

3. Волошинова Е. В., Григорьева Е. В., Сажнова С. И., Ребров А. П. Клинические варианты системного амилоидоза с поражением миокарда и трудности его диагностики // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 72–75.

4. Жданова Е. А., Рамеев В. В., Моисеев С. В., Козловская Л. В., Сафарова А. Ф. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз // Фарматека. – 2012. – № 9 (242). – С. 10–16.

5. Закс Т. В., Брин В. Б., Беликова А. Т., Козырев К. М. Патогистологическая характеристика экспериментального амилоидоза у золотистых сирийских хомяков. Влияние мелаксен // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. № 3. – С. 151–154.

6. Киселева З. А., Закс Т. В., Козырев К. М. Патоморфологическая характеристика новой модели экспериментального амилоидоза нефропатического типа у золотистых сирийских хомяков. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. № 1. – С. 109–113.

7. Козырев К. М., Салбиев К. Д., Березов Т. Т. Морфобиохимические аспекты старческого амилоидоза. – Владикавказ: Проект-Пресс, 2006. – 232 с.

8. Митрофанова Л. Б., Кудайбергенова А. Г., Антонова И. В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. № 2. – С. 203–208.

Поступила 02.04.2015

**И. Б. УВАРОВ^{1,2}, М. В. КАЗАНЦЕВА¹, С. Н. ПОТЕМИН^{1,2},
И. Н. ВАСИЛЕНКО¹, В. Б. КАУШАНСКИЙ¹**

РАДИКАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ФОТОННОЙ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 68 СЛУЧАЕВ

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»
министерства здравоохранения Краснодарского края,
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146;
тел/факс +7 (861) 233-68-18. E-mail: kkod@kkod.ru;

²кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (861) 252-14-60. E-mail: amm555@mail.ru

В работе дана оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (РРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

В группу вошли 68 пациентов: мужчин – 41, женщин – 27. Средний возраст – 64,7 года. РПК II стадии имелся у 50; III стадии – у 18 пациентов (исходная стадия); РРПК – у 9 пациентов. ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Использовалась фотонная радиохирургическая система Intrabeam®PRS. Время наблюдения составило в среднем 9,6 (0,9–19,9) месяца.

Доза составила в среднем 14,8 Гр, на глубине 1 см – 5,07 Гр, время сеанса – 31,9 мин. Течение послеоперационного периода не имело специфических осложнений. Средняя длительность послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней. Общая 1-годичная выживаемость – 90,1% (стандартная ошибка [S.E.] 6,3) Показатель локального контроля – 89,5% (S.E. 7,1). Выживаемость без отдаленных метастазов составила 88,6% (S.E. 6,5).

Использования фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при РРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции и не имеющей специфических осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, интраоперационная лучевая терапия, местный рецидив.

I. B. UVAROV^{1,2}, M. V. KAZANTSEVA¹, S. N. POTEMIN^{1,2}, I. N. VASILENKO¹, V. B. KAUSHANSKY¹

RADICAL SURGERY AND INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY WITH THE PHOTON RADIOSURGERY SYSTEM IN RECTAL CANCER: RETROSPECTIVE REVIEW OF 68 PATIENTS

¹State budget institution «Clinical cancer dispensary № 1» of the ministry of health care of the Krasnodar region, Russia, 350040, Krasnodar, Dimitrov str., 146, tel. +7 (861) 233-68-18. E-mail: kkod@kkod.ru;

The purpose of this study was to analyze the short-term and 1-year long-term results of the treatment including radical surgery and intraoperative radiotherapy (IORT) in patients with primary (PRC) and recurrent rectal cancer (RRC).

We retrospectively reviewed 68 patients (pts.) treated with the Intrabeam Photon Radiosurgery System (PRS) following definitive resection of a locally advanced PRC or RRC. Gender distribution was 41 male and 27 female aged from 33 to 82 years (median 64.5). Stage II primary rectal cancer (PRC) was in 50 pts., stage III in 18 pts. RRC was found in 9 pts median follow-up after IORT was 9,6 months. Overall survival and disease free survival rate calculated using Kaplan-Meier analysis.

