

*І.В. Кас'яненко**С.П. Осинський**В.М. Півнюк**О.К. Зіневич**О.Б. Князєва**Г.П. Олійніченко**В.М. Дроздов**Інститут**експериментальної патології,**онкології та радіобіології**ім. Р.Є. Кавецького**НАН України, Київ, Україна**Український НДІ онкології**та радіології МОЗ України**Київська міська онкологічна**лікарня***Ключові слова:** *гіпертермія, хіміотерапія, метастази в печінці.*

## ТЕРМОХІМІОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ШЛУНКА ТА КИШЕЧНИКУ З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНЦІ

**Резюме.** Локальну гіпертермію проводили за допомогою апарата «Thermotron-RF-8» (Yamatoto Vinita Co., Ltd., Osaka, Japan). Протипухлинні хіміотерапевтичні препарати вводили одночасно з нагрівом. Усього лікували 61 хворого: 31 (основна група: рак молочної залози — 6, рак шлунка — 7, рак кишечника — 18) та 30 (контрольна група: 7, 8 і 15 хворих відповідно). Повна або часткова регресія метастазів у печінці відзначена у хворих на рак молочної залози основної і контрольної груп 33 (повна регресія) і 67% (часткова регресія) та 14 (повна регресія) і 29% (часткова регресія) відповідно; на рак шлунка — 28 (часткова регресія) та 0% відповідно; на рак кишечника — 11 (повна регресія) і 17 (часткова регресія) та 0% відповідно. Загальна токсичність була помірною і залежала від дії протипухлинних препаратів та стану вегетативної нервової системи. Тривалість життя хворих на рак кишечника в основній групі виявилась суттєво більшою (14,8 міс), ніж у контрольній (6,7 міс). У хворих на рак молочної залози та шлунка тривалість життя в основних групах не відрізнялась від такої, що спостерігалась у хворих контрольних груп. Таким чином, доведена доцільність термохіміотерапії для лікування хворих на рак кишечника з метастазами у печінці.

### ВСТУП

Лікування хворих з метастазами у печінці залишається складною проблемою клінічної онкології. Застосування різних протоколів та нових методів хіміотерапевтичного або променевого лікування дозволяє отримати лише незначне покращання остаточних результатів. У той же час широкого поширення набуває застосування модифікаторів протипухлинної терапії (гіпоксичні радіосенсибілізатори, судинно-активні агенти, біотерапевтичні препарати), а також гіпертермія, яка у низці модифікаторів займає особливе місце. За останні 25 років у різних клініках світу понад 27 000 хворих онкологічного профілю були проліковані за допомогою гіпертермії у комбінації з хіміо- та/або променевою терапією, що дозволило збільшити кількість повних регресій пухлини у 2–2,5 разу, число хворих з 5-річною тривалістю життя — у 1,5 разу. При цьому слід зазначити, що у переважної більшості хворих були діагностовані радіорезистентні або нерезектабельні пухлини. Найбільш успішно гіпертермію використовували під час лікування хворих з пухлинами голови та ший, злоякісною меланомою, рецидивним раком молочної залози, раком шийки матки, прямої кишки, саркомами м'яких тканин. Слід зазначити, що ефективне застосування гіпертермії гальмується тим, що дуже важко одержати гомогенний нагрів пухлинної тканини за рахунок знесення тепла пухлинним кровообігом. Цю проблему певною мірою розв'язують завдяки оригінальним технічним рішенням та апаратам для створення

