

ЛИТВИНОВ Р. П., ЧЕРНЫХ М. В., НЕЧУШКИН М. И., ГЛАДИЛИНА И. А., КОЗЛОВ О. В.
LITVINOV R. P., CHERNYKH M. V., NECHUSHKIN M. I., GLADILINA I. A., KOZLOV O. V.

Брахитерапия местнораспространенного рака пищевода как компонент радикального лечения: преимущества и риски

Цитирование: Литвинов Р. П., Черных М. В., Нечушкин М. И., Гладиллина И. А., Козлов О. В. Брахитерапия местнораспространенного рака пищевода как компонент радикального лечения: преимущества и риски // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 109–114.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–109–114

Резюме

При раке пищевода прогноз неблагоприятный. Радикальное хирургическое вмешательство на сегодняшний день является наиболее успешным лечением, но большинство пациентов в момент постановки диагноза неоперабельны и для этих пациентов лучевая терапия с или без химиотерапии одновременно является наилучшим методом лечения. У пациентов с местнораспространенным раком пищевода внутрисветовая брахитерапия была предложена в качестве дополнительного метода повышения локального контроля и улучшения результатов лечения. Пролечено 62 больных неоперабельным раком пищевода. 20 больным брахитерапия была проведена через 2–3 недели после окончания 3D-CRT СОД=50Гр. Выполнено 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД=5Гр за фракцию до СОД=70Гр. 42 неоперабельным больным раком пищевода с выраженной дисфагией II–IV степени проведено лечение с применением на 1-м этапе брахитерапии пищевода. Лечение проведено за 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД= 7Гр СОД= 21Гр (30иГр). После 2-недельного перерыва в 80,9% случаев проводилась дальнейшая терапия: 71,4% курс конформной дистанционной лучевой терапии (3D CRT, IMRT) до 80иГр за 2 этапа лечения. Время до восстановления проходимости пищевода составило 3–25 дней (в среднем 7 дней). Период наблюдения составил 4–40 месяцев. Во всех случаях отмечен эффект лечения (резорбция опухоли, снижение степени выраженности дисфагии, в 23,8% – полный ответ опухоли). Осложнения: 28,6% случаев эзофагит разной степени выраженности (купирован консервативно). Проведение на 1 этапе внутрисветовой лучевой терапии пищевода снижает выраженность дисфагии, что способствует коррекции метаболических нарушений и улучшению общего состояния, создает возможность проведения дистанционной лучевой терапии и химиотерапии у пациентов, ранее считавшихся инкурабельными, и как следствие улучшает результаты лечения. Внутрисветовая лучевая терапия пищевода является высокоэффективным и безопасным методом лечения у больных при неоперабельном раке пищевода, особенно сочетающимся с дисфагией опухолевого генеза, значительно повышая качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак пищевода, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, дисфагия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Литвинов Роман Петрович – к.м.н., врач отделения радиохирургии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода является высокзлокачественным агрессивным заболеванием с низкими показателями выживаемости и ограниченными возможностями лечения на поздних стадиях. В России в 2015 году первичный рак пищевода III–IV стадией выявлен в 66,5% случаев, а летальность на первом году составила 58,8% [1]. По данным мировой статистики средняя продолжительность жизни составляет менее 6 месяцев, при этом в 80% случаев смерть связана с местным прогрессированием заболевания [4]. Таким образом, более половины больных поступают в специализированные стационары с III–IV стадией заболевания, почти 80% из них составляют лица старше 50 лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Хирургический метод лечения дает наилучшие результаты, однако возможен он, в большинстве случаев, лишь на ранних стадиях заболевания. Показатели операбельности остаются достаточно низкими, несмотря на развитие хирургии, анестезиологии и реанимации. При местнораспространенном раке пищевода 5-летняя выживаемость составляет не более 20% [18]. Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака пищевода, однако в самостоятельном варианте в настоящее время не используется. При неоперабельном раке пищевода основным является химиолучевой метод лечения [15, 17]. В исследовании RTOG 85–01 продемонстрировано значительное преимущество химиолучевого лечения над лучевой терапией в самостоятельном варианте: 5-летняя общая выживаемость больных получавших химиолучевую лечение