A dose of 5.07Gy was prescribed to a depth of 1 cm (surface dose range was 9.4–17.0, median: 14.8 Gy). Median duration of IORT was 31.9 minutes (range: 15–36). Spheric applicators of 5 cm in diameter used in 40 cases and 4.5 cm – in 5 pts. No intraoperative or postoperative complications were attributed to IORT. Median discharge time after surgery was 17.7 days (range: 9–25). The 1-year overall survival rate was 90,1% (S.E.=4,9). The 1-year local recurrence free survival rate was 89,5% (S.E.=7,1). The 1-year distant metastasis free survival was 88,6% (S.E.=6,5). No cases of hydronephrosis or ureter fibrosis after IORT were documented.

Fist experience suggests that Intrabeam PRS appears to be a safe technique for delivering IORT in rectal cancer patients. IORT with PRS marginally increased operative time, and did not appear to prolong hospitalization.

Key words: colorectal cancer, intraoperative radiation therapy, local disease recurrence.

Введение

Радикальное хирургическое удаление опухоли остается краеугольным камнем лечения колоректального рака (КРР). Вместе с тем на настоящем этапе очевидно, что местно-распространенные его формы требуют мультимодального подхода, включающего современные достижения лекарственной и лучевой терапии [1, 2]. Одним из компонентов комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая может быть определена как прямое подведение ионизирующего излучения на ложе опухоли во время оперативного вмешательства [7]. Такой подход обеспечивает точную доставку однократной крупной фракции излучения (обычно 10–20 Гр) непосредственно к анатомической зоне высокого риска рецидивирования, одновременно позволяя вывести за пределы поля облучения либо экранировать радиочувствительные структуры. Последние десятилетия ознаменовались разработкой компактных и мобильных устройств для проведения ИОЛТ, оснащенных самостоятельной радиационной защитой, что значительно упростило проведение процедуры и сделало ее более доступной в клинической практике [17]. Одним из таких устройств является радиохирургическая система Intrabeam PRS (Carl Zeiss), генерирующая вторичное низкоэнергетическое (30–50 кВ) рентгеновское излучение. Результаты использования данной системы хорошо изучены при раке молочной железы [14], однако применение ее в других областях онкологии, в частности при КРР, практически не освещено в литературе. В связи с этим представляет интерес оценка результатов применения фотонной радиохирургической сис-

темы Intrabeam в программе мультимодального лечения при первичном местно-распространенном и рецидивном РПК.

Цель – оценка непосредственных и 1-годичных отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

Материалы и методы

В анализируемую группу вошли 68 пациентов: мужчин – 41, женщин – 27, получивших лечение в Клиническом онкологическом диспансере № 1 г. Краснодара, включающее радикальную операцию и ИОЛТ в период 2012–2014 гг. (табл. 1). Средний возраст составлял 64,7 года (мин. 33; макс. 82; медиана – 67 лет). Индекс массы тела от 19,5 до 44,3 (медиана 28,1).

Большинство пациентов имели диагноз РПК II стадии (50) и III стадии (18 пациентов). РРПК имел место у 9 пациентов. Статус рецидивной опухоли по Wanebo: Tr3 – 6, Tr4 – 2, Tr5 – 1. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим стандартам: при ПРПК – передняя резекция прямой кишки (ПК) с тотальной мезоректумэктомией – (39), брюшно-промежностная экстирпация ПК (16), брюшно-анальная резекция ПК (4). При РРПК выполнялось удаление рецидивной опухоли внутрибрюшным или комбинированным (брюшно-промежностным, брюшно-анальным) доступом, в 3 случаях с резекцией соседних органов. Для ИОЛТ использовали фотонную радиохирургическую систему Intrabeam®PRS («Carl Zeiss», Oberkochen, Германия). ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Излучающее устройство этой системы генерирует пучок электронов,

Характеристика пациентов

Характеристика	n	%
Пол		
М	41	60,3
Ж	27	39,7
Клиническая характеристика опухоли		
Первичная	59	86,8
Рецидивная	9	13,2
Стадия исходная		
II	50	73,5
IIa	40	58,8
IIb	6	8,8
IIc	4	5,9
III	18	26,5
IIIa	7	10,3
IIIb	9	13,2
IIIc	2	2,9
Гистологическое строение		
Аденокарцинома G1	13	19,1
G2	32	47,1
G3	23	33,8
ДЛТ перед ИОЛТ		
Да	11	16,2
Нет	57	83,8
ХТ перед ИОЛТ		
Да	8	11,8
Нет	60	88,2

