

Б.А. Бердов,
Ю.С. Мардинський,
В.Ю. Скоропад,
Л.Н. Титова

Медичний радіологічний
науковий центр РАМН,
м. Обнінськ

Інтраопераційна променева терапія в комбінованому лікуванні раку шлунка: методологічні і технічні аспекти, клінічні результати

Intraoperative radiation therapy in multi-modality
treatment of stomach cancer: methodological
and technical aspects, clinical outcomes

Цель работы: Изучение результатов лечения операбельного рака желудка (РЖ) при использовании нового протокола, включающего пред- и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) и радикальную операцию.

Материалы и методы: С 1993 по 1998 г. у 112 больных РЖ применен впервые разработанный в клинике МРНЦ РАМН метод лечения, включающий предоперационную лучевую терапию (ЛТ) в режиме динамического фракционирования дозы (27 Гр за 11 дней с дроблением ежедневных фракций на 2 сеанса с интервалом 4–5 часов), оперативное вмешательство через 1–2 суток после окончания облучения с ИОЛТ (облучение пучком электронов энергией 12 МэВ в дозе 20 Гр однократно). Для реализации данной методики специально сконструированы и изготовлены аппликаторы к коллимирующим устройствам линейного ускорителя и устройство для транспортировки больного из операционной в каньон ускорителя, технические особенности которых подробно описаны.

Контрольную группу составили больные, которым проводилось только хирургическое лечение.

Результаты: В основной группе общая выживаемость составила 67 %, в контрольной — 58 %. При локализации опухоли в пределах стенки желудка и отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы (T1–2 N0) показатель средней продолжительности жизни не различался в зависимости от метода лечения. Комбинированный метод имел преимущество перед хирургическим в тех случаях, когда опухоль пенетрировала стенку желудка (T3–4) — средняя продолжительность жизни 33,5 против 22,3 мес., и в случае метастазов в регионарные лимфоузлы (N1–2) — 26 и 13 мес. соответственно. Количество интра- и послеоперационных осложнений при комбинированном лечении по сравнению с хирургическим не возрастает, а частота послеоперационного панкреатита даже достоверно снижается с 19 до 2 %.

Выводы: Комбинированное лечение операбельного РЖ с использованием пред- и интраоперационной лучевой терапии приводит к достоверному увеличению показателя средней продолжительности жизни при прорастании опухоли стенки желудка и метастазах в регионарные лимфоузлы (T3–4 N1–2); количество интра- и послеоперационных осложнений при этом не увеличивается.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационная лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия.

Objective: To study the outcomes of treatment for resectable stomach cancer (SC) using a new protocol, which includes pre- and intraoperative radiation therapy (IRT) and radical surgery.

Material and Methods: Within the period of 1993–1998, 112 patients with SC were administered a method of treatment which includes pre-operative radiation therapy (RT) (dynamic fractionation of the dose of 27 Gy per 11 days with division of the daily fractions into 2 treatments with 4-5-hour interval), surgery 1–2 days after the irradiation with IRT (12 MeV electron beam at a single dose of 20 Gy). The method was worked out at the hospital of Medical Radiation Scientific Center of Russia Academy of Medical Sciences. The applicators for collimating devices of the accelerator and the device for the transportation of the patient from the operation room to the canyon of the accelerator were specially designed and manufactured. Their characteristics are described in detail.

The controls were the patients treated only surgically.

Results: In the main group total survival was 67%, in the controls – 58%. When the tumor was localized in the walls of the stomach and the metastases to the regional nodes were absent (T1-2 N0) the values of mean life expectancy did not differ depending on the method of treatment. The combined method had several advantages when the tumor penetrated the wall of the stomach (T3-4), mean life expectancy 33.5 vs. 22.3 months in case of metastases to regional lymph nodes (N1-2) – 26 and 13 months, respectively. The number of intra- and post-operative complications in combined treatment did not increase when compared with surgery, the incidence of post-operative pancreatitis decreased significantly from 19 to 2 %.

