированное лечение — 327 чел. (49,6%), причем данная группа была рандомизирована повторно на 2 подгруппы:

- пациенты, получавшие в предоперационном периоде крупнофракционную ЛТ РОД 5 Гр ежедневно до СОД 25 Гр, с последующей радикальной операцией через 1–3 дня после окончания ЛТ. Их число составило 208 чел. (63,6%);

- больные с использованием радиомодификатора ЛТ — локальной ГТ, которая проводилась, начиная с 3-го сеанса облучения. Радикальное оперативное вмешательство также выполнялось спустя 1–3 дня после завершения терапии. Число пациентов составило 120 чел. (36,4%).

Определенный интерес представляет распределение больных в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке в каждой из сравниваемых групп (табл. 1).

При анализе данной таблицы видно, что достоверных различий в локализации опухолей в прямой кишке при хирургическом лечении и в группе комбинированного лечения с предоперационной ЛТ не получено. В то же время при использовании ТРТ достоверно чаще выявляются опухоли, локализующиеся в нижеампулярном отделе, и достоверно реже встречаются при средне- и вышеампулярном раке. Данный факт обусловлен особенностями методики комбинированного лечения с использованием внутриволостной СВЧ-ГТ. Оптимальным условием ее проведения являются именно ниже- и среднеампулярные опухоли и в меньшей степени вышеампулярные. Во всех группах как хирургического, так и комбинированного лечения распределение больных по стадиям заболевания достоверно не отличалось друг от друга.

Анализ непосредственных результатов лечения представлен в табл. 2, на основании чего можно сделать следующие выводы:

- Достоверных различий в частоте возникновения ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении и использовании ТРТ не выявлено.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли и метода лечения

Локализация опухоли	Вид лечения						p
	Хирургический		Комбинированный				
			ЛТ + операция		ТРТ + операция		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
н/а отдел	165	49,7	94	45,2	101	84,9*	p < 0,05
с/а отдел	77	23,2	57	27,4	15	12,6*	p < 0,05
в/а отдел	90	27,1	57	27,4	4	2,5%*	p < 0,05
Всего	332 (100%)		208 (100%)		120 (100%)		

\* Различия достоверны по отношению к остальным 2 группам

Таблица 2. Частота различных видов ранних послеоперационных осложнений в зависимости от вида лечения

Осложнения	Хирургический метод лечения		Комбинированный метод лечения			
			ЛТ + операция		ТРТ + операция	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гнойно-воспалительные	38	11,5 ± 1,8	33	15,9 ± 2,5	22	18,5 ± 3,6
Негнойные	64	19,3 ± 2,2	59	28,4 ± 3,1 *	30	25,2 ± 4,0
Урологические	15	4,5 ± 1,1	11	5,3 ± 1,6	11	9,2 ± 2,7

% рассчитан от общего числа больных в группах с одинаковым лечением.

\* Различия достоверны по отношению к контрольной группе.

Частота гнойных и урологических осложнений в 3 группах не различалась между собой.

- Частота грозных осложнений, таких как некроз низведенной кишки и несостоятельность швов анастомоза, не увеличивается при проведении комбинированного лечения как с использованием ЛТ, так и ТРТ.

- Послеоперационная летальность в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила при хирургическом лечении 1,5%, при предоперационной ЛТ — 1,0%, при ТРТ — 2,5%.

В наших клинических наблюдениях из 650 больных, выписанных из стационара (10 пациентов умерло в послеоперационном периоде), у 81 (12,5 ± 1,3%) больного выявлены локорегионарные рецидивы рака (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, если при хирургическом лечении у 16,8 ± 2,1% больных диагностированы рецидивы рака, то на всю группу комбинированного метода лечения из 322 пациентов лишь

Таблица 3. Частота возникновения рецидивов рака в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Всего больных	Рецидивы		
		Абс.	%	
Хирургический	327	55	16,8 ± 2,1	
Комбинированный	ЛТ + операция	206	20	9,7 ± 2,1*
	ЛТ + ГТ + операция	116	6	5,2 ± 2,1*
Всего	649	81	12,5 ± 1,3	

\* Различия достоверны по сравнению с хирургическим методом лечения (p < 0,05).

