

Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода

Е.В. ЛЕВЧЕНКО, С.Ю. ДВОРЕЦКИЙ, С.В. КАНАЕВ, А.М. ЩЕРБАКОВ, А.С. БАРЧУК,
Е.И. ТЮРЯЕВА, З.А. РАДЖАБОВА, А.И. СЕМЕНОВА, И.В. КОМАРОВ, А.А. АВАНЕСЯН

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Для лечения рака грудного отдела пищевода был применен метод индукционной химиолучевой терапии (ХЛТ) с использованием внутрипросветной брахитерапии (БТ). С июня 2008г. по август 2012г. в исследование было включено 32 пациента, средний возраст которых составлял $54,3 \pm 1,3$ года). Протяженность первичной опухоли до 6 см определена у 11, более 6 см - у 21 пациента. Индукционная терапия включала в себя три сеанса БТ (7Gy X 3; q7d) и два цикла химиотерапии (PF; q28d). Проведенная ХЛТ у 2 (6%) пациентов сопровождалась осложнениями, не позволившими в дальнейшем выполнить оперативное лечение. После ХЛТ у 22/30 чел. отмечен полный или частичный рентгенологический регресс опухоли, у 8/30 чел. - стабилизация опухолевого процесса. Через 26-31 день после индукционной ХЛТ проводилось оперативное лечение. Субтотальная резекция пищевода типа Lewis выполнена в 28 случаях, трансхиатальная экстирпация пищевода - в 2-х, во всех случаях выполнялась трехзональная лимфодиссекция. В послеоперационном периоде осложнения возникли у 13(43%) больных и были купированы при помощи консервативных мероприятий, летальный исход отмечен в одном случае (3,3%). При патогистологическом исследовании в 9 случаях (30%) выявлен полный регресс первичной опухоли.

Таким образом, применение комбинации внутрипросветной брахитерапии и химиотерапии способствовало уменьшению размеров первичной опухоли пищевода, что может оказаться действенным фактором в улучшении результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: рак пищевода, индукционная химиолучевая терапия, брахитерапия.

Рак пищевода (РП), составляющий не более 2-3 % в структуре онкологической заболеваемости в России, находится в первой десятке опухолей с наибольшей летальностью [5]. Около 70 % больных умирает в течение первого года после установления диагноза. Общая 5-летняя выживаемость составляет не более 10% [1]. Причинами фатального характера заболевания являются трудности диагностики ранних форм РП и неудовлетворительные результаты лечения больных с данной патологией. Отсутствие стандартных подходов в лечении РП определяет необходимость дальнейшего поиска эффективных схем терапии. Крайне ограничен выбор оптимального лечения больных с местнораспространенным процессом (Т3-4N0-1), составляющих 70-80% от всех больных РП. При хирургическом лечении РП протяженностью больше 6 см число осложнений и послеоперационная летальность увеличиваются в два раза [3]. Комплексный подход в лечении местнораспространенного РП является на сегодняшний день общепризнанным, что подтверждается резуль-

татами рандомизированных исследований [9, 11] и рекомендован при лечении РП в странах Европы и США [4, 14]. Применение индукционной химиолучевой терапии (ИХЛТ) повышает частоту радикальных оперативных вмешательств, уменьшает частоту местных рецидивов и улучшает отдаленные результаты [15]. Вопросы о способах и оптимальных дозах облучения при комбинировании с химиотерапией все еще остаются предметом дискуссии. Внутрипросветная брахитерапия широко используется в паллиативном лечении РП [6]. Однако работы, публикуемые способы предоперационного лечения РП, сочетающие внутрипросветную брахитерапию и химиотерапию, носят единичный характер [7, 13].

Целью исследования явилась оценка эффективности использования предоперационной химиолучевой терапии, основанной на комбинации внутрипросветного облучения опухоли и радиомодифицирующего действия химиопрепаратов, в комплексном лечении рака пищевода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование с июня 2008 г. по август 2012 г включено 32 больных раком грудного отдела пищевода в возрасте от 43 до 70 лет (средний возраст - $54,3 \pm 1,3$ года). Мужчины составили 84% (27 чел.), женщины – 16% (5 чел.). У 30 пациентов опухоль была представлена плоскоклеточным раком, у 1 - аденокарциномой и у 1 - мелкоклеточным РП.

