

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ У ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ТРОФОБЛАСТИЧНИХ ПУХЛИН



Н.П. Ціп, Л.І. Воробйова, В.Е. Орел, М.Ю. Кліманов

Адреса:

Ціп Наталія Павлівна
Національний інститут раку,
науково-дослідне відділення онкогинекології
Тел.: (044) 259-01-73
E-mail: ntsip@mail.ru



Ключові слова: злоякісні трофобластичні пухлини, хіміотерапія, радіочастотна гіпертермія.

Позитивні результати використання радіочастотної гіпертермії, ініційованої неоднорідним електромагнітним полем радіохвиль, у лікуванні хворих із злоякісними трофобластичними пухлинами свідчать про перспективність проведення подальших поглиблених клінічних досліджень.

ВСТУП

Трофобластичні пухлини — це збірне поняття, що включає групу доброякісних та злоякісних новоутворень трофобласту з різною здатністю до інвазії та метастазування. ВООЗ включає в це поняття такі нозологічні форми: повний міхуровий занос, частковий міхуровий занос, інвазивний міхуровий занос, хоріокарциному (ХК), пухлину плацентарного ложа, епітеліоїдну трофобластичну пухлину, непухлинні трофобластичні ураження [1].

Основним методом спеціального лікування даного контингенту хворих є хіміотерапія (ХТ). Вибір режиму ХТ ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку резистентності пухлини до лікування. У свою чергу, група ризику визначається за прогностичною бальною шкалою FIGO-ВООЗ, прийнятою у 2002 р. [2].

Хворі з низьким ризиком (≤ 6 балів за прогностичною бальною шкалою FIGO-ВООЗ) підлягають монокіміотерапії. Ефективність монокіміотерапії 1-ї лінії досягає 89,6–94% [3].

Хворим з високим ризиком розвитку резистентності пухлини до лікування (≥ 7 балів згідно з прогностичною бальною шкалою FIGO-ВООЗ) показані агресивні режими поліхіміотерапії (ПХТ) [2].

При проведенні монокіміотерапії 2,3–15% хворих потребують зміни режиму лікування у зв'язку з токсичністю [3], а у 20–30% хворих розвивається резистентність до протипухлинної медикаментозної терапії [4]. У зв'язку з рідкістю захворювання (1% злоякісних новоутворень жіночих статевих органів) всі протоколи протипухлинної медикаментозної терапії трофобластичних пухлин мають тільки III рівень доказовості [5]. Основною проблемою клініцистів є розробка нових ефективних режимів хіміотерапії та пошук шляхів зниження частоти резистентності трофобластичних пухлин.

Саме ці факти змушують шукати шляхи підвищення ефективності медикаментозного лікування хворих з трофобластичними пухлинами.

Відомо, що для злоякісних пухлин характерна тенденція до зниження швидкості кровотоку, що частково обумовлено патофізіологічними змінами кровоносних судин пухлини [6]. Внаслідок цих змін суттєво знижується інтерстиціальний тиск біологічних рідин, що погіршує проникнення хіміопрепарату в злоякісні клітини [7]. На подолання цієї проблеми направлена дія класичної гіпертермії, що дозволяє підвищити температуру в пухлині до 42–46°C.

Однак доведено, що вже при температурі 38–42°C в тканинах організму підвищується мікроциркуляція біологічних рідин [8]. Тому в останні роки поряд із достатньо широким використанням в онкологічній практиці класичної гіпертермії почали застосовувати і помірну, фізіологічну радіочастотну гіпертермію (РГТ), коли температура в пухлині підвищується до 38–42°C [8, 9].

Даних літератури про використання РГТ у лікуванні хворих із трофобластичними пухлинами ми не знайшли. Однак результати експериментального дослідження I. Wiest та співавторів [10] про можливість ініціювання апоптозу у культурі трофобластичних пухлинних клітин людини (BeWo) за допомогою білка галектин-1 (gal-1) та гіпертермії теоретично обґрунтовують доцільність використання РГТ у лікуванні хворих зі злоякісними трофобластичними пухлинами.

Про попередні результати використання РГТ, ініційованої неоднорідним електромагнітним полем радіохвиль, у лікуванні 7 хворих із трофобластичними пухлинами ми повідомляли раніше [11].

