

ГЛЕБОВСКАЯ В. В., ТКАЧЕВ С. И., НАЗАРЕНКО А. В., ТРОФИМОВА О. П.
GLEBOVSKAYA V. V., TKACHEV S. I., NAZARENKO A. V., TROFIMOVA O. P.

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении рецидивных опухолей прямой кишки

Stereotactic radiation therapy in recurrent rectal cancer treatment

Цитирование: Глебовская В. В., Ткачев С. И., Назаренко А. В., Трофимова О. П. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении рецидивных опухолей прямой кишки // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 82–87.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-82-87

Анализ данных, получаемых за последние годы, свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком как в России, так и в других развитых странах.

В лечении рецидивов рака прямой кишки в настоящее время не существует единых стандартов. В последние годы в мире отмечается стремление к использованию многокомпонентных комплексных программ, включающих, помимо хирургического метода, лучевую и лекарственную терапию.

Рецидивные опухоли считаются резистентными к лучевому лечению, а локальное воздействие высокими дозами лучевой терапии зачастую ограничено толерантностью близлежащих органов и дозой ранее проведенной лучевой терапии.

Повторное лучевое воздействие несет в себе значительный риск из-за кумулятивного воздействия ионизирующего излучения на критические структуры и нормальные ткани. Высокоточные технологии конформной лучевой терапии (лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), брахитерапия, интраоперационная лучевая терапия и стереотаксическая радиотерапия) применяемые с целью облучения рецидивных опухолей, способствуют снижению токсичности и более щадящему воздействию на нормальные ткани.

Существуют исследования, показывающие эффективность современных технологий стереотаксической радиотерапии (SBRT), которые являются вариантом радиотерапевтического агрессивного лечения, обеспечивающего приемлемый локальный контроль при минимальной токсичности.

Инновационным направлением применения лучевой терапии у данной категории больных является протонная терапия и терапия ионами углерода. Распределение энергии пучка протонов с практически нулевой выходной дозой открывает новые возможности, при повторном облучении, позволяет снизить дозу излучения в тканях за пределами опухолевой мишени, что важно у больных, которые при первичном облучении уже получили дозу, близкую к максимально допустимой.

Summary

Analysis of the last data shows that there is a steady rise in colorectal morbidity not only in Russian Federation, but also in other developed countries. In rectal cancer treatment there are no standards by the moment. Last years all over the world there are tendencies to use multicomponent complex modalities of treatment which include not only surgery, but also radiation therapy and chemotherapy.

Recurrent cancer is considered as radioresistant, and local treatment with high doses of radiation is frequently limited by normal tissues' tolerance and by dose received in previous course. Reirradiation is always a risk because of cumulative radiation dose to organs at risk and normal tissues. Highly precise techniques of radiation therapy, such as IMRT, brachytherapy, IORT, stereotactic radiation therapy can be used in recurrent cancer treatment because of toxicity decrease and sparing of normal tissues.

Some data shows that usage of modern technologies is effective when using CyberKnife. Stereotactic radiation therapy (SBRT) is a variant of aggressive treatment which is able to provide good local control with minimal toxicity. Innovative approach in reirradiation for patients with recurrent cancer is proton therapy and carbon ion therapy. Dose distribution in proton therapy with its practically no exit dose clears the way to new abilities in reirradiation, leads to dose decrease in tissues outside irradiated volume, and it's very important in patients who got virtually maximal dose while treating initial disease.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак прямой кишки, стереотаксическая лучевая терапия, протонная терапия, локальная гипертермия

KEY WORDS

rectal cancer, stereotactic radiation therapy, proton therapy, local hyperthermia

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Глебовская Валерия Владимировна – к.м.н., с.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: oncovalery@mail.ru

Ткачев Сергей Иванович – д.м.н., в.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: sitkachev@gmail.com

Назаренко Алексей Витальевич – к.м.н., зав.отд., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: llexoff@mail.ru

Трофимова Оксана Петровна – д.м.н., в.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: dr.trofimova@mail.ru

CONTACT INFORMATION

FSBSC «Russian Cancer Scientific Center named after N. N. Blokhin », Moscow, Russian Federation

Анализ данных, получаемых за последние годы, свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком как в России, так и в других развитых странах. Эпидемиологические данные о распространенности, высокий удельный вес в структуре смертности в большинстве стран мира, отсутствие тенденции к ее снижению делают вопросы лечения рака прямой кишки высоко значимой медико-социальной проблемой.