Для оценки распространенности опухолевого процесса использовалась компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, фиброэзофагогастроскопия, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи и брюшной полости, рентгеноскопия, эндосонография опухоли пищевода.

Распределение больных по клиническим стадиям заболевания (7-я TNM, 2010 [2]) было следующим:

I A – 1 чел. (3%), II A -16 чел. (51%), II B - 4 чел. (12%), III A - 10 чел. (31%), IV - 1 чел.(3%). Верхнегрудная локализация опухоли была у 3 (9%)чел., среднегрудная - 19 (60%) чел., нижнегрудная – 10 (31%) чел.

Основным симптомом заболевания была дисфагия. В зависимости от степени дисфагии (А.И. Савицкий) пациенты распределились следующим образом:

дисфагия I ст. – 16 (50%) чел., дисфагия II ст. – 12 (38%) чел., дисфагия III ст. – 3 (9%) чел. отсутствие дисфагии – 1 (3%) чел.

При рентгеноскопическом исследовании пищевода минимальная протяженность опухоли была 46 мм, максимальная - 136 мм. Протяженность опухоли меньше 60 мм – 11 пациентов (35%), а больше 60 мм – 21 пациентов (65%).

Первый этап комплексного лечения начинался в момент диагностики РП и заключался в эндоскопической аргонеплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода, устраняющей дисфагию и обеспечивающей в последующем возможность проведения внутрипросветной брахитерапии (БТ).

Сеансы эндоскопического лечения проводились с интервалом 3-5 дней. Для реканализации просвета пищевода до диаметра 7-8 мм, обеспечивающего свободное проведение радиотерапевтического аппликатора, проводилось от 2-х до 4-х сеансов АПР. После реканализации опухолевого стеноза проводилась БТ с шагающим источником иридия –192, высокой мощностью дозы излучения и активностью 5-10 Ки. Основным преимуществом БТ являлась относительно низкая средняя энергия гамма-излучения (0,412

МэВ), благодаря чему достигалась эффективная локальная защита прилегающих к пищеводу жизненно важных органов и тканей.

Для проведения БТ использовался стандартный пищеводный аппликатор в виде пластикового катетера диаметром 6 мм, длиной 100 см, что позволяло облучать РП любой локализации. Брахитерапия пищевода проводилась в следующем режиме: разовая очаговая доза (РОД) 7Гр, один раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 21Гр. Первый сеанс БТ сочетался с началом химиотерапии, обеспечивающей радиомодифицирующий и цитотоксический эффекты лечения.

Использовалась следующая схема химиотерапии: Цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ в\в в 1-й день, 5-Фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в день длительная в\в инфузия в 1-4-й дни. Больные получали 2 цикла химиотерапии с интервалом в 28 день с последующей оценкой результата. Через 26-31 день после окончания химиолучевой терапии (ХЛТ) выполнялся хирургический этап лечения с патогистологическим исследованием операционного материала и оценкой степени лечебного патоморфоза [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного клинического обследования ранняя стадия (IA) заболевания была диагностирована только у одного пациента (3%). Больных с III- IV стадиями заболевания было 34%. Наиболее многочисленной была группа больных с II клинической стадией заболевания – 20 (63%) пациентов (табл. 1).

Проводимая индукционная химиолучевая терапия с использованием брахитерапии сопровождалась развитием осложнений у 12 (36%) пациентов. Постлучевой эзофагит возник у 3 (9%) больных, гематологические осложнения – у 5 (15%), постлучевой рубцовый стеноз пищевода – у 2(6%) пациентов. Пройодимость пищевода при рубцовом стенозе была восстановлена при помощи баллонной дилатации. Гематологические осложнения были транзиторными и не требовали назначения стимулирующих факторов роста.

Внутрибольничная аспирационная пневмония (1 чел.), и тяжелое кровотечение из хронической язвы желудка (1 чел.) изменили дальнейшую тактику лечения. Этим больным хирургический этап комплексного лечения рака пищевода не применялся (исключены из дальнейшего исследования).

