

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ МЕШОТЧАТЫМИ АНЕВРИЗМАМИ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

УДК 616.134.9–007.64–089–035

Поступила 23.01.2012 г.

**В.В. Ткачев**, к.м.н., врач-нейрохирург, зав. отделением нейрохирургии №2¹;**А.А. Усачев**, врач отделения лучевых методов диагностики и лечения¹;**М.Х. Лепшонов**, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии²;**Г.Г. Музлаев**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии²¹Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского, Краснодар, 350086, ул. 1 Мая, 167;²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063, ул. Седина, 4

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с аневризмами позвоночной артерии путем совершенствования хирургической тактики.

Материалы и методы. Выполнен анализ 23 операций на мешотчатых аневризмах позвоночной артерии. Возраст пациентов варьировал от 30 до 67 лет. Мужчин было 7, женщин — 16. Аневризмы ствола позвоночной артерии выявлены у 16 больных, дистальные аневризмы задней нижней мозжечковой артерии — у 7. В остром периоде кровоизлияния оперировано 15 пациентов, в подостром периоде и на интактных аневризмах — 8. Тяжесть состояния оценивали по шкале Hunt–Hess, исходы лечения — по шкале исходов Глазго (GOS) на 30-й день после операции.

Результаты. К выбору метода лечения применяли дифференцированный подход. При дистальных аневризмах задней нижней позвоночной артерии предпочтение отдавали микрохирургии, у больных с аневризмами ствола позвоночной артерии — эндоваскулярному лечению. Выполнено 11 открытых и 12 эндоваскулярных операций, вентрикулоперитонеальное шунтирование — 6 больным. Тяжесть состояния соответствовала нулевой степени по шкале Hunt–Hess — у 5 больных, I степени — у 3, II — у 1, III — у 7, IV — у 5, V — у 2.

Отличные и хорошие результаты по шкале GOS получены у 20 больных из 23 (87%), неблагоприятные исходы — у 2 и летальный исход — у 1 больного (13%). Осложнения, связанные с хирургическим лечением, развились у 4 больных (17%). При сравнении ближайших и отдаленных результатов в 85% наблюдений статистически значимых различий не отмечалось.

Заключение. Пациенты с аневризмами позвоночной артерии имеют благоприятный прогноз при условии дифференцированного подхода к выбору метода хирургического вмешательства. Оценка ближайших результатов лечения таких больных является важным прогностическим фактором, определяющим отдаленные функциональные исходы хирургического лечения.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, аневризмы позвоночной артерии, аневризмы задней нижней мозжечковой артерии.

English

Short-term results of surgical treatment of patients with intracranial saccular aneurysms of vertebral artery

V.V. Tkachev, PhD, Neurosurgeon, Head of the Department of Neurosurgery No.2¹;**A.A. Usachev**, Physician, the Radiodiagnosis and Radiotherapy Department¹;**M.K. Lepshokov**, Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery²;**G.G. Muzlaev**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery²¹Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky, 1st May St., 167, Krasnodar, Russian Federation, 350086;²Kuban State Medical University, Sedina St., 4, Krasnodar, Russian Federation, 350063

The aim of the investigation is to improve the treatment results of patients with aneurysms of vertebral artery (VA) by improving surgical approach.

Materials and methods. There were analyzed the operations of 23 patients with saccular aneurysms of the vertebral artery. The age of the patients varied from 30 to 67 years; there were 7 male, and 16 female patients. Aneurysms of the vertebral artery trunk (atVA) were detected in 16 patients, distal aneurysm of posterior inferior cerebellar artery (DaPICA) — in 7. 15 patients were operated in an acute period of hemorrhage, and 8 patients — with the subacute hemorrhage and intact aneurysms. The severity of the patients' state was evaluated according to Hunt–Hess scale on the day of surgery, the treatment results — according to Glasgow outcomes scale (GOS) on the 30th postoperative day.

Для контактов: Ткачев Вячеслав Валерьевич, тел. раб. 8(861)215-35-21, тел. моб. +7 988-522-51-51; e-mail: Tkachovvv@yandex.ru

Results. An individual approach was used when choosing the treatment modality. Microsurgical treatment was preferred in DaPICA, and endovascular treatment — for patients with atVA. There were performed 11 open and 12 endovascular operations, ventriculoperitoneal shunting in 6 cases. The severity of the patients' state corresponded to 0 according to Hunt–Hess scale in 5 patients, the I degree — in 3, II — in 1, III — in 7, IV — in 5, V — in 2 cases.

Excellent and good results (GOS I and II) were observed in 20 patients out of 23 (87%). Adverse outcomes (GOS III and IV) — in 2 patients, and lethal outcome — in 1 case (13%). The complications directly related to the surgical treatment were in 4 patients (17%). In 85% of cases no statistically significant differences were found comparing short-term and long-term results of treatment.

Conclusion. Patients with VA aneurysms have a favorable prognosis in case of an individual approach to the surgical treatment strategy. The assessment of short-term treatment results is an important prognostics factor determining long-term functional outcomes of surgical treatment.

Key words: cerebral aneurysms, aneurysms of the vertebral artery, posterior inferior cerebellar artery aneurysms.

Если диагностические и тактические подходы при аневризмах каротидного бассейна более или менее определены и не вызывают особых дискуссий, то аневризмы позвоночных артерий (ПА) — довольно редкая локализация, поэтому публикаций на эту тему немного и нет единого мнения о хирургической тактике при них [1–3].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с аневризмами позвоночных артерий путем совершенствования хирургической тактики.

Материалы и методы. За период с апреля 2007 г. по декабрь 2011 г. в экстренном нейрохирургическом отделении ККБ №1 г. Краснодара выполнено более 800 операций на церебральных артериях, среди которых 23 операции (3%) были проведены на мешотчатых аневризмах ПА. Возраст пациентов варьировал от 30 до 67 лет. Мужчин было 7, женщин — 16.

Всем больным выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга и ротационная дигитальная субтракционная ангиография (ДСА). Аневризмы ПА подразделяли в соответствии с модифицированной классификацией M.G. Yasargill [3]: на аневризмы устья задней нижней мозжечковой артерии (АЗНМА), аневризмы вертебрально-базилярного соединения (АВБС) и дистальные аневризмы задней нижней мозжечковой артерии (ДАЗНМА). Тяжесть состояния больных оценивали по шкале Hunt–Hess (НН) в день операции, ближайшие исходы лечения — по шкале исходов Глазго (GOS) на 30-й день после операции.

Хирургическая тактика основывалась на стратегии раннего недифференцированного лечения, в соответствии с которой всех пациентов, госпитализированных в первые три недели после аневризматического внутричерепного кровоизлияния (АВК), оперировали по экстренным показаниям микрохирургическим, эндоваскулярным или комбинированным методом в первые сутки поступления в стационар вне зависимости от возраста и тяжести неврологического состояния. При лечении пациентов с множественными аневризмами использовали стратегию преднамеренного многоэтапного комбинированного лечения [4].

У больных с мешотчатыми аневризмами ствола ПА предпочтение отдавали эндоваскулярным операциям. При невозможности эндоваскулярной окклюзии аневризмы пациентов оперировали микрохирургически. В случае ДАЗНМА применяли открытые операции.

