

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО И РАКОМ ЖЕЛУДКА

Б.Н. Зырянов, С.Г. Афанасьев, А.А. Завьялов

Применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) в комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций становится одной из наиболее актуаль-



Рис. 1. Малогабаритный бетатрон МИБ – 6Э

ных проблем современной клинической онкологии [1, 4–6]. В Томском НИИ онкологии РАМН интраоперационное облучение проводится с 1989 г. [2, 3]. Источником излучения служит малогабаритный бетатрон МИБ-6Э, разработанный в Томском НИИ интроскопии. Аппарат смонтирован непосредственно в операционном блоке (рис. 1). Конструкция потолочной подвески позволяет перемещать установку в трех взаимно

перпендикулярных плоскостях. Во время 15-минутного сеанса облучения персонал покидает операционную, дистанционный контроль за состоянием пациента осуществляется при помощи телевизионной и телеметрической аппаратуры. Опыт десятилетнего применения разработанной методики проведения ИОЛТ выявил следующие преимущества новой врачебной технологии:

- устраняется необходимость транспортировки больного в радиологическое отделение;
- не требуется дорогостоящих строительных работ по переоборудованию операционного блока для обеспечения радиационной безопасности;
- конструкция бетатрона исключает неравномерность в распределении дозы на входе электронного пучка в облучаемую ткань;
- малая масса и компактность аппарата делают его чрезвычайно удобным в использовании;
- низкая стоимость бетатрона делает его доступным для медицинского учреждения.

Комбинированное лечение с использованием интраоперационного облучения проводилось у больных раком желудка, легкого, злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата, опухолями головы и шеи. К настоящему времени по различным программам ИОЛТ проведено более чем у 500 больных (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Больные, получившие ИОЛТ
на малогабаритном бетатроне**

Локализация опухоли	Число больных
Рак легкого	141
Рак желудка	93
Злокачественные опухоли костей и мягких тканей	185
Опухоли головы и шеи	88

Интраоперационная лучевая терапия применялась в качестве единственного компонента лучевого воздействия, с дополнительным послеоперационным облучением, а также в комплексе с полихимиотерапией.

Интраоперационное облучение проводится после удаления основного патологического очага. Выбор поля облучения осуществляется с учетом объема операции, наличия увеличенных лимфоузлов в бассейнах регионарного метастазирования, а также анатомических особенностей пациента.

После удаления легкого в поле облучения включаются трахео-бронхиальный угол, зона нижних бифуркационных лимфоузлов, паратрахеальная и паравенозная клетчатка. При лобэктомии интраоперационное облучение дополнительно проводится на прикорневую часть оставшейся доли с находящимися в ней бронхопульмональными лимфоузлами при верхней лобэктомии и ретроперикардальную зону при локализации опухоли в нижней доле.

При резекции желудка, или гастрэктомии, облучению подвергается забрюшинная клетчатка в проекции ложа удаленной опухоли, в пространстве от верхнего края поджелудочной железы до границы резекции, с обязательным включением культи левой желудочной артерии и зоны чревного ствола. При пилороантральном раке в поле облучения включаются также отделы поджелудочной железы, контактирующие с опухолью. При раке кардии и верхней трети желудка дополнительно в поле облучения включаются левый купол диафрагмы и ворота селезенки. У больных со злокачественными опухолями мягких тканей ИОЛТ проводилось на ложе удаленной опухоли.

Защита критических органов осуществляется удалением их за пределы поля облучения и дополнительным экранированием алюминиевыми пластинами толщиной 7 мм, которые снижают лучевую нагрузку на 96%. В большинстве случаев разовая доза ИОЛТ составляет 15–20 Гр, используется одно поле облучения. Во время сеанса облучения осуществляется дистанционный телевизионный и телеметрический контроль за состоянием пациента. Осложнений наркоза при проведении ИОЛТ не наблюдалось.

В работе представлены результаты комбинированного лечения с применением интраоперационного облучения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, раком желудка III стадии.

