

О.К. Курпешев¹, Н.Ю. Флоровская²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

О.К. Kurpeshev¹, N.Yu. Florovskaiya²

The Results of Palliative Treatment of Colorectal Cancer Metastases to the Liver by Thermoradiotherapy

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение эффективности термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с метастазами (МТС) колоректального рака (КРР) в печень.

Материалы и методы: Термолучевая терапия (ТЛТ) проведена на 23 больным с МТС КРР в печень. Группой сравнения явились 28 пациентов, подвергшихся только дистанционной лучевой терапии (ЛТ). Локо-регионарную гипертермию (ЛРГТ) печени осуществляли ёмкостным методом при температуре в МТС 41–44 °С и продолжительности воздействия от 40 до 90 мин. Суммарная очаговая доза ЛТ при тотальном облучении печени составляла 20–26 Гр, субтотальном – 28–36 Гр. Результаты лечения оценивали по непосредственному эффекту и общей выживаемости больных в зависимости от стадии поражения печени.

Результаты: В контрольной группе непосредственный лечебный эффект установлен у 13 (46 %) пациентов, в исследуемой – у 17 (74 %), $p = 0,044$. Выявлена тенденция к различию по общей выживаемости между подгруппами больных с 2-й и 3-й стадиями поражения печени. У пациентов со 2 стадией медиана выживаемости после ЛТ составила 7 мес, ТЛТ – 9 мес ($p = 0,06$), 3-й стадией – 3 и 4 мес ($p = 0,07$) соответственно.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по применению термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

Ключевые слова: гипертермия, лучевая терапия, колоректальный рак, метастазы в печень

ABSTRACT

Purpose: Studying of efficiency of thermoradiation therapy in palliative treatment of patients with metastasises (MTS) of a colorectal cancer (CRC) in a liver.

Material and methods: Thermoradiotherapy therapy (TRT), held on 23 patients with CRC to the liver mts. Comparison group was 28 patients who underwent only external beam radiotherapy (EBRT). Locoregional hyperthermia of the liver was performed by a capacitive method at a temperature of 41–44 °C MTS and duration of exposure of 40 to 90 min. The total tumor dose EBRT in total liver irradiation was 20–26 Gy, subtotal – 28–36 Gy. The results of treatment were assessed by direct effect and overall survival according to stage (st.) liver disease.

Results: In the control group immediate therapeutic effect was detected in 13 (46 %) patients in the study – 17 (74 %), $p = 0,044$. The tendency to a difference ($p = 0,06–0,07$) in overall survival between subgroups of patients was with 2 and 3 stage liver disease. Patients with 2 stage median survival after EBRT were 7 months., TRT – 9 months, 3 stage – 3 and 4 months respectively.

Conclusion: The findings suggest the need for further research of thermoradiotherapy for the palliative treatment of patients with colorectal cancer to the liver MTS.

Key words: hyperthermia, radiation therapy, colorectal cancer, metastases in the liver

Введение

Основным методом паллиативного лечения больных с МТС КРР в печень является химиотерапия (ХТ). Однако у ряда больных развитие токсических реакций не позволяет провести полный курс запланированного лечения или подвести адекватную дозу химиопрепарата [1, 2]. Другим подходом в паллиативном лечении этой категории пациентов является ЛТ [3–7]. Вопрос об эффективности этого метода при злокачественных новообразованиях печени остается дискуссионным в силу необходимости облучения больших объемов и, соответственно, высокой вероятности развития лучевых гепатитов [8–10]. Для снижения радиочувствительности паренхимы печени некоторые авторы проводят эмболизацию печеночной артерии [11]. Однако данный способ не нашел широкого применения в клинической практике из-за сложности техники и развития хирургических осложнений. Активно разрабатываемые методы брахи- и

радионуклидной терапии, позволяющие значительно увеличить дозу ионизирующей радиации в опухоли без повреждения окружающих ее нормальных тканей, в основном показаны при солитарных или единичных МТС [10, 12].