Всего выполнено 11 открытых и 12 эндоваскулярных операций. При микрохирургических операциях в качестве доступа использовали срединную и латеральную субокципитальные краниотомии. Вмешательства выполняли с помощью операционного микроскопа Leica 500 ultra (Leica Microsystems, Германия) и микрохирургической техники. Релаксации мозга добивались аспирацией ликвора из большой затылочной цистерны. У больных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями проводили ревизию и санацию полости IV желудочка. В 10 случаях операции завершены клипированием и в 1 случае — треппингом аневризмы (табл. 1, набл. 14). Эндоваскулярное выключение аневризм проводилось трансфеморальным доступом по общепризнанным методикам [5, 6]. В случае имплантации внутричерепных стентов пациенты непосредственно перед операцией получали перорально клопидогрель 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг в сутки в течение 6 мес. Радикальность выключения аневризм оценивали в соответствии с критериями, предложенными J. Raymond и соавт. [7]. В остром периоде кровоизлияния избегали использования стентассистенции. При невозможности проведения тотальной окклюзии аневризмы (тип А) без имплантации внутричерепного стента считали оправданным ограничение объема оперативного вмешательства субтотальной окклюзией (тип В).

При послеоперационном ведении пациентов во всех случаях стремились к раннему переводу больных на самостоятельное дыхание через респиратор. Экстубацию пациентов проводили после выполнения в послеоперационном периоде КТ головного мозга — при отсутствии грубой ишемии ствола мозга и признаков внутренней гидроцефалии.

Результаты. Мешотчатые аневризмы ствола ПА в 15 случаях располагались в области устья ЗНМА и в 1 случае — в области ВБС. У 3 пациентов устье ЗНМА отходило от проксимальной трети, у 6 — от средней и у 6 — от дистальной трети интракраниального отдела ПА. Дистальные аневризмы ЗНМА подразделяли в соответствии с номенклатурой, предложенной A.L.Jr. Rhoton [8]. Аневризма латерального медулярного сегмента ЗНМА выявлена у 1, тонзилломедулярного сегмента — у 3, теловелотонзиллярного сегмента — у 3 пациентов. Одиночные аневризмы ПА верифицированы у 13 пациентов, у 10 человек отмечено сочетание аневризм

ПА с другой значимой сосудистой патологией. Среди них у 2 пациентов обнаружено сочетание разорвавшейся аневризмы ПА с артериовенозной мальформацией (АВМ) мозжечка, у одного — сочетание АВМ правого полушария и червя мозжечка с разорвавшейся дистальной аневризмой верхней мозжечковой артерии и интактной дистальной аневризмой ЗНМА. У 7 пациентов аневризмы ПА выявлены в составе множественных аневризм, в 3 случаях они явились источником АВК и были оперированы в остром периоде кровоизлияния.

У 3 пациентов, ранее оперированных в нашей клинике по поводу разрывов аневризм супратенториальной локализации, вторым этапом выполнено выключение интактных аневризм ПА. В одном наблюдении у пациентки, ранее успешно оперированной по поводу разрыва аневризмы передней соединительной артерии, причиной АВК, развившегося спустя год после первого, явился разрыв мешотчатой аневризмы ПА *de novo* (табл. 1, набл. 21). По данным КТ неосложненное субарахноидальное кровоизлияние верифицировано у 7 че-

Таблица 1

Функциональные исходы хирургического лечения пациентов с аневризмами ПА

№ наблю- дения	Пол	Возраст, лет	Тяжесть состояния по шкале НН	Расположение аневризмы ПА		Другая патология	Лечение		Осложнения	Исход по GOS, баллы	
				По КТ	По ДСА		Сроки опера- ции, сут	Метод		1 мес	6-12 мес
Одиночные аневризмы ПА											
1	Ж	56	V	СВК	АЗНМА(D)*		1	ЭЛ	Ишемия ствола	IV	V
2	М	67	III	СВК	АЗНМА(D)*		2	ЭЛ	Дислокация микроспиралей	I	I
3	М	30	IV	СВК	АЗНМА(D)*		2	МХ+ВПШ		I	I
4	М	59	II	САК	АЗНМА(D)*	АВМ мозжечка	6	ЭЛ+ВПШ		I	I
5	Ж	67	I	САК	АЗНМА(D)*		2 года	ЭЛ		I	I
6	М	52	0	—	АЗНМА(D)*		—	ЭЛ		I	I
7	Ж	53	III	САК	АЗНМА(D)*		3	ЭЛ		I	I
8	Ж	54	III	САК	АЗНМА(D)*		1	МХ	Бульбарный синдром Пневмония	II	II
9	М	62	IV	СВК	АВБС*		4	ЭЛ+ВПШ		II	?
10	Ж	55	V	СВК	ДАЗНМА(D)*		1	МХ+ВПШ	Пневмония	I	I
11	М	60	0	—	ДАЗНМА(S)		—	МХ		I	I
12	Ж	50	III	СВК	ДАЗНМА(S)*		7	МХ		I	I
13	Ж	58	IV	СВК	ДАЗНМА(D)*	АВМ мозжечка	2	МХ+ВПШ	Пневмония	III	V
14	Ж	66	I	САК	ДАЗНМА(S)*		2 мес	МХ	Тромбоз ЗНМА	II	?
Аневризмы ПА в составе множественных											
15	Ж	54	III	САК	ДАЗНМА(D)	ДАВМА(D)*+ АВМ мозжечка	7	МХ+ВПШ	Пневмония	II	I
16	М	49	III	СВК	ДАЗНМА(S)*	BCA (S) + 3А СМА(D)	1	МХ		I	I
17	Ж	40	0	—	АЗНМА(D)	BCA(D)*	—	МХ		I	I
18	Ж	43	0	—	АЗНМА(D)	ОА*, СМА(S)+2А СМА(D)	—	МХ		II	II
19	Ж	56	IV	СВК	АЗНМА(S)*	BCA(D) + СМА(D)	1	ЭЛ		I	I
20	Ж	50	0	—	АЗНМА(D)	BCA(D)*	—	ЭЛ		I	I
21	Ж	44	IV	СВК	АЗНМА(S)*	ПСА*	1	ЭЛ		I	I
22	Ж	39	III	СВК	АЗНМА(S)*	СМА(D)	1	ЭЛ	Интраопера- ционный разрыв	V	—
23	Ж	65	I	САК	АЗНМА(S)*		1 год	ЭЛ		I	I

Примечания: * — источник — АВК; САК — неосложненное субарахноидальное кровоизлияние; СВК — субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние; МХ — микрохирургия; ЭЛ — эндоваскулярное лечение; ВПШ — вентрикулоперитонеальное шунтирование; АВМ — артериовенозная мальформация; ВСА — внутренняя сонная артерия; ПСА — передняя соединительная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ОА — основная артерия; ВМА — верхняя мозжечковая артерия.

