

ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**А.А. Завьялов, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков,
Л.А. Коломиец, С.А. Тузиков, С.Г. Афанасьев, С.В. Дубский, И.И. Анисеня,
Ю.И. Тюкалов, С.В. Миллер, А.Ю. Добродеев, Л.Н. Чивчиш,
М.Н. Нечитайло, А.А. Жеравин**

НИИ онко.-иотиут Томского научного центра СО РАМН

Неуклонный рост заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире, трудности своевременной диагностики, недостаточная эффективность лечения - все это составляет наиболее важные и одновременно сложные проблемы современной клинической онкологии [2-4, 8]. Большой удельный вес пациентов с распространенным опухолевым процессом не позволяет существенным образом улучшить отдаленные результаты лечения только при помощи оперативного вмешательства. Заметного прогресса удалось добиться при применении комбинированного метода лечения, сочетающего радикальное хирургическое вмешательство с лучевой терапией и/или с лекарственным противоопухолевым лечением. Лучевая терапия является достаточно эффективным компонентом проводимой комбинированной терапии [5].

В настоящее время в лечении злокачественных опухолей различных локализаций достаточно широко применение получил метод интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), который позволяет подвести большую однократную дозу получения непосредственно к опухоли или на "ложе" удаленной опухоли, а также путем регионарной метастазирования [3, 7, 10]. При этом уменьшения лучевой нагрузки на критические органы и ткани добиваются путем их смещения за пределы поля облучения или экранированием. Данный метод лечения онкологических больных требует больших совместных усилий медицинских физиков, лучевых терапевтов, онкохирургов. Комбинированное лечение с ИОЛТ применяется лишь в отдельных веду-

щих онкологических центрах за рубежом и в России.

В НИИ онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук изучение интраоперационной лучевой терапии в экспериментальных, а затем и в клинических исследованиях проводится начиная с 1985 года. В настоящее время проведено более 800 сеансов ИОЛТ. Разработка и изучение нового метода лечения стали возможны благодаря новой отечественной установке - малогабаритному бетатрону МИБ-6Э с выведенным пучком быстрых электронов средней энергией 6 МэВ, разработанному в НИИ интроскопии Томского политехнического университета. Интраоперационная лучевая терапия применялась в качестве самостоятельного лучевого компонента, в сочетании с пред- и послеоперационной лучевой терапией, а также в комплексе с курсами неоадьювантной полихимиотерапии и на фоне введения радиосенсибилизаторов. Отличительной особенностью клинических исследований явилась разработка новой технологии проведения интраоперационного облучения, так как ускоритель МИБ-6Э располагается непосредственно в операционном блоке. Это дает большое преимущество перед использованием для ИОЛТ стационарных ускорителей, расположенных в специальных каньонах, так как не требует перемещения пациента под наркозом в радиологическое отделение. Суммарное ослабление фона тормозного излучения при соответствии стандарту МНК 601—2-1 позволяет использовать малогабаритный бетатрон МИБ-6Э без дополнительного переоборудования операционного блока.

Цель настоящего сообщения — представить накопленный в НИИ онкологии клинический опыт комбинированного метода лечения с интраоперационной лучевой терапией у больных метастораспространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций.

Радиобиологическое планирование

Широко проводимые клинические испытания нового метода лечения — ИОЛТ как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с ДГТ требуют адекватного контроля за степенью облучения тканей, которые попадают в сферу действия ионизирующего излучения. Очевидно, что без такого контроля применение высоких однократных доз ИОЛТ может привести к серьезным лучевым повреждениям. В настоящее время в научной литературе, касающейся вопросов планирования ИОЛТ в комбинации с ДГТ, отсутствует информация о возможных способах такого контроля [1, 9]. В результате проведенных теоретических исследований был разработан способ осуществления контроля за степенью облучения тканей на основе известной модели БДФ путем расширения области ее применения на однократные дозы, большие 10 Гр. Возможность применения показателей фактора ВДФ для оценки допустимых однократных доз при ИОЛТ и в сочетании с ДГТ была представлена нами в предыдущих работах [6].

При указанном приближении между однократной дозой ИОЛТ и фактором ВДФ существует следующее соотношение:

$$\text{ВДФ} = 1,2 D^{1,538} \quad (1)$$

Суммарную дозу стандартного режима (фотонэквивалентную дозу, ФЭД) лучевой терапии (пять фракций в неделю по 2 Гр за фракцию), соответствующую значению ВДФ, найденному по (1), определяют по формуле

$$\text{ФЭД} = 0,6 \text{ ВДФ} \quad \Phi$$

По приведенным графикам (рис. 1) и формулам видно, что однократная доза, соответствующая БДФ=100, равна 17,8 Гр.

