

О.К. Курпешев¹, Н.Ю. Флоровская², Т.В. Лебедева¹

Результаты паллиативной термохимиотерапии метастазов колоректального рака в печень

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск

²Мурманский областной онкологический диспансер Минздрава России, Мурманск.

Цель исследования – изучение эффективности термохимиотерапии (ТХТ) у больных с метастазами (мтс) колоректального рака (КРР) в печень в паллиативных целях. Локо-регионарная гипертермия (ЛРГТ) в комбинации с химиотерапией (ХТ) применена 33 больным. Группой сравнения являлись 40 больных, подвергшихся только ХТ. Для ХТ в обеих группах использовали 5-фторурацил (5-ФУ) или капецитабин по стандартным схемам. ЛРГТ осуществляли ёмкостным методом в течение 40-90 мин. при максимальной температуре в опухоли в пределах 41-44°C. Значимых различий в динамике общего статуса, клинической симптоматики заболевания и биохимических показателей между группами не выявлено. В группе больных с ТХТ у 3 (9%) пациентов получен полный ответ мтс, у 14 (44%) – частичный, после ХТ – у 1 (3%) и 11 (28%) соответственно. Значимое различие выявлено по показателю объективного ответа мтс, т.е. суммарных показателей полной и частичной регрессии ($p=0,04$). ТХТ, по сравнению с ХТ, значительно повышала выживаемость больных между группами в целом (1-3 ст.) и подгруппами с 3 и 2-3 ст. поражения печени.

Ключевые слова: химиотерапия, гипертермия, колоректальный рак, метастазы

Основным методом паллиативного лечения больных с неоперабельными мтс КРР в печень является системная ХТ. Частота объективного ответа мтс при ХТ с 5-ФУ колеблется от 12 до 42%, медиана выживаемости больных – в пределах 6-12 мес. [3,4]. Новые схемы ХТ, такие как FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FUFOX, CAPOX и др., повысили непосредственный ответ мтс до 68%, медиану выживаемости – до 20 мес. [3,13,18]. Дополнительное применение таргетных препаратов привело к дальнейшему улучшению результатов лечения. В частности, при использовании цетуксимаба со схемой FOLFIRI в первой линии у больных с мтс КРР (с диким типом гена *KRAS*) объективный ответ был получен у 70% пациентов с медианой выживаемости равной 30 мес. [17]. По нашему мнению, другим подходом, позволяющим повы-

сить эффективность ХТ при мтс КРР в печень, является использование гипертермии, которая обладает радио- и химиосенсибилизирующим действием на опухоли различных гистологических структур и локализации (2,6,14,16).

Публикации, посвященные применению гипертермии при злокачественных опухолях печени, в силу сложности проведения гипертермии, единичны [9,10,12]. G. Fiorentini et al. [9] при локо-регионарной гипертермии (ЛРГТ) с ХТ (цисплатин 30-50 мг/м²) из 30 неоперабельных больных с мтс КРР в печень у 3 (10%) наблюдали частичную регрессию и еще у 3 (10%) – стабилизацию их роста. По данным E.D. Hager et al. [10] в группе больных с мтс КРР в печень после ТХТ (ЛРГТ+5ФУ+лейковарин+митомин) медиана выживаемости до прогрессирования заболевания составила 24,5 мес., 1-3 годичная выживаемость в 2 раза была выше по сравнению с одной ХТ. I.B. Кас'яненко и др. [12] при использовании ЛРГТ с 5-ФУ удалось повысить среднюю продолжительность жизни этой категории больных до 14,8 мес. против 6,7 мес. при одной ХТ. S. Maluta et al. [15] впервые описали результаты ТХТ у 16 пациентов с метастазами КРР в печень после безуспешно ранее проведенных курсов адъювантной ХТ по схеме FOLFOX или FOLFIRI. ЛРГТ проводили один раз в нед. в течение 4-6 нед. в комбинации 5-ФУ и лучевой терапией (ЛТ). В результате, из 16 больных 15 прожили от 4 до 24 мес.

Цель исследования – изучение эффективности термохимиотерапии у больных с метастазами колоректального рака в печень в паллиативных целях.

Материалы и методы

В данной работе представлены результаты лечения 73 больных, подвергшихся ХТ без или в комбинации с ЛРГТ. У 40 пациентов ХТ (5-ФУ, капецитабин) проведена в самостоятельном виде, у 33 – в сочетании с ЛРГТ.