Таблица 4. Частота возникновения рецидивов в зависимости от стадии опухолевого процесса и метода лечения

Метод лечения	Хирургический		Комбинированный			
			ЛТ + операция		ЛТ + ГТ + операция	
	Всего больных	Рецидивы (абс. ± %)	Всего больных	Рецидивы (абс. ± %)	Всего больных	Рецидивы (абс. ± %)
II стадия	48	3 (6,3 ± 3,5)	19	0	14	0
III стадия	279	52 (18,6 ± 2,3)	187	20 (10,7 ± 2,3)*	102	6 (5,9 ± 2,3)*

\* Различия достоверны по сравнению с хирургическим методом.

Таблица 5. Общая выживаемость при различных методах лечения

Метод лечения	Общая выживаемость				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Хирургический	94,2 ± 1,4 %	85,7 ± 2,1 %	79,3 ± 2,5 %	74,8 ± 2,7 %	69,3 ± 3,0 %
ЛТ + операция	99,0 ± 0,7 %	93,1 ± 1,9 %	87,4 ± 2,5%*	81,9 ± 2,9%	79,0 ± 3,2%*
ЛТ + ГТ + операция	98,0 ± 1,4 %	90,2 ± 3,1 %	86,6 ± 3,6%*	82,6 ± 4,1 %	76,6 ± 4,8 %*

\* Различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения.

Таблица 6. Скорректированная БРВ при различных методах лечения

Метод лечения	Скорректированная БРВ				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Хирургический	88,0 ± 1,9 %	76,8 ± 2,5 %	71,2 ± 2,7 %	69,3 ± 2,8 %	67,2 ± 2,9 %
ЛТ + операция	93,4 ± 1,8 %	82,4 ± 2,7 % *	77,4 ± 3,0% *	74,3 ± 3,2% *	72,2 ± 3,4% *
ЛТ + ГТ + операция	95,9 ± 2,0 %	87,9 ± 3,4% *	81,8 ± 4,1% *	80,4 ± 4,3% *	75,2 ± 5,0% *

\* Различия достоверны по отношению к хирургическому методу лечения ( $p < 0,05$ ).

у 26 (8,1 ± 1,5 %), т. е. в 2 раза реже ( $p < 0,05$ ). Причем достоверность различий получена как при использовании одной предоперационной ЛТ (9,7 ± 2,1 %), так и в подгруппе ТРТ (5,2 ± 2,1 %). Таким образом, можно констатировать, что при использовании предоперационной ЛТ уменьшается частота рецидивов в 1,7 раза, а применение термолучевого компонента позволяет снизить данный показатель в 3,3 раза.

Нам представляется чрезвычайно важным рассмотреть частоту возникновения рецидивов при различных методах лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса. В нашем исследовании из 71 больного со II стадией заболевания рецидивы рака отмечены лишь у 3 (6,3 ± 3,5 %) пациентов, получавших хирургическое ле-

чение в самостоятельном варианте, общее количество которых было 48 человек. В подгруппах комбинированного лечения рецидивов рака при данной стадии не отмечено (табл. 4).

Оценивая результаты, полученные при анализе таблицы, можно констатировать, что у больных с III стадией при использовании 2 методик при комбинированном лечении частота рецидивов достоверно ниже по сравнению с хирургической группой: при одной ЛТ данный показатель составил 10,7 ± 2,3 %, при использовании ТРТ — 5,9 ± 2,3 %.

Одним из важнейших показателей, отражающих эффективность различных методов лечения, являются отдаленные результаты. Под этим понятием большин-

ство исследователей подразумевают общую выживаемость больных за определенный период времени после проведенного лечения. При этом не учитывается тот факт, что в отдаленные сроки пациенты могут умереть от причин, не связанных с основным, онкологическим заболеванием. Кроме того, если у больных выявлен рецидив или метастазы, по поводу чего они получали специфическое лечение и при этом пережили, например, 5-летний срок, то они также учитываются как выжившие. Наиболее точным показателем, отражающим по сути дела излеченность от рака, является скорректированная БРВ, при которой умершими считаются лишь те больные, у которых смерть наступила только от основного заболевания или от осложнения основного заболевания. Динамика показателей выживаемости представлена в табл. 5 и 6.