Conclusion: Combined treatment of operable stomach cancer with the use of pre- and intraoperative radiotherapy increases significantly mean life expectancy when the tumor involves the wall of the stomach and in metastases to regional lymph nodes (T3-4 N1-2); the number of intra- and post-operative complications does not increase.

Key words: stomach cancer, post-operative radiation therapy, intraoperative radiation therapy

Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) полягає в підведенні протягом оперативного втручання високої дози йонізуючого випромінювання безпосередньо на пухлину, чи, у випадку виконання потенційно радикальної операції, на ділянку найбільшого ризику розвитку

рецидиву — ложе пухлини та зону регіонарних лімфатичних колекторів. Оптимальним видом випромінювання, що дозволяє реалізувати переваги ІОПТ, є високоенергетичне електронне випромінювання (ЕВ). Фізичні характеристики ЕВ — швидке падіння дози на глибині й го-

могенний розподіл у тканинах — дозволяють різко знизити порівняно з фотонним чи гамма-випроміненням інтегральну дозу, зменшивши тим самим опромінення інтактних тканин і, відповідно, ризик розвитку променевих ускладнень. Перевага ЕВ полягає також у тому, що воно дозволяє досягти на поверхні мішені рівня 90 % і більше від максимальної дози. Це особливо важливо для ІОПТ, оскільки пухлинні клітини можуть розташовуватися на поверхні опромінюваних тканин.

Такий метод лікування створює можливість для підведення високих доз іонізуючого випромінювання (ІВ) до таких ділянок, до яких підведення відповідних доз при використанні традиційних методів променевої терапії (ПТ) неможливе, або пов'язане з неминучим розвитком тяжких променевих ускладнень. Завданням ІОПТ при поєднанні з радикальною операцією є знищення тих життєздатних пухлинних елементів, які можуть залишитися невилученими в лімфатичних вузлах, ділянці інвазії пухлини в органах і тканинах, навколо шлунка, а також потрапити в рану з uszkodженої при мобілізації первинної пухлини, пересічених кровоносних судин і шляхів лімфовідтоку. Таким чином, використання ІОПТ у комбінації з радикальним оперативним утручанням у хворих на рак шлунка (РШ) має теоретичні передумови до зменшення кількості локорегіонарних рецидивів при відсутності виражених променевих ускладнень. Іншою безсумнівною перевагою використання цього методу є значне скорочення терміну лікування. За думкою ряду авторів [1], добрих результатів варто очікувати від комбінації ІОПТ із фракціонованим опроміненням, проте досвід використання таких лікувальних схем у хворих на РШ дуже обмежений.

Методика дослідження

Об'єкт ІОПТ при РШ вміщує ложе пухлини, а також лімфатичні колектори в зоні черевного стовбура та його гілок. Підставою для вибору об'єкта інтраопераційної променевої дії стали клінічні та секційні дані щодо високої, навіть до 80%, частоти розвитку рецидивів в описуваній зоні. Границі поля ІОПТ включають розташовані заочередивно тканини з кровоносними й лімфатичними судинами та вузлами від гепатодуоденальної зв'язки до дистальної частини селезінкової артерії, від паракардіальної клітковини до середньої третини тіла