Ранее лечение первичной опухоли в основной группе было осуществлено оперативным путем у 27 (89%) больных без или в комбинации с химиолучевой терапией (ХЛТ), только ХЛТ – у 6 (18%), в контрольной – всем 40 пациентам проведено оперативное лечение. Во время данного исследования первичная опухоль у всех пациентов находилась в состоянии ремиссии или стабилизации.

Характеристика больных и основные прогностически значимые признаки опухоли представлены в табл. 1.

Таблица 1.
Общие сведения о больных и опухоли в группах

Характеристика	Распределение больных в группах по основным показателям, абс. (%)	
	ТХТ, n=33*	ХТ, n= 40
Пол: м / ж	20 (60,6)/13 (39,4)	26 (65,0) / 14 (35,0)
Средний возраст (диапазон)	58,7 (31-76)	59,7 (31-75)
Локализация первичной опухоли: – прямая кишка и ректосиг-моидное соединение – ободочная кишка	14 (42,4) 19 (57,6)	15 (37,5) 25 (62,5)
Методика лечения первичной опухоли: – Оп**±ЛТ±ХТ – ЛТ+ХТ	27 (81,8) 6 (18,2)	40 (100,0) –
Локализация мтс: – обе доли – левая – правая	18 (54,5) 3 (9,1) 12 (36,4)	21 (52,5) – 19 (47,5)
Сроки развития мтс: – синхронные – метастатические	20 (60,6) 13 (39,4)	28 (70,0) 12 (30,0)
Внепеченочн. мтс***	4 (12,5)	8 (20,0)
Морфология: – аденокарцинома: G1 G2 G3 – слизистый рак	7 (21,2) 18 (54,5) 6 (18,2) 2 (6,1)	7 (17,5) 23 (57,5) 5 (12,5) 5 (12,5)
Объем поражения печени мтс по Bengtsson G. et al., 1981: 1 ст. 2 ст. 3 ст.	6 (18,2) 8 (24,2) 19 (57,6)	5 (12,5) 8 (20,0) 27 (67,5)

* 1 больной с ожогом кожи был исключен из анализа; **ОП – операция, *** в лимфоузлах ворот печени и/или общей печеночной артерии, чревного ствола размерами не более 2 см.

Как видно из таблицы, больные по основным прогностическим признакам опухоли в обеих группах распределены одинаково, что позволило провести сравнительный анализ выживаемости между ними в целом и по стадиям поражения печени.

Для диагностики и контроля эффективности лечения использовали ультразвуковое исследование и компьютерную томографию (КТ). ХТ проводили с использованием 5-фторурацила (5-ФУ) в комбинации с лейковорином: 5-ФУ 425 мг/м² внутривенно струйно 5 дней. Лейковорин 20 мг/м² внутривенно струйно в 1-5-й день за 1 час. до введения 5-ФУ. Повторные курсы ХТ осуществляли с интервалом в 4-5 нед. Некоторым больным, 9 (24%) пациентам в группе с ХТ и 5 (15%) – с ТХТ, назначали перорально капецитабин в монорежиме: 2500 мг/м²/сутки в 2 приема после еды ежедневно в течение 2 нед., с интервалами между курсами в 1-2 нед. ЛРГТ проводили на гипертермической установке «Thermotron RF-8» (8 МГц) 2 раза в нед. после введения (приема) химиопрепаратов.

Курс ЛРГТ состоял из 4-8 сеансов с интервалами 3-4 суток (2 раза в нед.). Продолжительность процедуры составляла 40-50 мин. на первых сеансах и 60-90 мин. – на последующих. Контроль температуры осуществляли 1– или 4-х элементными гибкими термодатчиками непосредственно в опухоли и/или опосредованно, в просвете пищевода на уровне Th8. При прямом измерении температуры уровень нагрева опухоли зависел от ее объема. При диаметре мтс

до 3 см максимальная температура не превышала 40,5°C, до 3-5 см. – 41,5°C, а при диаметрах выше 5 см она достигала 42-43°C, а в некоторых случаях 43,5-44°C. Уровень в пищеводе и паренхиме печени колебался в пределах 38,6-40,3°C. Наряду с прямым измерением температуры, уровень нагрева опухоли и печени оценивали с помощью специальной программы «Термосимулятор», которая позволяет предварительно ориентировочно оценивать температуру нагреваемой ткани.