Сочетание ИОЛТ и ДГТ возможно в двух вариантах:

1, Интраоперационная лучевая терапия после перерыва дополняется дистанционной гамма-терапией.

2. На первом этапе проводят предоперационную дистанционную гамма-терапию, за которой следует операция с интраоперационной лучевой терапией.

В первом случае суммарное значение фактора ВДФ рассчитывают по формуле

$$\text{ВДФ} = 1,2 \cdot \left[D_u^{1,538} \cdot X + \sum_i^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169} \right] \quad (3)$$

где D_u , X_u — однократная доза ИОЛТ в Гр и временной интервал в сут между сеансом ИОЛТ и ДГТ, соответственно; $D_{\phi,i}$ и $X_{\phi,i}$ — однократная доза ДГТ в Гр и временной интервал в сут между сеансами ДГТ; N — число сеансов ДГТ. Очевидно, что, в соответствии с (3), режим ДГТ, дополняющей ИОЛТ, может быть как равномерным, так и неравномерным. Однократные дозы ДГТ также могут быть различными.

Во втором случае, когда дистанционную гамма-терапию дополняют ИОЛТ, суммарное значение фактора ВДФ на момент окончания ИОЛТ рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{ВДФ} = 1,2(X)K + D \quad (4)$$

где K — коэффициент, учитывающий уменьшение значения фактора ВДФ за счет временного интервала между ДГТ и ИОЛТ. Его определяют по формуле

$$K = \left(\frac{T}{T + \Pi} \right)^{0,11}$$

где T — длительность предоперационного курса (сут), Π — перерыв между предоперационным курсом и ИОЛТ (сут).

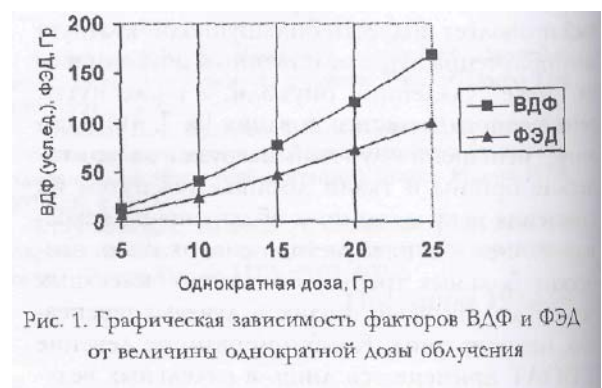


Рис. 1. Графическая зависимость факторов ВДФ и ФЭД от величины однократной дозы облучения

Результаты клинической апробации

Комбинированное лечение с использованием интраоперационного облучения различными однократными дозами проводили у больных раком легкого, желудка, шейки и тела матки, злокачественными опухолями головы и шеи, а также опорно-двигательного аппарата. Интраоперационную лучевую терапию в соответствии с различными программами комбинированного лечения получили 43 больных злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух, 24 больных метастазами распространенными формами и рецидивами рака щитовидной железы, 183 пациента, больных раком легкого, 149 - раком желудка, 50 - раком тела и шейки матки, 50 — с саркомами мягких тканей, 70 — с саркомами костей.

Лечение назначалось больным после установления диагноза, подтвержденного морфологическим исследованием, при отсутствии противопоказаний для проведения операции. Тактика комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ определялась характером оперативного вмешательства, клиническими показаниями для проведения дополнительной к ИОЛТ дистанционной гамма-терапии являются:

- однократная доза интраоперационной лучевой терапии менее 20 Гр быстрыми электронами на "ложе" удаленной опухоли;
- местная инфильтрация окружающих патологический очаг мягких тканей;
- мультицентричность опухолевых очагов;
- необходимость повышения величины курсовой дозы.

Выбор полей облучения ИОЛТ и ДГТ осуществлялся с учетом распространенности процесса, объема удаляемых тканей, радикальности проведенного оперативного вмешательства, а также анатомических особенностей пациента.