підшлункової залози. На підставі ретельного аналізу математичних, експериментальних і клінічних даних літератури ми обрали дозу ІОПТ 20 Гр. Розрахунки, представлені в [2], показали, що одноразова доза 20 Гр відповідно до сучасних уявлень ізоєфективна 55–60 Гр (100 од ВДФ) при класичному фракціонуванні. Експериментальні дані [3, 4] свідчать на користь ефективності одноразової дози 20 Гр у відношенні перещепленої аденокарциноми підшлункової залози та її лімфогенних метастазів, а також клітин РШ. Водночас, така доза не перевищує толерантності нормальних органів і тканин, які обов'язково потрапляють у поле опромінювання. Це доведено експериментальними дослідженнями на моделі великих лабораторних тварин і результатами клінічного застосування ІОПТ [1, 4, 5]. Дані літератури, а також власні спостереження показали, що при проведенні ІОПТ із приводу РШ найоптимальніша енергія прискорених електронів складає 12 Мев і дозволяє в абсолютній більшості хворих включити весь необхідний об'єм тканин у 80–90% ізодозу. До того ж, променево навантаження на спинний мозок у цих умовах становить менше 10%. Опромінюванню піддається лише незначна частина паренхіми нирок. Усі мобільні органи — кукса стравоходу (шлунка) та дванадцятипалої кишки, тонка й попереково-ободова кишка, ліва частка печінки — зміщуються за межі поля ІОПТ.

З огляду на радіобіологічні переваги використання ІОПТ у поєднанні з фракціонованою ПТ, нами вперше розроблено й застосовано в клініці метод лікування операбельного РШ, який поєднує в часі перед- та інтраопераційне опромінювання в комбінації з радикальним оперативним утручанням. Як передопераційний компонент ПТ використана схема динамічного фракціонування дози. Сумарна осередкова доза 27 Гр підводилася за 11 днів, включаючи два вихідних після першого й перед останнім сеансом опромінювання. Всі фракції підводили за 2 сеанси з інтервалом 4–5 годин. Операцію та ІОПТ виконували протягом 1–2 діб після завершення передопераційного опромінювання.

Під час підготовки до практичного здійснення ІОПТ у МРНЦ РАМН ми зіткнулися з низкою технічних проблем, що виникли передусім через віддаленість наявних операційних блоків від відділення ПТ. Знайшли технічне рішення, відповідно до якого в межах цього відділення була побудована операційна, безпосередньо з'єднана з каньйоном прискорювача електронів (ПЕ). Конструкція і внутрішня обробка операційної, передопераційної та кімнат для персоналу не мають жодних особливостей і відповідають усім стандартним вимогам. Для виконання ІОПТ у каньйоні ПЕ поряд зі стандартним устаткуванням додатково встановлені відеокамера й електрокардіограф з виведенням зображення ЕКГ у кімнату дистанційного контролю, а також наркозодихальний апарат РО-6. Операційна безпосередньо з'єднана з кімнатою дистанційного контролю. В останній розташовується пульт керування ПЕ, а також дублювальний монітор електрокардіографа, що дозволяє під час опромінювання здійснювати безупинний моніторинг показників діяльності серцево-судинної системи, й телевізійний монітор, що дає можливість візуально контролювати положення хворого, тубуса й основні параметри штучної вентиляції легень. Створення такого блоку дозволило значно зменшити відстань і тривалість транспортування хворого під час операції, проте не виключило її необхідності. Для транспортування пацієнта в умовах загальної анестезії створили пристрій, верхня частина якого повторює розміри й конфігурацію операційного столу і встановлюється на нього до операції, не заважаючи протягом оперативного втручання робити необхідні переміщення (ротацію, підйом валика, головного і ніжного кінця і т. ін.). Проста конструкція з'єднання кришки зі станиною дозволяє швидко і плавно переміщувати хворого з/на опера-

ційний стіл. Бічні планки кришки потрібні для кращої фіксації аплікатора, а також стояка для внутрішніх інфузій.

Пристрій виготовлений із нержавіючої сталі та оргскла і доступний для обробки різними дезінфікувальними розчинами (хлораміном, 1 %; плівасептом, 0,5 %). Клінічний досвід використання ІОПТ за кордоном показав, що оптимальною конфігурацією поля при проведенні опромінювання в межах черевної порожнини і заочеревинного простору є коло. Оскільки до комплекту устаткування «Мікротону М» входять колімуючі пристрої квадратної форми з розмірами вікна від 6 × 6 до 10 × 10 см, були створені формувальні пристрої круглої форми від 6 до 10 см у діаметрі.

