

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Ю. Игнатенков¹, И.Ю. Кудрявцев^{1,2}, К.А. Кузьминых¹, О.А. Скугарева¹,
Э.А. Добросоцкая²

¹ ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 248007 Калуга, ул. Вишневого, 2;

² ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»;
Россия, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, 26

Контакты: Кудрявцев Игорь Юрьевич, i-kudryavcev@mail.ru

Реферат

Рак прямой кишки является одним из самых распространенных злокачественных образований органов желудочно-кишечного тракта. Результаты исследований последних лет показали высокую эффективность и влияние неoadъювантной химиолучевой терапии на число сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств, локорегионарный контроль. В статье рассматривается эффективность и безопасность предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии при лечении местнораспространенного рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, предоперационная химиолучевая терапия, локальная гипертермия

Для цитирования: Игнатенков С.Ю., Кудрявцев И.Ю., Кузьминых К.А., Скугарева О.А., Добросоцкая Э.А. Локальная гипертермия в неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):43-50.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-43-50

Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одним из самых распространенных злокачественных образований органов желудочно-кишечного тракта. Среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), состоящих на учете в онкологических учреждениях России, больные с РПК составляют 4,4 %. При этом отмечаются высокие показатели запущенности — на поздних стадиях (III–IV) выявлены 46,4 % опухолей прямой кишки [1].

В последние годы заметен существенный прогресс в лечении РПК. Активно разрабатываются и внедряются в практику

комбинированные методы лечения с использованием сфинктеросохраняющих хирургических технологий, неoadъювантных режимов лучевой и лекарственной терапии.

Накоплен достаточно большой опыт использования гипертермии в сочетании с лучевой терапией опухолей различных локализаций, в том числе РПК.

В 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина было проведено исследование с участием 27 больных РПК. Авторами была разработана оригинальная схема лечения, которая включала в себя предоперационное лучевое воздействие 3 раза в неделю с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в

дозе $850 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в день в дни с 1-го по 22-й. Оксалиплатин вводился внутривенно в дозе 50 мг/м^2 в дни 3, 10, 17-й. Локальная гипертермия проводилась в течение 60 мин при температуре $41\text{--}45 \text{ }^\circ\text{C}$ в дни 8, 12, 15, 17-й. Метронидазол в составе созданной полимерной композиции вводился 2-кратно внутривентрально в дозе 10 мг/м^2 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 (R_0) резекция опухоли. У 3 (11,1 %) пациентов отмечена полная регрессия опухоли, у 11 (40,7 %) — III степень лечебного патоморфоза по классификации Dworak [2].

На базе Томского НИИ онкологии было проведено исследование, посвященное оценке эффективности комбинированного лечения РПК с использованием пролонгированного курса предоперационной ЛТ в условиях радиосенсибилизации капецитабином и локальной гипертермией [3]. В исследование было включено 25 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом РПК II–IV стадии. У всех больных на первом этапе комбинированного лечения проводилась дистанционная гамматерапия на аппарате Theratron Equinox с энергией гамма-излучения 1,25 МэВ (Канада) в режиме мультифракционирования: $1,3 \text{ Гр} \times 2$ раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 54 Гр. С целью радиосенсибилизации больные принимали капецитабин в дозе $825 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в сутки, 5 дней в неделю и проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) по схеме: 3 раза в неделю за 3 ч до сеанса облучения при температуре $42\text{--}44 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 45–60 мин, всего 10 сеансов. Через 6 нед после завершения ЛТ у 2 (8 %) больных зарегистрирована полная, морфологически подтвержденная регрессия первичной опухоли, у 23

(92 %) — частичная регрессия опухоли. На хирургическом этапе лечения экстирпация прямой кишки выполнена 8 (32 %), сфинктеросохраняющие операции — 15 (68 %) больным [3].

Карповым А.А. и соавт. были опубликованы результаты исследования, целью которого являлось изучение влияния локальной гипертермии на количество полных регрессий РПК и оценка возможности реализовать органосохранное лечение [4]. В исследовании приняли участие 40 пациентов. Всем пациентам в неoadъювантном режиме проводилась термохимиолучевая терапия: конвенциональная лучевая терапия методикой классического фракционирования дозы в РОД 2 Гр, до СОД 50 Гр, в течение 5 нед на фоне химиотерапии: оксалиплатин 50 мг/м^2 в/в в 1, 8, 22, 29 дни и капецитабин в дозе 825 мг/м^2 2 раза в день с 1 по 14 и с 22 по 33 дни лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией. Внутривентральная электромагнитная гипертермия проводилась на установке «Яхта-4», начиная с первого дня курса лечения, с интервалом 48 ч, непосредственно перед процедурой лучевой терапии. Продолжительность сеанса гипертермии 60 мин, их количество — 4–6, по окончании курса неoadъювантного лечения — перерыв длительностью 8–10 нед. В результате полная клиническая регрессия была отмечена у 9 больных. Хирургическому лечению подвергнуты 29 больных. Органосохраняющие операции выполнены у 20 больных [4].