составила 26% по сравнению с 0% после лучевой терапии в одиночку, с медианой выживаемости 14,1 месяцев против 9,3 месяцев [3]. Совершенствование технологий лучевой терапии позволило разработать методики конформной (3D-CRT) и интенсивно моделированной лучевой терапии (IMRT), что позволило значительно улучшить результаты лечения и снизить количество осложнений, присущих проведению лучевой терапии в 2D режиме. Попытки улучшить результаты лечения рака пищевода за счет изменения режима фракционирования, эскалации дозы не имели успеха, что было показано в результатах рандомизированных исследованиях RTOG 85-10 и INT0123 [11]. Таким образом, в настоящее время большим преимуществом специалистов оптимальным для дистанционной лучевой терапии является подведение общей дозы порядка 50Гр в стандартном режиме фракционирования (ежедневно от 1,8 до 2 Гр за фракцию). Несмотря на интенсивные усилия в поиске изменения схем лекарственного лечения по улучшению результатов RTOG 85-01, до сих пор нет никаких других опубликованных схем, указывающих на превосходство над комбинацией цисплатина и 5-фторурацила [9].

Внедрение методик внутрисполостной контактной лучевой терапии (брахитерапии) в клиническую практику позволило увеличить биологическую дозу, подводимую непосредственно к опухоли. Брахитерапия рака пищевода используется как в составе комбинированного курса лучевой терапии, так и как самостоятельный курс в случае паллиативного лечения для улучшения качества жизни пациентов. Нахождение источника в непосредственной близости от опухоли способствует быстрому спаду дозы, обеспечивая локальное облучение опухоли, минимально затрагивая окружающие органы и ткани. Ввиду этой особенности брахитерапия может применяться даже в случае рецидива опухоли после полного курса лучевой терапии [10]. На основании проведенных рандомизированных исследований были получены достоверные данные об увеличении локального контроля и 5-летней выживаемости. Сочетание дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии продемонстрировало более высокий уровень локального контроля [8]. При проведении сочетанной химиолучевой терапии стоит внимательно подходить к подбору пациентов, режиму фракционирования и суммарных доз с целью минимизации осложнений [6]. Наиболее часто брахитерапия проводится после окончания дистанционной лучевой терапии в качестве boost. При этом среди исследователей нет единого мнения о количестве фракции и дозах. В ряде исследований показано, что у больных раком пищевода с выраженной дисфагией предпочтительней начало лечения с HDR брахитерапии на фоне лекарственной терапии цисплатином и 5-фторурацила [12]. В рандомизированных исследованиях показано, что проведение дистанционной лучевой терапии на втором этапе после брахитерапии пищевода хорошо переносится и достаточно безопасно [14]. При местнораспространенном стенозирующем раке пищевода с выраженной дисфагией брахитерапия используется как самостоятельный метод лечения, альтернативный стентированию пищевода, способствуя восстановлению проходимости верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и как следствие дает возможность, в ряде случаев, проводить лечение у больных, ранее считавшихся инкурабельными [2, 7]. Высокая эффективность брахитерапии показана в лечении поверхностных злокачественных опухолей пищевода как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией на фоне лекарственного лечения [10].

Для брахитерапии пищевода применимы источники различной мощности дозы, однако в настоящее время HDR (high dose rate) брахитерапия рассматривается как пред-

почтительный метод лечения. С появлением небольших источников, таких как иридий-192 в системах с дистанционным последовательным введением источника (remote afterloading), стало возможным лечение распространенных опухолей пищевода с использованием аппликаторов диаметром вплоть до 1,7мм. Брахитерапия предполагает внутрисполостное размещение радиоактивного источника в пищеводе с помощью назогастрального аппликатора. Разные школы ESTRO [13] и American Brachytherapy Society [5] дают свои рекомендации по заданию дозы. Точка дозирования располагается на 10мм от центра источника высокой активности для небольших по размеру аппликаторов [16]. При этом рекомендуется использовать аппликаторы диаметром 6–10 мм. Современное оборудование обеспечивает HDR брахитерапию гораздо быстрее, чем 0,2 Гр/мин, что позволяет подвести планируемую дозу в течение нескольких минут по сравнению с источниками LDR, которые требуют много часов или дней. Площадь покрытия должна быть проксимально и дистально на 1–2 см больше области поражения [5]. Поскольку HDR брахитерапия обеспечивает возможность подведения высокой дозы лучевой терапии в течение короткого периода времени, фракционирование необходимо, как правило, от 2 до 4 фракций в суммарной дозе 15–25 Гр с интервалом 7–10 дней в зависимости от клинической ситуации. Использование брахитерапии в лечении местнораспространенного рака пищевода до настоящего времени является недостаточно изученным направлением. Представленные в литературе данные основаны на наблюдениях результатов лечения небольших групп пациентов, рандомизированных исследований посвященной этому направлению не представлено вовсе.