Эффективность лечения оценивали в зависимости от степени (стадии) поражения печени, которую классифицировали по G. Bengtsson et al. [7]: при 1 степени (ст.) мтс занимали до 25% объема печени, при 2 ст. – 25–75%, при 3 ст. – более 75%.

Методика лучевой диагностики и определения объема поражения печени подробно описана в нашей ранней работе [1].

Критериями изучения результатов лечения были: общий статус по ECOG–WHO, симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота), биохимические показатели, оцениваемые по шкале токсичности NCI CTC [5], непосредственная реакция опухоли, общая выживаемость, а также медиана выживаемости и средняя продолжительность жизни (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. [8]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирали 2-4 значимых мтс размерами более 2 см.

Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления метастазов.

Статистическая обработка. Кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом Kaplan-Meier [11]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью Log-Rank критерия. Для данного объема выборки больных критической величиной уровня значимости был принят $p \leq 0,05$, 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 χ^2) или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

У 4 больных после проведенного лечения были получены термические ожоги кожи: у 3 они были оценены как 1 ст., у 1 – 2 ст. Следует отметить, что у всех больных ожоги были получены у первых больных, т.е. на начальном этапе исследования. Ожоги 1 ст. развились вследствие «краевого эффекта», т.е. в случае неплотного прилегания края аппликатора к телу больного, и, соответственно, недостаточного охлаждения кожи. У последующих больных применение дополнительного резинового боллуса, позволяющего охлаждать кожу по краям аппликаторов, дало возможность избежать подобных ожогов. Ожог 2 ст. развился в проекции центра аппликатора, что позволяет предположить о превышении порога термочувствительности кожи (44-45°C) в этих участках. После консервативной терапии ожоги в течение

2–3 нед. полностью зажили. Однако больному с ожогом 2 ст. в дальнейшем не удалось продолжить курс ЛРГТ из-за выраженного болевого синдрома во время сеанса нагревания в области послеожогового рубца. По этой причине данному пациенту лечение было продолжено без ЛРГТ, и он был исключен из анализа.

Уровень температуры в мтс при относительно одинаковых условиях ЛРГТ зависел от объема новообразования и расположения термодатчика. При комфортных для больных условиях нагревания температура в центре мтс диаметром до 3 см не превышала 41°C, при 3-5 см – достигала 41,5-42°C, при диаметре более 5 см – 43°C и выше. На периферии мтс температура была на 2-4°C меньше по сравнению с ее центральными участками. Уровень температуры в пищеводе и паренхиме печени колебался в пределах 38,8-40,2 и 39,3-40,4°C соответственно.

Сравнительные непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2.
Непосредственные результаты лечения

Методика лечения (n)	Непосредственная реакция опухоли, абс. (%)				
	Объективный ответ (ПР+ЧР)	ПО	ЧО	Стабил.	Прогрессирование
ТХТ (32)	17 (53)*	3 (9)	14 (44)	10 (31)	5 (16)
ХТ (40)	12 (30)	1 (2)	11 (28)	16 (40)	12 (30)

* $p=0,05$ по сравнению с соответствующим показателем для группы с ХТ.

Таблица 3.
Непосредственные результаты лечения в зависимости от объема поражения печени

Методика лечения (n)	Объективный ответ, абс. (%)	Частота объективного ответа опухоли по стадиям поражения печени, абс. (%)		
		1 ст.	2 ст.	3 ст.
ТХТ (32)	17 (53)	4/6 (67)	6/8 (75)	7/18 (39)**
ХТ (40)	12 (30)	4/5 (80)	5/8 (63)	3/27 (11)

* в знаменателе число больных с «ПР+ЧР», в числителе всего больных с данной стадией;

** $p=0,03$ по сравнению с соответствующим показателем для группы с ХТ.

Как видно из табл. 2, непосредственные реакции мтс при использованных методах лечения проявились преимущественно частичным ответом (ЧО) или стабилизацией их роста и редко – полным ответом (ПО). После ТХТ у 3 (9%) пациентов получен полный ответ мтс, у 14 (44%) – частичный, тогда как после ХТ – у 1 (3%) и 11 (28%) соответственно. Из-за малой выборки значимое различие отмечено только по показателю объективного ответа т.е. суммарных показателей полного и частичного ответа ($p=0,04$). Из таблицы 3 следует, что при 1 и 2 ст. поражения печени частота объектив-

ного ответа мтс в обеих группах значимо не отличались, тогда как при 3 ст. этот показатель для больных, подвергшихся только ХТ, был значимо ниже, чем после ТХТ ($p=0,03$). На основании этих данных можно предположить, что ЛРГТ нивелирует химиорезистентность мтс, обусловленную их объемом.