Злокачественные опухоли носа и околоносовых пазух

Отсутствие литературных сведений по применению интраоперационной лучевой терапии для лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух не позволяет дать объективную оценку эффективности этого метода. Вместе с тем поверхностное расположение и сравнитель-

но небольшие размеры новообразований, хороший операционный доступ обеспечивают эффективное и точное подведение пучка электронов к послеоперационной полости для увеличения дозы облучения в зонах наиболее вероятного рецидивирования, что делает опухоли этой локализации удобным объектом для применения интраоперационной лучевой терапии.

Комбинированное лечение 43 больных злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух проводилось по следующей программе: предоперационный курс гамма-терапии в режиме РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 30—36 Гр (38-44 Гр по изодозе), оперативное вмешательство с интраоперационной электронной терапией, однократную дозу которой определяли по предложенной формуле, и одномоментное замещение послеоперационного дефекта никелидтитановыми эндопротезами. Суммарная курсовая доза лучевой терапии в этой группе больных составляла 65—75 Гр, то есть соответствовала дозе радикального курса.

При интраоперационном облучении зоны риска электронный пучок распространяется в направлении средней черепной ямки. При динамическом наблюдении лучевых реакций со стороны головного мозга ни в ближайшем послеоперационном периоде, ни в отдаленные сроки отмечено не было.

Второй этап комбинированного лечения - оперативное вмешательство осуществлялось в течение первой недели после окончания предоперационного курса гамма-терапии. Комбинированные резекции верхней челюсти выполнены 26 больным. Экзентерация орбиты произведена 4 пациентам. В 6 случаях оперативное вмешательство носило характер комбинированно-расширенного, так как операция на первичном опухолевом очаге дополнялась одномоментным оперативным вмешательством на путях регионарного лимфооттока по поводу метастазов (фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи). Типичные резекции верхней челюсти выполнены 15 больным. Все оперативные вмешательства производились электрохирургическим способом.

Заметного отрицательного влияния проведенного курса смешанного облучения (предоперационная дистанционная гамма-терапия и ИОЛТ)

на процесс заживления послеоперационных ран не выявлено, частота и выраженность местных осложнений существенно не отличались от таковых в контрольной группе.

Анализ локализации рецидивов после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ показал, что дополнительное облучение зон "риска" в операционной полости позволяет снизить частоту рецидивов в этих зонах и существенно повлиять на показатели выживаемости больных. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составили $66,2 \pm 8,8 \%$ и $40 \pm 9,2 \%$, соответственно.

Таким образом, разработанный метод комбинированного лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух позволяет снизить частоту рецидивов и увеличить продолжительность жизни больных. Лечение удовлетворительно переносится больными и позволяет добиться хорошего косметического и функционального эффекта.

Местнораспространенные формы рака щитовидной железы

Проведена клиническая апробация переносимости однократной дозы интраоперационного облучения у больных раком щитовидной железы. Однократная доза ИОЛТ — 8 Гр по изодозному составу составляет 17,5 Гр стандартного курса облучения, или -29 усл. ед. ВДФ. Интраоперационная лучевая терапия проводилась с помощью коллиматоров из алюминиевого сплава с одного, реже двух полей размерами 6×6 см или 7×11 см на "ложе" удаленной опухоли у 24 больных местнораспространенными формами рака и рецидивами рака щитовидной железы. Поскольку применяемый пучок быстрых электронов имеет ограниченный пробег в ткани — 80% изодозная кривая располагается на глубине 1,7 см от поверхности облучения, — это способствует щажению слизистой трахеи и гортани. В отдельных случаях критический орган — гортань — экранировался пластиной из алюминия. Дистанционная гамма-терапия проводилась в стандартном режиме: РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю на область очага-мишени, которое включает "ложе" удаленной опухоли и зоны регионарного лимфооттока. Облучение начинали через 7—10 дней после снятия послеоперационных швов. При ДГТ свинцо-

выми блоками экранировались критические органы: гортань, спинной мозг. Суммарная курсовая доза составляла по изодозному составу 60 изодоз.

Клиническая апробация показала, что при однократной дозе ИОЛТ 8 Гр на "ложе" удаленной опухоли осложнения в виде отека со стороны слизистой трахеи наблюдались в 1 (4%) из 24 случаев. Отек купировался медикаментозным путем. В последующем для профилактики отека слизистой трахеи всем больным в ближайшем послеоперационном периоде назначали медикаментозную лекарственную терапию, в результате чего подобных осложнений не отмечено. При проведении ДГТ возникали лучевые реакции у отдельных больных, которые были представлены не резко выраженными катаральными ларингитами, эзофагитами. Кроме того, по окончании курса облучения отмечалась гиперпигментация кожи облучаемого поля.