Таким образом, поиск путей повышения эффективности ЛТ у неоперабельных больных с МТС КРР в печень и с противопоказаниями к ХТ остается актуальным. Одним из таких путей является использование гипертермии, обладающей выраженным радио- и химиосенсибилизирующим действием на опухоли различных локализаций и гистологического строения [13–17]. Работы по применению гипертермии при комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями печени немногочисленны, но полученные результаты свидетельствуют о перспективности таких исследований [18–20].

Целью данной работы явилось изучение эффективности термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск, E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Мурманский областной онкологический диспансер, Мурманск

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev@mrrc.obninsk.ru

² Murmansk Regional Oncology Center, Murmansk, Russia

Материал и методы

В Мурманском онкологическом диспансере с 2007 по 2012 гг. 23 больным с МТС КРР в печень была проведена ЛТ в комбинации с ЛРГТ. В группу сравнения включены 28 пациентов, подвергшихся только ЛТ за период 2001–2011 гг. Лечение первичной опухоли у 17 (74 %) пациентов основной группы было осуществлено оперативным путем, без или в комбинации с химиолучевой терапией, у 6 (26 %) – только химиолучевым методом, в контрольной группе – у 22 (79 %) и 6 (21 %) соответственно. На момент лечения у всех пациентов была достигнута ремиссия или стабилизация первичной опухоли.

Данным больным ранее по поводу МТС в печени были проведены 2—4 курса ХТ, которые были прекращены из-за гастроинтестинальной и/или гематологической токсичности.

Диагностику первичной опухоли и МТС проводили с помощью компьютерной томографии (КТ) и/или ультразвукового исследования (УЗИ). Стадию поражения печени МТС процессом классифицировали по Bengtsson G., Carlsson G., Häfström L., Jönsson P.E. [21]: при 1-й стадии МТС занимали до 25 % объема печени, 2-й стадии – 25–75 %, 3-й стадии – более 75 %.

Объем и степень поражения печени при КТ определяли с помощью программного обеспечения Volume, при УЗИ, а в ряде случаев при КТ – вручную по данным, полученным с помощью планиметрических линеек, используя формулу Zolli M., Pisi P., Marchesini G. et al. [22].

Методика лучевой диагностики и определения объема и степени поражения печени подробно описана ранее [23].

Метастазы были подтверждены гистологически у 19 (68 %) пациентов в контрольной и у 14 (61 %) в основной группе. В остальных случаях диагноз основывался на результатах динамического наблюдения. Следует отметить, что во всех случаях гистологическая характеристика МТС совпадала с данным для первичной опухоли.

Характеристика пациентов и основные прогностические признаки опухоли представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, различие между группами имело место только по степени дифференцировки клеток первичной опухоли. В основной группе преобладали больные с низким уровнем дифференцировки опухолевых клеток (G3).

Дистанционную ЛТ осуществляли на гамма-терапевтических установках «РОКУС-М», «АГАТ-С» или «Терабалт» по 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20–36 Гр. Облучение выполнялось с двух противоположащих (переднее и заднее) фигурных полей при положении больного на спине и на животе. Поля формировались по конфигурации доли (субтотальное