гіпертермії. Одним з прикладів таких рішень є апарат для радіочастотної регіонарної гіпертермії «Thermotron-RF-8», який вже більше 10 років досить успішно використовують у клініці. Особливий інтерес викликає той факт, що цей апарат може ефективно нагрівати глибоко розташовані пухлини, насамперед шлунка, печінки, підшлункової залози. Це досягається перш за все ємкісним принципом його дії та спеціально розробленими електродами [1–4]. Привертають увагу дані щодо лікування 47 хворих з метастазами у печінці [5]. Автори застосували досить громіздку схему (артеріальна емболізація, променева терапія, імунотерапія), яка ускладнює визначення ролі саме локального нагріву метастатичних вузлів у кінцевому результаті лікування. В той же час у 7% хворих була відзначена повна регресія метастазів у печінці, у 38% — часткова, у 55% реакція була відсутня. Максимальна тривалість життя склала 30 міс. З урахуванням цих та деяких інших даних було проведено дослідження з метою оцінки ефективності локальної гіпертермії, що індукувалась апаратом «Thermotron RF-8», у поєднанні з хіміотерапією при лікуванні хворих на рак молочної залози, шлунка та кишечника, у яких діагностували метастази у печінці.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікували 61 хворого з метастазами у печінці. В основній групі (31 хворий, 6 — на рак молочної залози, 7 — на рак шлунка, 18 — на рак кишечника), застосовували протипухлинні препарати у

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

комбінації з гіпертермією, а в контрольній — лише протипухлинну хіміотерапію — 30 хворих (7, 8 та 15 хворих відповідно). Співвідношення хворих в основній та контрольній групах за віком та статтю було приблизно однаковим. Усі діагнози були морфологічно верифіковані. Від 25 до 50% хворих раніше були оперовані або отримували комбіноване чи комплексне лікування, мали схожу супутню патологію (міокардіосклероз, хронічна ішемічна хвороба серця, вторинна анемія).

Локальну гіпертермію печінки проводили за допомогою апарата «Thermotron-RF-8» (Yamamoto Vinita Co., Ltd, Osaka, Japan), який працює на частоті 8 МГц. Нагрів здійснювали двома емкісними електродами площею 25 x 25 або 30 x 30 см. За 30 хв до початку нагріву на шкіру в зону розташування електродів наносили мазь з анестезином (деяким хворим проводили премедикацію метамізолом натрію), через 15 хв починали місцеве охолодження шкіри з використанням спеціальних болюсів (температура води дорівнювала 8 °С) впродовж усеї процедури. Температуру в зоні метастазів контролювали за допомогою спеціальної термоімітуючої системи, яка здійснює зв'язок між необхідною температурою пухлини та вихідною потужністю генератора апарата. Температуру в зоні метастазів встановлювали на рівні 42–43 °С та підтримували її протягом 60 хв. Умовою відбору хворих для проведення гіпертермії була товщина жирового шару, яка не повинна була перевищувати 2 см. Інфузію протипухлинних препаратів розпочинали з перших хвилин виходу на температурне плато та продовжували протягом 45 хв. Гіпертермію здійснювали в 1, 4-й та 8-й дні лікування одночасно з хіміотерапією з перервою між курсами 1 міс.

Призначали такі схеми хіміотерапії:

1) хворим з первинним раком молочної залози — схема FАС + цисплатин: адриаміцин по 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й та 8-й дні, цисплатин по 30 мг/м<sup>2</sup> у 4-й день, флуороурацил та циклофосфамід по 500 мг/м<sup>2</sup> кожного в 1, 4-й та 8-й дні. Сумарна доза цисплатину не перевищувала 100 мг;

2) хворим з первинним раком шлунка та кишечника — флуороурацил по 500 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4-й та 8-й дні, мітоміцин по 10 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день та цисплатин по 30 мг/м<sup>2</sup> в 4-й та 8-й дні. Сумарна доза цисплатину не перевищувала 100 мг.

Більшості хворих проведено по 3 сеанси термoxімотерапії на курс лікування, 5 хворим — по 4–6 сеансів на курс з перервою між курсами 1 міс.

У 2 (33%) хворих на рак молочної залози з основної групи була отримана повна регресія метастазів у печінці, у 4 (67%) — відзначено часткове зменшення кількості та розмірів метастатичних вузлів (табл. 1). При цьому слід відзначити зменшення розмірів печінки у всіх хворих, значне поліпшення самопочуття, зменшення вираженості болю у печінці, гіркоти у роті, появу апетиту протягом 1–1,5 міс після закінчення лікування.

У 2 (29%) хворих контрольної групи спостерігалась часткова регресія метастазів у печінці, у 1 (14%) пацієнтки метастази повністю зникли. У решти хворих регресії метастатичних уражень не відзначено, але протягом приблизно 4 міс досягнуто стабілізації процесу. При цьому треба зазначити, що вказаний ефект спостерігався після 2–3 курсів хіміотерапії.