Больные раком легкого были разделены на две репрезентативные группы. Больным основной группы осуществлено комбинированное лечение

с ИОЛТ, контрольная группа представлена пациентами, которым выполнена только радикальная операция. По основным прогностическим признакам группы больных сопоставимы. Для анализа отдаленных результатов прослежены исходы лечения в течение пяти лет после выписки из стационара. Все пациенты находились на диспансерном учете в поликлиническом отделении института и обследовались каждые 3 мес в первые два года после проведенного лечения и 1 раз в 6–12 мес в последующие 3 года. Изучение проводилось по следующим критериям: жив, умер, жив с рецидивами и/или отдаленными метастазами. Анализ отдаленной выживаемости проведен без учета послеоперационной летальности.

В исследование включены 85 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Изучаемую группу составил 41 пациент, 44 – контрольную группу. По морфологическому строению опухоли преобладал плоскоклеточный рак и аденокарцинома легкого различной степени дифференцировки.

Т а б л и ц а 2
Объем оперативных вмешательств, выполненных при раке легкого и желудка III стадии

Локализация опухоли	Объем операции	ИОЛТ	Контроль
Рак легкого	Лобэктомия	24	26
	Пневмонэктомия	18	17
Рак желудка	Проксимальная резекция желудка	1	2
	Гастрэктомия	21	29
	Дистальная резекция желудка	20	36

Чаще всего в качестве оперативного этапа лечения выполнялись резекции легких в объеме лобэктомий или билобэктомий, они выполнены 50 пациентам – 58,8% (табл. 2). В эту группу включены также больные, которым выполнены реконструктивные бронхопластические операции в сочетании с ИОЛТ.

Наиболее часто встречающимся осложнением явилась послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого. При использовании ИОЛТ пневмония развилась у 4 пациентов (9,8%), в контрольной группе у 1 больного (2,2 %) (табл. 3). Основную роль в развитии пневмонии, вероятно, играет вовлечение прикорневой зоны оставшейся доли легкого в поле облучения. Лучевое воздействие приводит к развитию реактивного воспаления в раннем послеоперационном периоде, подтвержденного морфологическим исследованием.

Т а б л и ц а 3

Характер осложнений, возникших у больных раком легкого III стадии в послеоперационном периоде

Осложнения	Метод лечения	
	ИОЛТ (n=41)	Операция (n=45)
Острая пневмония	4 (9,8%)	1 (2,2%)
Эмпиема плевры	2 (4,9%)	1 (2,2%)
Бронхиальный свищ	4 (9,8%)	4 (8,9%)
Гемоторакс	2 (4,9%)	–
Кровотечение	1 (2,4%)	3 (6,7%)
Нагноение раны	3 (7,3%)	3 (6,7%)

Обращают на себя внимание 2 случая свернувшегося гемоторакса после пневмонэктомии в группе больных с ИОЛТ. Вероятно, причиной этого является повышенная экссудация секрета в плевральную полость, длительно сохраняющийся геморрагический характер плеврального содержимого. Кроме того, существенно повышается содержание общего фибриногена в сыворотке крови, зафиксированное при изучении показателей свертывающей системы.

Послеоперационная летальность при комбинированном лечении рака легкого составила 7,1%, в группе контроля – 6,8%. Уровень послеоперационной летальности в основном зависел от объема выполненных операций.

При использовании интраоперационного облучения через 5 лет после лечения без признаков прогрессирования опухолевого процесса живы 13 из 38 больного раком легкого (34,2%), в контрольной группе 5-летний срок пережили 10 из 41

пациентов, что составило 24,4%. После комбинированного лечения 13 пациентов погибли в течение первых двух лет наблюдения, 12 больных умерли в последующие три года (рис. 2). Основной причиной гибели явилось отдаленное метастазирование. Двое больных умерли от сопутствующей патологии, в одном случае при секционном исследовании обнаружено метастатическое поражение печени.