В настоящее время проводится изучение отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком и рецидивами рака щитовидной железы. Сроки динамического наблюдения 24 больных после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ составили от 5 до 10 лет. Данных за рецидив, метастазирование не получено. Лучевых повреждений в отдаленный период в облучаемой зоне не выявлено ни в одном случае.

Таким образом, при комбинированном лечении местнораспространенных форм дифференцированного рака и рецидивов рака щитовидной железы проводимый курс лучевой терапии смешанным облучением: интраоперационной лучевой терапией в однократной дозе 8 Гр и дистанционной гамма-терапией в стандартном режиме фракционирования дозы — вполне удовлетворительно переносится больными и не вызывает лучевых повреждений со стороны жизненно важных соседних органов: трахеи, гортани, спинного мозга. При этом суммарная курсовая доза не превышает 60 Гр по изодозному составу (100 усл. ед. ВДФ).

Немелкоклеточный рак легкого

При немелкоклеточном раке легкого ИОЛТ используется в качестве компонента в различных программах комбинированного лечения больных III стадией. В настоящее время комбинированное лечение с интраоперационным об-

лучением проведено 183 пациентам. Разовая доза ИОЛТ составила 15 Гр, что в пересчете по изоэффекту равняется 46 Гр, которая при раке легкого не является радикальной и может быть доведена до таковой за счет применения послеоперационной дистанционной лучевой терапии. С другой стороны, в 50—80% случаев прогрессирование заболевания идет путем отдаленного метастазирования, это определяет необходимость использования системного противоопухолевого воздействия.

На этапе радикального оперативного вмешательства пневмонэктомия выполнена в 39-43% случаев, лобэктомия (билобэктомия) - в 44—55% и на долю реконструктивных бронхопластических вмешательств приходится 9-14%. В поле облучения включались трахеобронхиальный угол, зона бифуркационных лимфоузлов, паратрахеальная и паравенозная клетчатка.

Характер и степень выраженности послеоперационных осложнений были обусловлены объемом оперативного вмешательства, общим состоянием больного перед операцией, наличием сопутствующих заболеваний, а также состоянием системы иммунитета и факторов неспецифической резистентности и рядом других причин. При анализе структуры и характера осложнений отмечено, что наиболее часто встречающимся осложнением явилась послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого. Увеличение количества пневмоний у больных с

ИОЛТ, видимо, связано с частичным воздействием электронного излучения на прилегающую ткань оставшейся доли легкого. В литературе описываются такие осложнения при использовании ИОЛТ, как острый медиастинит, I пульмонит, перикардит, эрозивно-язвенный эзофагит и др. Мы таких осложнений не наблюдали. По всей вероятности, это объясняется тщательно разработанной методикой планирования и проведения ИОЛТ, адекватной защитой критических органов, оптимальной дозой электронного излучения - РОД 15 Гр. При использовании комбинированного лечения с ИОЛТ послеоперационная летальность составила 3,2-5,3%.

Послеоперационная гамма-терапия начиналась через 3-4 нед после операции при отсутствии послеоперационных осложнений. В зону

облучения включались культя резецированного бронха и область средостения. Послеоперационная ДГТ проводилась с двух противоположных полей, размерами от 10x15 до 14x18 см, в режиме обычного фракционирования дозы 5 фракций по 2 Гр в неделю до СОД 30-40 Гр, что в пересчете на изоэффективную дозу с учетом ИОЛТ составляет 50-60 Гр. Из общих реакций отмечены: слабость I-Д ст. - 17,9-24,4%, анорексия - 13,0-20,5%, эзофагит I-II ст. — 6,5-12,8%, лейкопения I-Й ст. - 10,3-15,5%, нарушение ритма сердечных сокращений - 4,3-5,1%. Отмеченные осложнения не носили характер необратимых и хорошо купировались медикаментозно.

Химиотерапевтическое лечение начиналось через 3 нед после завершения дистанционной лучевой терапии. Использовали различные схемы, включающие: проспидин, циклофосфан, метотрексат (PCM); цисплатин и винорелбин (EP). Самым частым осложнением явилась лейкопения. Пик падения лейкоцитов приходился на 11-13-е сут и возвращался к исходному уровню на 19-21-е сут. Инфекционных осложнений, связанных с уменьшением количества лейкоцитов, не было отмечено.