У зв'язку з використанням високих доз іонізуючого випромінювання найважливішим завданням є гарантоване виключення з поля ІОПТ інтактних радіочутливих структур, насамперед дванадцятипалої та петель тонкої кишки, попереково-ободової кишки, а також кукси стравоходу (шлунка). Для цієї мети були розроблені й виготовлені спеціальні аплікатори. Вони мають круглий перетин, по внутрішньому діаметру перевищуючи відповідні коліматори на 0,5 см. Їх верхня (горизонтальна) поверхня чорного кольору і слугує для точного центрування світлового променя, що імітує пучок електронів у процесі укладання. Фіксуючі пристрої жорстко закріплюють аплікатор до кришки пристрою транспортування хворого в необхідному положенні — вертикально чи під кутом. Нами створено 2 набори аплікаторів 6, 8 і 10 см у діаметрі з рівним і під кутом 20° нижнім краєм. Останній зручніший при опромінюванні ложа пухлини і зони регіонарного лімфогенного метастазування в хворих на РШ, коли наявним є виражений нахил опромінюваної поверхні. Аплікатори, виготовлені з нержавіючої сталі товщиною 3 мм і без гострих поверхонь, стерилізують у сухо-жаровій шафі при температурі 180° протягом 1 год.

Загальна тривалість виконання ІОПТ, включаючи транспортування, укладання хворого й безпосередньо сеанс опромінювання, не перевищує 30 хв.

Для вивчення ефективності ІОПТ у МРНЦ РАМН проведено рандомізоване дослідження. З 1993 по 1998 рр. 112 хворих, що відповідали критеріям включення, методом рандомізації розподілили на 2 групи: першу — комбіноване лікування і другу — хірургічне. В обох групах переважно були жінки; вік хворих варіював від 27 до 79 років, склавши в середньому 54–55 років. Найчастіше пухлина розташовувалася в середній (1-ша група) і нижній (2-га група) третинах шлунка. Серед гістологічних форм РШ в обох групах превалювала аденокарцинома різного ступеня диференціювання; персеподібно-клітинний рак у хворих 1-ї групи був вдвічі частіше — 30 % і 15 % відповідно. Розбіжностей залежно від глибини проростання пухлиною стінки шлунка не відзначено, водночас метастази в регіонарні лімфатичні вузли дещо частіше зустрічалися в хворих 1-ї групи.

Усім хворим цієї групи була проведена передопераційна ПТ методом динамічного фракціонування дози в СОД 27 Гр. Операцію виконували протягом 1–2 діб після закінчення опромінювання. Хірургічне втручання здійснювали за єдиними принципами, не зважаючи на залежність від визначеного рандомізацією методу лікування. Гастректомія була виконана в 19 (48 %) хворих 1-ї і 16 (42 %) 2-ї груп, дистальна субтотальна резекція шлунка в 21 (52 %) і 22 (58 %) осіб відповідно.

Результати та їх обговорення

Створена в МРНЦ РАМН конструкція блоку ІОПТ є, на наш погляд, досить зручною

та економічно доцільною для клінік з одним ПЕ. Вона дозволяє до мінімуму скоротити час транспортування хворого в умовах загальної анестезії й робити її в межах стерильної зони. До початку, після закінчення, а також у ті дні, коли ІОПТ не проводиться, ПЕ може бути використаний у звичайному режимі. Дуже важливо, що розроблене в МРНЦ РАМН устаткування дозволяє перевозити хворого, не перекладаючи його з/на операційний стіл. У результаті в нас відсутні такі описані в ряді публікацій [6] ускладнення, як зсув аплікатора, випадкова екстубація і т. ін.; скорочується тривалість перебування хворого в умовах загальної анестезії. Жорстке закріплення аплікатора до пристрою транспортування пацієнта без з'єднання з головкою ПЕ, на нашу думку, має перевагу перед фіксацією аплікатора до прискорювача. Воно полягає у відсутності тиснення аплікатора на органи й тканини хворого (аорту, нижню порожнисту вену, підшлункову залозу) і його зсувів у процесі транспортування й укладання.