Хирургический метод остается основным компонентом мульти-модального подхода в лечении данной категории больных. В последнее время в хирургическом лечении отмечены определенные позитивные изменения связанные с улучшением дооперационного стадирования, оптимизацией показаний к сфинктеросохраняющим операциям, внедрением методики тотальной мезоректумэктомии, определением онкологически обоснованного уровня дистального края резекции. Однако, это позволило лишь снизить частоту локорегионарных рецидивов (до 10–12%) [7] и незначительно увеличить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. Таким образом, мировая онкологическая практика на сегодняшний день шагнула далеко за пределы использования хирургического метода как единственного способа лечения больных раком прямой кишки. Анализ крупных международных исследований показывает, что частота возникновения локорегионарных рецидивов, при условии соблюдения принципов современной хирургии (тотальная мезоректумэктомия), составляет от 5 до 11% [7]. А успех в лечении рецидивов рака прямой кишки, прежде всего определяется радикализмом (R0) выполненного оперативного вмешательства, что позволяет достигнуть 5-летней выживаемости в 40–50% наблюдений.

В лечении рецидивов рака прямой кишки в настоящее время не существует единых стандартов. В последние годы в мире отмечается стремление к использованию многокомпонентных комплексных программ лечения, включающих, помимо хирургического метода, лучевую и лекарственную терапию. Так, американские стандарты лечения NCCN ClinicalPracticеGuidelinesinOncology (Rectal Cancer.V.2.2015) и Европейские стандарты (ESMO) ClinicalRecommendationsfordiagnosis, treatmentandfollow-upрекомендуют пациентам с рецидивами рака прямой кишки получать предоперационную лучевую терапию в дозе 45–50 Гр в комбинации с химиотерапией 5-FU, как при местнораспространенныхрезектабельных, так и при нерезектабельных опухолях.У больных местнораспространеннойаденокарциномой прямой кишки доказана эффективность комплекса неoadъювантной химиолучевой терапиии хирургического воздействия, позволяющим достичь показателей 5-летней общей выживаемости 75% и более[1]. Приблизи-

тельно у 10–25% этих пациентов в дальнейшем может развиваться локальный или региональный рецидив непосредственно в пределах или вблизи уже облученной области. Эти случаи представляют значительные трудности при планировании радикального лечения. В идеале рецидивы должны быть удалены оперативно, однако, операция часто является невозможной из-за поздних фиброзных изменений после проведенной комбинации лучевой и лекарственной терапии и операции, а также из анатомических особенностей. Если хирургическое лечение не представляется возможным, или после резекции остаточная опухоль остается больших размеров, может рассматриваться вариант паллиативной химиотерапии и/или повторное лучевое воздействие. Повторное облучение несет значительный риск кумулятивного воздействия на критические структуры (organsatrisk, OAR). Максимальная доза на критические структуры, для которых неблагоприятные эффекты оказываются более значимыми, нежели достижение локального контроля, неизвестна. Несмотря на эти риски, повторное облучение часто рассматривается как единственный реальный метод лечения рецидивного рака прямой кишки (РРПК).

Частота развития пресакральных рецидивов колеблется от 16% до 47% от всех локорегионарныхрецидивов рака прямой кишки. Результаты Голландского исследования III фазы показали, что пресакральная область оказалась основным и наиболее трудно поддающемуся консервативному и хирургическому лечению местом рецидива (6%) в обеих рандомизированных группах – TME + RT (2%), а только TME(3,6%) [7]. Механизм возникновения рецидива в пресакральной области до настоящего времени не изучен. Эта зона всегда включена в облучаемую область, на нее часто подводится буст(локальное облучение) при проведении пролонгированного курса ЛТ, интраоперационная лучевая терапия. С чем же связано рецидивирование? Предполагаются различные механизмы возникновения рецидива в этом месте, отличные от вовлечения лимфоузлов: а именно – распространение опухолевых клеток из краёв резекции, и отсев опухолевых клеток в латеральные каналы во время проведения операции.