направленный на золотую пластинку диаметром 3 мм, находящуюся внутри сферического аппликатора, в результате чего создается вторичное низкоэнергетическое (30–50 кВ) рентгеновское излучение. Установка снабжена сменными сферическими аппликаторами диаметром от 1,5 до 5,0 см.

После удаления препарата производили тщательную макроскопическую его оценку, при которой выявляли зону наибольшего риска вовлечения циркулярной границы резекции, соответственно этому производили маркировку предполагаемого поля облучения ложа опухоли. Аппликатор в стерильных условиях соединяли с излучающим устройством, стерильным рукавом закрывали подвижную часть («руку») аппарата. В 62 случаях использовался аппликатор диаметром 5,0 см, в 6 случаях – 4,5 см. Тонкий кишечник накрывали тканевыми салфетками и отводили краниально специальным фиксирующим зеркалом; мочеточники в некоторых случаях выделяли, брали на резиновые турникеты и выводили латерально из поля облучения. На боковые стенки таза в области сосудистых пучков и мочеточников укладывали специальные стерильные защитные пластинки и сухие марлевые салфетки. При операции ПР таким же образом защищали культю ПК. После проведения сеанса ИОЛТ (при участии медицинского физика и врача-радиолога) опера-

цию продолжали: при сфинктеросохраняющих операциях выполняли формирование анастомоза, при БПЭ – ушивание промежностной раны. Во всех случаях при формировании анастомоза выполняли наложение превентивной илеостомы.

Время наблюдения составило в среднем 9,6 месяца (от 0,9 до 19,9 мес.; мед. 10 месяцев). Для оценки отдаленных результатов отобрана группа пациентов (45 человек), длительность наблюдения за которыми превысила 12 месяцев. Оценка кумулятивной выживаемости (общей и безрецидивной) проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты и их обсуждение

В анализируемой группе доза на поверхности аппликатора составила в среднем 14,8 Гр (мин. 8,39; макс. 17; мед. 15 Гр), на глубине 1 см – 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 31,9 мин (от 15 до 36; мед. 34 мин) (табл. 2).

Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений, связанных с облучением. Средняя длительность госпитализации составила 21,2 дня (от 11 до 33; мед. 22 дня), послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней (от 9 до 25; мед. 18 дней), что не превышало соответствующий показатель для аналогичных операций без ИОЛТ. У 2 пациентов отмечены инфекционные осложнения со стороны

Характеристика параметров ИОЛТ и оперативного вмешательства

Параметры	Значения
Доза на поверхности аппликатора, Гр	14,8
Доза на глубине 0,5 см, Гр	8,1
Доза на глубине 1,0 см, Гр	5,07
Длительность ИОЛТ, минут, макс. – мин.	15–36
Длительность ИОЛТ средняя, минут	32
Длительность операции, мин., макс. – мин.	175–270
Длительность операции средняя, минут	186

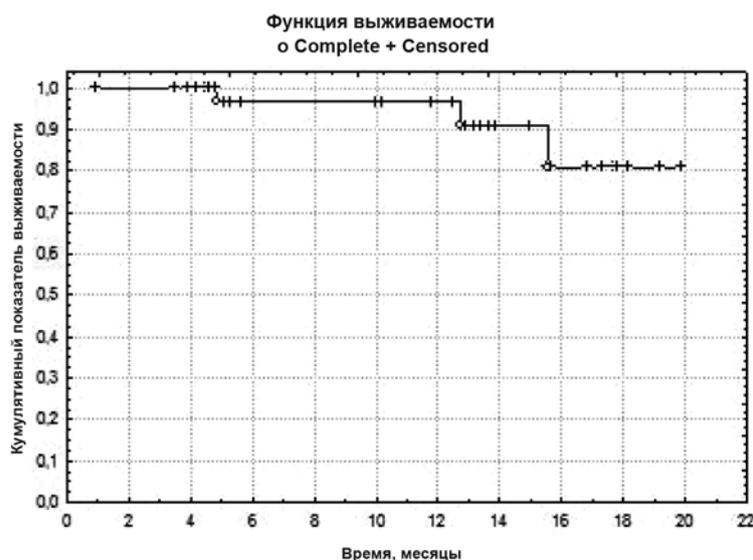


Рис. 1. Общая выживаемость (в месяцах) в целом по группе пациентов РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