ловек, субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние — у 11. Рентгенологические признаки внутренней гидроцефалии выявлены у 7 больных. Повторные кровотечения из аневризм во время пребывания в стационаре развились у 2 больных, из них у одной пациентки, доставленной в клинику бригадой скорой медицинской помощи в первые 6 ч после разрыва аневризмы, кровоизлияние произошло в приемном отделении (табл. 1, набл. 10). У одной больной аневризма не была верифицирована при первичной ангиографии и обнаружилась при повторном исследовании, выполненном тотчас после второго эпизода кровоизлияния, произошедшего на 7-й день после первого. Из 23 пациентов с аневризмами ПА 15 были оперированы в остром периоде АВК. Ранние операции на разорвавшихся аневризмах (в первые 3 сут после АВК) выполнены 11 пациентам, из них микрохирургические — 5, эндоваскулярные — 6. Ранние отсроченные операции (3–14-е сутки после АВК) были проведены 4 пациентам: в 2 случаях — микрохирургическим и в 2 — эндоваскулярным методом. После проведения основного оперативного вмешательства 6 больным в связи с нарастанием признаков внутренней гидроцефалии было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование. В «холодном» периоде АВК оперированы 3 пациента и 5 — на интактных аневризмах. Микрохирургические операции были проведены 11 больным с аневризмами ПА. Благоприятные исходы лечения отмечены у 10 пациентов (см. табл. 1).

Эндоваскулярные вмешательства, из которых одноэтапные операции были запланированы у 9 больных, двухэтапные — у 3, были выполнены 12 пациентам. В 2 случаях использовали баллонассистенцию, в 1 — стентассистенцию. Благоприятные исходы лечения были получены у 10 пациентов (табл. 2).

Отличный рентгенологический результат после проведенного эндоваскулярного лечения отмечен у

4 пациентов, среди которых у 2 больных после имплантации внутрисерпных стентов наступил стойкий тромбоз аневризм, в связи с чем проведение ранее запланированного второго этапа лечения — окклюзия аневризм микроспиральями — не потребовалось. За 5 пациентами с неполностью выключенными аневризмами в настоящее время продолжается динамическое наблюдение. В связи с наступлением летального исхода двум больным (табл. 2, набл. 1, 22) контрольное обследование не проводилось.

Несмотря на то, что аневризмы ПА традиционно относят к аневризмам «труднодоступной локализации» и 7 из 15 оперированных в остром периоде АВК больных находились в декомпенсированном состоянии (IV–V степень по шкале НН), используемая нами хирургическая тактика лечения позволила получить благоприятные исходы (GOS I и II) у 20 пациентов из 23 (86,9%), а среди больных, оперированных в остром периоде АВК, — соответственно в 12 случаях из 15 (80%). Неблагоприятные исходы лечения (GOS III–V) были отмечены у 3 больных. Осложнения наблюдались у 8 пациентов, в 4 случаях они были связаны с проведенным лечением и в 1 случае явились непосредственной причиной наступившего летального исхода (табл. 1, набл. 22).

Отдаленные функциональные исходы лечения (в сроки от 6 до 12 мес после операции) отслежены к настоящему времени у 21 пациента из 23. При анализе результатов установили, что у 17 пациентов из 23 они полностью соответствовали ближайшим исходам. В одном случае в итоге проведенного реабилитационного лечения отмечено значительное улучшение функционального состояния пациента (табл. 1, набл. 15). Двое пациентов с неблагоприятными ближайшими функциональными исходами лечения (табл. 1, набл. 1 и 13) к концу первого года после операции скончались. В двух

Таблица 2

Функциональные и рентгенологические результаты эндоваскулярных операций, выполненных пациентам с аневризмами ПА

№ наблюдения	Расположение аневризмы ПА	I Этап		Контроль (ДСА), 6 мес	II Этап		Контроль (ДСА), 12 мес	Исход по GOS, баллы 6–12 мес
		Характер ЭЛ	Результат по ДСА		Характер ЭЛ	Результат		
1	АЗНМА(D)*	Эмболизация	Тип В	х	х	х	х	V
2	АЗНМА(D)*	Эмболизация	Тип В	Тип В	—	—	Тип А	I
4	АЗНМА(D)*	Эмболизация с БА	Тип А	Тип В	—	—	Тип В, набл.	I
5	АЗНМА(D)*	Эмболизация с СтА	Тип В	Набл.	—	—	—	I
6	АЗНМА(D)*	Стентирование	Тип С	Тип А	—	—	Тип А	I
7	АЗНМА(D)*	Эмболизация	Тип В	Тип А	—	—	—	I
9	АВБС*	Эмболизация	Тип В	—	—	—	—	?
19	АЗНМА(S)*	Эмболизация	Тип В	Тип В	—	—	Набл.	I
20	АЗНМА(D)	Стентирование	Тип С	Тип А	—	—	Тип А	I
21	АЗНМА(S)*	Эмболизация	Тип А	Тип А	—	—	—	I
22	АЗНМА(S)*	Эмболизация с БА	Тип А	х	х	х	х	V
23	АЗНМА(S)*	Стентирование	Тип С	Набл.	—	—	—	I

Примечание: * — источник — АВК; СтА — стентассистенция; БА — баллонассистенция; х — исследование не проводилось в связи с неблагоприятным исходом.

случаях запланирована повторная плановая госпитализация.

Обсуждение. Аневризмы ПА встречаются редко и составляют 1,7–4,2% от всех выявленных случаев церебральных аневризм [1–3]. Большинство аневризм ПА манифестируют внутричерепным кровоизлиянием. Прорыв крови в желудочковую систему и окклюзионная гидроцефалия у пациентов с аневризмами ПА встречаются статистически значимо чаще, чем у пациентов с аневризмами другой локализации, что связано с рефлюксом крови в четвертый желудочек [9–11]. При разрывах аневризм ПА возможно также формирование изолированных гематом четвертого желудочка, внутримозговых и субдуральных гематом [11, 12]. Частота развития симптомного вазоспазма у больных с аневризмами ПА и пациентов с аневризмами другой локализации не различается [13].

Многочисленными исследованиями установлено, что аневризмы вертебрально-базилярного бассейна являются аневризмами повышенного риска разрыва. В связи с этим необходимость их скорейшего исключения из кровообращения сразу после установления правильного диагноза не вызывает возражений у большинства нейрохирургов [11, 14–17].

На сегодняшний день предметом дискуссий остаются вопросы выбора хирургического метода и технологии выполнения оперативного вмешательства у данного контингента больных. При наличии у пациента мешотчатой аневризмы АЗНМА возможно проведение как открытого, так и эндоваскулярного лечения. В условиях внутричерепного кровоизлияния открытые операции у данного контингента больных имеют ряд ограничений:

выключение аневризм ПА, располагающихся на передней поверхности мозгового ствола, сопряжено с высоким риском ретракционных повреждений мозга и диктует необходимость использования сложных и трудоемких в исполнении краниобазальных доступов [1, 17–19];

непосредственное выделение и клипирование аневризмы осуществляется посредством узких микрохирургических коридоров, образованных корешками черепных нервов, что повышает риск развития послеоперационной дисфункции нервов каудальной группы [17, 18–20, 22].

На основании этого ряд авторов при лечении АЗНМА отдают предпочтение эндоваскулярным операциям. Открытые вмешательства проводятся только при невозможности выполнения эндоваскулярных [21, 23, 24].

Лечение мешотчатых ДАЗНМА также имеет свои технические особенности:

при выделении ДАЗНМА использование автоматических ретракторов может быть сведено к минимуму или не требуется;

в большинстве случаев оперативное вмешательство не предполагает контакта с нервами каудальной группы;

операции выполняются из простого в исполнении срединного субокципитального доступа;

эндоваскулярные методики при лечении дистальных ДАЗНМА технически сложны, нередко могут быть вы-

полнены только в деконструктивном ключе или невыполнимы [15, 25].