Таблица 1

Характеристика больных и опухолей

Характеристика	Распределение больных в группах по основным показателям, абс. (%)	
	ТЛТ, <i>n</i> = 23	ЛТ, <i>n</i> = 28
Пол: м/ж	15(65)/8(35)	16(57)/12(43)
Средний возраст (диапазон)	62,3 (53–70)	57,9 (26–77)
Локализация первичной опухоли: — прямая кишка, ректосигмоидное соединение — ободочная кишка	14 (61) 9 (39)	15 (54) 13 (46)
Методика лечения первичной опухоли: — ДЛТ ± ХТ ± Операция — ДЛТ+ХТ	17 (74) 6 (26)	22 (79) 6 (21)
Локализация МТС: — обе доли — левая — правая	6 (26) 4 (17) 13 (57)	4 (14) 2 (7) 22 (79)
Сроки развития МТС: — синхронные — метасинхронные	17 (74) 6 (26)	19 (68) 9 (32)
Морфология первичной опухоли: — аденокарцинома: G1 G2 G3	5 (22) 12 (52) 6 (26)	4 (14) 22 (79) 2 (7)
Стадия поражения печени МТС по Bengtsson G. et al. (1981): 1 стадия 2 стадия 3 стадия	5 (22) 10 (43) 8 (35)	9 (32) 11 (39) 8 (29)
СОД ДЛТ: 20–26 Гр (тотальное облучение печени) 28–36 Гр (субтотальное облучение печени)	7 (30) 12 (70)	11 (39) 17 (61)

облучение) или всей печени (тотальное облучение) размерами 8–10×10–12 см или 14–15×18–20 см соответственно. При субтотальном облучении СОД ЛТ доводилась до 28–36 Гр, тотальном – до 20–26 Гр. В основной группе субтотальное облучение проведено 12 (52 %), тотальное – 11 (48 %) больным, в контрольной – 17 (61 %) и 11 (39 %) пациентам соответственно.

ЛРГТ осуществляли классическим емкостным способом на гипертермической установке Thermotron RF-8 (8 МГц). Нагревание проводили с помощью двух пар круглых электродов-аппликаторов диаметрами от 21 до 30 см. Курс лечения состоял из 4–8 сеансов ЛРГТ с интервалами от 2 до 4 сут (2 раза в неделю). Продолжительность процедуры на первых сеансах составляла 40–50 мин, в последующих – 60–90 мин. Контроль температуры осуществляли 1- или 4-элементными гибкими термодатчиками непосредственно в опухоли (вводимые чрескожно с помощью троакара) и/или опосредованно, в просвете пищевода на уровне Th8.

Наряду с прямым измерением температуры, уровень нагрева опухоли и печени оценивали с помощью специальной программы «Термосимулятор», которая

позволяет ориентировочно оценивать температуру нагреваемой ткани.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям: общий статус по ECOG–WHO, симптоматика заболевания (боль, тошнота, рвота), биохимические показатели по шкале токсичности NCI CTC [2], непосредственная реакция опухоли, медиана 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. [24]. В случае множественного поражения печени для оценки выбирали 2–4 значимых МТС размерами более 2 см.

В связи с почти одинаковым распределением больных в группах по степени поражения печени, сравнительный анализ выживаемости проводили в целом по группе и в зависимости от стадии поражения печени.

Сроки выживаемости рассчитывали от даты выявления метастазов.

Статистическая обработка. Кривые кумулятивной выживаемости были построены моментным методом Kaplan–Meier [25]. Межгрупповые различия по выживаемости оценивали с помощью критерия Log–Rank. Для данного объема выборки больных критической величиной уровня значимости был принят $p \leq 0,05$, промежуточные значения между $0,05 < p < 0,1$ 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

На коже некоторых больных непосредственно после ЛРГТ наблюдали эритему, которая проходила полностью в течение 2–3 ч. По завершении курса ЛТ или ТЛТ лучевые реакции кожи в обеих группах были одинаковы и ограничивались эритемой 2–3-й степени или сухим эпидермитом.