Таким образом, осложнения после индукционной ХЛТ возникли у 12 чел. (36%), и в 2 случаях

(6%) повлияли на дальнейшую тактику лечения.

Через 4 недели после применения индукционной ХЛТ проводилась оценка эффекта лечения. Распределение больных по степени рентгенологического регресса опухоли пищевода по Y.Kurokava et al., 2006 [10], после проведенной индукционной ХЛТ, представлено в таблице 2.

Применение химиолучевой терапии в 73,5% случаев (22 чел.) способствовала полному или частичному регрессу опухоли, а у 8 (26,5%) пациентов – стабилизации заболевания. Случаев прогрессирования РП отмечено не было. Удельный вес больных, с протяженностью опухоли менее 6 см, увеличился с 34% (10 чел.)- перед началом лечения до 76% (23 чел.) - после индукционной ХЛТ.

При фиброзофагогастроскопии полный местный регресс опухоли отмечен у 6 (21%) больных, частичный регресс опухоли – у 10 (33%), рубцовый стеноз в зоне опухоли, затруднивший осмотр пищевода – у 7 (23%), стабилизация опухолевого процесса – у 7 (23%) больных. Эндоскопических признаков прогрессирования опухолевого процесса также выявлено не было.

Таким образом, проведение индукционной ХЛТ более чем в 50% случаев привело к полному или частичному регрессу первичной опухоли пищевода. Число больных с протяженностью опухоли менее 6 см увеличилось в два раза. Случаев прогрессирования рака пищевода после проведенного химиолучевого лечения зафиксировано не было.

Через 26-31 день после окончания химиолучевой терапии больным выполнялось оперативное вмешательство. При средне- и нижнегрудной локализации опухолевого процесса 28 больным выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой широким

желудочным стеблем (типа Lewis). У 4 пациентов мобилизация желудка выполнена лапароскопически. При верхнегрудной локализации опухоли 2 больным была выполнена экстирпация пищевода трансхиатальным доступом с пластикой узким стеблем из большой кривизны желудка. Во всех случаях выполнялась трехзональная (3F) лимфодиссекция.

Осложнения в послеоперационном периоде развились у 13 (43%) больных:

послеоперационная пневмония – у 3 больных; ОНМК по ишемическому типу – у 1; дисфункция надгортанника – у 3-х; экссудативный плеврит – у 3-х и послеоперационный делирий смешанного генеза – у 3-х пациентов. Все осложнения носили нехирургический характер и не требовали повторных оперативных вмешательств. Несостоятельности анастомоза отмечено не было. Послеоперационный летальный исход был у 1 (3,3%) пациента из-за острой сердечно-сосудистой недостаточности, возникшей на 4-е сутки послеоперационного периода. Длительность послеоперационного периода составила в среднем 21 день.

Все удаленные операционные препараты подверглись патогистологическому исследованию с оценкой степени лечебного патоморфоза. Распределение больных по стадиям заболевания после патоморфологического исследования операционного материала представлены в таблице 3.

При морфологическом исследовании операционного материала в 9 случаях (30%) выявлен полный местный регресс первичной опухоли (V степень лечебного патоморфоза по Miller I.D., Payne S, 2010). Из них в 7 (23%) случаях данных за опухолевый рост при исследовании удаленного препарата выявлено не было. В 2 (7%) случа-

Таблица 1. Распространенность опухолевого процесса (7-TNM; 2010) до начала лечения

Стадия заболевания	cTNM	Количество больных		%
I A	T1N0M0	1	1	3
II A	T2N0M0	11	16	51
	T3N0M0	5		
II B	T2N1M0	4	4	12
III A	T3N1M0	8	10	31
	T4aN0M0	2		
IV	T2N1M1	1	1	3

Табл. 2. Оценка эффекта химиолучевой терапии (рентгенологический способ)

Эффект индукционной ХЛТ	Количество больных	%
Полный регресс	2	7
Регресс (75-50%)	5	16,6
Регресс (49-30%)	7	23,4
Регресс (29-10%)	8	26,5
Стабилизация	8	26,5
Прогрессирование	0	0
Всего:	30	100

ях была диагностирована резидуальная опухоль пищевода (IV степень лечебного патоморфоза).