В связи с этим микрохирургия при лечении больных с ДАЗНМА имеет вполне определенный приоритет [11].

Наиболее трудной является выработка тактики лечения пациентов со сложными случаями мешотчатых аневризм ПА, к которым относятся аневризмы ПА с куполом непростой конфигурации и гигантские аневризмы ПА, вызывающие масс-эффект. Для успешного лечения данного контингента больных требуется проведение сложных реконструктивных операций [26–30].

В целом большинство нейрохирургов и интервенционных нейрорадиологов оптимистично оценивают результаты лечения больных с разорвавшимися и интактными аневризмами ПА. Это объясняется тем, что подавляющему большинству пациентов, оперированных как микрохирургическим, так и эндоваскулярным методами, удается сохранить жизнь и высокий уровень функциональной активности даже при проведении вмешательства в остром периоде АВК [2, 3, 17, 24 и др.].

Заключение. Больные с аневризмами позвоночной артерии требуют индивидуального подхода к выбору метода хирургического лечения. Пациенты с внутричерепным кровотечением из аневризм позвоночной артерии имеют благоприятный прогноз и являются «хорошими кандидатами» для раннего хирургического вмешательства вне зависимости от тяжести предоперационного неврологического состояния.

Оценка ближайших результатов хирургического лечения больных с аневризмами позвоночной артерии, является важным прогностическим фактором, определяющим отдаленные функциональные исходы лечения. При сравнении ближайших и отдаленных результатов выявляется тенденция к увеличению числа летальных случаев в группе больных с «неблагоприятными» ближайшими функциональными исходами. Вместе с тем у больных, имеющих легкий неврологический дефицит, можно ожидать улучшения отдаленных функциональных результатов после проведения реабилитационного лечения.

Литература/References

1. Nagasawa S., Hashimoto N., Yonekawa Y., Handa H. Surgery of vertebral artery aneurysm at the origin of posterior inferior cerebellar artery with special reference to operative technics in cases with difficulty in direct operation. *No Shinkei Geka* 1984 Jul; 12(8): 933–941.
2. Peluso J.P., van Rooij W.J., Sluzewski M., Beute G.N., Majoie C.B. Posterior inferior cerebellar artery aneurysms: incidence, clinical presentation, and outcome of endovascular treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Jan; 29(1): 86–90.
3. Yasargil M.G. Vertebrobasilar Aneurysms. In: *Microneurosurgery*. Vol. II. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag; 1984; p. 270–338.
4. Кран О.И., Ткачев В.В., Музлаев Г.Г., Усачев А.А. Стратегия «Damage control» при хирургическом лечении пациентов с множественными церебральными аневризмами. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2010; 3: 12–19 [Kran O.I., Tkachev V.V., Muzlaev G.G., Usachev A.A. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. professora A.L. Polenova — Russian Neurosurgical Journal named after A.L. Polenov* 2010; 3: 12–19].

5. Harrigan M.R., Deveikis J.P., Ardelit A.A. *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique*. Humana Press: Springer; 2009; 741 p.
6. Hurst R.W., Rosenwasser R.H. *Interventional neuroradiology*. New York–London: Informa Healthcare USA; 2008; 420 p.
7. Raymond J., Guilbert F., Weill A., Georganos S.A., Juravsky L., Lambert A., Lamoureux J., Chagnon M., Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003 Jun; 34(6): 1398–1403.
8. Rhoton A.L.Jr. The cerebellar arteries. *Neurosurgery* 2000 Sep; 47(3 Suppl): S29–S68.
9. Kayama T., Sugawara T., Sakurai Y., Ogawa A., Onuma T., Yoshimoto T. Early CT features of ruptured cerebral aneurysms of the posterior cranial fossa. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 108(1–2): 34–39.
10. Liew D., Ng P.Y., Ng I. Surgical management of ruptured and unruptured symptomatic posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *Br J Neurosurg* 2004 Dec; 18(6): 608–612.
11. Orakcioglu B., Schuknecht B., Otani N., Khan N., Imhof H.G., Yonekawa Y. Distal posterior inferior cerebellar artery aneurysms: clinical characteristics and surgical management. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 Nov; 147(11): 1131–1139.
12. Ruelle A., Cavazzani P., Andrioli G. Extracranial posterior inferior cerebellar artery aneurysm causing isolated intraventricular hemorrhage: a case report. *Neurosurgery* 1988 Dec; 23(6): 774–777.
13. Hudgins R.J., Day A.L., Quisling R.G., Rhoton A.L.Jr., Sybert G.W., Garcia-Bengochea F. Aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery. A clinical and anatomical analysis. *J Neurosurg* 1983 Mar; 58(3): 381–387.
14. Hernesniemi J., Vapalahti M., Niskanen M., Kari A. Management outcome for vertebrobasilar artery aneurysms by early surgery. *Neurosurgery* 1992 Nov; 31(5): 857–861.
15. Isokangas J.M., Siniluoto T., Tikkakoski T., Kumpulainen T. Endovascular treatment of peripheral aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Oct; 29(9): 1783–1788.
16. Peerless S.J., Hernesniemi J.A., Gutman F.B., Drake C.G. Early surgery for ruptured vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg* 1994 Apr; 80(4): 643–649.
17. Salzman M., Rigamonti D., Numaguchi Y., Sadato N. Aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery-vertebral artery complex: variations on a theme. *Neurosurgery* 1990 Jul; 27(1): 12–20.
18. Karasawa J., Kikuchi H., Furuse S., Sakaki T., Yoshida Y. Surgery of vertebral aneurysms at the origin of PICA. *No Shinkei Geka* 1976 Dec; 4(12): 1157–1163.
19. Matsushima T., Matsukado K., Natori Y., Inamura T., Hitotsu-matsu T., Fukui M. Surgery on a saccular vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery aneurysm via the transcondylar fossa (supracondylar transjugular tubercle) approach or the transcondylar approach: surgical results and indications for using two different lateral skull base approaches. *J Neurosurg* 2001 Aug; 95(2): 268–274.
20. Al-Khayat H., Beshay J., Manner D., White J. Vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery aneurysms: clinical and lower cranial nerve outcomes in 52 patients. *Neurosurgery* 2005; 56(1): 2–10.
21. Mukonoweshuro W., Laitt R.D., Hughes D.G. Endovascular treatment of PICA aneurysms. *Neuroradiology* 2003 Mar; 45(3): 188–192.
22. Rodriguez-Hernandez A., Lawton M.T. Anatomical triangles defining surgical routes to posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *J Neurosurg* 2011 Apr; 114(4): 1088–1094.
23. Mericle R.A., Reig A.S., Burry M.V., Eskioğlu E., Firmont C.S., Santra S. Endovascular surgery for proximal posterior inferior cerebellar artery aneurysms: an analysis of Glasgow Outcome Score by Hunt-Hess grades. *Neurosurgery* 2006 Apr; 58(4): 619–625.
24. Sandalcioğlu I.E., Wanke I., Schoch B., Gasser T., Regel J.P., Doerfler A., Forsting M., Stolke D. Endovascularly or surgically treated vertebral artery and posterior inferior cerebellar artery aneurysms: clinical analysis and results. *Zentralbl Neurochir* 2005 Feb; 66(1): 9–16.
25. Fujimura M., Nishijima M., Midorikawa H., Umezawa K., Hayashi T., Kaimori M. Fatal rupture following intra-aneurysmal embolization for the distal posterior inferior cerebellar artery aneurysm with parent artery preservation. *Clin Neurol Neurosurg* 2003 Apr; 105(2): 117–120.
26. Benes L., Kappus C., Sure U., Bertalanffy H. Treatment of a partially thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery by aneurysm trapping and direct vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery end-to-end anastomosis: technical case report. *Neurosurgery* 2006 Jul; 59(1 Suppl 1): 166–167.
27. Lawton M.T., Quinones-Hinojosa A., Sanai N., Malek J.Y., Dowd C.F. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003 Feb; 52(2): 263–274.
28. Lee S.Y., Sekhar L.N. Treatment of aneurysms by excision or trapping with arterial reimplantation or interpositional grafting. Report of three cases. *J Neurosurg* 1996 Jul; 85(1): 178–185.
29. Quinones-Hinojosa A., Lawton M.T. In situ bypass in the management of complex intracranial aneurysms: technique application in 13 patients. *Neurosurgery* 2008 Jun; 62(6 Suppl 3): 1442–1449.
30. Park E.K., Ahn J.S., Kwon do H., Kwun B.D. Result of extracranial-intracranial bypass surgery in the treatment of complex intracranial aneurysms: outcomes in 15 cases. *J Korean Neurosurg Soc* 2008 Oct; 44(4): 228–233.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРМОЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПИЩЕВОДА

УДК 616.329-006.6:615.832:615.28

Поступила 30.09.2012 г.

**В.А. Борисов**, зав. радиологическим отделением¹;**С.А. Шинкарев**, к.м.н., главный врач¹;**Н.В. Ильин**, д.м.н., профессор, зав. отделением²;**А.В. Масленникова**, д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии³¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, 398005, ул. Адмирала Макарова, 1а;²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, 197758, Ленинградская ул., 70;³Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение непосредственного эффекта различных методов нехирургического лечения рака пищевода, а также оценка частоты и тяжести их побочных эффектов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 106 пациентов со II стадией рака пищевода ($T_{2-3}N_0M_0$). В 1-й группе (n=31) проводилась стандартная лучевая терапия, во 2-й (n=25) план лечения включал одновременную химиолучевую терапию, в 3-й (n=30) — облучение в сочетании с электромагнитной гипертермией, в 4-й (n=20) — химиолучевую терапию в сочетании с гипертермией.

Результаты. Лечение в соответствии с планом было завершено у 103 больных. В группе термолучевой терапии отмечалось статистически значимое увеличение количества полных ремиссий по сравнению с группой лучевой терапии (p=0,038). Значимые различия наблюдались также при сравнении результатов лучевой и термохимиолучевой терапии (p=0,043). Значимые различия между группами лучевой и химиолучевой терапии по критерию непосредственного ответа отсутствовали (p=0,078). В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией, наблюдался один случай развития пищевода-трахеального свища. Основным системным побочным эффектом оказалась лейкопения, тяжесть которой наблюдалась у 9,7% пациентов в группе лучевой терапии, у 6,7% в группе термолучевой терапии, в 16% случаев в группе химиолучевого лечения. Самый высокий уровень лейкопении тяжелой степени (30%) отмечен в группе термохимиолучевой терапии. Различия между данной группой и остальными оказались статистически значимыми (p=0,047).

Заключение. Химиолучевая и термолучевая терапия рака пищевода обладают одинаковой эффективностью по критерию непосредственного ответа опухоли. Сочетание химиолучевой терапии и регионарной гипертермии вызывает рост частоты и тяжести побочных эффектов, не увеличивая число объективных ответов опухоли.

Ключевые слова: рак пищевода, термолучевая терапия, химиолучевая терапия.

English

Comparative results of thermo- and chemoradiotherapy of local esophageal cancer

V.A. Borisov, Head of Radiology Department¹;**S.A. Shinkaryov**, PhD, Chief Physician¹;**N.V. Ilyin**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department²;**A.V. Maslennikova**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy³¹Lipetsk Regional Oncologic Dispensary, Admirala Makarova St., 1a, Lipetsk, Russian Federation, 398005;²Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health and Social Development of Russia, Leningradskaya St., 70, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758;³Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation is to study the short-range radiation effect of various techniques of nonsurgical treatment of esophageal cancer, and to assess the rate and the severity of their side effects.

Materials and methods. There were analyzed the results of treatment of 106 patients with the II stage of esophageal cancer ($T_{2-3}N_0M_0$). The first group (n=31) underwent standard radiotherapy, in the 2nd group (n=25) treatment planning included simultaneous chemoradiotherapy,

Для контактов: Масленникова Анна Владимировна, тел. моб. +7 920-251-70-33; e-mail: maslennikova.anna@gmail.com

in the 3rd group (n=30) the radiation was combined with electromagnetic hyperthermia, and in the 4th one (n=20) there was combination of chemotherapy and hyperthermia.

Results. According to the planning the treatment was completed in 103 patients. In the group with thermoradiotherapy there was statistically significant increase of a number of complete remissions compared to the group with radiotherapy ($p=0.038$). Significant differences were also observed in comparing the results of radiotherapy and thermochemoradiotherapy ($p=0.043$). There were no significant differences between the groups of radiotherapy and chemoradiotherapy by direct response criterion ($p=0.078$). In the group of patients who underwent chemoradiotherapy combined with local hyperthermia, there was one case of tracheoesophageal fistula. The main systemic side effect was leukopenia. Severe leukopenia was in 9.7% patients in the radiotherapy group, in 6.7% of patients in thermoradiotherapy group, and 16% of cases in chemoradiotherapy group.

The thermochemoradiotherapy group had the highest level of severe leukopenia (30%). The differences between this group and the rest ones turned out to be statistically significant ($p=0.047$).

Conclusion. Chemoradiotherapy and thermoradiotherapy of esophageal cancer have the same efficiency in the short-range radiation effect. The combination of chemoradiotherapy and regional hyperthermia causes side effects growth and their severity with no increase of objective tumour responses.

Key words: esophageal cancer, thermoradiotherapy, chemoradiotherapy.

Рак пищевода не входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, занимая в России 12-е место в структуре онкологической заболеваемости [1], его лечение является нерешенной проблемой современной клинической онкологии. У 70–85% больных в момент постановки диагноза является неоперабельный процесс, что обусловлено распространенностью опухоли, наличием серьезных сопутствующих заболеваний или истощением пациента, обусловленным развитием дисфагии [2]. Это приводит к высоким показателям одногодичной летальности, которая в России в 2008 г. составила 62,3% [1].