Значимых различий в динамике общего статуса, клинической симптоматики заболевания и биохимических показателей между группами не выявлено, хотя некоторое улучшение после ТЛТ имело место. Общий статус ECOG–WHO после ЛТ улучшился у 4 (14 %) пациентов, после ТЛТ – у 5 (26 %). Боли в животе после ЛТ уменьшились у 3 (11 %) пациентов, тошнота – у 3 (10,7 %), рвота – у 2 (7,1 %), после ТЛТ – у 3 (16 %), у 3 (16 %) и у 4 (21 %) соответственно. После ЛТ количество больных с уровнем щелочной фосфатазы в пределах нормы (0 ст.) увеличилось на 2 (7 %) человека, АсАТ – на 2 (7 %), АлАТ – на

3 (11 %), билирубин – также на 3 (11 %), после ТЛТ – на 3 (16 %), 3 (16 %), 4 (21 %) соответственно. Эти изменения в основном отмечали у пациентов с I и II ст. токсичности исходно. Лучевой гепатит 1–2 стадии диагностирован у больных после тотального облучения печени: у 2 (7 %) в контрольной группе и у 3 (13 %) – в основной ($p > 0,05$).

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 °С, при 3–5 см – достигала 41,5–42 °С, при диаметре более 5 см – 43 °С и выше. На периферии МТС температура была на 2–4 °С 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 °С соответственно.

Сопоставление данных, полученных при прямой термометрии и с помощью программы «Термосимулятор» показало, что температура в последнем случае всегда выше, чем реальная. В МТС эта разница достигала 2–3 °С, тогда как в окружающей опухоль паренхиме печени она была значительно меньше и составляла не более 1 °С. Эти данные в дальнейшем использовали для проведения ЛРГТ без инвазивной методики измерения температуры. В этом случае выходную мощность излучения увеличивали на 10–15 % от расчетного значения.

Сравнительные непосредственные реакции опухоли представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, ни в одной из групп не получено полного ответа МТС на проводимое лечение. Объективный ответ МТС как после ЛТ, так и ТЛТ проявился только частичным ответом. После ТЛТ он выявлен у 7 (30 %) больных, ЛТ – у 4 (14 %). Стабилизация роста МТС в группе с ТЛТ отмечена в 10 (43 %) случаях, с ЛТ – в 9 (32 %). Таким образом, в основной группе, по сравнению с контрольной, значимо высокий результат имел место по лечебному эффекту, т.е. суммарному показателю частичного ответа и стадии ($p = 0,04$). Соответственно у остальных больных диагностировано продолжение роста МТС – в контрольной группе – у 15 (54 %), в основной – у 9 (26 %), $p = 0,04$. Следует отметить, что непосредственные результаты ТЛТ, в отличие от ЛТ, в мень-

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения

Методика лечения	Кол-во больных	Реакция МТС, абс. (%)		
		Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
ТЛТ	23	7 (30)*	10 (43)	6 (26)**
ЛТ	28	4 (14)	9 (32)	15 (54)

Примечание:

* $p = 0,15$, ** $p = 0,04$ по сравнению с соответствующими контролем

Таблица 3

Частичный ответ МТС в зависимости от стадии поражения печени

Методика лечения	Количество больных	Число больных с ЧО, абс. (%)	Частота частичного ответа МТС в зависимости от стадии поражения печени, абс. (%)		
			1 ст.	2 ст.	3 ст.
ТЛТ	23	7 (30)	2/5 (40)*	3/10 (30)	2/8 (25)
ЛТ	28	4 (14)	3/9 (33)	1/11 (9)	0/8

Примечание:

* — в знаменателе общее число больных, в числителе — с частичным ответом

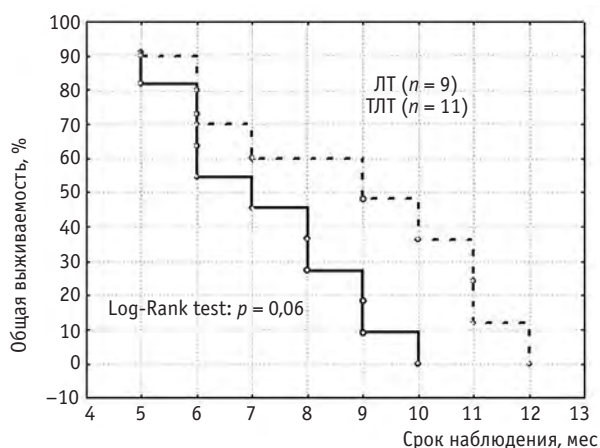


Рис. 1. Кривые выживаемости больных с 2-й стадией поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