Таким образом, клинический опыт подтверждает положительные результаты применения локальной гипертермии как радиомодифицирующего агента лучевой терапии.

Цель работы — оценка лечебного патоморфоза местнораспространенного рака прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии.

Материал и методы

В исследование были включены 59 пациентов, проходивших лечение с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. в радиотерапевтическом отделении ГБУЗ КО «КОКОД» с верифицированным раком прямой кишки II–III стадии $cT_{3-4a}N_{0-2}M_0$, стадирование проводилось в соответствии с международной классификацией TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition, 2011). Большинство новообразований были локализованы в нижеампулярном отделе прямой кишки — 31 (53 %), средне- и вышеампулярное поражение было выявлено у 22 (37 %) и 6 (10 %) пациентов соответственно. Гистологически все опухоли были представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки: высокодифференцированной — 32 (54 %), умереннодифференцированной — 22 (37 %) и низкодифференцированной — 5 (9 %). По гендерному признаку мужчин было 43 (73 %), женщин — 16 (27 %). Средний возраст пациентов в группе составил 62 ± 1 год.

Все пациенты были иммобилизованы в положении лежа на спине с использованием стандартного набора подголовников и фиксатора коленей и стоп или вакуумного матраца при необходимости. Трехмерная (3D) топометрия проводилась на компьютерном томографе Aquilion LB с шагом сканирования 2,5 мм. Для улучшения визуализации и планирования облучаемого объема проводилось совмещение (fusion) полученных серий изображений с диагностическими изображениями МРТ.

Основной опухолевой объем GTV включал первичную опухоль. Клинический объем высокого риска CTV-HR включал GTV с отступом в 20 мм, включая в себя прямую кишку с параректальной и позадипузырной клетчаткой и пресакральным пространством, клинический объем стандартного риска CTV-SR охватывал дополнительно весь мезоректум, внутренние подвздошные лимфоузлы для опухолей T₃

и наружные лимфоузлы для T₄ до уровня L5–S1. Планируемый объем PTV представлял собой каждый CTV с отступом 7–10 мм в зависимости от частоты визуального контроля.

Облучение проводилось на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy (Англия) или Varian Clinac (США) с применением стандартной box-методики 3D-конформной лучевой терапии в режиме классического фракционирования 5 дней в неделю в СОД 44 Гр и 50 Гр на соответствующие планируемые облучаемые объемы стандартного и высокого риска. Гомогенность облучения соответствовала следующим критериям: 95 % каждого PTV получало 95–98 % предписанной дозы, D_{max} не более 107 %.

Химиотерапия проводилась фторпиридинами по схеме: лейковорин 20 мг/м² + 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно с 1 по 4 дни лучевой терапии за 30 мин до сеанса. При этом 36 пациентов получали радиосенсибилизацию только химиопрепаратами, 24 пациентам дополнительно проводилась локальная гипертермия на аппарате Celsius TCS (Германия) 2–3 раза в неделю при температуре 42–44 °С в течение 45–60 мин за 2 ч до лучевой терапии, начиная со второй недели от начала лучевого лечения, суммарно каждый пациент получал от 6 до 10 сеансов. Для лечения использовались верхний и нижний электроды диаметром 250 мм. Отведение тепла, выделяющегося в подкожно-жировой клетчатке и на поверхности кожи, осуществлялось при помощи системы охлаждения аппарата, состоящей из водяных болюсов. Для обеспечения переносимости пациентом сеанса температура охлаждения водяного болюса выбиралась в диапазоне 10–12 °С.

Для оценки выраженности лечебного патоморфоза была использована схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым [5], согласно которой выделяют 4 степени лечебного

патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

- I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;
- III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

Результаты и обсуждение

Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно, без перерывов и в полном объеме. Ранние лучевые реакции соответствовали I-II степени по шкале RTOG,

частота была одинаковой в обеих группах пациентов. Через 4–8 нед выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Периоперационный период протекал без осложнений. Было проведено сравнение глубины лечебного патоморфоза по результатам гистологического исследования удаленных тканей. Патоморфоз I-II степени наблюдался у 24 пациентов (69 %), получавших радиосенсибилизацию только химиопрепаратами, и у 11 (46 %) — в группе с локальной гипертермией, III-IV степень лечебного патоморфоза отмечена у 10 (31 %) и 13 (54 %) пациентов соответственно (рис. 1).