Улучшение результатов консервативного лечения данного заболевания возможно в ходе применения различных вариантов фракционирования дозы, при сочетании химиотерапии и облучения, а также при использовании радиомодифицирующих воздействий [3, 4]. Химиотерапию при этом заболевании чаще всего проводят параллельно с лучевой терапией [5–7]. Данное сочетание продемонстрировало улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, однако ввиду большого количества возможных вариантов оптимальная комбинация перечисленных методов до настоящего времени не определена. Регионарная гипертермия рассматривается в качестве одного из наиболее действенных способов повышения результативности лучевой терапии при лечении новообразований различной локализации [8–10]. Улучшение непосредственных результатов лечения рака пищевода при использовании гипертермии показано в отдельных работах [11–13], однако широкому распространению метода в клинической практике препятствуют небольшое количество больных, включенных в исследования, различные методики нагрева, а также отсутствие сведений о токсичности метода.

Цель исследования — изучение непосредственного эффекта различных методов нехирургического лечения рака пищевода, а также оценка частоты и тяжести их побочных эффектов.

Материалы и методы. За период с марта 2000 г. по октябрь 2009 г. в исследование были включены 106 больных в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст составил 58 лет. Критериями включения в исследова-

ние были гистологически подтвержденный рак пищевода IIА стадии ($T_2N_0M_0$ – $T_3N_0M_0$), отсутствие предшествующего лечения по поводу данного заболевания, общее состояние больных 0–2 по шкале ECOG, удовлетворительные гематологические и биохимические показатели, отсутствие в анамнезе другого злокачественного новообразования. Местная распространенность процесса оценивалась в соответствии с данными эзофагоскопии, рентгенологического исследования и компьютерной томографии грудной клетки.

Основным симптомом заболевания, определяющим его клинику и оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов, была дисфагия. I степень данного осложнения, т.е. затруднение проглатывания твердой пищи, отмечалась у 63 пациентов (59,5%), II — у 38 (35,8%), III — у 2 (1,9%). Дисфагия IV степени, т.е. полная обтурация просвета пищевода, наблюдалась у 3 человек (2,8%). У 6 пациентов (5,7%) в связи с невозможностью самостоятельного питания была наложена гастростома. У большинства (85 больных, 80,2%) в начале лечения общее состояние соответствовало 0–1 баллу по шкале ECOG, 21 пациент (19,8%) сохраняли способность к самообслуживанию, но не могли выполнять физическую работу (2 балла по ECOG). Морфологическое строение опухолей пищевода оценивалось в соответствии с МКБ-Х. Плоскоклеточный неороговевающий рак был выявлен у 73 пациентов (68,9%), плоскоклеточный ороговевающий рак — у 30 (28,3%), аденокарцинома — у 3 (2,8%).

Лечение пациентов проводилось на базе радиологического отделения Липецкого областного онкологического диспансера. Все больные до начала лечения были осмотрены консилиумом врачей в составе хирурга-онколога, радиолога и химиотерапевта. Решение проводить нехирургическое лечение по поводу рака пищевода принималось в связи с высоким риском операционного вмешательства или в связи с отказом пациента от оперативного лечения.

С марта 2000 г. по июнь 2006 г. в исследование включены 56 пациентов, которые были разделены на две группы. В 1-й группе (n=31) проводилась стандартная лучевая терапия, во 2-й (n=25) план лечения включал лучевую терапию в сочетании с одновременным

проведением полихимиотерапии. С июля 2006 г. по октябрь 2009 г. в исследование были включены еще 50 пациентов. У 30 из них (3-я группа) осуществлено лучевое лечение в сочетании с электромагнитной гипертермией (термолучевая терапия), у 20 (4-я группа) — химиолучевое лечение в сочетании с гипертермией (термохимиолучевая терапия). Группы (см. таблицу) были сопоставимы по локализации новообразования, распространенности опухолевого процесса, возрасту, общему состоянию, морфологическому строению опухоли и другим параметрам, характеризующим опухолевый процесс и оказывающим влияние на прогноз заболевания.

Лучевая терапия проводилась в стандартном режиме: по 2 Гр 5 раз в неделю расщепленным курсом до суммарно-очаговой дозы (СОД) 64–70 Гр с 14-дневным перерывом после достижения СОД 44–46 Гр. В объем облучения на первом этапе включали пищевод и регионарные лимфатические узлы с окружающей пищевод клетчаткой. При локализации опухоли в средней трети пищевода облучению подвергали грудной отдел пищевода до уровня диафрагмы и параэзофагеальный лимфатический коллектор, в случае распространения опухоли на нижнюю треть либо при ее локализации в нижней трети в объем облучения включали поддиафрагмальный сегмент пищевода вместе с регионарными лимфатическими узлами.

На первом этапе облучению подвергался весь запланированный объем с использованием трехпольной методики облучения. В случае рака нижней трети пищевода процедура проводилась с двух встречных полей. При распространении опухоли на поддиафрагмальный

сегмент пищевода и кардию облучение выполнялось с двух противолежащих (переднее и заднее) фигурных полей с включением в объем облучения розетки кардии, части малой кривизны и свода желудка с паракардиальными лимфатическими узлами. На втором этапе в объем облучения включали остаточную клинически определяемую опухоль или зону первичного распространения новообразования в случае его полного регресса. Облучение проводилось на линейном ускорителе Philips SL (Philips, Нидерланды; НПК ЛУЦ, Россия) с энергией пучка 6 МэВ; гамма-аппарате «АГАТ-Р» (Россия); линейном ускорителе Primus (Siemens, Германия) с энергией пучка 6 МэВ.

Во 2-й группе лучевую терапию по вышеописанной схеме сочетали с одновременным введением химиопрепаратов: 5-фторурацил в дозе 500 мг внутривенно в первый и третий день недели еженедельно, цисплатин в дозе 40–50 мг внутривенно капельно на фоне гипергидратации во второй день недели еженедельно в течение всего курса терапии.

В 3-й группе лечение начинали с подведения к первичному очагу и зонам регионарного метастазирования СОД 10–12 Гр, затем облучение сочетали с регионарной гипертермией. Нагрев осуществляли на аппарате Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinita, Япония) с рабочей частотой 8 МГц. Мощность во время сеанса составляла 900–1500 Вт, нагрев проводился в течение 60–70 мин непосредственно перед сеансом облучения 2 раза в неделю (понедельник и четверг или вторник и пятница) в соответствии с рекомендациями Japan Society for Cancer Therapy и компании-производителя гипертермической установки. Нагрев заданного участка произво-

Характеристика групп пациентов в зависимости от метода лечения, абс. число/%

	Варианты терапии			
	лучевая (n=31)	химиолучевая (n=25)	термолучевая (n=30)	термохимиолучевая (n=20)
Локализация:				
верхняя треть	7/22,5	4/16	6/20	3/15
средняя треть	13/42	12/48	13/40	10/50
нижняя треть	11/35,5	9/36	13/40	7/35
Средний возраст/диапазон	58(41–76)	59(41–77)	57(41–74)	58(41–74)
Гистологическое строение:				
плоскоклеточный неороговевающий рак	21/67,7	17/68	21/70	14/70
плоскоклеточный ороговевающий рак	9/29	7/28	9/30	5/25
аденокарцинома	1/3,3	1/4	0/0	1/5
Дисфагия:				
I степени	21/68	15/60	14/47	13/65
II степени	7/22,5	9/36	15/50	7/35
III степени	1/3	0/0	1/3	0/0
IV степени	2/6,5	1/4	0/0	0/0
Уровень гемоглобина до начала лечения, г/л				
≥120	8/25,8	10/40	10/33,3	9/45
<120	23/74,2	15/60	20/66,7	11/55
Всего	31/100	25/100	30/100	20/100

дили двумя круглыми электродами, располагаемыми параллельно друг другу с противоположных сторон тела больного. Комбинируя электроды различного диаметра, можно избирательно и равномерно прогревать ткани, находящиеся на любой глубине тела.