З 7 (28%) хворих на рак шлунка, які отримували сеанси термoxімотерапії, тільки в двох випадках спостерігалось часткове зменшення кількості та розмірів метастатичних вузлів у печінці, у 4 (57%) хворих відзначено стабілізацію процесу, у 1 (15%) хворого — його прогресування (див. табл. 1).

Подібні результати відзначено серед обстежених основної (хворі на рак шлунка) і контрольної груп, які отримували по 3–4 курси хіміотерапії: стабілізація метастатичного процесу спостерігалась у 4 (50%) хворих.

В основній групі лікували 18 хворих на рак кишечника з метастазами у печінці, серед яких 1 хворий одержав 3 курси термoxімотерапії, 3 хворих — по 2 курси. Загальний ефект отримано у 5 хворих: зменшення метастазів у печінці, поява зони некрозу та дрібних кальцифікатів — у 16% випадків, повна регресія метастатичних уражень — в 11% (див. табл. 1). У контрольній групі повної та часткової регресії не було досягнуто. Стабілізація процесу спостерігалась у хворих як дослідної, так і контрольної групи — у 72 та 87% відповідно. Ці дані засвідчили, що проведення термoxімотерапії у хворих на рак кишечника дозволило отримати дещо кращі безпосередні результати у порівнянні з такими у хворих на первинний рак молочної залози та шлунка.

Побічні явища та ускладнення, що спостерігались у хворих під час сеансів термoxімотерапії, мали місцевий та загальний характер. Місцеві ускладнення — біль в зоні накладання електродів (у 30% хворих), індурація підшкірно-жирового шару (20%). Загальний стан під час сеансів термoxімотерапії був порушений у 40% хворих. Вони відзначали жар у всьому тілі, задуху, страх замк-

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих				
Група хворих (кількість)	Повна регресія (%)	Часткова регресія (%)	Стабілізація (%)	Прогресування (%)
<b>Основна</b>				
Рак молочної залози (6)	33	67	0	0
Рак шлунка (7)	0	28	57	15
Рак кишечника (18)	11	17	72	0
<b>Контрольна</b>				
Рак молочної залози (7)	14	29	57	0
Рак шлунка (8)	0	0	50	50
Рак кишечника (15)	0	0	87	13

неного простору. У 30% хворих підвищувалась температура тіла до 38 °С. Але ці симптоми, як правило, не вимагали переривання сеансу термохіміотерапії і швидко зникали після його закінчення. Показники артеріального тиску, характеристика пульсу, дані ЕКГ-дослідження не виявили суттєвих змін в системі кровообігу. Тільки в одному випадку через добу після сеансу термохіміотерапії був зафіксований напад пароксизмальної тахікардії, якою хворий страждав протягом багатьох років.

Під час проведення курсу термохіміотерапії у хворих виникали симптоми токсичності, обумовлені введенням хіміопрепаратів: нудота, блювання, особливо після сеансів гіпертермії з цисплатином, зниження апетиту. Гематологічна токсичність була дуже помірною. Лише в 1 хворого на рак шлунка після 3 сеансів термохіміотерапії спостерігалася лейкопенія, яка протягом 4 днів досягла рівня  $1,5 \cdot 10^9 / \text{л}$  і потребувала відповідної терапії. Таким чином, токсичність термохіміотерапії тільки в окремих хворих досягала 1-го ступеня за шкалою ВООЗ.

Таблиця 2

Тривалість життя хворих		
Група хворих	Тривалість життя, міс ( $M \pm m$ )	p у порівнянні з контролем
<b>Рак молочної залози</b>		
Основна	4,8 ± 1	> 0,05
Контрольна	7,2 ± 1,9	
<b>Рак шлунка</b>		
Основна	6,5 ± 2,1	> 0,05
Контрольна	5,3 ± 1,4	
<b>Рак кишечника</b>		
Основна	14,8 ± 2,2	< 0,05
Контрольна	6,7 ± 1,7	

Тривалість життя хворих вивчена як в основній, так і в контрольній групі (табл. 2). Треба зазначити, що цей показник у хворих з ІV стадією захворювання з метастазами у печінці має відносне значення. Так, у хворих на рак молочної залози основної групи тривалість життя, незважаючи на добрий безпосередній результат, виявилася дещо меншою (4,8 міс), ніж у пацієнтів контрольної групи (7,2 міс). У хворих на рак шлунка в основній групі тривалість життя була на 1 міс більшою, ніж в контрольній. У той же час у хворих на рак кишечника в основній групі тривалість життя виявилася суттєво довшою, ніж у контрольній — 14,8 та 6,7 міс відповідно.