Учитывая рекомендации ABS, JASTRO и Gec-ESTRO, проанализировав и обобщив данные результатов лечения рака пищевода представленные в литературе нами были определены показания для проведения внутрисполостной брахитерапии пищевода:

- сочетанная лучевая терапия при первичном раке пищевода;
- стенозирующий неоперабельный рак пищевода или кардии с дисфагией любой степени выраженности дисфагией, включая III–IV степень;
- рецидив рака пищевода или желудка (после хирургического лечения);
- паллиативная терапия первичного неоперабельного/диссеминированного рака или после проведенного химиолучевого лечения как альтернатива стентированию пищевода.

И противопоказания для проведения внутрисполостной брахитерапии пищевода:

- локализация опухоли в шейном сегменте пищевода;
- наличие медиастинальных или трахеобронхиальных фистул;
- прорастание опухоли в трахеобронхиальное дерево.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение внутрисполостной брахитерапии пищевода возможно только в условиях многопрофильного стационара, в котором имеются возможности выполнения высокотехнологичных рентгенохирургических и эндоскопических методик (рис. 1), существует необходимое топометрическое и радиологическое оборудование. Проведение разметки требует установки назогастрального зонда в просвет пищевода и проведение по нему интрастата, с последующим рентгенологическим контролем.

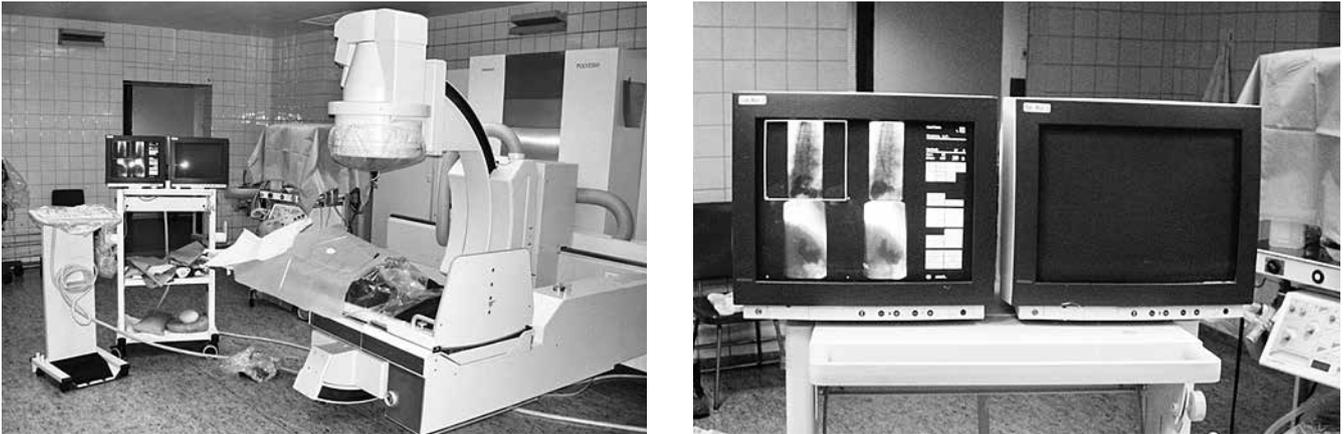


Рис. 1. Рентгенохирургическая операционная с эндоскопической стойкой



Рис. 2. Рентгенограмма стенозированного пищевода с проводником в стриктуре (А), с имитатором источника (Б), компьютерная томограмма грудной клетки с имитатором в просвете пищевода для топометрического планирования (С)

В дальнейшем проводится КТ грудной клетки для возможности применения 3D-планирования (рис. 2).

Сеанс брахитерапии пищевода проводится в специальном каньоне на аппарате MicroSelectron HDR, с возможностью последовательного автоматического введения источников излучения высокой мощности дозы, дистанционного управления (remote afterloading), и системой видеонаблюдения за пациентом. Содержит 1 источник ^{192}Ir номинальной мощностью 10Ки.

Проведение КТ исследования позволяет провести 3D планирование сеанса брахитерапии, максимально обеспечив безопасность окружающих органов и тканей, что особенно важно при ранее проведенной лучевой терапии (рис. 3).

При проведении сочетанной лучевой терапии, вне зависимости от проведения брахитерапии пищевода до или после дистанционной лучевой терапии, последняя должна осуществляться только в 3D-режиме. 3D-CRT позволяет точно спланировать поля облучения, улучшить результаты

лечения, снизить количество ранних и поздних осложнений (рис. 4).