Мезоректум представлен жировой клетчаткой, окружённой мезоректальной фасцией, которая, в свою очередь, окружает экстраперитонеальную часть прямой кишки сзади и сбоку. В нём содержатся нервные и лимфоидные элементы, которые и вовлекаются в первую очередь при раке прямой кишки. Исследование послеоперационного материала, анализирующее степень вовлечённости лимфоузлов мезоректума показало, что у 46% пациентов поражён как минимум один лимфатический узел. [5].У большинства пациентов с локальным рецидивом в области анастомоза наблюдалась резидуальная ме-

зорекальная жировая клетчатка, что позволяет предположить возможный рост частоты рецидивов в области анастомоза и-за оставшейся после операции мезоректальной жировой клетчатки. Это предположение также подтверждается результатами Голландского исследования ТМЕ, в котором частота рецидивов была выше у пациентов с вовлеченными узлами в группе с только ТМЕ, когда край резекции составлял 2 см или меньше; в группе с ЛТ частота локальных рецидивов была низкой, за исключением тех случаев, когда край резекции был меньше 5 мм. Вовлечение края резекции по всей площади окружности видится как довольно независимый предиктор низкого уровня и локального контроля, и выживаемости [6, 7].

Дискутабельным является вопрос об определении объема лимфатических узлов включаемых в облучаемый объем в латеральных пространствах. Номенклатура групп лимфоузлов, снабжающих тазовые органы, почерпнута из гинекологической классификации, предложенной Манганом и соавт. [8]. Эта система выделяет девять основных групп лимфоузлов, обеспечивающих дренаж лимфы от тазовых органов и возможно вовлеченных в распространенный опухолевый процесс. Малый таз может быть разделен на три объема для разделения групп узлов по Мангану в соответствии с их близостью к сосудам и нервам: внутреннее подвздошное пространство, запирающее и подвздошное пространство. Анастомически внутренние подвздошные лимфоузлы собирают лимфу от прямой кишки, а запирающие и наружные подвздошные лимфатические узлы собирают лимфу от передних тазовых органов. Опухоли прямой кишки, расположенные под брюшиной, могут также отдавать лимфу в запирающие лимфоузлы. Частота вовлечения внутренних подвздошных лимфоузлов при раке прямой кишки ниже 5%, но они должны быть включены в объем облучения в случае, когда опухоль массивно инфильтрирует передние органы таза. Нижняя апертура таза состоит из анального треугольника, включающего сфинктерный комплекс с окружающим перианальным и периректальным пространством [9,5]. Руководства RTOG для анальных или прямокишечных новообразований рекомендуют включать эту область в зону облучения только в тех случаях, когда есть опухолевая инфильтрация, распространяющаяся в седалищно-прямокишечную ямку плюс 1–2 см окружающих тканей; во всех остальных случаях руководства RTOG рекомендуют ограничить CTV до нескольких миллиметров вдали от леваторов [10]. Изучение появления локального рецидива, согласно обновленным данным Голландского Исследования показало, что пресакральное пространство является основным местом возникновения рецидива. А частота локального рецидива связана с количеством (больше или равно 4) и расположением (запирающая область) вовлеченных лимфатических узлов [7].