Значимых различий в динамике общего статуса, клинической симптоматики заболевания и биохимических показателей между группами не выявлено, хотя некоторое улучшение после ТЛТ имело место. Во многом они определялись непосредственной реакцией мтс на проводимое лечение, а также токсическими действиями химиопрепаратов. Общий статус, оцененный как «0» степень, после ТХТ повысился от 8 (25%) до 15 (47%) человек, после одной ХТ – от 8 (20%) до 14 (35%), т.е. нормализовался у 7 (22%) и 6 (15%) больных соответственно. Интенсивность болей в животе уменьшились у 6 (19%) пациентов, тошнота – также у 6 (19%), рвота – у 7 (22%), тогда как после ХТ такие изменения отмечены в 7 (18%), 5 (13%) и 7 (18%) случаях соответственно. Положительная динамика этих показателей в основном происходила у больных с 1 и 2 степенью их выраженности исходно. Динамика печеночных проб также зависела от непосредственных результатов лечения. После ХТ уровень щелочной фосфатазы нормализовался (0 ст.) у 6 (15%) больных, АсАТ – у 4 (10%), АлАТ – у 6 (15%), общий билирубин – у 4 (10%). В то время как после ТХТ они пришли в норму у 7 (22%), 6 (19%), 6 (19%) и 8 (25%) пациентов соответственно. Следует отметить, если после ХТ возрастало количество больных с нормальными (0 ст.) и умеренными (1 ст.) показателями щелочной фосфатазы и билирубина, после ТХТ эти изменения касались и больных со II и III ст. биохимических изменений. Снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдали уже через 3-4 курса ТХТ, после 5-6 циклов – уровень ее в среднем по группе снизился от 392 до 298 Ед/л, т.е. на 24%, и у большинства больных он оставался неизменным в течение 3-6 нед.

Различие в продолжительности жизни больных с 1 ст. поражения печени в обеих группах значимо не различалось ($p=0,1$), хотя медиана выживаемости после ТХТ была выше и составила 27 мес. против 20 мес. при одной ХТ, средняя продолжительность жизни (СПЖ) – 26 и 21 мес. соответственно. Отсутствие достоверного различия в основном мы связываем с малой выборкой, количество наблюдений в группе с ТХТ равнялось 6, ХТ – 5. При 2 ст. поражения печени, несмотря также на малый объем выборки (по 8 пациентов в группах), об-

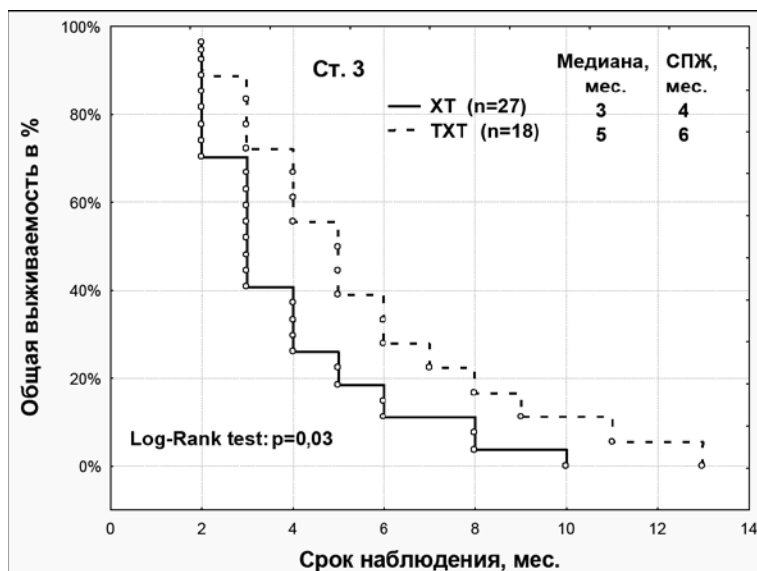


Рис. 1. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ с 3 ст. поражения печени.