При проведении лучевой терапии гипертермия приводит к усилению кровотока, улучшая оксигенацию опухоли. Кроме того, происходит частичная или полная блокировка восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений. В результате одновремен-

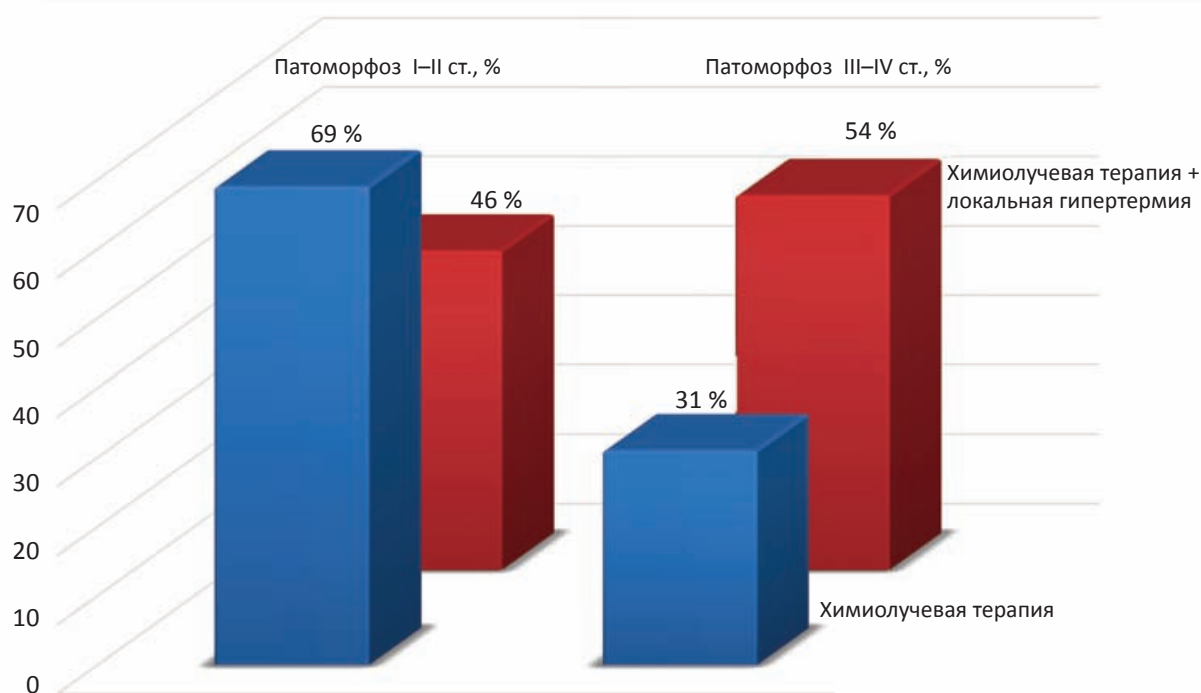


Рис. 1. Лечебный патоморфоз резектабельного местнораспространенного РПК после предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии

Fig. 1. Therapeutic pathomorphosis of resectable locally advanced colorectal cancer after preoperative chemoradiotherapy with local hyperthermia

ного применения гипертермии и химиотерапии происходит увеличение перфузии в ткани опухоли, что способствует абсорбции химиопрепаратов через клеточную оболочку. Кроме того, высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить эффективность химиотерапии [7].

Большинство исследований за последние десятилетия по вкладу локальной гипертермии при комбинированном лечении опухолей прямой кишки относится к простым аппаратам для гипертермии, а также 2D-лучевой терапии, при которой планирование облучения выполняется на основе одного (центрального — на уровне середины мишени) среза, изготовленного на основе рентгеновских снимков или поперечных томограмм, с расчетом разовой очаговой дозы по 80–90 %-изодозной кривой.

Динамическое развитие микроэлектроники и эволюция инженерных решений по-

зволили создать относительно компактные и доступные линейные ускорители электронов с многолепестковыми коллиматорами, установки для локальной гипертермии глубокорасположенных опухолей, а также программное обеспечение на основе искусственных нейронных сетей для планирования лечения на данном высокотехнологичном оборудовании.

Система Celsius TCS основана на принципах емкостного нагрева, работает на частоте 13,56 МГц, обеспечивая проникновение тепла в глубину тела, с регулировкой мощности до 600 Вт. Тело пациента, помещенное между двумя электродами, используется в качестве диэлектрика, в котором ионы (в каждой клетке и матрице) при вращении реагируют на электромагнитное поле в соответствии с их полярностью, что в конечном итоге и создает нагрев (рис. 2).