Разработан способ комбинированного лечения с ИОЛТ однократной дозой 15 Гр в условиях радиомодификации и проведена его клиническая апробация. В качестве радиосенсибилизатора использован цисплатин в дозе 6 мг/м².

Для анализа отдаленных результатов были прослежены исходы лечения в течение 5 лет. Полученные результаты свидетельствуют, что использование ИОЛТ в РОД 15 Гр позволяет двукратно ($11,9 \pm 2,2\%$) уменьшить количество местных рецидивов, а использование адъювантной химио-лучевой терапии практически в 3 раза ($6,8 \pm 1,7\%$) уменьшает этот показатель по сравнению с контрольной группой ($23,0 \pm 3,0\%$). При использовании радиосенсибилизации цисплатином показатели ($3,1 \pm 3,0\%$) сопоставимы с результатами проведения адъювантной лучевой терапии.

Изучение выживаемости больных в исследуемых группах выполнено без учета послеоперационной летальности и больных, не закончивших курс лечения из-за развившихся тяжелых послеоперационных осложнений (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
Отдаленная выживаемость больных
немелкоклеточным раком легкого, %

Срок наблюдения	Вид комбинированного лечения			
	ИОЛТ	ИОЛТ + ДГТ + РСМ	ИОЛТ + ДГТ + ЕР	Контрольная группа
2 года	63,5	77,1	82,2	51,3
3 года	50,7	62,5	71,8	45,3
5 лет	32,8	40,3	47,1	24,8

Таким образом, проведенное комбинированное лечение с применением ИОЛТ, ДГТ и противоопухолевых препаратов у больных немелкоклеточным раком легкого III ст. позволило улучшить отдаленные результаты лечения.

Рак желудка

При раке желудка комбинированное лечение с ИОЛТ проводится у пациентов с III ст. заболевания. После 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. Защита критических органов осуществляется удалением их за пределы поля облучения и дополнительным экранированием алюминевыми пластинами. В большинстве случаев разовая доза ИОЛТ составляет 15 Гр, используется одно поле облучения.

На первом этапе клинических исследований ИОЛТ получили 42 пациента, в большинстве случаев выполнялась гастрэктомия. Контрольная группа состояла из 67 больных, которым выполнена радикальная операция. При комбинированном лечении послеоперационные осложнения возникли в 23,8%, в контрольной группе — в 31,3% случаев. Летальность составила 9,5% и 10,4%, соответственно. При оценке отдаленных результатов было установлено, что в основной группе

больных показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 65,8% и 34,4%, в контрольной группе — 28,3% и 21,7%, соответственно. Различия в сравниваемых группах статистически достоверны ($p < 0,05$).

Несмотря на достоверное улучшение результатов лечения местораспространенного рака желудка за счет интраоперационного лучевого компонента, отмечено, что у довольно значительного числа больных происходит прогрессирование опухолевого процесса, хотя и в более поздние сроки. Пик рецидивирования приходится на период 3,5—4,5 года после комбинированного лечения — 10 пациентов (26,3%), тогда как при хирургическом лечении от прогрессирования заболевания большинство больных погибли в первые 2 года после оперативного вмешательства.

Таким образом, была доказана переносимость интраоперационного облучения и его вполне удовлетворительная эффективность, по возникла необходимость совершенствования метода. Работа велась по двум направлениям. Во-первых, была разработана программа комбинированного лечения с использованием интраоперационного облучения на фоне селективного введения в чревный ствол субтерапевтических доз цисплатина в качестве радиосенсибилизатора. Инфузия препарата осуществлялась через хронический катетер, установленный в поясничной области и выведенный на переднюю брюшную стенку, за 30 мин до сеанса ИОЛТ в дозе 15 мг/м².

По разработанной программе лечение получили 35 больных. Выявлено, что дополнительное введение радиомодификатора не повышает степень хирургического и анестезиологического риска — послеоперационные осложнения развились у 8 больных (22,8%), летальных исходов не было. Тяжесть течения послеоперационного периода определялась хирургической агрессией, а не лучевым компонентом лечения. Кроме того, установленный в предоперационном периоде интраоперационный катетер для селективного введения радиомодификатора после операции позволял осуществлять профилактические инфузии лекарственных препаратов, за счет этого удалось добиться снижения количества гнойно-септических осложнений.