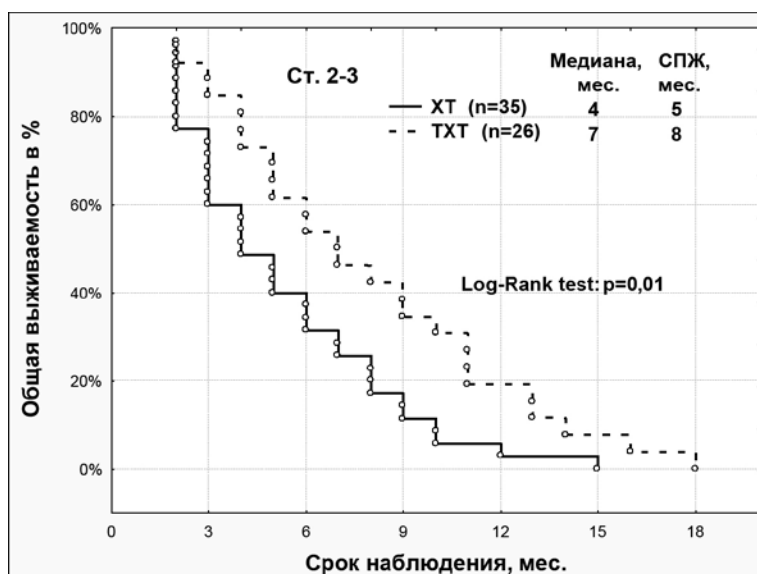


Рис. 2. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ с 2-3 ст. поражения печени.

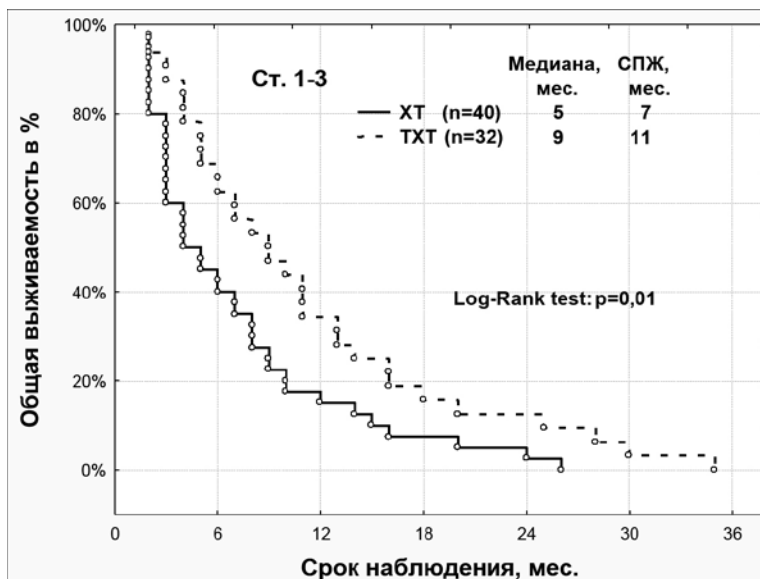


Рис. 3. Кривые выживаемости больных после ХТ и ТХТ с 1-3 ст. поражения печени.

шая выживаемость больных имела тенденцию к достоверному различию ($p=0,09$). Медиана выживаемости в исследуемой группе (ТХТ) была равна 13 мес., СПЖ – 12 мес., тогда как в контроле (ХТ) эти показатели составили 9 и 10 мес. соответственно. Значимое увеличение продолжительности жизни после ТХТ выявлено у пациентов с 3 ст. и в объединенных группах – с 2-3 и 1-3 ст. (рис. 1-3). После ТХТ, по сравнению с ХТ, медиана выживаемости больных с 3 ст. повышалась от 3 мес. до 5 мес. ($p=0,03$), с 2-3 ст. от 4 до 7 мес. ($p=0,01$), с 1-3 ст. – от 5 до 9 мес. ($p=0,01$).