Важнейшим критерием эффективности проведенного лечения являются длительность безрецидивного периода, частота и сроки появления метастазов. Проведение интраоперационной лучевой терапии в СОД 15 Гр при раке легкого существенно уменьшает количество местных рецидивов. Так, при комбинированном лечении рецидивы обнаружены в 5 случаях (13,1%), в контрольной группе – в 11 (26,8%). В то же время сроки возникновения рецидивов существенно не отличались и составили $13,6 \pm 1,2$ мес. В группе больных с облучением метастазы выявлены у 24 человек (63,1%), в контрольной группе – у 30 больных, что составило 73,1%. Сочетание отдаленных метастазов и рецидива отмечено у 3 пациентов основной группы (7,8%) и у 7 больных контрольной группы (17,2%).

В дальнейшем нами разработана и внедрена в клиническую практику новая схема комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, включающая радикальную операцию с ИОЛТ 15 Гр в сочетании с курсом послеоперационной дистанционной гамма-терапии и системной полихимиотерапии.

В зону послеоперационного облучения включается культя резецированного бронха и область

средостения на стороне операции. В случае про-
растания опухоли анатомических структур груд-
ной полости предпринимается локальное облуче-
ние "сомнительных зон". Дистанционная гамма-
терапия (ДГТ) проводилась с 2 противоположных
полей размерами от 10 x 15 до 14 x 18 см, в режиме
обычного фракционирования: по 2 Гр 5 фракций в
неделю, до суммарной очаговой дозы 30–40 Гр.
Суммарная курсовая доза составила 55–66 Гр в
зоне "очага-мишени". Для дозиметрического пла-
нирования сочетанного курса ИОЛТ и ДГТ созда-
на компьютерная программа, которая обеспечивает
возможность расчета суммарного распределения
поглощенной дозы электронов и гамма-излучения,
фактора ВДФ и той суммарной поглощенной дозы
стандартного курса фотонной терапии, которая
соответствует сочетанному курсу ИОЛТ и ДГТ.
Послеоперационная полихимиотерапия проводи-
лась по схеме РСМ:

- проспидин по 200 мг/м² в/в через день № 8;
- циклофосфан по 750 мг/м² в/в №2;
- метотрексат по 20 мг/м² в/в № 2.

Полихимиотерапию начинали через 3–4 нед
после завершения дистанционной гамма-терапии.
Проводилось 5 курсов лечения в течение одного
года с интервалом 6–8 нед.

Из числа общих лучевых реакций следует от-
метить появление слабости, снижение работо-
способности и аппетита у 11 из 45 пациентов
(24,4%). У двух больных развились явления луче-
вого эзофагита, что составило 4,4%. В этих случа-
ях дистанционная лучевая терапия была прерва-
на на дозе 25–30 Гр. Применение внутривенной
химиотерапии по схеме РСМ в послеоперацион-
ном периоде у 45 пациентов с местнораспростра-
ненным немелкоклеточным раком легкого сопро-
воджалось рядом общеизвестных осложнений,
обусловленных токсическим действием цитоста-
тиков на организм больного.

За двухлетний период наблюдения в группе
больных, получивших комбинированное лечение
с применением ИОЛТ и послеоперационной хи-
миолучевой терапии, живы без рецидивов и ме-
тастазов 35 из 45 больных, или 77,7%, показатели
двухлетней выживаемости в контрольной группе
составили 62,3%. Прогрессирование процесса в
виде отдаленного метастазирования отмечено у 9
пациентов (20,1%), из которых 8 умерло за ис-
текший период (17,7%). В контрольной группе
метастазы выявлены у 6 больных.

Предложенная схема комбинированного ле-
чения значительно увеличивает продолжитель-
ность безрецидивного периода (19/10 мес) и
существенно уменьшает количество рецидивов

(2 /13) по отношению к данным контрольной груп-
пы за период двухлетнего наблюдения ($p < 0,05$).