Уперше розроблено й застосовано в клініці метод лікування операбельного РШ, що включає передопераційну ПТ в режимі динамічного фракціонування дози, радикальне оперативне втручання та ІОПТ. Слід підкреслити, що проведення такого агресивного і повного курсу локорегіонарного впливу не вимагає тривалої госпіталізації і здійснюється за 12–13 днів. Таким чином, поєднання інтенсивної схеми ПТ і радикальної операції в один етап створює умови для повнішої реалізації ефекту всіх використаних методів.

Передопераційне опромінювання хворі 1-ї групи переносили добре, необхідності в перерві курсу ПТ або у відстрочці оперативного втручання не виникало. Ми не зареєстрували жодних змін у стані хворих під час виконання ІОПТ, включаючи установку аплікатора, транспортування пацієнта в каньйон ПЕ і назад, укладання і сеанс опромінювання. Відсутності ускладнень, пов'язаних із транспортуванням хворого і процедурою ІОПТ, напевно сприяли чітка організація і злагодженість колективу співробітників, а також використання системи жорсткої фіксації аплікатора до верхньої частини пристрою транспортування.

Загальна кількість хворих із ускладненим перебігом післяопераційного періоду була дещо більшою в 2-й групі. Така різниця, головним чином, зумовлена значно частішим розвитком післяопераційного панкреатиту після хірургічного лікування в порівнянні з комбінованим (розбіжність статистично вірогідна, $t = 2,7$; $p < 0,05$). Два випадки розвитку в пацієнтів 2-ї групи такого досить рідкісного в нашій практиці ускладнення, як недостатність швів кукси дванадцятипалої кишки, очевидно, були пов'язані з тяжким післяопераційним панкреатитом. Причиною розлитого перитоніту в одному випадку була неспроможність швів стравохідно-кишкового анастомозу, в іншому — некроз тонкої кишки біля анастомозу. Кровотечі зі шлунково-кишкового і міжкишкового анастомозів вимагали виконання повторних операцій у двох хворих 1-ї групи. В одному випадку кровотеча була діагностована на другу добу після операції, її спричинила дрібна артеріальна судина в ділянці сформованого апаратом НЖКА міжкишкового анастомозу. В іншого хворого масивна кровотеча з ділянки гастроентероанастомозу розвинулася на 30-ту добу після операції. У цьому випадку проведено повторне прошивання лінії анастомозу. Ускладнення з боку легень і плеври спостерігалися з однаковою частотою в обох групах.

Отримані нами дані підтверджують думку більшості дослідників про те, що використання ІОПТ не ускладнює перебіг післяопераційного періоду й не дає жодних ранніх специфічних ускладнень [4, 5].

На разі в 1-й групі загальна виживаність склала 67 %, скоректована — 69 %; у 2-й групі аналогічні показники були однаковими і склали 58 %. При локалізації пухлини в межах стінки шлунка (Т1–2) і відсутності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (N0) показник середньої тривалості життя не відрізнявся в залежності від методу лікування. Водночас комбінований метод із передпроменевою та ІОПТ мав значні переваги перед хірургічним у тих випадках, коли пухлина пенетрувала стінку шлунка (середня тривалість життя склала 33,5 і 22,3 міс.) і наявними були метастази в регіонарні лімфатичні вузли (29 і 17 міс. відповідно).

Коли відбувалося поєднання цих двох найбільш значущих прогностично несприятливих факторів (Т3–4 N1–2), хворі, яким було проведено комбіноване лікування, жили вдвічі довше — 26 і 13 міс. відповідно.