Мета роботи — оцінити результати використання РГТ, ініційованої неодно-

рідним електромагнітним полем радіохвиль, у лікуванні хворих зі злоякісними трофобластичними пухлинами.

Робота виконана в рамках НДР ВН 14.01.07.103-07 та схвалена етичним комітетом Національного інституту раку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено та проліковано 27 жінок із морфологічно верифікованими злоякісними трофобластичними пухлинами. В основну групу увійшли 13 пацієнток (табл. 1): I стадію захворювання діагностовано в 1 (7,7%) хворої, III — у 11 (84,6%) хворих, IV — у 1 (7,7%) хворої. Вік хворих коливався від 20 до 48 років (середній вік — 27,4±1,3 роки). Низький ризик розвитку резистентності пухлини до лікування діагностовано у 11 (84,6%) хворих, високий — у 2 (15,4%). Розвитку трофобластичної пухлини у 10 хворих передував повний міхуровий занос, у 1 — медичний аборт, у 2 — фізіологічні пологи. Латентний період коливався від 1 до 12,5 міс. Загальний стан пацієнток оцінювали за шкалою Карновського (табл. 2). Більшість хворих (30,8%) були здатні до самообслуговування, але не здатні до активної роботи. Індекс Карновського (ІК) становив 70–80%.

Таблиця 2 Загальний стан хворих основної групи до лікування

Індекс Карновського, %	До лікування	
	Абсолютна кількість хворих	%
20≤ІК<40	1	7,7
40≤ІК<50	1	7,7
50≤ІК<60	2	15,4
60≤ІК<70	2	15,4
70≤ІК<80	4	30,8
80≤ІК<90	3	23,0
Всього	13	100,0

Контрольну групу (ретроспективний аналіз) становили 14 пацієнток з морфологічно верифікованими злоякісними трофобластичними пухлинами віком від 18 до 45 років (середній вік — 28,5±1,4 роки). I стадію захворювання діагностовано у 2 (14,3%) жінок, III стадію — у 11 (78,6%), IV — у 1 (7,1%) хворої. Більшість хворих (85,7%) склали групу низького ризику розвитку резистентності до лікування.

Основним методом лікування всіх хворих була ХТ. Вибір режиму ХТ здійснювали згідно зі стандартами лікування, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» від 17.09.2007 р. № 554.

Лікування хворих з низьким ризиком розвитку резистентності пухлини до лікування (≤6 балів) передбачало монотерапію: метотрексат (MTX) у дозі 50 мг/м² довенно у 1-й день щотижня, актиноміцин Д (Да) у дозі 0,3 мг/м² довенно на 1–5 день з інтервалом між блоками 14 днів.

Таблиця 1 Загальна характеристика хворих основної групи

Характеристики хворих							
Вік, роки	Пологи	Аборт	Завмерла вагітність	Попередня вагітність	Латентний період, міс	Локалізація метастазів	Група ризику
23	0	0	2	Міхуровий занос	1,5	Обидві легені	Низька
22	0	0	0	Міхуровий занос	12,5	Легені, переднє та заднє середостіння, міометрій	Висока
24	1	3	0	Міхуровий занос	6	Права легеня	Низька
26	0	0	0	Міхуровий занос	3	Обидві легені	Низька
20	0	0	0	Міхуровий занос	1	Права легеня	Низька
29	1	3	0	Міхуровий занос	1	Міометрій	Низька
22	1	0	0	Пологи	6,5	Легені, мозок, печінка	Висока
21	0	1	0	Медичний аборт	2	Легені	Низька
38	2	1	0	Пологи	3	Легені, яєчник	Низька
44	2	1	0	Міхуровий занос	2	Права легеня	Низька
48	0	1	0	Міхуровий занос	1,5	Легені, міометрій	Низька
17	0	0	0	Міхуровий занос	1	Легені, міометрій	Низька
32	2	3	0	Міхуровий занос	2	Легені, міометрій	Низька

Лікування хворих з високим ризиком розвитку резистентності пухлини до лікування (≥7 балів) передбачало системну ПХТ за протоколом ЕМА-ЕР.

