

УДК 616.37-006.6

*Ю.П. Спиженко, Н.Ю. Спиженко, О.Е. Бобров, Т.И. Чеботарева,
Ю.Н. Леценко, О.А. Шараевский, В.И. Лысак*

РАДИОХИРУРГИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Центр онкологии и радиохирургии «Киберклиника Спиженко», Киев

Проведено проспективное, нерандомизированное исследование, основанное на анализе опыта лечения 31 больных с раком поджелудочной железы (12 женщин и 19 мужчин) в возрасте от 47 до 76 лет (медиана возраста составила $68,2 \pm 1,2$ года). Проанализирован опыт выполнения 123 радиохирургических операций (фракций), что позволило добиться стабилизации процесса у 28 больных на сроки от 1,5 до 14 месяцев. Сделан вывод о целесообразности использования радиохирургии при лечении больных с раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, радиохирургия, кибернож.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 4-5 место среди причин смерти от злокачественных новообразований в странах Европы и в США. На протяжении первого года после установления диагноза умирает до 85% больных, при этом, у большинства из них медиана продолжительности жизни не превышает 3-6 месяцев [5]. Неудовлетворенность клиницистов результатами лечения больных РПЖ с использованием традиционных технологий – хирургия, химиотерапия и радиотерапия, привели к известному пессимизму в отношении возможности разработки принципов действительно эффективного лечения.

Оживление интереса клиницистов-онкологов к судьбе больных, ранее считавшихся «неперспективными», сегодня связано с разработкой принципов «радиохирургии» и изобретением в 2001 году д-ром Джоном Адлером роботизированной радиохирургической системы «CyberKnife». Только эта система сегодня позволяет подвести к опухоли тумороцидную дозу излучения при минимальной лучевой нагрузке на прилежащие здоровые органы и ткани.

С 10 сентября 2009 года в Украине открыт Центр онкологии и радиохирургии «Киберклиника Спиженко», укомплектованный комплексом «CyberKnife® G4». Настоящая работа – первое сообщение о личном опыте радиохирургического лечения больных с РПЖ.

Критерии отбора пациентов для лечения на комплексе «CyberKnife® G4» и дизайн исследования.

Проведено проспективное, нерандомизи-

рованное исследование, основанное на анализе опыта лечения в период с 10.09.2009 по 30.12.2010 г. – 31 больных с РПЖ (12 женщин и 19 мужчин, в возрасте от 47 до 76 лет (медиана возраста составила $68,2 \pm 1,2$ года).

Следует отметить, что среди наблюдавшихся нами пациентов, только у одной больной опухоль была диагностирована на I-II стадии ($T_1N_0M_0$). Ее путь в клинику – нестандартен, и, является, скорее исключением т.к. ее после установления диагноза направили из специализированного онкологического учреждения. Причиной этого были тяжелые сопутствующие заболевания (ИБС, сахарный диабет тяжелой степени, постоянная форма мерцательной аритмии), что делало невозможным выполнение традиционного вмешательства.

Еще у 3 больных, обратившихся самостоятельно, диагноз был установлен при II A, B – III стадии. Двум из них, в качестве паллиативной желчеотводящей операции на предыдущих этапах лечения была выполнена установка билиарного стента, а у одной больной – наложен холедоходуоденоанастомоз.

Остальные 27 больных так же обратились самостоятельно. Всем им было отказано в лечении в онкологических стационарах. У них были запущенные мультифокальные опухоли (IV клиническая группа). Четверо из них ранее перенесли хирургические вмешательства – (3 больных – пробную лапаротомию, а одна больная – формирование гепатикоеюно- и панкреатоеюноанастомоза). Следует отметить, что срок жизни таких больных, при использовании традиционных методов и техно-

логий, обычно, не превышает нескольких месяцев.

Всего у 31 больных в «Киберклинике Спиженко» было проведено 123 фракций (операций) с воздействием, как на первичную, так и на метастатические опухоли.

Решение о возможности использования радиохирургии принимали после оценки результатов обследования, включавшего – компьютерную томографию (КТ), магниторезонансную томографию (МРТ) с ангиопрограммой, определение уровня маркера СА 19-9 и гистологическое исследование биоптата из опухоли.