Постоянно совершенствуются стандарты по использованию гипертермии,

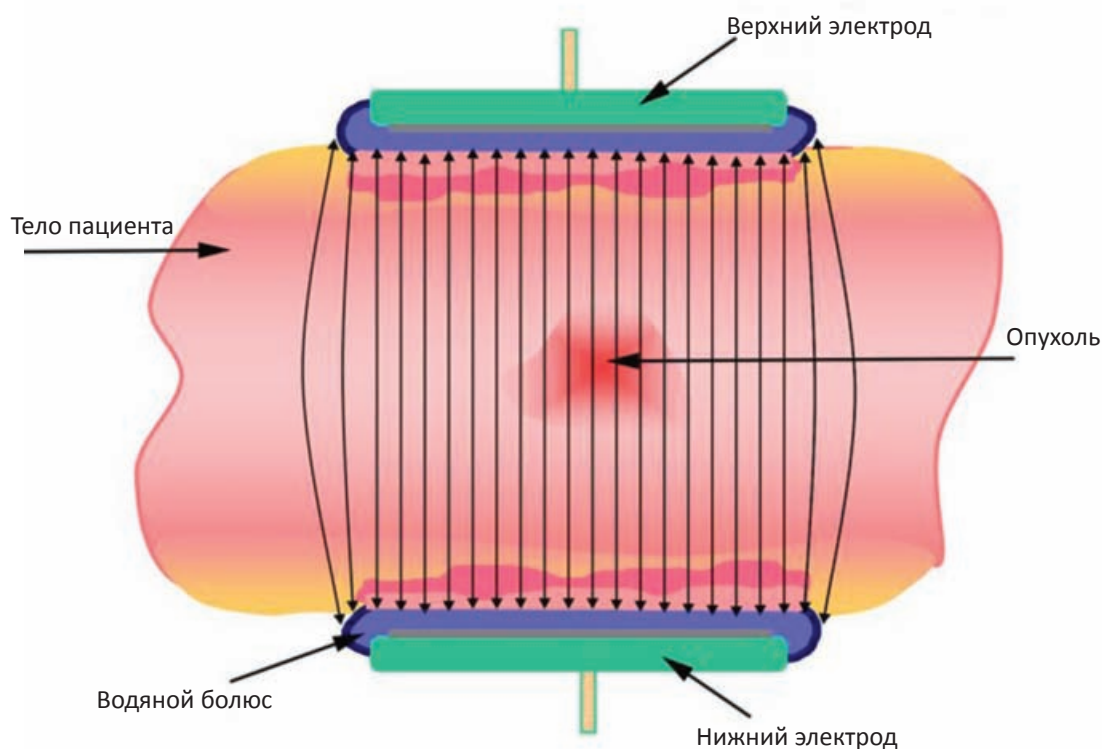


Рис. 2. Схема емкостной технологии нагрева
Fig. 2. Heating technology capacita diagram

среди которых стоит отметить рекомендации междисциплинарной рабочей группы по гипертермии (Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia) Европейского общества по использованию гипертермии в онкологии (ESHO), а также Немецкого общества по использованию гипертермии (DGHT).

Современные установки для проведения гипертермии дают возможность использовать локальный прогрев для глубокорасположенных опухолей, что в комбинации с химиотерапией и 3D-конформной лучевой терапией, которая дает преимущества при формировании полей облучения, подстраивая их под локализацию образования и, тем самым, приближая зону повышенных доз по форме к опухоли, позволяют повысить дозовую нагрузку на опухолевые клетки и увеличить чувствительность злокачественных новообразований к химиолучевой терапии, тем самым снижая количество рецидивов заболевания, то есть позволяют улучшить онкологические и социальные результаты лечения пациентов с раком прямой кишки.