Отримані результати співвідносяться з даними авторів [5, 7, 8], що показали перевагу комбінованого лікування з ІОПТ у порівнянні з хірургічним у хворих на РШ III–IV стадій без віддалених метастазів. За даними [4], використання ІОПТ привело до статистично вірогідного збільшення п'яти- і восьмирічної виживаності хворих з III стадією у зіставленні з хірургічним методом — 64,8 і 51,4 % проти 30,4 і 22,1 % відповідно.

Привертає увагу той факт, що використання ад'ювантної ПТ багато в чому нівелює негативний вплив такого прогностично значущого фактора, як проростання пухлиною стінки шлунка, особливо при відсутності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Так, показник середньої тривалості життя в хворих 1-ї групи не відрізнявся в залежності від категорії Т. При хірургічному лікуванні проростання пухлиною стінки шлунка призводить до істотного погіршення результатів лікування — 34,5 міс. у випадку Т1–2 і 22,3 міс. при Т3–4. Описана закономірність зберігається й при метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів. За даними цього дослідження, при комбінованому лікуванні наявність метастазів у лімфатичні вузли призводить до зниження показника середньої тривалості життя на 8 міс. (з 36,8 до 28,8 міс.), а при хірургічному — на 18,6 (з 35,4 до 16,8 міс.).

Таким чином, інтраопераційна ПТ є високоефективним ад'ювантним методом лікування операбельного РШ. Її використання, поєднане з передопераційним опромінюванням і радикальним оперативним утручанням, дозволило поліпшити віддалені результати лікування хворих на місцевопоширений РШ.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено і застосовано у клініці метод лікування операбельного РШ, що включає

передопераційну ПТ в режимі динамічного фракціонування дози (27 Гр/11 дн.), радикальне оперативне втручання та інтраопераційну ПТ (одноразова доза 20 Гр). Поєднання інтенсивної схеми ПТ і радикальної операції протягом одного етапу створює умови для повнішої реалізації ефекту променевої дії, зменшення кількості променевих ускладнень і значно скорочує тривалість лікування.

2. Комбіноване лікування РШ з перед- та інтраопераційною ПТ не збільшує у порівнянні з хірургічним лікуванням кількість інтра- та післяопераційних ускладнень; сприяє статистично вірогідному (з 19 % до 2 %) зниженню частоти розвитку післяопераційного панкреатиту.

3. Використання комбінованого методу лікування позитивно впливає на статистично вірогідне збільшення показника середньої тривалості життя при проростанні пухлиною стінки шлунка (Т3–4), метастатичному ураженні регіонарних лімфатичних вузлів (N1–2) і поєднанні цих факторів.

Література

1. Avizonis W.N., Sause W.T., Noyes R.D. // *J. Surg. Oncology*. — 1989. — Vol. 41. — P. 240–245.
2. Ellis F. // M. Abe and M. Takahashi (eds). *Intraoperative Radiation Therapy*. — London: Pergamon press, 1991. — P. 3–5.
3. Ito S., Yoshimura H., Tamada T. et al. // M. Abe and M. Takahashi (eds). *Intraoperative Radiation Therapy*. — London: Pergamon press. — 1991. — P. 20–22.
4. Jiang Y.Y., Lu J.Q., Chen G.X., Song S.B. // M. Abe and M. Takahashi (eds). *Intraoperative Radiation Therapy*. — London: Pergamon press. — 1991. — P. 187–190.
5. Abe M., Takahashi M., Ono K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol.15. — № 6. — P. 1431–1433.
6. Calvo F.A., Santos M., Brady L.W. (eds). *Intraoperative radiotherapy. Clinical experience and results*. — Berlin: Springer-Verlag. — 1992.
7. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K. et al. // *Hepato-Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 41 (suppl). — P. 13.
8. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Антипов С.А. // *Актуальные вопросы медицинской радиологии (Матер. межрегион. конф. 23–25 апреля 1997 г.)*. — Челябинск. — 1997. — С. 35–36.

Дата надходження: 29.04.2003.

Адреса для листування:

Б.А. Бердов,
Медичний радіологічний науковий центр РАМН,
/Обнінськ, Росія