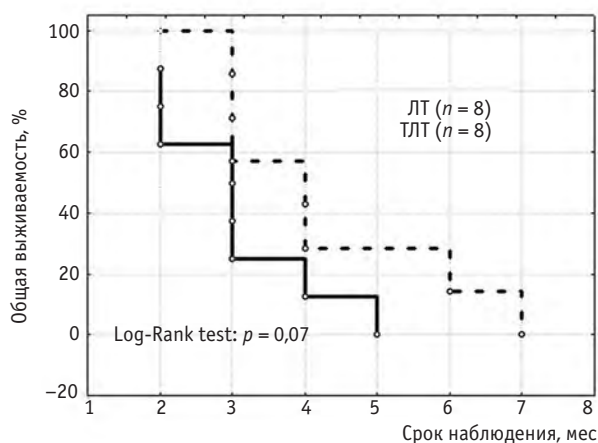


Рис. 2. Кривые выживаемости больных с 3-й стадией поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

шей степени зависели от объема МТС и стадии поражения печени (табл. 3). После ТЛТ частичный ответ наблюдали при всех стадиях поражения печени: при 1-й стадии в 40 %, 2-й стадии в 30 % и 3-й стадии — в 25 %, тогда как в группе пациентов с ЛТ эти показатели были равны 33, 9 и 0 % соответственно.

Значимого различия по общей выживаемости после ЛТ и ТЛТ не было достигнуто ($p = 0,44$). Однако при анализе этого показателя между подгруппами больных в зависимости от степени поражения печени

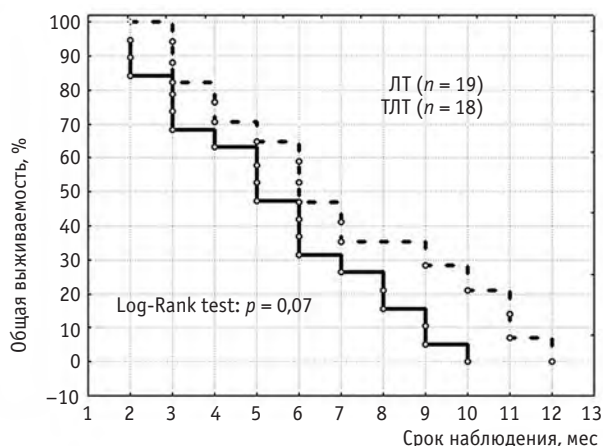


Рис. 3. Кривые выживаемости больных с 2–3-й стадиями поражения печени после ТЛТ и ДЛТ

были получены некоторые обнадеживающие результаты. В подгруппе больных с 1-й стадией поражения печени медиана выживаемости после ТЛТ по сравнению с самостоятельной ЛТ повышалась от 12 до 18 мес. Однако из-за малой выборки различие было не значимо ($p = 0,16$). В то же время общая выживаемость пациентов с 2-й и 3-й стадиями в основной группе по сравнению с контрольной имела тенденцию к значимому повышению (рис. 1 и 2). При 2-й стадии медиана выживаемости повышалась от 7 до 9 мес ($p = 0,06$), при 3-й стадии — от 3 до 4 мес ($p = 0,07$).

Такая же тенденция сохранялась при анализе выживаемости больных с объединенной 2-й и 3-й стадиями поражения печени (рис. 3). В контрольной группе медиана выживаемости была равна 5 мес, в исследуемой — 6 мес ($p = 0,07$).