Курс 1 ЕМА:
1-й день:
Да 0,5 мг в/в болюсно;
етопозид 100 мг/м² в/в протягом 30 хв;

2-й день:
Да 0,5 мг в/в болюсно;
етопозид 100 мг/м² в/в протягом 30 хв;
МТХ 100 мг/м² в/в болюсно;
МТХ 200 мг/м² в/в 12-годинна інфузія.
У хворої з метастазами в мозок системне введення МТХ (1000 мг/м²) доповнювалося інтратекальним введенням 12,5 мг МТХ.

3-й день:
Да 0,5 мг в/в болюсно;
етопозид 100 мг/м² в/в протягом 30 хв;
лейковорин 30 мг в/в кожні 12 год (6 доз) через 24 год після початку введення МТХ.

Курс 2 ЕР:
8-й день:
етопозид 100 мг/м² в/в протягом 30 хв;
цисплатин 60 мг/м² в/в.
6-денна перерва.

За відсутності мукозитів кожний курс розпочинався у той самий день тижня.

Хворим основної групи ХТ проводилася на фоні РГТ. Сеанси РГТ проводили під час інфузії цитостатика (у хворих з високим ризиком розвитку резистентності пухлини до лікування під час інфузії цисплатину). Всього проведено від 1 до 6 сеансів РГТ.

РГТ проводили на апараті «Магнітерм» (Радмір, Україна) за допомогою індуктивного аплікатора, який випромінював просторово неоднорідне електромагнітне поле з максимальною напруженістю електричного поля — 1624 В/м та магнітного поля — 97,5 А/м. Просторова неоднорідність електромагнітного поля для електричної компоненти становила 60%, а для магнітної — 122%. Опромінення проводили протягом 30 хв при вихідній потужності апарата 50 та 75 Вт та частоті 27,12 МГц.

В якості локального біоіндикаційного тесту впливу електромагнітного опромінення на хворих використовували температурні характеристики на поверхні шкіри в зонах опромінення, в порожнині матки та в піхві, як це прийнято в більшості промислових гіпертермічних апаратах.

Температуру шкіри на поверхні зони опромінення вимірювали за допомогою інфрачервоного термометра FTD (Medisana, Німеччина). Температуру в порожнині матки та в піхві вимірювали волоконно-оптичним термометром ТМ-4 (Радмір, Україна).

Аплікатор апарата «Магнітерм» при проведенні сеансу РГТ розміщували в проекції патологічної зони: у хворої з I стадією захворювання аплікатор розміщували в надлобковій області; у пацієнток з метастазами в легенях та середостінні електромагнітний вплив здійснювали на легені із 4 полів (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Температура на поверхні шкіри істотно не змінювалася і коливалася від 36,3±0,04°C (до сеансу РГТ) до 37,45±0,07°C (після сеансу РГТ). Лікування переносилося хворими задо-

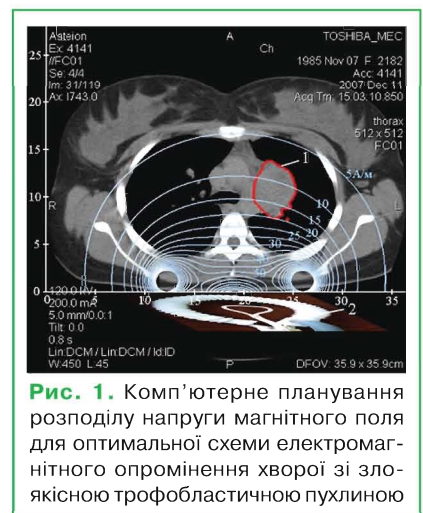


Рис. 1. Комп'ютерне планування розподілу напруги магнітного поля для оптимальної схеми електромагнітного опромінення хворої зі злоякісною трофобластичною пухлиною

Таблиця 3 Ознаки токсичності ПХТ на фоні РГТ у хворих зі злоякісними трофобластичними пухлинами (за шкалою ВООЗ)