Предложенная методика позволила достоверно увеличить одногодичную выживаемость по

сравнению с ИОЛТ в самостоятельном виде — 100% и 81,6%, соответственно. При дальнейшем наблюдении выяснилось, что применение радиосенсибилизатора улучшает отдаленные результаты лечения больных раком желудка: 2-летняя выживаемость равняется 80,5%, 3-летняя - 75,4%, 4-летняя - 65,9%, пятилетняя - 46,8%, но в сравнении с группой больных, которым выполнялись радикальные операции + ИОЛТ, — 75,0, 65,8, 55,2 и 34,4 %, соответственно, различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Вторым направлением явилось изучение эффективности сочетания системной химиотерапии с радикальным оперативным вмешательством и ИОЛТ. Была разработана оригинальная программа комбинированного лечения, включающая 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме: метотрексат в дозе 5 мг/м², в/в, 1—5-й день, карбоплатин в дозе 50 мг/м², 45-минутная в/в инфузия, 1-5-й день, 5-фторурацил в дозе 500 мг/м², 3-часовая в/в инфузия, 1—5-й день. Перерыв между курсами - 3 нед. Через 3 нед после химиотерапии выполнялась радикальная операция с ИОЛТ в дозе 10—15 Гр. Лечение получили 35 больных. При оценке непосредственной эффективности химиотерапии установлено, что частичная регрессия опухоли произошла в 21 случае (60,0%), стабилизация процесса — у 14 больных (40,0%). Тяжелых реакций и осложнений химиотерапии, требовавших перерыва в курсе лечения, не было, чаще всего наблюдалась тошнота - 62 курса и лейкопения 1-й степени - 12 курсов. Операбельность составила 91,4%, резектабельность - 97,1%. Послеоперационные осложнения развились у 4 больных (11,4%), послеоперационная летальность — 2,8%, умерла 1 больная от недостаточности пищеводно-кишечного анастомоза.

Анализ отдаленных результатов лечения проводился у больных, которым выполнены радикальные операции, без учета послеоперационной летальности. В настоящее время мы можем представить результаты 4-летнего наблюдения. Выживаемость по годам составила 100, 88,5, 88,5 и 80,7%, соответственно. Различия по сравнению с лечением без химиотерапевтического компонента статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее оптимальной схемой лечения больных местнораспространенным

раком желудка является сочетание неoadъювантной химиотерапии с радикальной операцией и ИОЛТ. Программа позволяет повысить не только показатели резектабельности и операбельности рака желудка, но и достоверно улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных.

Опухоли опорно-двигательного аппарата

Проведение дополнительной лучевой терапии при органосохранном лечении опухолей опорно-двигательного аппарата является одним из стандартов комбинированного подхода. Однако пред- или послеоперационное облучение нередко ограничено высокой радиорезистентностью новообразований, особенностями окружающих тканей, реконструкции дефекта и др. Компромиссным вариантом нередко является интраоперационная лучевая терапия.

В проведенном исследовании на первом этапе производилось удаление опухоли с максимальным сохранением структур, ответственных за последующее функционирование пораженного сегмента. В связи с этим половина операций носила характер условно радикальных, так как граница резекции от края опухоли на некоторых участках отстояла менее чем на 5 см. Эти участки являются зонами наиболее вероятного рецидивирования. Именно на них проводилось интраоперационное облучение, поле формировалось коллиматором 7x11 см, доза ИОЛТ — 20 Гр, затем выполнялись реконструктивный этап с пластикой местными, перемещенными тканями или эндопротезирование.

У 50 больных саркомами мягких тканей (СМТ) после операции с ИОЛТ проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме облучения преимущественно с двух встречных полей до СОД 24—38 Гр. Послеоперационную гамма-терапию больным начинали в среднем через 26 сут, площадь облучения составляла от 48 до 476 см². Курсовая СОД смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) варьировала в пределах 60-90 Гр по изодозе. Поздние лучевые повреждения возникали в сроки от 6 до 24 мес и отмечены у 12 из 50 больных (24%) при курсовой СОД 77—82 Гр по изодозе (128-137 усл. ед. ВДФ). Фиброз мягких тканей наблюдался в 8 случаях (66,8%) при СОД 82

изоГр, патологический перелом - в 2 случаях (16,6%) при СОД 82 изоГр, неврит - у 2 пациентов (16,6%) при СОД 77 изоГр.