В зависимости от клинической ситуации проведение брахитерапии пищевода возможно:

- Местнораспространенная или рецидивная опухоль:
 - нестенозирующий вариант – 3D ДЛТ 50Гр + через 2–3 недели boost ВПЛТ 5 Гр x 3 раза с интервалом 6–7 дней СОД= 20иГр
 - стенозирующий – 7 (5 при рецидивных опухолях) Гр x 3 фракции с интервалом 6–7 дней СОД= 28иГр + через 2–3 недели 3D ДЛТ до СОД 70–80 иГр
- Паллиативная терапия:
 - 5–7 Гр x 3–4 фракции с интервалом 6–7 дней СОД= 21–28иГр

Ключевым моментом планирования является индивидуальный подход к выбору РОД в зависимости от ранее проведенного лечения и сроков его окончания.



Рис. 3А. Топометрическое планирование брахитерапии пищевода



Рис. 3Б. Гистограмма доза-объем сеанса брахитерапии пищевода

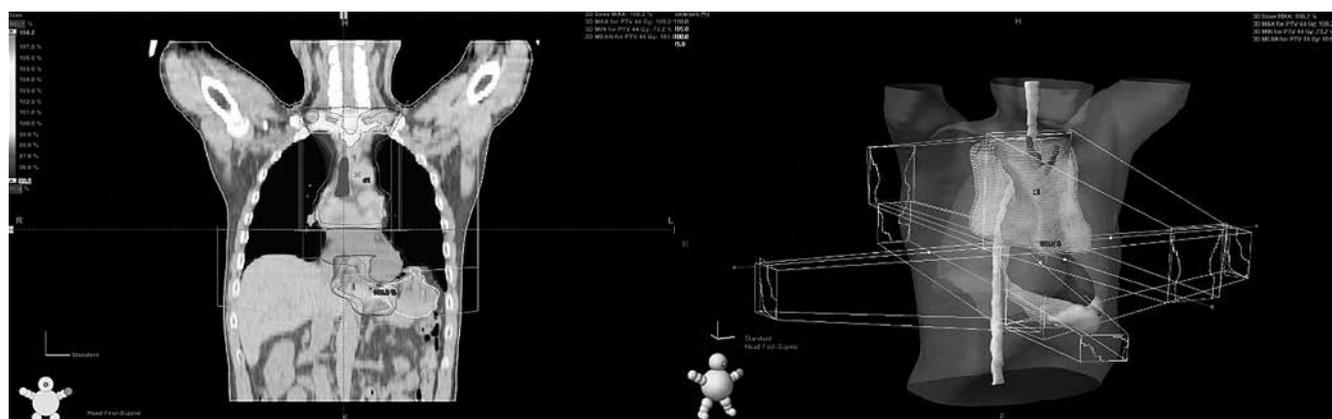


Рис. 4. Топометрическое планирование 3D-CRT при раке пищевода

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделении радиохирургии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина накоплен опыт лечения 62 пациентов раком пищевода. Внутривидовая брахитерапия пищевода была проведена 20 больным после окончания дистанционной лучевой терапии на фоне лекарственного лечения, т.е. на втором этапе, и 42 больным со стенозирующим раком пищевода на первом этапе сочетанного лучевого лечения.

В первой группе всем 20 больным (100%) проводилась конформная лучевая терапия (3D-CRT, IMRT) ежедневно разовой очаговой дозой 2Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 46–50Гр. У 15 (75%) больных опухоль была представлена плоскоклеточным раком, у 5 (25%) – аденокарциномой. Лечение проводилось на фоне лекарственной терапии цисплатин+5-фторурацил, либо монотерапией капецитабином в стандартных дозировках. Спустя 2–3 недели после окончания ДЛТ, после стихания ранних лучевых реакций, всем пациентам проведена внутривидовая брахитерапия РОД=5Гр 3 фракции с интервалом 6–7 дней до СОД=70иГр с учетом ранее проведенного лечения. Облучение проводилось источником высокой активности Ir192. Дозирование на 1 см от активной линии, протяженность активной линии 4–10 см с учетом начальных размеров опухоли. Период наблюдения составил 6–40 месяцев. 12 (60%) больных умерли в период 6–28 месяцев от прогрессирования заболевания без признаков локального рецидива. У 2 (10%) позже развилась дисфагия в связи с поражением внутригрудных лимфатических узлов. 8 (40%) пациентов живы в период 6–40 месяцев от окончания лечения. На фоне лечения нами отмечены ранние осложнения – у 10 (50%) больных эзофагиты различной степени выраженности, купированные консервативно; поздние осложнения (более 30 дней с момента окончания лечения) – 1 (5%) больного – постлучевая язва, потребовавшая 2 месяца консервативного лечения, 1 (5%) рубцовая стриктура пищевода спустя 8 месяцев после окончания лечения – выполнена имплантация стента. Стоит отметить отсутствие у всех больных признаков локального рецидива опухоли на всем периоде наблюдения. Наибольший интерес представляла вторая группа пациентов с выраженной дисфагией, у которых вследствие нарушения водно-электролитных и обменных процессов проведение дистанционной лучевой терапии не представлялось возможным. Таким образом, 42 неоперабельным больным раком пищевода с выраженной дисфагией проведено лечение с применением на первом этапе брахитерапии пищевода. У 66,6% больных имел место неоперабельный стенозирующий рак