По поводу рака желудка III стадии пролечено
109 больных. Комбинированное лечение с ИОЛТ
получили 42 пациента, 67 больным выполнено
радикальное оперативное вмешательство, без
дополнительного облучения. До операции специ-
ального лечения не проводилось. У большинства
больных диагностирована аденокарцинома раз-
личной степени дифференцировки, недифферен-
цированный рак встретился в 21,1% случаев. Рак
пилороантрального отдела выявлен у 56 боль-
ных (51,3%), рак тела желудка – у 29 пациентов
(26,6%), субтотальное поражение опухолью же-
лудка и рак проксимального отдела встретились в
одинаковом числе случаев – по 12 больных (11%).
Большинству больных раком желудка выполнена
дистальная субтотальная резекция (см. табл. 2) –
56 операций (51,4%).

При комбинированном лечении с использо-
ванием ИОЛТ послеоперационные осложнения
возникли у 10 больных раком желудка (23,8%).
В контрольной группе осложнения развились у
21 пациента (31,3%). Различия статистически
недостовверны ($p > 0,05$). При интраоперационном
облучении в структуре послеоперационных ос-
ложнений отмечено достоверное снижение частоты
гнойно-воспалительных процессов, за ис-
ключением острого послеоперационного панкреа-
тита (табл. 4). Мы связываем это с включением
поджелудочной железы в поле облучения. В ран-
нем послеоперационном периоде умерло 11 боль-
ных (10,1%), в том числе 4 пациента (9,5%) после
операции с ИОЛТ и 7 (10,4%) после оперативного
лечения без дополнительного облучения. Разли-
чия в сравниваемых группах статистически не-
достовверны ($p > 0,05$).

Т а б л и ц а 4

**Послеоперационные осложнения у больных раком
желудка при оперативном и комбинированном лечении**

Осложнения	Метод лечения	
	ИОЛТ (n=42)	Операция (n=67)
Перитонит	2 (4,8%)	6 (8,9%)
Острый панкреатит	3 (7,1%)	4 (5,9%)
Нагноение раны	2 (4,8%)	4 (5,9%)
Абсцесс брюшной полости	–	2 (2,9%)
Спаечная непроходи- мость	1 (2,4%)	1 (1,5%)
Послеоперационная пневмония	2 (4,8%)	5 (7,5%)
Острая сердечно- сосудистая недоста- точность	1 (2,4%)	1 (1,5%)