Побічні явища	Ступені токсичності (кількість випадків у %)				
	0	1	2	3	4
Лейкопенія	36,4%	9,1%	—	54,5%	—
Тромбоцитопенія	45,4%	27,3%	27,3%	—	—
Порушення функції печінки (білірубін/трансамінази)	90,9%	9,1%	—	—	—
Порушення функції нирок	9,1%	90,9%	—	—	—
Блювання	—	54,5%	45,5%	—	—
Діарея	54,5%	45,5%	—	—	—
Стоматит	45,5%	54,5%	—	—	—
Периферійна нейротоксичність	90,9%	9,1%	—	—	—
Алопеція	27,3%	9,1%	63,6%	—	—

вільно. Більшість побічних явищ були 0–1 ступеня. Найчастішими проявами 0 ступеня токсичності були порушення функції печінки, що характеризувалися підвищенням рівня білірубину та трансаміназ у сироватці крові, та периферійна нейротоксичність. Найчастішим проявом I ступеня токсичності була нефротоксичність. Лейкопенія III ступеня зареєстрована у 54,5% випадків, однак підстав для припинення терапії не було. Ознаки токсичності лікування наведено в табл. 3.

У 10 пацієнок групи низького ризику діагностовано повну регресію пухлини, у 1 — часткову (табл. 4). Повна регресія досягнута після проведення в середньому 5 (лікувальних та консолидуючих) циклів ХТ та РГТ. Лікування контрольної групи передбачало проведення 6–8 (лікувальних та консолидуючих) циклів ХТ.

Таблиця 4 Оцінка ефективності лікування хворих зі злоякісними трофобластичними пухлинами за критеріями RECIST

Ефект лікування	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Повна регресія	10	77
Часткова регресія	3	23
Стабілізація	0	0
Прогресування	0	0
Всього	13	100

У обох пацієнок групи високого ризику досягнута часткова регресія після проведення 4 (лікувальних та консолидуючих) циклів ПХТ. Після 3 циклів ПХТ на фоні РГТ (на легені з 4 полів) розмір метастазів у легенях та середостінні зменшився у 8,5 разів (рис. 2).

Складною проблемою лікування хворих групи низького ризику є наявність пухлинних вузлів у міометрії. Даних літератури про частку таких пацієнок серед хворих з трофобластичними пухлинами в Європі та Америці немає, хоча відомо, що на Далекому Сході у 50% випадків при I стадії захворювання діагностують глибоку інвазію міометрія [2]. Системна ХТ, як правило, неефективна для цих жінок, що зумовлює пошук нових, ефективніших способів лікування. S. Tsukihara та співавтори [12] пропонують локальне введення МТХ у пухлинний вузол під сонографічним контролем. Однак цей інвазивний метод поки що не знайшов послідовників.

В описаному в даній роботі клінічному випадку повна регресія пухлинного

вузла в міометрії у хворої з I стадією захворювання була досягнута після 5 блоків МТХ на фоні РГТ.

Для непрямого підтвердження зміни температури у субмукозному пухлинному вузлі під впливом РГТ було визначено температуру в порожнині матки та піхви до та після сеансу РГТ. Суттєвого ($p > 0,05$) підвищення температури не виявлено. Разом з тим за даними сонографії та кольорового доплерівського картування, систолічний кровотік (S/S_0) у пухлинному вузлі під впливом РГТ посилювався і становив $1,50 \pm 0,13$ відносних одиниць, а гетерогенність ультразвукового зображення (G/G_0) пухлини знижувалася до $0,89 \pm 0,04$ відносних одиниць (рис. 3).

У процесі лікування трофобластичний вузол поступово зменшувався в розмірах (за даними сонографії з кольоровим доплерівським картуванням). Структура пухлини ставала гомогенною, зникала чітка межа між вузлом та незмінним міометрієм. Через тиждень після консолидуючого циклу ХТ пухлина в міометрії не візуалізувалася.

Загальноприйнятною вимогою диспансерного спостереження за хворими зі злоякісними трофобластичними пухлинами є планування вагітності не раніше ніж через 12 міс після завершення лікування.

У нашому спостереженні 3 пацієнтки з групи низького ризику розвитку резистентності пухлини до лікування (з метастазами в легені) виносили вагітність, що наступила через 6 міс після завершення лікування, і народили здорових дітей. Відхилень у фізичному розвитку дітей немає, даних про рецидив захворювання у пацієнок не виявлено. Строк спостереження — 36 міс після лікування.