Yu.соавт. [11] изучили стереотип появления локального рецидива и корреляцию места его возникновения с объемом облучения и показали, что 45% рецидивов были или краевыми, или вне облучения клинического объема, в основном (60%) расположенными выше передней и верхней границы поля. Haddock и соавт. [12] сообщили о результатах наблюдения за 607 пациентами с рецидивами колоректального рака, которым проводилась интраоперационная ЛТ электронами (46% уже проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)), в 41% случаев рецидив появился в уже облученной области). 5- и 10-летняя общая выживаемость составила 30% и 16%, соответственно. Локальный рецидив за 5 лет возник у 28% пациентов. Выживаемость зависела от проведенной R0 опе-

рации периода проведения интраоперационной ЛТ и химиотерапии. Рецидивы в ложе опухоли подвздошной кишки во время интраоперационной лучевой терапии, за 10-летний срок составили 18% по сравнению с 12% при условии проведения предыдущей ДЛТ. Нейропатия наблюдалась у 94 пациентов и встречалась чаще у пациентов, которым при интраоперационной лучевой терапии подвели дозу выше 12,5 Гр. За последние 30 лет методика планирования и применения лучевой терапии значительно шагнула вперед. На первых порах лучевая нагрузка обеспечивалась с помощью двух противоположных полей. При такой технике вся зона облучения включением нормальных тканей получала 100% дозу без учета формы планируемого объема облучения (PTV). Улучшение соответствия дозы и PTV было достигнуто с внедрением методики использования трех- и четырех- полей, хотя из-за недостатка визуализации реальные границы объема лучевой терапии приходилось определять по анатомии костей на одном рентгеновском снимке. Каждый луч имел прямоугольную апертуру и размер определялся внешними границами PTV. Возможность менять форму пучка по форме реальной зоны поражения (PTV) появилась благодаря применению компьютерной томографии (СТ), возможности определения границ клинической мишени (CTV), 3D планирования и многолепесткового коллиматора. А комбинация этих методик и сформировала в итоге конформную лучевую терапию (3DCRT) [13, 14]. В настоящее время появилась возможность применять лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT), когда семь и более лучей под разными углами разделены на сегменты, для которых интенсивность можно модулировать. IMRT позволяет также улучшить конформность и гомогенность дозы для PTV [15].

Несмотря на ограниченное число углов, с которых выполняется облучение (методом пошагового сканирования), IMRT можно также применять непрерывно, при этом модулируя коллиматор, скорость вращения и интенсивность излучения (интенсивно-модулированная ротационная лучевая терапия (VMAT) [14, 15]).

Каждое из описанных выше достижений в лучевой терапии позволило повысить конформность PTV и впоследствии снизить дозу облучения прилегающих здоровых тканей. Для дальнейшего улучшения методик радиотерапии доступно несколько вариантов.

Необходимость отступа от PTV обусловлена геометрической неопределенностью, которая описывает различия между тем, как планируется применять излучение, и реальной ситуацией [16]. С появлением радиотерапии под визуальным контролем (IGRT) стало возможным измерять и корректировать геометрические несоответствия в процессе лечения, что позволяет сократить отступ PTV. Эти методики позволяют формировать индивидуальный подход для каждого пациента с наибольшей эффективностью.

Непростой задачей для лучевой терапии является подведение необходимой дозы излучения к клиническому объему (CTV) при минимальном воздействии на прилегающие органы, такие как тонкая кишка и мочевого пузырь. В современной клинической практике чаще всего используют методику трехмерного конформного лучевого воздействия тремя или четырьмя полями. При таком варианте радиотерапии невозможно полностью воспроизвести форму подковы объема дозного распределения по форме CTV, что приводит к облучению органов риска спереди, особенно тонкую кишку [17]. Эту проблему позволяет решить IMRT, обеспечивающая бо-

лее изогнутое распределение дозы радиации, а также имеющая более равномерную интенсивность. Применение IMRT позволяет существенно сократить значения важных для прогноза острой и поздней токсичности.

Самуэлиани соавт. [18] провели сравнительное изучение в группе из 92-х пациентов, у из которых 61 использовали конформную лучевую терапию (3D CRT), а у остальных 31 – IMRT. Токсичность II степени зафиксирована у значительно меньшего числа пациентов второй группы (32% и 62%, соответственно), диарея у 23% и 48% и энтерит у 6% и 30% больных. Несмотря на то, что это не рандомизированное исследование, оно ясно свидетельствует о преимуществе технологии IMRT по сравнению с 3DCRT.