## ВИСНОВКИ

Вивчення ефективності термохіміотерапії у порівнянні з хіміотерапією у 61 хворого на рак з метастазами у печінці виявило доцільність проведення термохіміотерапії; найкращий безпосередній результат отримано у хворих на рак молочної залози: повна регресія досягнута у 33% хворих, часткова — у 67%; дещо кращий результат спостерігався при термохіміотерапії у хворих на рак кишечника: повна регресія досягнута в 11% хворих, часткова — у 17% за відсутності позитивних результатів у хворих контрольної групи; токсичність при термохіміотерапії була помірною і піддавалась

симптоматичній терапії; значне збільшення тривалості життя хворих на рак кишечника, яких лікували за допомогою термохіміотерапії, свідчить про ефективність застосування гіпертермії у комбінації з хіміотерапією при лікуванні хворих на рак кишечника з метастазами у печінці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, *et al.* Thermo-radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; **30**: 1171–7.
2. Tanaka Y, Kawamori J, Shimada Y, *et al.* Clinical experience with RF-capacitive heating in the treatment of deep-seated tumors: analysis on relationship of the treatment parameters and local responses. In: *Proc of 7<sup>th</sup> Int Congr Hyperthermic Oncology*. Franconi C, Mondovi B, Arcangeli G, eds. Rome: Taylor&Francis 1996; **2**: 44–6.
3. Yoshida M, Shioura H, Tomoi M, *et al.* Multimodal combination therapy including hyperthermia for inoperable pancreatic cancer. In: *Proc of 7<sup>th</sup> Int Congr Hyperthermic Oncology*. Franconi C, Mondovi B, Arcangeli G, eds. Rome: Taylor&Francis 1996; **2**: 38–9.
4. U R, Ornitz RD, Hoffman LG, *et al.* Clinical results using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia and radiotherapy for recurrent breast cancer. *South Med J* 1996; **89**: S148.
5. Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, *et al.* Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **38**: 359–65.

## THERMOCHEMOTHERAPY FOR LIVER METASTASES IN PATIENTS WITH MAMMARY CARCINOMA AND GASTROINTESTINAL TUMORS

I.V. Kasianenko, S.P. Osinsky, V.M. Pivnyuk, A.K. Zinevich, O.B. Knyazeva, G.P. Olijnichenko, V.M. Drozdov

**Summary.** Local hyperthermia (HT) was performed, by radiofrequency unit «Thermotron RF-8» (Yamamoto Vinita Co., Ltd, Osaka, Japan) operating at 8 MHz simultaneously with i.v. infusion of cytostatic drugs. 61 patients with liver metastases (31 in basic group: mammary carcinoma as primary tumor — 6 patients, gastric cancer — 7, colorectal — 18; 30 — control group: 7, 8 and 15 patients, respectively) were included into the trial. Complete regression (CR) or partial regression (PR) of liver metastases have been observed: in patients in basic and control groups with mammary carcinoma — 33 (CR), 67% (PR) and 14 (CR), 29% (PR), respectively; gastric cancer — 28 (PR) and 0%, respectively; colorectal cancer — 11 (CR), 17 (PR) and 0%, respectively. Common toxicity has been moderate and depended on the state of vegetative system of patients. The survival time of patients with colorectal cancer in basic group has been found out considerably longer (14.8 months) than such in control group (6.7 months). The survival time of patients with mammary carcinoma and gastric cancer in basic and control groups has been identical. Therefore, the expedient applying of thermochemotherapy for the treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer has been proved.

**Key Words:** hyperthermia, chemotherapy, liver metastases.