Таким образом, после проведенного комплексного лечения с использованием индукционной ХЛТ с брахитерапией у 11 больных (37%) достигнут лечебный патоморфоз опухоли IV-V степени. При этом у 9 (30%) пациентов опухолевые клетки в стенке пищевода не были обнаружены.

В адьювантном режиме 8 (27%) больным с pT4 и M1 проведена химио (лучевая) терапия. Медиана наблюдения составила 15 месяцев. За время наблюдения умерло 5 пациентов (17%). В четырех случаях летальный исход возник по при-

чине прогрессирования заболевания, в одном – острый инфаркт миокарда.

Отдаленные результаты после проведенного комплексного лечения рака пищевода были исследованы по методу Каплан-Майер при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 19. Медиана безрецидивной выживаемости составила 26 ± 8 мес (95% CI 8 – 43 мес). Среднее время безрецидивного дожития - 35 ± 6 мес (95% CI 21 – 48 мес). Медиана общей выживаемости не достигнута. Среднее время дожития составило 44 ± 6 мес (95% CI 32 – 55 мес).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш опыт применения индукционной химиолучевой терапии с использованием внутрисветовой брахитерапии свидетельствует об удовлетворительной переносимости предложенной методики. Данный метод лечения позволил в 30% случаев достигнуть полного местного регресса опухоли пищевода, что может явиться действенным фактором в улучшении результатов хирургического лечения. Эффективность данного трехмодального подхода в лечении рака грудного отдела пищевода требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга

Табл. 3. Патоморфологическая стадия опухолевого процесса (7-TNM; 2010)

Стадия заболевания	pTNM	Количество больных		%
Полный патоморфологический регресс опухоли	T0N0M0	7	7	23
Полный патоморфологический регресс первичной опухоли	T0N1M0	2	2	7
II A	T2N0M0	4	5	17
	T3N0M0	1		
II B	T1N1M0	1	8	27
	T2N1M0	7		
III A	T4aN0M0	2	3	10
	T3N1M0	1		
III C	T4aN1M0	2	4	13
	T4aN2M0	2		
IV	T2N1M1	1	1	3

по районам города в 2007-2009гг. Экспресс-информация Популяционного ракового регистра. СПб., 2010. – 35 с.

2. Собин Л.Х. (под ред.) TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.

3. Столяров В.И., Симонов Н.Н., Щукин В.В. Результаты одномоментных резекций и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.44. - №2. – С.190-195.

4. Тюляндин С.А. (перевод.) Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Редакторы русского перевода: проф. С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова, - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.

5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. – 256 с.

6. Щербаков А.М., Канаев С.В., Аванесян А.А., Тюряева Е.И. Использование способов внутрипросветной эндоскопической хирургии и сочетанной лучевой терапии для лечения больных раком пищевода (новая медицинская технология). С-Петербург, 2011. - 23 с.

7. Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. // A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // Cancer. – 2000. - Mar. 1. – P.88 (5):988-95.

8. Frobe A, Jones G, Jaksic B, et al. Intraluminal

brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus // Dis Esophagus. – 2009. - 22(6). – P.513-8.

9. Kersting S., Konopke R., Dittert D. et al. Who profits from neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced esophageal carcinoma? // J. Gastroenterol Hepatol. - 2009. - May. - 24(5). – P. 886-95.

10. Kurokawa Y., Yoshimura K., Yamamoto S., et al. Inter-criteria reproducibility of RECIST, WHO, Japanese response criteria for gastric cancer or esophageal cancer: From the response dataset of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) phase III trials // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol 24. – P.4065.

11. Malaisrie S.C., Untch B., Aranha G.V. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: experience at a single institution // Arch Surg. – 2004. – May -139(5). – P. 532-8.

12. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy // Int. J. Oncol. - 2002. - № . - 20 (4). - P. 791–796.

13. Muijs C.T., Beukema J.C., Mul V.E. et al. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma // Radiother Oncol.- 2011. - Aug 30. [Epub ahead of print]

14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). Version 2.2011 – P. 97

15. Schwer A.L., Ballonoff A., McCammon R.J. et al. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – Feb.1. –73(2): P.449-55.