Кроме того, IMRT успешно зарекомендовала себя в использовании режима гипофракционирования с применением одновременного локального облучения (boost) на опухолевый объем (GTV) при лучевом воздействии на клинический объем (CTV) [13, 19, 20]. Boost можно применять для понижения стадии болезни (downstaging), возможности проведения резекции RO и увеличения вероятности полной резорбции опухоли [21]. При трехмерной конформной лучевой терапии практически невозможно применить одновременное ускоренное лечение (simultaneously integrated boost) без увеличения дозы радиации на здоровые органы. Чаще boost применяется на отдельных участках после применения стандартной дозы, а это увеличивает время лечения, что тоже нежелательно.

Лечение пациентов с локальным рецидивом – очень сложная задача, так как у них уже было проведено сложное лечение, включающее операцию, ХТ и ЛТ. Во многих случаях проведение операции по поводу рецидива опухоли не представляется возможным из-за ее размеров, локализации и распространения. Все эти анамнестические данные должны приниматься во внимание для индивидуализации лечения по поводу локального рецидива. В случае уже проведенного облучения в дозе 50 Гр и выше радиологи предпочитают подвести паллиативную дозу не более 30 Гр на нерезектабельный рецидив рака прямой кишки, чтобы избежать острых и поздних побочных эффектов, особенно со стороны мочевого пузыря и тонкого кишечника. Локальная и регионарная гипертермия является эффективным радио- и/или химио-сенситизатором для многих опухолей, обычно без значительной поздней токсичности.

Регионарная гипертермия доказала целесообразность ее использования в комбинации с ЛТ и/или ХТ (Juffermans et al., 2003; Milani et al., 2008; Schaffer et al., 2003) [1, 2, 3].

Juffermans et al. (2003) [1] оценил паллиативный эффект повторного облучения и гипертермии у пациентов с нерезектабельным рецидивным колоректальным раком у 54 пациентов. СОД при повторном облучении составила от 24 до 32 Гр, РОД 4 Гр, два раза в неделю. Три или четыре сеанса гипертермии были проведены раз в неделю в комбинации с ЛТ. Сравнение результатов применения ЛТ и гипертермии с результатами применения только ЛТ показало, что применение гипертермии достоверно увеличило продолжительность безрецидивного периода. Schaffer et al. (2003) [2] проанализировал лечение и данные последующего наблюдения за 14 пациентами с локальным рецидивом рака прямой кишки, которые получали комбинацию ХТ, ЛТ и гипертермии. Из них 9 пациентов ранее получали ЛТ и ХТ. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 30,6–39,6 Гр, 5-FU в качестве продолжительной инфузии 5 дней в неделю и гипертермия два раза в неделю. Оставшиеся 5 не леченных ранее пациентов получили СОД 45 Гр с дополнительным бустом 9–14,4 Гр, одновременно 5-ФУ в 1–4 дни и 29–33 в ка-

честве продолжительной инфузии и гипертермию два раза в неделю. Среди 14 оцененных случаев общая выраженная положительная динамика составила 54% (5 случаев полной регрессии и 2 – частичной). Средняя прослеженность наблюдений 13,9 мес (диапазон 5–32 мес). Подобное комплексное лечение можно считать эффективным у больных локальными рецидивами рака прямой кишки.

Таким образом, есть определенная доказательная база относительно того, что комбинированная ХЛТ в сочетании с глубокой регионарной гипертермией может улучшить эффект лечения и показатели выживаемости у пациентов с рецидивами рака прямой кишки.