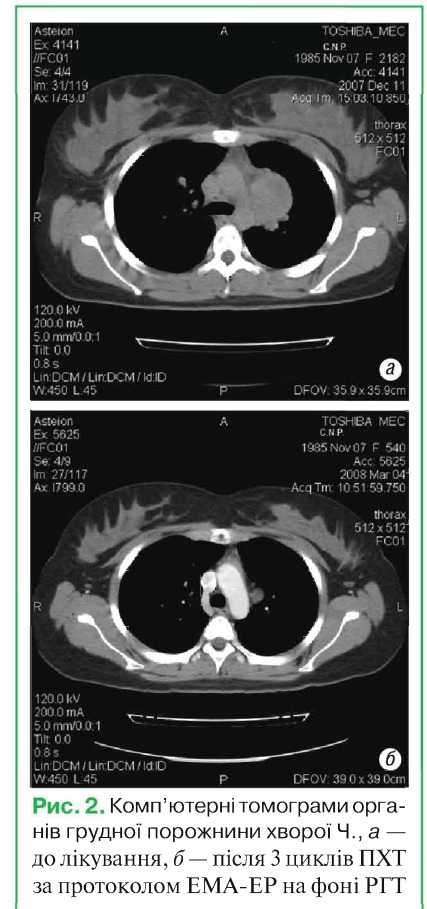


Рис. 2. Комп'ютерні томограми органів грудної порожнини хворої Ч., а — до лікування, б — після 3 циклів ПХТ за протоколом ЕМА-ЕР на фоні РГТ

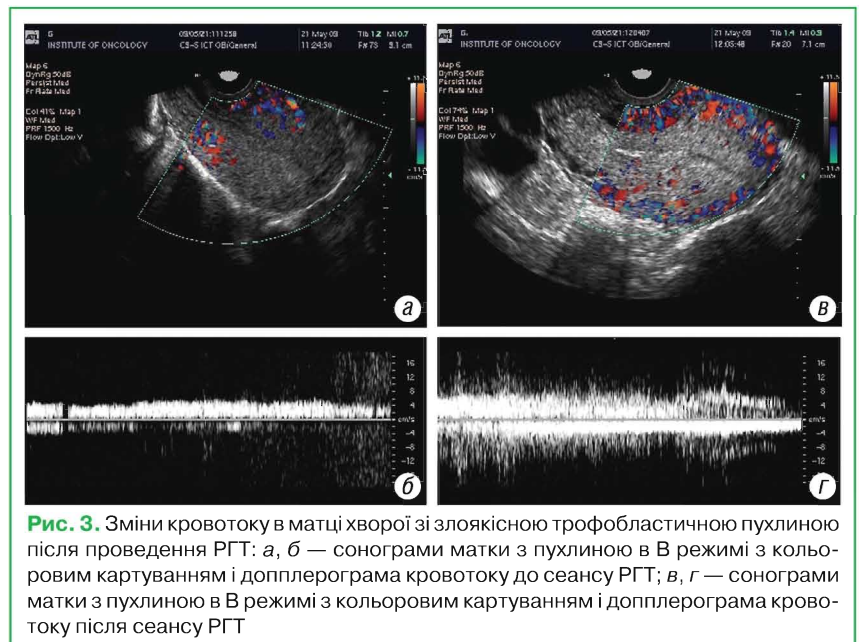


Рис. 3. Зміни кровотоку в матці хворої зі злоякісною трофобластичною пухлиною після проведення РГТ: а, б — сонограми матки з пухлиною в В режимі з кольоровим картуванням і доплерограма кровотоку до сеансу РГТ; в, г — сонограми матки з пухлиною в В режимі з кольоровим картуванням і доплерограма кровотоку після сеансу РГТ

У всіх хворих основної групи досягнута стійка ремісія. Строк спостереження — 36 міс. Загальна 3-річна виживаність хворих основної групи на 25% вища, ніж у групі контролю (рис. 4).