Из таблицы 5 видно, что как 3-летняя общая выживаемость при 2 вариантах комбинированного лечения, так и 5-летние результаты достоверно выше по сравнению с хирургическим методом. Показатели БРВ представлены в табл. 6.

При анализе таблицы следует отметить, что начиная со 2-го года наблюдения определяются достоверные различия в показателях скорректированной выживаемости при комбинированном лечении. Важно отметить, что лучшие показатели скорректированной БРВ получены при использовании предоперационной ТРТ на протяжении всего срока наблюдения. Это свидетельствует о том, что при данном виде лечения большее количество пациентов живут без признаков основного заболевания.

В ноябре 2009 г. в РОНЦ установлен аппарат для наружной радиочастотной ГТ SYNCHROTHERM RF, с помощью которого пролечено 27 больных РПК со стадией Т3–4NХМ0. Была предложена оригинальная схема лечения (патент РФ № 2414936). ЛТ проводилась 3 раза в нед с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр. Капецитабин применялся перорально в дозе 850 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день

в дни с 1-го по 22-й. Оксалиплатин вводился внутривенно в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в дни 3, 10, 17-й. ЛГТ проводилась в течение 60 мин при температуре 41–45 °С в дни 8, 12, 15, 17-й. Метронидазол в составе созданной полимерной композиции вводился 2-кратно внутривенно в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в дни 12-й, 17-й. У 2 (7,4%) пациентов после неoadъювантного лечения опухоль осталась неоперабельной, и оперативное вмешательство ограничилось формированием колостомы. У остальных 25 (92,6%) была выполнена радикальная (R0) резекция опухоли. У 3 (11,1%) пациентов отмечена полная регрессия опухоли, у 11 (40,7%) — III степень лечебного патоморфоза по классификации Dworak. Данное исследование продолжается.

### Заключение

Представленные данные дают основания утверждать, что локальная ГТ является мощным радиомодифицирующим агентом ЛТ, и сочетание ее с ЛТ следует рассматривать как один из реальных путей улучшения отдаленных результатов комбинированного лечения РПК. Показано, что при раке ампулярного отдела прямой кишки комбинированный метод с неoadъювантным лучевым и термолучевым воздействием должен быть методом выбора, особенно при неблагоприятных в прогностическом плане опухолях. ГТ, благодаря улучшенным системам достижения оптимального теплораспределения в опухоли, точной и неинвазивной термометрии, является сегодня важной лечебной методикой при лечении рака, и ее результаты весомым образом подкрепляются критериями научно-обоснованного подхода в медицине. Значительный отечественный опыт, наряду с результатами коллег из зарубежных клиник, подтверждает положительные результаты. ГТ сегодня — это лечебное воздействие, которое при применении неионизирующего излучения может использоваться не только онкологами-радиологами, но и клиническими онкологами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *J Clin. Oncol* 2005;23:5644–50.
2. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R., Monson J., Grieve R., Khanna S., Quirke P., Couture J., de Metz C., Myint A.S., et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
3. Kirsch R., Schmidt D. Klinische und experimentale Erfahrungen mit der Mehrschritt-Therapie. *Dtsch Zbl Chir* 1966; 91:1297–312.
4. Волков Е.И., Полежаева А.А., Чернавский Д.С. Плазматическая мембрана как возможный модификатор и усилитель действия гипертермии. Применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований. Минск, 1981; с. 128–33.
5. Leeper D., Henle K. Hyperthermia effects of different temperatures on normal and tumor cells. In.: International Symposium on cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Washington, 1975;p. 47–60.
6. Gilder S.S. Hyperthermia in cancer therapy. *Art Med J* 1987;72(9):589.
7. Raaphorst G.P., Ng C.E., Yang D.P. Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks. *Int J Hyperthermia* 1999; 15:17–27.
8. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. *Radiat Res* 2001; 155:515–28.
9. Herman T.S., Teicher B.A., Jochelson M. et al. Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human