Отделом радиационной онкологии университета Питтсбурга института рака, штат Пенсильвания, США в 2011 году и радиологического отдела Корейского онкологического института, г. Сеул, в 2008 году опубликованы данные применения стереотаксической лучевой терапии при лечении пресакральных рецидивов рака прямой кишки [22]. Целью клинических исследований являлась оценка безопасности и эффективности SBRT с акцентом на локальный контроль, общую выживаемость и токсичность. Все пациенты с рецидивирующей неоперабельной опухолью уже имели в анамнезе ранее проведенную лучевую терапию. Возможность повторного облучения была крайне ограничена, в связи с высоким риском радиационных осложнений. Пресакральные рецидивы определялись, как опухоли, расположенные в передней части крестца на уровне S2-S5. Предписанная доза облучения максимально покрывала 98–99% PTV. Выбор фракционирования был определен объемом опухоли, ее локализацией и предварительной дозой облучения. Всем 14 пациентам было проведено SBRT. У 11 из них подведена суммарная очаговая доза 36 Гр за 3 фракции; у 3 пациентов – единственная фракция в 12Гр, 16Гр и 18Гр. СОД первичного облучения на регионарные лимфоузлы составила в среднем 50.4Гр. Средний объем опухоли составил 52.5 см³, у части пациентов была выраженная инфильтрация с врастанием в мягкие ткани, кости. При медиане наблюдения 4.9 месяцев полная регрессия (CR) зафиксирована у 3 больных, стабилизация (SD) у 8 пациентах. При медиане наблюдения 16.5 месяцев одно- и двухлетний безрецидивный период составил 90.9% и 68.2% соответственно. Опухолевый ответ: значительное купирование болевого синдрома после проведенного SBRT у 4 из 7 пациентов. Не зафиксировано токсичности $3/4$ степени ни у одного пациента. При использовании оперативного лечения эти случаи рецидива требовали бы обширного хирургического вмешательства – тазовой экзентерации или брюшно-крестцовой резекции. Кроме этого, у них очень высокий риск послеоперационных осложнений, достигающий 42%–59%, что снижает качество жизни. Таким образом, SBRT является вариантом радиотерапевтического агрессивного лечения с обеспечением приемлемого локального контроля, минимальной токсичностью и минимально-инвазивной процедурой.

Инновационным направлением в развитии лучевой терапии является применение терапии протонами и ионами углерода. Протонная лучевая терапия (ПЛТ) идеально подходит для решения проблемы повторного лучевого воздействия у больных раком прямой кишки, так как она обеспечивает высокую конформность излучения на больший объем. Физика пучка протонов с практически нулевой выходной дозой открывает новые возможности, особенно при повторном облучении, так как дистальная полутьма протонного пучка меньше, чем боковая, что позволяет снизить дозу в тканях за пределами мишени. Нормальные ткани сильнее всего подвержены повреждению

при повторном облучении, так как при первичном облучении они уже получили дозу, близкую к максимально допустимой. Таким образом, возникает предположение, что ПЛТ позволяет провести безопасное и эффективное лечение рецидивов рака прямой кишки, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени. Исследования по применению протонной терапии у больных РРПК крайне ограничены. Например, семь пациентов с РРПК ранее подвергавшиеся облучению были включены в проспективное исследование в период с марта 2010 года по февраль 2011 года. Всем пациентам была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с компьютерной томографией (КТ), и они были разделены на следующие группы: опухоль малого объема (клинический объем мишени < 250 см³, n=4) или большого объема (> 250 см³, n=3). Первичными конечными точками были эффективность и ранние реакции (в течение 90 дней от начала ПЛТ). Медиана наблюдения составила 14 месяцев (4.9–22.6). Медиана дозы первичной лучевой терапии составила 5040 сГр. Средняя доза ПЛТ составила 6120 сГр (по ОБЭ) (диапазон 4500–6480 сГр). Общая доза от первичной ЛТ и ПЛТ составила 109,8 Гр (по ОБЭ) (диапазон 95.4–151.2). Один пациент перенес операцию до, другой – после ПЛТ. Шесть пациентов получали одновременно ХТ на основе 5-фторурацила. Объем кишечника, получивший 10 и 20 Гр, и доза на 200 и 150 см³ объема кишки были значительно снижены. У 3 пациентов отмечены острые лучевые