Заключение

При использованных режимах и СОД лучевой терапии лучевые реакции кожи в обеих группах были одинаковы и ограничивались эритемой 2–3-й степени или сухим эпидермитом. Частота развития лучевого гепатита между группами также существенно не различалась. Эти данные позволяют считать, что гипертермия не усиливает действие ЛТ на нормальные ткани. Вместе с тем, ЛРТГ повышала эффективность

лучевой терапии на МТС в печени. Объективный ответ МТС после самостоятельной ЛТ выявлялся при 1–2-й стадиях поражения печени и диаметрах менее 4 см, после ТЛТ – при всех стадиях и размерах опухоли. В контрольной группе лечебный эффект выявлен у 13 (46 %) больных, в исследуемой – 17 (74 %) ($p = 0,04$). Несмотря на небольшую выборку, после ТЛТ наблюдали тенденцию ($p = 0,06–0,07$) к повышению общей выживаемости в подгруппах больных с 2-й, 3-й и объединенной 2–3-й стадиями поражения печени.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по применению термолучевой терапии в паллиативном лечении больных с МТС КРР в печень.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насыров А.Р., Пирцхалава Т.Л., Коровина Я.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57. № 2. С. 192–198.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина. 2011. 511 с.
- Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю. Результаты дистанционной лучевой терапии метастазов колоректального рака в печень // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 5. С. 32–36.
- Курпешев О.К. Возможности лучевой терапии в паллиативном лечении злокачественных опухолей печени // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 6. С. 49–53.
- Yeo S-G., Kim D.Y., Kim T.H. Whole-liver radiotherapy for end-stage colorectal cancer patients with massive liver metastases and advanced hepatic dysfunction // Radiat. Oncol. 2010. Vol. 5. № 97. (doi:10.1186/1748-717X-5-97. (<http://www.ro-journal.com/content/5/1/97>).
- Тараненко М.Л. Лучевая терапия метастазов в печень // Междун. мед. журнал (Украина). 2006. Т. 2. С. 111–114.
- Ben-Josef E., Lawrence T.S. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies // Semin. Radiat. Oncol. 2005. Vol. 15. P. 273–278.
- Guha C., Kavanagh B.D. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration // Semin. Radiat. Oncol. 2011. Vol. 21. № 4. P. 256–263.
- Ingold J.A., Reed G.B., Kaplan H.S., Bagshaw M.A. Radiation hepatitis // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1965. Vol. 93. P. 200–208.
- Topkan E., Onal H.C., Yavuz M.N. Managing liver metastases with conformal radiation therapy // J. Support Oncol. 2008. Vol. 6. № 1. P. 9–13. 15.
- Голощанов Р.С., Коков Л.С., Вишневецкий В.А. и соавт. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень // Хирургия. 2003. № 7. С. 66–71.
- Lee M.T., Kim J.J., Dinniwell R. et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 1585–1591.
- Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В. и соавт. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: «НОК». 2005. 163 с.
- Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск: ГУ МРНЦ РАМН. 2007. 219 с.
- Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. – Ростов-на-Дону: «Эверест». 2001. 160 с.
- Hildenbrandt B., Wust P., Ahles O. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia // Oncology/Hematology. Critical Rev. 2002. Vol. 43. P. 33–56.
- Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // Int. J. Hypert. 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
- 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. Vol. 58. P. 1589–1595.
- Nagata Y., Hiraoka M., Nishimura Y. et al. Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 38. № 2. P. 359–365.
- 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.
- Bengtsson G., Carlsson G., Häfström L., Jönsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases // Amer. J. Surg. 1981. Vol. 141. № 5. P. 586–589.
- Zolli M., Pisi P., Marchesini G. et al. A rapid method for the in vivo measurement of liver volume // Liver. 1989. Vol. 9. P. 159–163.
- Курпешев О.К., Осинский С.П., Флоровская Н.Ю. и соавт. 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.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1) // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. P. 228–247.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Amer. Stat. Ass. 1958. Vol. 53. P. 457–481.

Поступила: 30.03.2015

Принята к публикации: 12.02.2016