ВИСНОВОК

Отримані попередні результати використання радіочастотної гіпертермії, ініційованої неоднорідним електромагнітним полем радіохвиль, у лікуванні хворих із злоякісними трофобластичними пухлинами обнадійливі. Подальше поглиблене вивчення ефективності ХТ на фоні радіочастотної гіпертермії може у перспективі сприяти удосконаленню лікувальних програм даної категорії пацієнтів. Однак об'єктивні висновки можливі тільки після ретельного аналізу достатньої кількості клінічних спостережень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. (2009) Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol. Oncol.*, 112: 654–662.
 2. Kohorn E.I. (2006) Staging and risk factor scoring of gestational trophoblastic disease. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 16(3): 611.

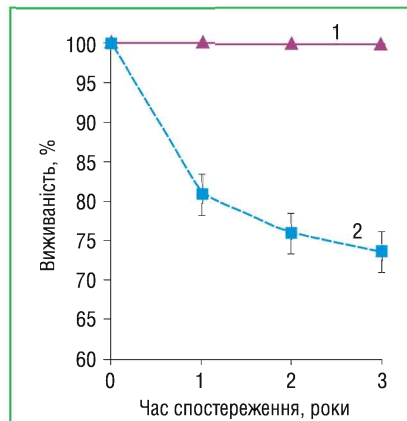


Рис. 4. Загальна 3-річна виживаність хворих зі злоякісними трофобластичними пухлинами: 1 — виживаність хворих основної групи; 2 — виживаність хворих контрольної групи

3. Matsui H., Suzuka K., Yamazawa K. et al. (2005) Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol. Oncol.*, 96: 616–620.
 4. Feng F., Xiang Y., Li L., Wan X., Yang X. (2009) Clinical parameters predicting therapeutic response to surgical

management in patients with chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol. Oncol.*, 113: 312–315.

5. Feng F., Xiang Y., Wan X., Zhou Y. (2010) Prognosis of patients with relapsed and chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia transferred to the Peking Union Medical College Hospital. *BJOG*, 117(1): 47–52.
 6. Ellegala D.B., Leong-Poi H., Carpenter J. E. (2003) Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation*, 108(3): 336–341.
 7. Baish J.W., Stylianopoulos T., Lanning R.M. (2011) Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A*, 108(5): 1799–803.
 8. Song C.W., Park H.J., Lee C.K., Griffin R. (2005) Implications of increased tumor flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. *Int. J. of Hyperthermia*, 21(8): 761–767.
 9. Orel V.E., Romanov, A.V. (2010) The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors. T. Evans (ed), *Nonlinear Dynamics*, Intech, Croatia, 285–308.
 10. Wiest I., Seliger C., Walzel H. et al. (2005) Induction of apoptosis in human breast cancer and trophoblast tumor cells by galectin-1. *Anticancer Res.*, 25(3A):1575–1580.
 11. Ціп Н.П., Воробйова Л.І., Оре́л В.Е., Климанов М.Ю. (2008) Попередні результати використання індуктотермії, ініційованої неоднорідним електромагнітним полем радіохвиль, у лікуванні трофобластичних пухлин. *Променева діагностика, променева терапія*, 2: 80–82.
 12. Tsukihara S., Harada T., Terakawa N. (2004) Ultrasound-guided local injection of methotrexate to treat an invasive hydatidiform mole. *Gynaecol. Res.*, 30(3): 202–204.

Клинический опыт использования радиочастотной гипертермии в лечении злокачественных трофобластических опухолей

Н.П. Цип, Л.И. Воробьева, В.Э. Оре́л, М.Ю. Климанов
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Положительные результаты использования радиочастотной гипертермии, инициируемой неоднородным электромагнитным полем радиоволн, в лечении больных со злокачественными трофобластическими опухолями свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших углубленных клинических исследований.

Ключевые слова: злокачественные трофобластические опухоли, химиотерапия, радиочастотная гипертермия.

Clinical experience of using radiofrequency hyperthermia in malignant trophoblastic tumours treatment

N.P. Tsip, L.I. Vorobyova, V.E. Orel, M.Yu. Klimanov
National Cancer institute, Kiev

Summary. Positive results have been achieved by radiofrequency hyperthermia which was activated by nonuniform electromagnetic field of radiowaves in the treatment of malignant trophoblastic tumours. These data show promise for further deep clinical researches.

Key words: malignant trophoblastic tumours, chemotherapy, radiofrequency hyperthermia.