реакции III степени и у 3 острые лучевые реакции IV степени. У шести пациентов был полный морфологический ответ, однако у двух из них впоследствии развился локальный рецидив. У одного было зафиксировано генерализация процесса. ПЛТ при повторном облучении РРПК значительно снизила дозу на критические структуры. Ранние результаты лечения достаточно многообещающие – 4 из 7 пациентов живы при медиане прослеженности в 19 месяцев. Было достигнуто 57% в устойчивом полном или частичном эффекте по данным ПЭТ/КТ, и у 83% наблюдалось значительное уменьшение или исчезновение болевого синдрома [23]. Важно отметить, что не было значительной разницы в дозе на кожу при сравнении ПЛТ и IMRT, что опровергает точку зрения, говорящую о том, что ПЛТ увеличивает дозу на кожу, что потенциально может привести к перерывам в лечении. Предварительные данные показывают, что повторное лучевое воздействие с помощью протонов в комбинации с одновременной химиотерапией при РРПК приводит к улучшению дозиметрических показателей по сравнению с IMRT, в частности, дозы на кишечнике. Средняя частота ранних и поздних лучевых реакций, так же, как и предварительные данные по локальному контролю и снижению болевого синдрома, многообещающие. Таким образом, применение в последние годы усовершенствованных технологий конформной лучевой терапии, включая стереотаксическую радиотерапию и протонно-ионную лучевую терапию позволяет надеяться на возможность провести безопасное и эффективное лечение рецидивов рака прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

- Juffermans JH, Hanssens PE (2003) Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. *Cancer* 98:1759–1766.
- Schaffer M et al (2003) Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer – preliminary results. *Onkologie* 26:120–124.
- Milani V et al (2008) Radiochemotherapy in combination with regional hyperthermia in preirradiated patients with recurrent rectal cancer. *StrahlentherOncol* 184:163–168.
- Abigail T., Berman MD; Stefan Both, PhD; Tiffany Sharkoski, BA et al. Proton Reirradiation of Recurrent Rectal Cancer: Dosimetric Comparison, Toxicities, and Preliminary Outcomes. *International Journal of Particle Therapy, Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, 2014.*
- Roels S, Duthoy W, Haustermans K et al (2006) Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 65: 1129–1142.
- Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L et al (2008) Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 72: 658–664.
- Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH (2010) Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J SurgOncol* 36: 470–476.
- Mangan CE, Rubin SC, Rabin DS et al (1986) Lymph node nomenclature in the gynecologic oncology. *GynecolOncol* 23:222–226.
- Steup WH, Mariya Y, van de Velde CJH (2002) Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 38:911–918.
- Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa let al (2009) Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 74:824–830.
- Yu TK et al (2008) Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy of chemoradiation for rectal cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 71:1175–1180.
- Haddock MG, Miller RC, Nelson H et al (2011) Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 79: 143–150.
- Guerrero Urbano MT, Henrys AJ (2006) IMRT in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *IntJRadiatOncolBiolPhys* 65:907–916.
- Arbea L, Ramos LI, Martinez-Monge R et al (2010) IMRT vs 3D CRT in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *RadiatOncol* 5.
- Duthoy W, De Gerssem W, Vergote K et al (2004) Clinical implementation of VMAT for rectal cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 60:794–806.
- van Herk M et al (2000) The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 47:1121–1135.

17. Roels S, Duthoy W, Hausermans K et al (2006) Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. . Int J RadiatOncolByol Phis 65:1129–1142.
18. Samuelian JM et al (2011) Reduced acute bowel toxicity in patients treated with IMRT for rectal cancer. . Int J RadiatOncolByol Phisdoi: 10.1016.j.ijrobp.2011.01.051.
19. De Ridder M, Tournel K, Van Nieuwenhove Y et al (2008) Phase II study of preoperative helicaltomotherapy for rectal cancer. . IntJRadiatOncolByolPhis 70:728–734.
20. Seierstad T et al (2009) MR – guided SIB in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemotherapy. RadiotherOncol 93:279–284.
21. Valentini V, et al (2008) Evidence and research in rectal cancer. RadiotherOncol 87:449–474.
22. Robotic image-guided reirradiation of lateral pelvis recurrences: preliminary results. Sylvain Dewas, Jean Emmanuel Bibault et al. 2011/ Department Universitaire de Radiotherapy CyberKnife Nord-Quest; Centre Oscar Lambret CLCC, France.