Заключение

Неоадьювантная химиолучевая терапия с использованием локальной гипертермии является безопасным методом лечения. Использование термолучевого компонента в комбинированном лечении позволяет достигнуть увеличения показателя лечебного патоморфоза до III–IV степени, что может повысить эффективность лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Для окончательной оценки эффективности данной методики, удлинения безрецидивного периода и увеличения общей выживаемости больных за счет усиления местного эффекта и повышения операбельности опухоли требуются дальнейшие исследования.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М. 2019. 236 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. The Status of Cancer Care for the Population of Russia in 2018. Moscow. 2019. 236. (In Russ.)].
2. Тамразов РИ, Барсуков ЮА, Ткачев СИ, Николаев АВ, Гордеев СС. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2011;(3):12-21. [Tamrazov RI, Barsukov YA, Tkachev SI, Nikolayev AV, Gordeyev SS. Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on the future from the past. *Oncological Coloproctology*. 2011;(3):12-21. (In Russ.)].
3. Афанасьев СГ, Старцева ЖА, Добродеев АЮ, Тарасова АС, Савосина СИ, Усова АВ. и др. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(1):5-10. [Afanasyev SG, Startseva ZhA, Dobrodeev AYU, Tarasova AS, Savosina SI, Usova AV, et al Immediate results of radical surgery under conditions of combined modality treatment of rectal cancer. *Siberian Oncology Journal*. 2016;15(1):5-10. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10.
4. Карпов АА, Ерыгин ДВ. Термохимиолучевая терапия в неоадьювантном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под ред. Е.Л. Чойнзонова. 2018:241-3. [Karpov AA, Yerygin DV. Thermochemi-radiotherapy in neoadyavant treatment of locally expanded rectal cancer. *Congress of Young Scientists*. Ed. by E.L. Choinzonov. 2018: 241-3. (In Russ.)].
5. Лушников ЕФ. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина. 1977. 327 с. [Lushnikov EF. Radiation pathomorphism of human tumors. М.: Medicine. 1977:327 p. (In Russ.)].
6. Стародубцева ДА, Старцева ЖА, Афанасьев СГ, Добродеев АЮ. Термордиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2018;17(2):89-94 [Starodubtseva DA, Startseva ZhA, Afanasyev SG, Dobrodeev AYU. Thermoradiotherapy in combined modality treatment for rectal cancer (literature review).

- Siberian Oncology Journal. 2018;17(2):89-94. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.
7. Maluta S, Romano M, Dall'oglio S, Genna M, Oliani C, Pioli F. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):108-17.
 8. Sahinbas H, Rosch M, Demiray M. Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2017;36(3):1-11. DOI: 10.1080/15368378.2017.1307221.
 9. Schroeder C, Gani C, Lamprecht U, Hann von Weyhern C, Weinmann M, Bamberg M, Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(8):707-14. DOI: 10.3109/02656736.2012.722263.

Вклад авторов

Игнатенков С.Ю. — получение данных для анализа, написание текста статьи.

Кудрявцев И.Ю., — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Кузьминых К.А. — получение данных для анализа, написание текста статьи.

Скугарева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Добросоцкая Э.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Игнатенков Станислав Юрьевич — врач-радиотерапевт, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: snagl1990@gmail.com.

Кудрявцев Игорь Юрьевич — д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». SPIN-код: 6551-0300, AuthorID: 923800. E-mail: i-kudryavcev@mail.ru.

Кузьминых Константин Александрович — врач-радиолог, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: kuzminyx.1984@mail.ru.

Скугарева Ольга Александровна — к.м.н., зав. радиотерапевтическим отделением, ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: oskugareva@gmail.com

Добросоцкая Элина Алексеевна — студент, ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского». E-mail: dobrosotskaya@list.ru.

Regional Hyperthermia in Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer

**S.Yu. Ignatenkov¹, I.Yu. Kudryavtsev^{1,2}, K.A. Kuzminykh¹,
O.A. Skugareva¹, E.A. Dobrosotskaya²**

¹ Kaluga Regional Clinical Oncology Center;
2 Vishnevsky Str., Kaluga, Russia 248007;

² K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University;
26 Stepan Razin Str., Kaluga, Russia 248023

Abstract

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors of the gastrointestinal tract. Recent studies have shown the high efficiency and impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on the number of sphincter-preserving surgeries, and local-regional control. The article discusses the effectiveness and safety of preoperative chemoradiotherapy against the background of regional hyperthermia in the treatment of locally advanced rectal cancer.

Key words: *rectal cancer, combined treatment, preoperative chemoradiotherapy, regional hyperthermia*

For citation: Ignatenkov SYu, Kudryavtsev IYu, Kuzminykh KA, Skugareva OA, Dobrosotskaya EA. Regional Hyperthermia in Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):43-50. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-43-50

Information about the authors:

S.I. Ignatenkov, <https://orcid.org/0000-0001-8740-9471>.

I.Yu. Kudryavtsev, <https://orcid.org/0000-0002-3811-3612>.

K.A. Kuzminykh, <https://orcid.org/0000-0003-2832-742X>.

O.A. Skugareva, <https://orcid.org/0000-0001-8270-4359>.

E.A. Dobrosotskaya, <https://orcid.org/0000-0003-1237-8329>.