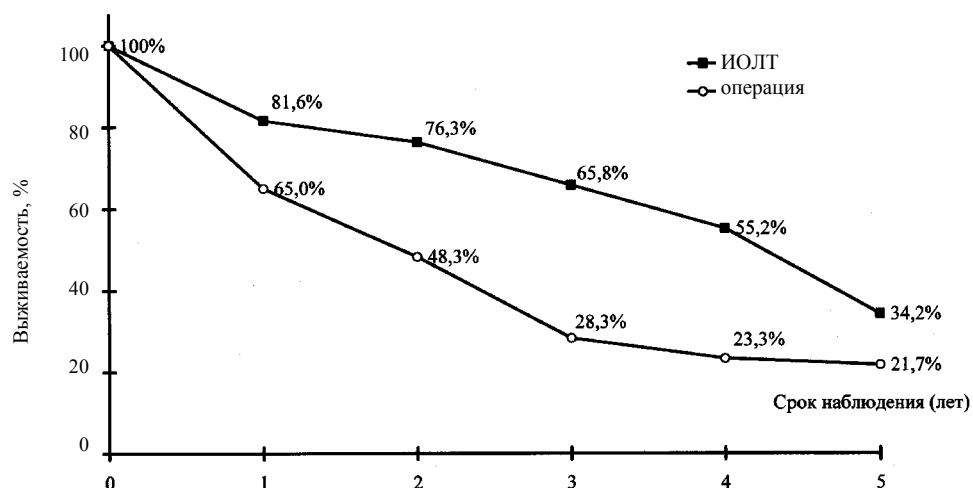


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость больных раком желудка

В группе больных раком желудка, получивших комбинированное лечение с применением ИОЛТ, 5-летний срок пережили 13 из 38 больных, что составило 34,2%. От прогрессирования опухолевого процесса за истекший период умерло 24 пациента (63,1%). Один больной (2,6%) погиб от метастазов мелкоклеточного рака легкого через 9 мес после операции. При хирургическом лечении без дополнительного облучения из 60 пролеченных больных через 5 лет после операции живы без рецидивов и отдаленных метастазов 13 пациентов (21,7%). К исходу 5-го года наблюдения умерли от прогрессирования заболевания 47 больных (78,3%). Прогрессирование опухолевого процесса наиболее часто наблюдалось в первые 9 мес после комбинированного лечения — 4 случая отдаленного метастазирования и 1 местный рецидив, что в совокупности составило 13,2%. В более отдаленные сроки, в интервале 3,5–5 лет после лечения, умерло 10 пациентов (26,3%) от развития отдаленных метастазов (рис. 3). В контрольной группе от прогрессирования заболевания большинство больных погибло в первые 2 года после оперативного вмешательства — 31 пациент (51,7%), из них в 1-й год наблюдения умер 21 больной (35,0%), во 2-й год наблюдения — 10 больных раком желудка (16,7%). Кроме того, отмечены достоверно более высокие показатели как местного рецидивирования — 11 пациентов (18,3%), так и отдаленного метастазиро-

вания — 32 больных (53,3%). Сочетание отдаленных метастазов и рецидивов отмечено у 9 больных (15,0%).

В настоящее время разработана программа комбинированного лечения с использованием интраоперационного облучения на фоне введения радиосенсибилизаторов 2 типов. Лечение проведено 51 больному, полученные предварительные результаты позволяют положительно оценить предложенный метод лечения.

Выводы

1. Новая врачебная технология комбинированного лечения онкологических больных с применением интраоперационного облучения оригинальным малогабаритным бетатроном обеспечивает высокую пропускную способность, ИОЛТ может проводиться 4 раза в неделю. Интраоперационное облучение проводится непосредственно в операционной, что исключает необходимость транспортировки больного под наркозом в радиологическое отделение. Предложенный метод лечения имеет низкую стоимость.

2. Показаниями для интраоперационной лучевой терапии являются рак желудка III стадии и рак легкого III стадии с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах. Облучение проводится в разовой дозе 10–15–20 Гр на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного лимфогенного метастазирования.

3. Интраоперационное облучение не нарушает процессы заживления раны в послеоперационном периоде, не увеличивает летальность и число осложнений. ИОЛТ эффективно сочетается с послеоперационной химио-лучевой терапией. Разработаны эффективные методы профилактики постлучевых повреждений критических органов, попадающих в поле облучения.

4. Пятилетняя выживаемость при интраоперационной лучевой терапии больных раком легкого III стадии составляет 34,2%, что достоверно выше, чем при хирургическом лечении без дополнительного облучения, – 24,4%.

5. Показатели пятилетней выживаемости у больных раком желудка III стадии составляют 33,3% при интраоперационном облучении, что достоверно выше, чем при радикальной операции без ИОЛТ, – 21,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н. Возможности интраоперационной лучевой терапии в улучшении результатов хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта // Вопросы онкологии. 1995. Т. 4, № 2. С. 94–96.
2. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С. и др. Первый опыт применения малогабаритного бетатрона МИБ-6Э для интраоперационного облучения // Актуал. пробл. соврем. онкологии. Томск, 1991. Вып. 9. С.131–135.
3. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С., Анисеня И.И. Интраоперационное облучение опухолей // Вопросы онкологии. 1992. Т.38, № 5. С. 585–592.
4. Abe M., Nishimura Y., Shibamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer // World J.Surg. 1995. № 19. P.554–557.
5. Azinovic I., Villafrance E., Puebla F. et al. Intraoperative electron (IOERT) boost during surgery in soft tissue sarcomas of the extremities // Revista de medicina. Universidad de Navarra. 1998. Vol. 42. P.61–62.
6. Fisher S. Intraoperative radiation therapy in the multidisciplinary treatment of stage III non small cell lung cancer // Revista de medicina. Universidad de Navarra. 1998. Vol. 42. P.41–42.