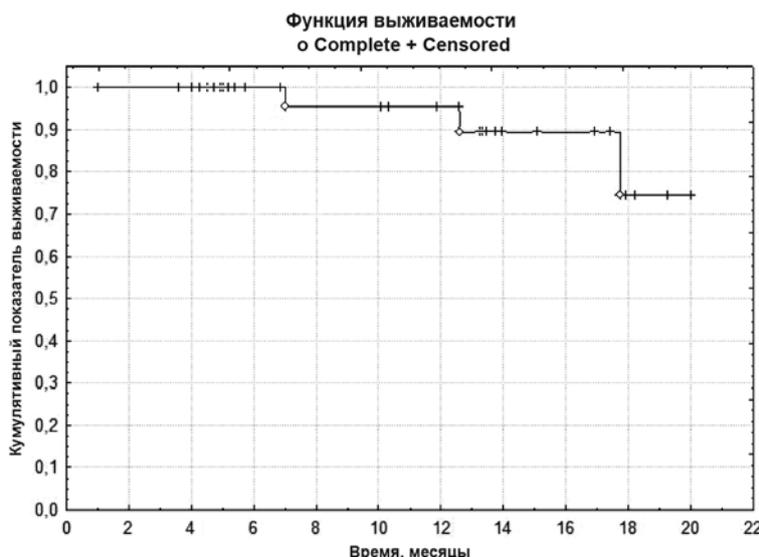


Рис. 2. Показатель локального контроля (выживаемость без рецидива в области малого таза) (в месяцах) у пациентов с РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

послеоперационной раны брюшной стенки, в 1 случае – со стороны промежностной раны (частота инфекционных раневых осложнений – 4,4%; 3 из 68 больных). У 1 пациента отмечали атонию мочевого пузыря. Случаев несостоятельности колоректального анастомоза не было.

Оценены отдаленные 1-годовые результаты в подгруппе пациентов (45 человек) с прослеженными отдаленными результатами 12 месяцев и более.

Общая 1-годичная выживаемость (кумулятивный показатель Каплана-Майера) соста-

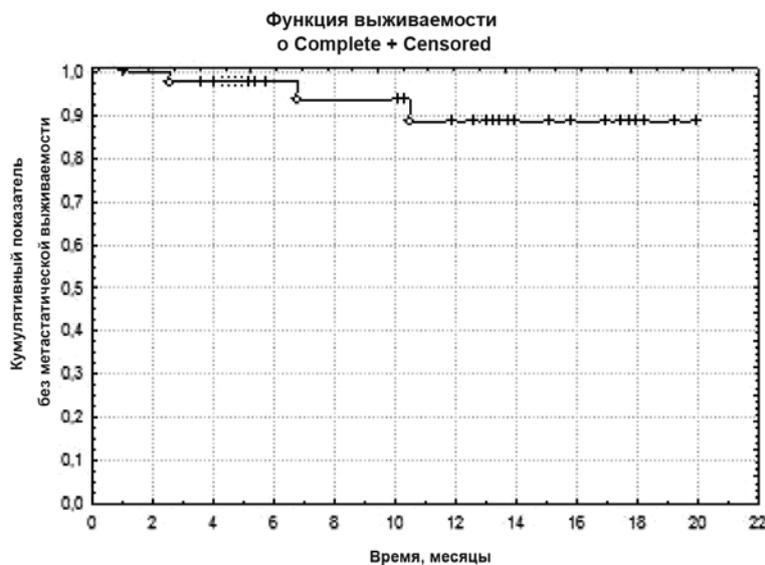


Рис. 3. Показатель выживаемости без отдаленных метастазов (в месяцах) в целом по группе пациентов с РПК (n=45), получивших радикальное хирургическое лечение + ИОЛТ (метод Каплана-Майера)