Общее число сеансов за курс лечения составляло от 8 до 10. Температура в опухоли поддерживалась на уровне 41–42°C, при этом с целью профилактики термического повреждения кожи и подкожной клетчатки осуществлялось водяное охлаждение поверхности. Температуру в опухоли контролировали при помощи стандартных термосенсоров диаметром 1,0 мм, введенных через носовой ход в полость пищевода. Расчет температуры специальными программами проводили на основе денситометрической характеристики КТ-скана на уровне центра поля облучения, информации об электропроводности тканей, скорости кровотока, температуре тела, подводимой мощности высокочастотного излучения.

В 4-й группе химиолучевое лечение осуществляли по приведенной схеме, в процессе лучевой терапии пациентам дополнительно проводили от 8 до 10 сеансов регионарной электромагнитной гипертермии по методике, описанной выше.

Непосредственные результаты оценивали у всех пациентов, закончивших лечение в соответствии с планом, через шесть недель после его окончания, согласно Рекомендациям комитета экспертов ВОЗ для солидных опухолей (1987 г.). Оценку степени тяжести ранних изменений нормальных тканей, а также гематологической токсичности проводили в соответствии со шкалой RTOG/EORTC [14]. Определяли степень тяжести эзофагита, уровень нарушения функции почек и печени, уровень анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Для анализа результатов исследования использовали методы непараметрической статистики. В качестве статистически значимого порогового уровня принято значение $p=0,05$.

Результаты. Лечение в соответствии с планом было

завершено у 103 больных. У одного пациента термохимиолучевая терапия была прекращена после подведения СОД 26 Гр из-за резкого ухудшения общего состояния, впоследствии у данного больного сформировался трахеопищеводный свищ. У двух больных в процессе лечения возникло выраженное обострение сопутствующей патологии.

В группе лучевой терапии полный регресс опухоли был отмечен у 4 больных (13%), частичный (регресс опухоли более 50%) — у 6 (19%). У 19 человек (61,5%) зарегистрирована стабилизация процесса, у 2 (6,5%) — прогрессирование. В группе химиолучевой терапии полного ответа удалось добиться у 4 больных (16%), частичного — у 6 (24%). Прогрессирование заболевания наблюдалось у одного больного (4%), стабилизация — у 14 (56%). Среди больных, которым проводили облучение в сочетании с электромагнитной гипертермией, частота полных ответов выявлена у 13 больных (44%), частичных — у 6 человек (20%), у 10 (33%) отмечена стабилизация, в 1 случае (3%) — прогрессирование процесса. В группе термохимиолучевой терапии частоты полных ответов достигли у 8 человек (41%), частичных — у 6 (29,5%); у 6 человек (29,5%) выявлена стабилизация процесса (рис. 1). Различия по критерию непосредственного ответа опухоли на лечение между группами лучевой и термолучевой терапии были статистически значимыми ($p=0,038$). Кроме того, значимые различия наблюдались при сравнении результатов лучевой и термохимиолучевой терапии ($p=0,043$). Однако между группами лучевой и химиолучевой терапии они отсутствовали ($p>0,05$). В результате проведенного лечения во всех группах отмечалось существенное снижение уровня дисфагии, которое коррелировало с уровнем непосредственного ответа опухоли (рис. 2).

При анализе побочных эффектов установлено отсутствие различий между группами по критерию развития лучевого эзофагита тяжелой степени. Эзофагит III степени наблюдался у 16 больных (51,6%), получавших стандартную лучевую терапию, и у 17 (56,7%), получав-

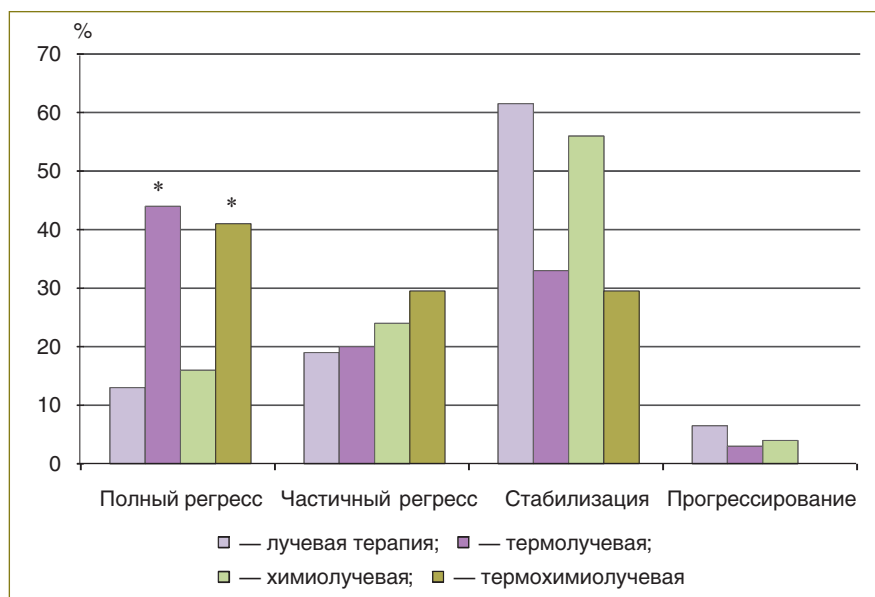


Рис. 1. Непосредственный ответ опухоли в зависимости от метода лечения. * — статистически значимые различия с группой лучевой терапии



Рис. 2. Рентгенограммы пищевода пациента В., 67 лет (плоскоклеточный неороговевающий рак, $T_3N_0M_0$, II стадия), до (а) и после (б) термолучевой терапии

ших термолучевую терапию. В группе химиолучевого лечения данное осложнение было отмечено у 13 пациентов (52%), в группе термохимиолучевой терапии — у 11 (55%) при отсутствии статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией, наблюдался случай развития пищеводно-трахеального свища, что следует расценивать как осложнение IV степени по шкале RTOG [14].

Основным системным побочным эффектом лечения была лейкопения: III–IV степень данного осложнения наблюдалась у 3 пациентов (9,7%) в группе лучевой терапии и у 2 (6,7%) — в группе термолучевой терапии. Включение в схему лечения химиотерапевтических препаратов существенно увеличивало частоту развития лейкопении тяжелой степени, которая в группе химиолучевого лечения составила 16%. Самый высокий уровень тяжелой лейкопении (30%) отмечен среди пациентов, которым проводилось химиолучевое лечение в сочетании с гипертермией. Различия между данной группой и остальными группами оказались статистически значимыми ($p=0,047$).

Обсуждение. Агрессивное течение и неблагоприятный прогноз в группе больных локализованным раком пищевода, которым по тем или иным причинам не удастся провести оперативное вмешательство, заставляют искать пути повышения эффективности консервативного лечения данного заболевания. Стандартная лучевая терапия приводит к низкому уровню объективного ответа, поэтому в настоящее время она должна рассматриваться как паллиативное вмешательство у больных, уровень физиологического ресурса которых не позволяет проводить более интенсивное лечение.