Общее состояние пациентов – неспособность перенести традиционное хирургическое вмешательство из-за дыхательной или сердечной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний, мультифокальное распространение опухоли – противопоказанием к радиохирургии не является. Также не считали противопоказанием к радиохирургии – одновременное проведение пациенту противоопухолевой терапии.

После принятия решения о радиохирургическом вмешательстве, пациентам устанавливали (чрезкожно, пункционным способом под контролем КТ) золотую рентгенконтрастную метку в «опухоль-мишень»).

Спустя 5-7 дней после установки метки, проводили «планирующие» КТ с контрастированием (контраст «Omnipaque 350») и МРТ с последующей объемной 3D-реконструкцией, с определением реальных границ опухоли.

Планируемый объем «очага-мишени» превышал на 3 мм определенные при диагностике размеры опухоли. При этом разрабатывали два плана – один для первичной укладки пациента с ориентацией по костным образованиям позвоночника, для учета и компенсации ротационные смещений (Xsight-spine), а второй план – с ориентацией по «метке», введенной в опухоль (Fiducial Tracking with Synchrony). Амплитуду дыхательных движений контролировали системой «Synchrony». Для этого на пациента надевали специальный жилет со светодиодными датчиками, сигнал от которых улавливала камера «Synchrony», что обеспечивало точное подведение дозы в «мишень».

Дозы и режимы фракционирования были строго индивидуальны для каждого пациента в зависимости от объема опухоли, ее расположения, конфигурации и близости к «кри-

тическим» структурам (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, полая и воротная вена, спинной мозг). Это позволило добиться уверенного покрытия «опухоли-мишени» дозой с конформным (выше 90-95%) распределением лучевой нагрузки. Высокая точность подведения дозы к «мишени» (до 0,1 мм при линейных движениях и до 0,10 при ротационных движениях) обеспечивала надежную защиту нормальных тканей и возможность подведения высоких разовых доз. Расчет изодозного распределения и дозного градиента выполняли по алгоритму «Ray Tracing», как наиболее оптимальному, отражающему дозную нагрузку в патологическом очаге и окружающих тканях.

Величина разовой дозы при РПЖ составляла 8-12 Гр, (количество фракций – 3). Доза за одну фракцию при лечении метастазов РПЖ в легкие достигала 17-20 Гр (количество фракций 3-4), метастазов в печень – 12-15 Гр (количество фракций – 3), а метастазов в головной мозг – 5-18 Гр (количество фракций – 1-5).

Результаты и обсуждение

Все больные успешно перенесли лечение в амбулаторных условиях. Осложнения – подпеченочная гематома после установки метки, в период освоения методики – возникла у одного пациента и острый посттравматический панкреатит легкой степени тяжести у 2 пациентов. Осложнения были успешно устранены консервативными мерами.

Эффективность тумороцидного воздействия лечения оценивали по результатам гистологического исследования трепанобиоптата из патологического очага-«мишени» непосредственно по окончании радиохирургического воздействия. Контроль за отдаленными результатами лечения осуществляли каждые три месяца с использованием физикального осмотра и КТ или МРТ. Динамическое исследование уровня СА-19-9 оказалось неинформативным и от его динамического контроля мы отказались.

Оценку результатов радиохирургического лечения проводили по трехступенчатой шкале. Хорошими считали результат, когда удавалось добиться регресса опухоли. Удовлетворительным – если объем опухоли уменьшался или стабилизировался, и, плохим – если рост опухоли прогрессировал.

Полного регресса первичной опухоли удалось добиться у всех 4 больных с «локальными» стадиями РПЖ – (I-III стадии ($T_{1-2}N_0M_0$), и у 18 больных с «мультифокальными» опухолями. Еще у 6 больных объем опухоли уменьшился, а у 3 – стабилизировался. Ни у одного больного после радиохирургического лечения увеличения размеров первичной опухоли не наблюдали, чего нельзя сказать о метастатических очагах. В подгруппе больных с РПЖ и множественными метастазами в печень (11 пациентов) четверо больных после радиохирургического лечения РПЖ и субъективного улучшения самочувствия категорически отказались от химиотерапии. В итоге у 3 из них было отмечено быстрое прогрессирование роста метастазов в печени. У остальных 7 больных этой подгруппы проведение химиотерапии позволило добиться стабилизации состояния печеночных метастазов.