Таким образом, при комбинированном лечении больных СМТ с применением смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) отмечено повышение частоты лучевых повреждений нормальных тканей в зависимости от увеличения площади облучения дистанционной гамма-терапии и при использовании суммарной очаговой курсовой дозы в очаге-мишени 77-82 Гр по изозэффекту.

Анализ отдаленных результатов показал высокую эффективность нового метода лечения. Рецидивы после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ возникли у 17 ($34 \pm 4,7\%$) больных. Все случаи рецидивов располагались вне зоны интраоперационного облучения. В 6 случаях ($12 \pm 3,8\%$) рецидивы СМТ возникли в области проведения ДГТ при СОД 20-36 Гр (медиана 33 Гр). При этом курсовая доза в очаге-мишени равнялась 68-73 изоГр. У 11 ($22 \pm 5,3\%$) пациентов рецидивы опухоли наблюдались в необлученных мягких тканях выше или ниже зоны смешанного облучения при курсовой дозе в очаге-мишени 75-90 изоГр и средней дозе ДГТ 40 Гр. Сроки возникновения рецидивов от 6 до 48 мес. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных СМТ при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ составила $67,3 \pm 9,6\%$. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных контрольной группы составила $29,7 \pm 9,3\%$.

Повторные органосохраняющие операции с применением ИОЛТ и ДГТ проводились у 15 больных с рецидивами СМТ вне зоны облучения, возникшими вследствие мультицентричного характера роста сарком. Повторные операции с ИОЛТ в дозе 20 Гр и дополнительной ДГТ 20-30 Гр не приводили к росту послеоперационных осложнений. Переносимость больными повторных операций была вполне удовлетворительной. Показатель двухлетней безрецидивной выживаемости больных с рецидивами СМТ составил $81,8 \pm 11,6\%$, в контроле - $60 \pm 9,8\%$.

Комбинированное лечение по поводу сарком длинных трубчатых костей с ИОЛТ проведено 36 пациентам, с ИОЛТ и ДГТ - 16 больным. Дистанционная гамма-терапия проводилась как в предоперационном периоде — 10 больных, так и в послеоперационном периоде - 6 пациентов.

Величина однократной дозы при ИОЛТ составляла 20 Гр, суммарная очаговая доза дополнительной ДГТ варьировала от 20 до 44 Гр, средняя величина курсовой дозы смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) составляла 85 изоГр. Всем больным выполнялись органосохраняющие операции с эндопротезированием и костной пластикой. В отдаленном послеоперационном периоде у 2 из 16 больных, получивших смешанное облучение (ИОЛТ и ДГТ), наблюдались лучевые повреждения тканей — постлучевой неврит и патологический перелом кости. Отмечена выраженная тенденция к увеличению общей двухлетней безрецидивной выживаемости пациентов, получивших ИОЛТ — $62,2 \pm 7,3\%$, в группе контроля - $45,5 \pm 7,5\%$. Применение ИОЛТ позволило добиться высоких показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у больных с остеогенной саркомой, которые составили $73,3 \pm 11,8\%$, тогда как в контрольной группе - $53,3 \pm 13,3\%$ ($p > 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость равнялась $57,8 \pm 7,4\%$, в группе контроля - $40,9 \pm 7,4\%$ ($p > 0,05$). У больных, получивших смешанный курс лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ), рецидивы возникли в 30,8% случаев, в группе контроля у больных, получавших пред- и послеоперационную ДГТ, частота рецидивов составила 41,0%.

Комбинированное лечение с ИОЛТ проведено 22 пациентам: с первичными злокачественными опухолями позвоночника — 8 больных, метастатическим поражением — 1 и саркомами, растущими в позвоночник, — 13 больных. Двухлетняя выживаемость составила 78%.

Рак матки

С 2001 г. в гинекологическом отделении НИИ онкологии разрабатывается комбинированный метод лечения больных раком шейки и тела матки 16-Па ст. с использованием ИОЛТ и ДГТ. На данное время пролечено 50 больных, из них 30 - раком тела матки 16-Иа ст. и 20 — раком шейки матки 16-Иа ст. Средний возраст пациенток составил $50 \pm 3,0$ года, средний период наблюдения 21,9 мес (2-34 мес). Контрольную группу составили 64 пациентки, больных раком тела матки, и 38 - раком шейки матки 16-Па ст., которым было проведено комбинированное лечение без ИОЛТ.