- malignancies. *Int J Hyperthermia* 1988; 4:143–58.
10. Overgaard J. Effect of hyperthermia on the hypoxic fraction in an experimental mammary carcinoma in vivo. *Br J Radiol* 1981;54:245–9.
11. Hauck M., Zalutsky M., Dewhirst M.W. Enhancement of radiolabeled monoclonal antibody uptake in tumors with local hyperthermia. In: Torchilin V. (ed). *Targeted delivery of imaging agents*. Boca Raton: CRC Press; 1995; p. 335–61.
12. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W. et al. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. *Cancer Res* 2001;61:1548–54.
13. Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A. et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 2000;6:435–42.
14. Streffer C. Metabolic changes during and after hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1985;1:305–19.
15. Девятков Н.Д., Гельвич Э.А., Давыдов И.Б. Аппаратура и излучатели для локальной и общей гипертермии. Применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований. Минск, 1981; с. 18–30.
16. Девятков Н.Д., Гельвич Э.А., Мазохин В.Н. Комплект аппаратуры для электромагнитной гипертермии злокачественных новообразований. *Мед радиол* 1987;1:73–6.
17. Manning M.R., Cetas T.C., Miller R.C. et al. Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982;49(2):205–16.
18. Baker H.W., Snedecor P.A., Goss J.C. et al. Regional hyperthermia for cancer. *Amer J Surg* 1982;5:586–90.
19. Фрадкин С.З., Жаврид Э.А., Лезжов В.М. Непосредственные и ближайшие результаты комплексного лечения больных раком прямой кишки с применением локальной внутриполостной СВЧ-гипертермии. II Всесоюзный съезд онкологов БССР: Тез. докл. Минск, 1982; с. 107–8.
20. Савченко Н.Е., Жаков И.Т., Фрадкин С.З. и др. Итоги и перспективы клинического применения гипертермии в онкологии. *Мед радиол* 1987;1:19–24.
21. Дудниченко А.С., Бутенко К.А., Малышенко Ю.И., Фатеев А.С. СВЧ-гипертермия в комбинированном лечении местно-распространенных форм злокачественных новообразований. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 2000, № 369.
22. Невольских А.А. Результаты терморадиотерапии местно-распространенного рака прямой кишки. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 2000, № 377.
23. Bicher H.J., Sandhu T.S., Hetzel F.W. Hyperthermia and radiation in combination: a clinical fractionation regime. *Int J Radiat Oncol Phys* 1980;6:7:867–70.
24. Shrivastava P., Luk K., Oleson J., Dewhirst M., Pajak T., Paliwal B., Perez C., Sapareto S., Saylor T., Steeves R. Hyperthermia quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Mar;16(3):571–87.
25. Emami B., Stauffer P., Dewhirst M.W., Prionas S., Ryan T., Corry P., Herman T., Kapp D.S., Myerson R.J., Samulski T., et al. RTOG quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1117–24.
26. Sapozink M.D., Corry P.M., Kapp D.S., Myerson R.J., Dewhirst M.W., Emami B., Herman T., Prionas S., Ryan T., Samulski T. et al. RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deepseated malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1109–15.
27. Waterman F.M., Dewhirst M.W., Fessenden P., Samulski T.V., Stauffer P., Emami B., Corry P., Prionas S.D., Sapozink M., Herman T. et al. RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia administered by ultrasound. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1099–107.
28. Kikuchi M., Amemiya Y., Egawa S., Onoyama Y., Kato H., Kanai H., Saito Y., Tsukiyama I., Hiraoka M., Mizushima S. et al. Guide to the use of hyperthermia equipment. 2. Microwave heating. The Japanese Society of Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1993; 9:341–60.
29. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004 — clinical group consensus. *Int J Hyperthermia* 2008; 24:111–22.
30. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:535–49.
31. Romano M., Maluta S., Cordiano C. et al. Pre-operative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of advanced rectal cancer: experience with radiation dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:386–7.
32. Maluta S., Romano M. et al.: Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia* 2010;26(2):108–17.
33. Palazzi M., Dall'Oglio S., Romano M., Maluta S. Is deep hyperthermia added to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer? Verona mono-institutional experience (2000–2006). *Tumori* 2008;7:151.
34. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 427 с.