Сроки наблюдения за выжившими больными составили от 1,5 до 14 месяцев. На 30.12.2010 г. живы 28 больных (медиана выживаемости – $6,4 \pm 1,1$ мес.). Умерло за время исследования 3 больных с множественными метастазами в печень. Причиной их смерти было развитие печеночной недостаточности

Д и с к у с с и я

Эйфория хирургов 70-80-х годов XX века, когда для лечения больных РПЖ были детально разработаны принципы, так называемых, «радикальных операций» типа панкреатодуоденальной резекции и гастродуоденопанкреатэктомии, постепенно сменилась разочарованием. Даже в высокоспециализированных клиниках после таких операций, выполненных у строго отобранных больных с «локальными формами РПЖ», медиана продолжительности жизни не превышает 12-18 месяцев [4, 5, 7]. И это – среди тех больных, которые вообще перенесли такое травматичное вмешательство. Следует признать, что сообщения о 5-летней выживаемости больных с РПЖ, до настоящего времени, являются, скорее исключением, чем системой [9].

Немало критики вызывает и оценка «качества жизни» после удаления целого «органоконструкта» [2]. В итоге – эйфория сменилась разочарованием с отдельными пессимистическими нотками капитулянтства, когда появились призывы к отказу от попыток «радикаль-

ного» лечения больных с РПЖ, а рекомендации по лечению стали сводить, по сути, только к обеспечению желчеоттока и проведению адьювантной терапии [1, 3].

Одновременно шел поиск способов нехирургического лечения больных с РПЖ. Наибольшие надежды были возложены на лучевую терапию и химиотерапию.

Применение внешнего дистанционного облучения в суммарной очаговой дозе 50-60 Гр у больных с местно-распространенным РПЖ вдвое улучшили показатели выживаемости по сравнению с паллиативной операцией (медиана продолжительности жизни возросла с 3-6 месяцев до 9-13 месяцев), при этом 10% больных прожили 2 года [6]. Вместе с тем, применение лучевой терапии существенно затруднено анатомическим расположением ПЖ и ее взаимоотношениями с жизненно-важными органами, высокочувствительными к радиации, что ограничивает возможность доставки необходимой дозы при РПЖ. Кроме того, опухоли ПЖ, которые в большинстве своем аденокарциномы – достаточно резистентны к ионизирующему излучению [5].

В итоге, в конце XX века лучевую терапию стали рассматривать, не более чем малоэффективную альтернативу хирургии, у пациентов, которые не могут перенести традиционную операцию из-за тяжести сопутствующей патологии, либо, как сугубо паллиативный метод лечения.

Некоторый прогресс в радиотерапии был достигнут после установления радиосенсибилизирующего эффекта у цисплатины, 5-ФУ и гемцитабина, что позволило [8, 10] разработать принципы радиохимиотерапии и добиться увеличения медианы выживаемости после комбинированного лечения почти в 1,5 раза. Но, следует признать, что и радиохимиотерапия не привела к кардинальному улучшению результатов лечения больных с РПЖ.

Радиохирургия – сравнительно молодая технология. От момента изобретения «Cyber-Knife» прошло только 16 лет. Несколько старше его предшественник «Гамма-нож». Но, несмотря на молодость, успехи радиохирургии производят на специалистов-онкологов воистину ошеломляющее впечатление. Значит ли это то, что традиционные хирургические вмешательства отжили свое? И – да, и – нет.

Во-первых, далеко не все клиники, имею-

щие «CyberKnife» занимаются лечением больных с РПЖ. В одних странах это связано с особенностями законодательства в области медицины, запрещающего установку «меток», в других – на первый план выходят чисто экономические причины. Понятно, что владельцы клиник попросту избегают излишних рисков и расходов, связанных с содержанием подразделений для инвазивных вмешательств. Так что клиник, проводящих лечение больных с РПЖ в мире не так уж много, их не более двадцати.

Во-вторых, несмотря на постоянно увеличивающееся число публикаций, подтверждающих высокую эффективность «CyberKnife» при РПЖ – технология встречается в Украине ничем не обоснованное сопротивление «традиционных» онкологов. Поэтому основным контингентом для радиохирургии становятся больные с запущенными формами заболевания, лечение которых, по понятным причинам, носит чисто паллиативный характер.