вила 90,1% (стандартная ошибка [S.E.] = 6,3) (рис. 1). Показатель 1-годичной безрецидивной выживаемости в целом по группе составил 89,5% (S.E.=7,1) (рис. 2). Рецидивы в области малого таза зарегистрированы у 3 пациентов (6,7%; 3 из 45), у 2 рецидив развился в течение первого года наблюдения, еще у одного – на 18-м месяце наблюдения. Только у одного пациента (2,2%, 1 из 45) рецидив отмечен непосредственно в области поля интраоперационного облучения. Отдаленное метастазирование в течение 1 года наблюдения отмечено у 3 пациентов (6,7%; 3 из 45) (легкие – 1; печень – 1; печень+легкие – 1). В результате 1-годичный показатель выживаемости без отдаленных метастазов (метод Каплана-Майера) составил 88,6% (S.E.=6,5) (рис. 3).

Отдаленных осложнений в виде фиброза мочеочника, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей в исследованной группе не наблюдалось.

Обсуждение

В большинстве опубликованных в мировой литературе исследований ИОЛТ при КРП проводилась с использованием устройств, генерирующих пучки электронов [4, 6, 11, 15, 18]. В гораздо меньшем числе работ лучевая терапия проводилась методом высокодозной брахитерапии либо сочетала оба метода [10, 16]. В нашей работе проанализирован опыт применения фотонной радиохирургической системы Intrabeam PRS 500. На сегодняшний день имеется единственная публикация, посвященная использованию этой установки в лечении РПК [8]. Коллектив авторов из Кливленда (США) ретроспективно оценил результаты лечения у 42 пациентов с рецидивным (32) и с первичным (10) РПК. У всех пациентов выполнялось радикальное удаление опухоли. Доза ИОЛТ была 5 Гр, рассчитанная для глубины

1 см, использовались сферические аппликаторы диаметром 2–5 см. Общая 3-летняя выживаемость составила 43% для пациентов с рецидивными опухолями и 65% – для больных первичным раком. 1-годичный показатель рецидивов составил 16%, отдаленных метастазов – 32% для всей группы. Авторы отмечают, что полученные ими результаты сравнимы с результатами ИОЛТ быстрыми электронами. В нашей работе мы использовали аналогичные параметры проведения ИОЛТ, но в группе пациентов преобладали больные с первичным местно-распространенным РПК, что в некоторой степени может объяснить более высокие 1-годичные показатели безрецидивной и общей выживаемости в нашем исследовании.

Анализ опубликованных на сегодняшний день серий при первичном раке прямой кишки свидетельствует о том, что ИОЛТ при РПК приводит к улучшению локального контроля и безрецидивной выживаемости, в меньшей степени влияя на общую выживаемость. При этом складывается мнение, что при локализованных формах РПК ИОЛТ ничего не добавляет к радикальному хирургическому лечению [4, 11]. При местно-распространенных формах РПК включение ИОЛТ в программу мультимодального лечения улучшает локальный контроль в группе пациентов с микроскопическим вовлечением циркулярной границы резекции [6, 9, 13, 15]. Эти данные относятся к исследованиям, в которых использовалась ИОЛТ быстрыми электронами. Используемое нами техническое устройство для ИОЛТ имеет ряд существенных отличительных особенностей. В отличие от электронного пучка линейного ускорителя, который может подвергаться лучевому воздействию значительные объемы тканей, излучение, генерируемое аппаратом Intrabeam, характеризуется резким спадом дозы в глубине тканей, создавая таким образом ограниченное по площади и глубине лучевое

воздействие. С одной стороны, это создает определенные ограничения использования данного технического устройства, но, с другой, обеспечивает ряд преимуществ. Наши подтверждения заключают о достаточной высокой безопасности ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam® для пациента, и согласуются с данными Guo et al. (2012) [8]. Нами также не отмечено критического увеличения длительности операции с использованием ИОЛТ, увеличения сроков пребывания пациента на хирургической койке. Не зарегистрированы такие серьезные осложнения ИОЛТ, как кишечные свищи, некроз крестца, постлучевые повреждения мочеточников с их фиброзом и развитием гидронефроза, которые встречаются после ИОЛТ пучком электронов [3, 5, 12, 18]. По нашему мнению, система Intrabeam характеризуется достаточно высокой безопасностью для пациента, обусловленной минимальным лучевым повреждением тканей. Кроме того, к несомненным достоинствам системы относятся высокая степень радиационной безопасности для персонала (не требует создания системы радиационной защиты в здании), возможность точного позиционирования источника излучения в ложе опухоли, удобство использования в операционной.