Заключение

ЛРГТ при правильном методическом подходе в комбинации с ХТ не приводит к развитию выраженных местных или общих токсических эффектов. Использованный режим гипертермии повышает эффективность ХТ на мтс КРР рака в печень, что проявляется улучшением общесоматического статуса, симптоматики заболевания и значимым увеличением объективного ответа опухолей и выживаемости больных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛРГТ обладает выраженным химиосенсибилизирующим действием на мтс КРР в печень, что позволяет успешно использовать ее при паллиативной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курпешев О.К., Осинский С.П., Флоровская Н.Ю. и др. Продолжительность жизни больных с метастазами колоректального рака в печень после неполных курсов химиотерапии или симптоматического лечения // Онкология. (Киев). – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 301-306.
2. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А. и др. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термoxимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // Вопр. онкол. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 602-606.
3. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. Рак толстой кишки. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, – 2011. – С. 161-169.
4. Насыров А.Р., Пирцхалава Т.Л., Коровина Я.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 192-198.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина. – 2011. – 511 с.
6. Baronzio G., Parmar G., Ballerini M. et al. A Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment // J. Integr. Oncol. – 2014. – Vol. 3, No. 1. – P. 115-125.
7. Bengtsson G., Carlsson G., Häfström L., Jönsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases // Am. J. Surg. – 1981. – Vol. 141. – No. 5. – P. 586-589.
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1) // Eur. J. of Cancer. – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
9. 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. – P. 51.
10. Hager E.D., Dziambor H., Hohmann D., Gallenbeck D. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19. – P. 3403-3408.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. – 1958. – Vol. 53. – P. 457-481.
12. Кас'яненко ІВ, Осинський СП, Півнюк ВМ. и др. Термoxиміотерапія хворих на рак молочно залози, шлунка та кишечнику з метастазами в печенці // Онкологія. – 2000. – Т. 2. – № 1-2. – С. 34-36.
13. Kim SY, S Hong Y, Shim K.E. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 109. – N. 6. – P. 1420-1427. doi: 10.1038/bjc.2013.479.
14. Kurpeshev O.K., Ostapenko V.V., Mardynsky Y.S., Chushkin N.A. Retrospective Analysis of Therapy for Locally Advanced Oral Cancer: Radiotherapy Alone and Thermo-radiotherapy // Thermal Medicine (Japan). – 2009. – Vol. 25, N. 3. – P. 59-70.
15. 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. – P. 93-94.
16. Rao W., Deng Z.S., Liu J. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors // Crit. Rev. Biomed Eng. – 2010. – Vol. 38. – N. 1. – P. 101-116.
17. Saridaki Z., Androulakis N., Vardakis N. et al. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLF-FOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial // Br. J. of Cancer. – 2012. – Vol. 107. – N. 12. – P. 1932-1937. doi:10.1038/bjc.2012.509
18. 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. – Vol. 94. – N. 6. – P. 798-805.

Поступила в редакцию 15.04.2015 г.

O.K.Kurpeshev¹, N.Yu.Florovskaya², T.V.Lebedeva¹

Results of palliative thermochemotherapy for colorectal cancer metastases to the liver

¹A.F.Tsyb Medical Research Center of Radiology
Obninsk, Russia

²Murmansk Regional Oncological Dispensary
Murmansk, Russia

The purpose of the study is to investigate the effectiveness of thermochemotherapy in patients with colorectal cancer metastases to the liver in palliative mode. Loco-regional hyperthermia in combination with chemotherapy was applied to 33 patients. The comparison group was of 40 patients who underwent only chemotherapy. 5-fluorouracil (5-FU) or capecitabine over standard regimens were used for chemotherapy in both groups. Loco-regional hyperthermia was carried out by capacitive method for 40-90 minutes at a maximum temperature within 41-44 ° C in tumor. No significant differences in dynamics of the overall status, clinical symptoms of the disease and biochemical parameters between the groups were revealed. In the group of patients with thermochemotherapy there were received a complete response in 3 patients (9%), partial response - in 14 patients (44%) while in the group of patients with chemotherapy - in 1 patient (3%) and 11 patients (28%), respectively. The significant difference was found in terms of objective response, i.e. summarized parameters of complete and partial regression ($p=0.04$). Thermochemotherapy compared with chemotherapy significantly increased survival rates of patients.

Keywords: chemotherapy, hyperthermia, colorectal cancer, metastases