Всем больным раком тела матки выполнена экстирпация матки с придатками, а пациенткам, больным раком шейки матки, — расширенная экстирпация матки с придатками. Во время операции проводилось интраоперационное облучение культи влагалища в дозе 10 Гр, что соответствует 24,8 Гр по изозффекту. В послеоперационном периоде больным раком тела матки дополнительно проводилась гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2 Гр, 5 фракций в нед. Суммарная очаговая доза на область параметрия составила 44-46 Гр. Курсовая суммарная доза с учетом ИОЛТ и длительности перерыва в лечении после операции соответствовала 60 Гр по изозффекту. Из 20 больных раком шейки матки 4 пациенткам с 16 ст. выполнена радикальная операция в сочетании с ИОЛТ в дозе 10 Гр, остальным осуществлено комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ. Курсовая доза смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ у больных раком шейки матки составила 60—65 Гр. по изозффекту.

Сравнительный анализ показал, что комбинированное лечение с ИОЛТ не увеличивает количества послеоперационных и лучевых осложнений по сравнению с контрольной группой. Из особенностей течения послеоперационного периода следует отметить вялую эпителизацию влагалищного рубца, которая заканчивалась на 30-45-й день, но не оказывала влияние на сроки начала послеоперационной ДГТ.

Оценка эффективности комбинированного лечения больных раком шейки и тела матки 16-Па ст. показала, что общая 2-летняя выживаемость достоверно не различалась в исследуемых группах, в то время как 2-летняя безрецидивная выживаемость достоверно была выше у больных с ИОЛТ. У больных раком тела матки она составила 97,7%, тогда как в контрольной группе - 77%, у больных раком шейки матки — 95% и 64%, соответственно.

Заключение

В настоящем сообщении представлены результаты научных исследований, касающиеся освоения, разработки и клинической апробации нового комбинированного метода лечения он-

кологических больных с использованием интраоперационной лучевой терапии. Особое внимание уделено теоретическим разработкам по радиобиологическому планированию интраоперационного облучения в самостоятельном варианте и в сочетании с дистанционной гамма-терапией. Ключевым моментом при планировании ИОЛТ является правильный выбор однократной дозы, кроме того, при сочетании с ДГТ необходимо решить вопрос об изозффективности их воздействия на нормальные ткани. Величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ не должна превышать 60-65 изогр, или в показателях фактора ВДФ 100-125 усл. ед. в очаге-мишени. Доказательства большей эффективности применения ИОЛТ по сравнению с хирургическим методом лечения получены при клинической апробации метода у больных со всеми включениями в протоколы исследований локализации опухолевого процесса. Накоплен собственный клинический опыт, осуществлена методологическая и методическая разработка проведения интраоперационного облучения. В планируемых в НИИ онкологии ТНЦ СО РЛМН рандомизированных исследованиях по изучению эффективности комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией злокачественных новообразований различных локализаций предстоит решить ещё многие задачи.

Литература

1. Жолктер КМ., Зеврива И.Ф., Двсаханов А.Х. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Алма-Ата, 1983- 35 с
2. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского. М., 1999. 284 с-
3. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов АА., Мусабеева ЛМ. Интраоперационная лучевая терапия. Томск: STF, 1999. 286 с.
4. Давыдов М.И. и др. Расширенные и комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого // IV Ежегодная Российская онкологическая конф.: Материалы конф. М., 2000, С. 5-9.
5. Дарьялова С.Л., Бойко Л.В. Расширение показаний к радикальному лечению больных с запущенными опухолями за счет использования противоопухолевых препара-

ратов в качестве модификаторов при лучевой терапии
// Высокие медицинские технологии в лучевой терапии
злокачественных опухолей. Ростов-на-Дону, 1999. С. 196.

6. Лисил В.Л. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Мед. радиология. 1988. Т. 33, № 9. С. 9-12.

7. Мусабаева Л.И., Жеравин А.Л., Аниеня И.И. и др. Лучевые повреждения костной ткани при ИОЛТ // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45, № 4. С. 70-74.

8. Новиков Б.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.А., Лисин Б.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух. Томск; НТЛ; 2002. 202 с.

9. Ратнер Т.Г., Фадеева М.А. Техническое и дозиметрическое обеспечение дистанционной гамма-терапии. М., 1982. С. 173.

10. Cabo K.L., Hoekstra H.G., Lehnert T.K. IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. Eutop. J- of Surg. Oncol. 2000. Vol. 26. I Suppl. P. 3-7.

Поступила 15.04.04