Заключение

Первый опыт позволяет говорить о том, что использование фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при РРПК и ПРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции, не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения РПК в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные онкологические результаты ИОЛТ системой Intrabeam требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю. А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. – М.: изд. РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 2011. – 96 с.
2. Kum O. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2013. – Т. XXIII. № 3. – С. 65–71.
3. Dresen R. C., Gosens M. J., Martijn H., Nieuwenhuijzen G. A., Creemers G. J., Daniels-Gooszen A. W., et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer // An. surg. oncol. – 2008. – V. 15. – P. 1937–1947.
4. Dubois J. B., Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., Mathoulin-Pelissier S. et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study // Radiother. oncol. – 2011. – V. 98. – P. 298–303.
5. Eble M. J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannemacher M. Moderate dose intraoperative and external

beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma // Radiother. oncol. – 1998. – V. 4. – P. 42.

6. Ferenschild F. T., Vermaas M., Nuyttens J. J., Graveland W. J., Marinelli A. W., van der Sijp J. R. et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer // Dis. colon. rectum. – 2006. – V. 49. – P. 1257–1265.

7. Gunderson L. L. Rationale for and results of intraoperative radiation therapy // Cancer. – 1994. – V. 74. – P. 537–541.

8. Guo S., Reddy C. A., Kolar M., Woody N., Mahadevan A., Deibel F. C., Dietz D. W., Remzi F. H., Suh J. H. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience // Radiat. oncol. – 2012. – Jul. 20. V. 7. – P. 110. doi: 10.1186/1748-717X-7-110.

9. Kusters M., Valentini V., Calvo F. A., Krempien R., Nieuwenhuijzen G. A., Martijn H. et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases // An. oncol. – 2010. – V. 21. – P. 1279–1284.

10. Martinez-Monge R., Nag S., Martin E. W. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma // Cancer. – 1999. – V. 86. – P. 236–247.

11. Masaki T., Takayama M., Matsuoka H., Abe N., Ueki H., Sugiyama M. et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer // Langenbecks. arch. surg. – 2008. – V. 393. – P. 173–180.

12. Nuyttens J. J., Kolkman-Deurloo I. K., Vermaas M., Ferenschild F. T., Graveland W. J., De Wilt J. H. et al. High-dose – rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer // Int. j. radiat. oncol. biol. phys. – 2004. – V. 58. – P. 106–112; V. 9. – P. 169–174.

13. Ratto C., Valentini V., Morganti A. G., Barbaro B., Coco C., Sofio L. et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer // Dis. colon. rectum. – 2003. – V. 46. – P. 59–67.

14. Tobias J. S. Targeted therapy using the INTRABEAM® system: a new option in cancer treatment // Oncology news. volume. – 2012. – № 7. Issue 1. March/april. – P. 14–15.

15. Valentini V., Coco C., Rizzo G., Manno A., Crucitti A., Mattana C. et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience // Surgery. – 2009. – V. 145. – P. 486–494.

16. Vermaas M., Nuyttens J. J., Ferenschild F. T., Verhoef C., Eggermont A. M., de Wilt J. H. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients // Radiother. oncol. – 2008. – V. 87. – P. 357–360.

17. Willett C. G., Czito B. G., Tyler D. S. Intraoperative radiation therapy // J. clin. oncol. – 2007. – V. 25. – P. 971–977.

18. Willett C. G., Shellito P. C., Tepper J. E., Eliseo R., Convery K., Wood W. C. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma // Cancer. – 1991. – V. 67. – P. 1504–1508.