Но затормозить прогресс, а тем более его остановить, уже вряд ли удастся. Количество клиник, имеющих в своем арсенале «CyberKnife» быстро растет, и превысило 200, а число пролеченных с использованием радиохирургии больных уже приближается к 2000000. Особое значение и перспективы она имеет у больных, для которых обычное хирургическое вмешательство непереносимо.

Но действительно ли радиохирургия конкурент традиционной хирургии? Или все же они союзники? Наверное, прав был Кен Уилбер, когда сказал – «...вместо того, чтобы спрашивать, какой подход верен, а какой – нет, мы допускаем, что каждый подход прав, но лишь частично, а потом пытаемся выяснить, как объединить эти частичные истины, а не как выбрать одну из них и отбросить остальные».

РАДИОХІРУРГІЯ ПРИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Ю.П. Спіженко, Н.Ю. Спіженко, О.Є. Бобров, Т.І. Чеботарьова, Ю.М. Леценко, О.А. Шаравський, В.І. Лисак

Проведено проспективне, нерандомизоване дослідження, що ґрунтується на аналізі досвіду лікування 31 хворого з раком підшлункової залози (12 жінок та 19 чоловіків) в віці від 47 до 76 років (медіана віку склала 68,2±1,2 роки). Проаналізований досвід виконання 123 радіохірургічних операцій

(фракцій), що дозволило досягнути стабілізації процесу у 28 хворих строком від 1,5 до 14 місяців. Зроблено висновок про доцільність використання радіохірургії при лікуванні хворих з раком підшлункової залози.

Ключові слова: рак підшлункової залози, радіохірургія, кіберніж.

RADIOSURGICAL TREATMENT OF THE PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

Y.P. Spizhenko, N.Y. Spizhenko, O.E. Bobrov, T.I. Chebotariova, Y.M. Leschenko, O.A. Sharaevskiy, V.I. Lysak

We had conducted, opened, non-randomized study that was based on analysis of treatment of 31 patients with pancreatic cancer (12 women and 19 men), age from 47 to 76 years old (age median 68.2±1.2). In summary of study 123 fractions were analyzed, 28 patients had shown tumor control over the period of 1.5 to 14 month. Conclusion was reached; feasibility of use of Radiosurgery as a modality of treatment of patients with Pancreatic Cancer.

Key words: pancreatic cancer, radiosurgery, CyberKnife.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилин А.В. Чрезкожные декомпрессионные вмешательства в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза / А.В. Гаврилин, С.С. Саидов // Материалы I съезда онкологов СНГ, Москва. – 1996. – С. 332-333.
2. Земсков В.С. Постпанкреаторезекционный синдром / В.С. Земсков, В.И. Билецкий, С.Н. Панченко, В.Д. Люлькин. – К.: Здоровье, 1986. – 174 с.
3. Ившин В.Г. Чрезкожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, О.Д. Лукичев. – Тула: Гриф. и К. – 2000. – 312 с.
4. Радзіховський А.П. Рак підшлункової залози та периапулярної зони / А.П. Радзіховський, О.Є. Бобров, М.А. Мендель – Київ: Наукова думка. – 2001. – 176 с.
5. Рак поджелудочной железы. / С.А. Шалимов, Д.С. Осинский, В.А. Черный [и др.] – Киев: Основа, 2007. – 320 с.
6. Bagne F.R. Radiation therapy in cancer management: History and basic principles. / F.R. Bagne, R.R. Dobeblower, A.J. Milligan // Comprehensive Textbook of Oncology. Eds. Baltimore. – 1991. – P. 477 – 485.
7. Berlin J.D. Chemotherapeutic advanced in pancreatic cancer. / J.D. Berlin, M.L. Rothenberg // Curr.Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 350. – P. 219-226.
8. A phase I study of radiation therapy and twice-weekly gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced pancreatic cancer. / J.A. Martinson, A.R.G. Vigliotti, H.C. Pitot. [et al.] // Int. J. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 55. – P. 1305-1310.
9. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. / J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess [et al.] // New. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1200-1210.
10. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. / H. Snady, H. Bruckner, A. Cooperman [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 314-327.

Стаття надійшла 23.02.2011