С другой стороны, попытка использования агрессивных режимов химиолучевого лечения при различных локализациях новообразований привела к резкому росту токсичности, в том числе и к случаям смерти вследствие осложнений лечения, что нельзя считать оправданным [15]. Одновременная химиолучевая терапия является в настоящее время стандартом нехирургического лечения рака пищевода [4–6, 16]. Наше исследование показало, что радиочастотная гипертермия может рассматриваться как реальная альтернатива данному методу лечения, поскольку позволяет добиться сравнимых непосредственных результатов при более низком уровне системной токсичности и более низкой стоимости. Полученные результаты соответствуют данным литературы, в которой представлены сравнимые значения непосредственного эффекта термолучевой терапии в отношении местнораспространенного рака пищевода [17]. Термолучевая терапия не вызывает системной токсичности и негематологических осложнений, что является ее несомненным преимуществом.

Полученные результаты также демонстрируют, что попытка улучшить результаты лечения путем повышения агрессивности за счет добавления третьего компонента (облучение+химиотерапия+гипертермия) приводит лишь к росту токсичности со стороны нормальных тканей, что совпадает с данными, полученными в работах [18, 19] в отношении рака глотки и гортани. Сочетание химиолучевой терапии и гипертермии обуславливает возрастание частоты и тяжести побочных эффектов, но не увеличивает число объективных ответов опухоли на лечение по сравнению с химиолучевой и термолучевой терапией.

Заключение. Химиолучевая и термолучевая терапия рака пищевода обладают одинаковой эффективностью по критерию непосредственного ответа опухоли. Сочетание химиолучевой терапии и регионарной гипертермии вызывает рост частоты и тяжести побочных эффектов, не увеличивая число объективных ответов опухоли.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 2(приложение 1).
2. Щербakov А.М., Симонов Н.Н., Канаев С.В. и др. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода. Практическая онкология 2003; 2: 91–98.
3. Tait D.M. Multi-modality treatment in oesophageal cancer: a course for radiotherapy progress. Radiotherapy and Oncology 2004; 73: 115–117.
4. Kleinberg L., Forastiere A.A. Chemoradiation in the Management of esophageal cancer. Journal of Clinical Oncology 2007; 25 (26): 4110–4117.
5. Nishimura Y., Mitsumori M., Hiraoka M. et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). Radiotherapy and Oncology 2009; 92: 260–265.
6. Kumar S., Dimri K., Khurana R. et al. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. Radiotherapy and Oncology 2007; 83: 139–147.

7. Wong R.K., Malthaner E.H. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD002092.

8. Oldenberg S., Griesdoorn V., Crezee H. et al. Re-irradiation plus hyperthermia for 415 patients with macroscopic recurrent breast cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 21.

9. Schem B., Dahl O., Pfeffer F. et al. Hyperthermia added to radiochemotherapy as preoperative treatment for locally advanced or inoperable rectal adenocarcinomas. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 31.

10. Dewhirst M., Inman B., Vujaskovic Z. New clinical trials in the Duke hyperthermia program focus on bladder cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 34.

11. Fuwa N., Nomoto Y., Shouji M. et al. Therapeutic effects of simultaneous intraluminal irradiation and intraluminal hyperthermia on esophageal carcinoma. *Brit J of Radiology* 2001; 74: 709–714.

12. Hou B.S., Xiong Q.B., Li D.J. Thermochemoradiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases. *Cancer* 1989; 64(9): 1777–1782.

13. Ren R.L., Chou C.K., Vora N. A pilot study of intracavitary hyperthermia combined with radiation in the treatment of esophageal carcinoma. *Int Jour of Hyperthermia* 1998; 14(3): 245–254.

14. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.

15. Kumar S., Pandey M., Lal P. et al. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 186–192.

16. Bedenne L., Miche P., Bouché O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology* 2007 April 1; 25(10): 1160–1168.

17. Hulshof M.C., Van Haaren P.M., Van Lanschot D. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *J Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 79–85.

18. Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольная лучевая терапия местно-распространенного рака ротоглотки. *Российский онкологический журнал* 2004; 2: 18–22.

19. Maslennikova A., Il'in N., Terentjev I. Radiochemotherapy comparing with radiochemotherapy and local hyperthermia in patients with unresectable pharynx and larynx cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 3(2, suppl.): 296–297.

4. Kleinberg L., Forastiere A.A. Chemoradiation in the Management of Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(26): 4110–4117.

5. Nishimura Y., Mitsumori M., Hiraoka M. et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 260–265.

6. Kumar S., Dimri K., Khurana R. et al. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83: 139–147.

7. Wong R.K., Malthaner E.H. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD002092.

8. Oldenberg S., Griesdoorn V., Crezee H. et al. Re-irradiation plus hyperthermia for 415 patients with macroscopic recurrent breast cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 21.

9. Schem B., Dahl O., Pfeffer F. et al. Hyperthermia added to radiochemotherapy as preoperative treatment for locally advanced or inoperable rectal adenocarcinomas. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 31.

10. Dewhirst M., Inman B., Vujaskovic Z. New clinical trials in the Duke hyperthermia program focus on bladder cancer. In: *The 27th Annual Meeting of the European Society for hyperthermic oncology*. May 26–28, 2011. Aarhus, Denmark. Abstract book, p. 34.

11. Fuwa N., Nomoto Y., Shouji M. et al. Therapeutic effects of simultaneous intraluminal irradiation and intraluminal hyperthermia on esophageal carcinoma. *Brit J of Radiology* 2001; 74: 709–714.

12. Hou B.S., Xiong Q.B., Li D.J. Thermochemoradiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases. *Cancer* 1989; 64(9): 1777–1782.

13. Ren R.L., Chou C.K., Vora N. A pilot study of intracavitary hyperthermia combined with radiation in the treatment of esophageal carcinoma. *Int Jour of Hyperthermia* 1998; 14(3): 245–254.

14. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.

15. Kumar S., Pandey M., Lal P. et al. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 186–192.

16. Bedenne L., Miche P., Bouche O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology* 2007 April 1; 25(10): 1160–1168.

17. Hulshof M.C., Van Haaren P.M., Van Lanschot D. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *J Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 79–85.

18. Maksimov S.A., Mardynskiy Yu.S., Medvedev V.S. i dr. Megavol'tnaya luchevaya terapiya mestno-rasprostranennogo raka rotoglotki. *Russ Oncol Z — Russian Oncological Journal* 2004; 2: 18–22.

19. Maslennikova A., Il'in N., Terentjev I. Radiochemotherapy comparing with radiochemotherapy and local hyperthermia in patients with unresectable pharynx and larynx cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 3(2, suppl.): 296–297.

References

1. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2008 godu [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2008]. *Vestn Ross Onkol Nauch Centra im NN Blokhina RAMN — Herald of Cancer Scientific Centre named after N.N. Blokhin RAMS* 2010; 2(suppl. 1).

2. Shcherbakov A.M., Simonov N.N., Kanaev S.V. et al. *Prakticheskaya onkologiya — Practical Oncology* 2003; 2: 91–98.

3. Tait D.M. Multi-modality treatment in oesophageal cancer: a course for radiotherapy progress. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73: 115–117.