пищевода, у 33,4% – рецидив рака пищевода после проведенного лечения. Морфологически опухоль представлена плоскоклеточным раком (54,8%) и аденокарциномой разной степени дифференцировки (45,2%). У всех больных отмечалась дисфагия II–IV степени. В 35,7% случаев брахитерапия пищевода проводилась в сочетании с лекарственным лечением. Проведение топометрического планирования в рентгенохирургическом кабинете позволяет установить интрастат для проведения внутривидовой лучевой терапии при остаточном просвете пищевода до 1мм. Облучение проводится источником высокой активности Ir192. Дозирование на 1 см от активной линии, протяженность активной линии 5–16см. Лечение проводится за 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД= 7Гр СОД= 21Гр (30иГр). У 95,2% больных лечение проведено амбулаторно. После 2-недельного перерыва в 80,9% случаев проводилась дальнейшая терапия: 71,4% курс конформной дистанционной лучевой терапии с применением технологий 3-х мерного планирования (3D CRT, IMRT) РОД= 2Гр до СОД= 50Гр (80иГр за 2 этапа лечения), в 52,4% случаев в сочетании с химиотерапией по схеме: цисплатин 35мг/м² еженедельно в/в капельно, капецитабин 1650мг/м² в дни лучевой терапии. У пациентов с сопутствующей патологией и соматическим статусом по ECOG 3 и более проводилась химиотерапия в монорежиме капецитабином. Время до восстановления проходимости пищевода составило 3–25 дней (в среднем 7 дней). Период наблюдения составил 4–36 месяцев. Во всех случаях отмечен эффект лечения (резорбция опухоли, снижение степени выраженности дисфагии, в 23,8% – полный ответ опухоли). Осложнения: 28,6% случаев эзофагит разной степени выраженности (купирован консервативно).

ВЫВОДЫ

Проведение внутривидовой брахитерапии на первом этапе сочетанного лучевого лечения пищевода снижает выраженность дисфагии, что способствует коррекции метаболических нарушений и улучшению общего состояния, создает возможность проведения дистанционной лучевой терапии и химиотерапии у пациентов, ранее считавшихся инкурабельными, и как следствие улучшает результаты лечения.

Внутривидовая лучевая терапия пищевода является высокоэффективным и безопасным методом лечения у больных при неоперабельном раке пищевода, особенно осложненного дисфагией опухолевого генеза, значительно повышая качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д. с соавт. Состояние онкологической помощи населению в России в 2015 году, г. Москва; 2016.
- Bergquist H, Wenger U, Johnsson E. // Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*. 2005;18(3):131–9.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). *Radiation Therapy Oncology Group*. *JAMA* 1999; 281:1623–7.
- Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. *Globocan L.: Cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon: IARC Press; 1999.
- Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:127–32.
- Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, et al. // A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):988–95.
- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM // Palliative treatment of esophageal cancer with dysphagia: more favourable outcome from single-dose internal brachytherapy than from the placement of a self-expanding stent;

- a multicenter randomised study. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 Dec 10;149(50):2800–6.
8. Kimmo Hujala Combined external and intraluminal radiotherapy in the treatment of advanced oesophageal cancer *Radiotherapy and Oncology* 64 (2002) 41–45.
 9. Kleinberg LR, Catalano PJ, Forastiere AA. // Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Preoperative Paclitaxel/Cisplatin/Radiation Therapy (RT) or Irinotecan/Cisplatin/RT in Esophageal Adenocarcinoma: Long-Term Outcome and Implications for Trial Design. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar 15;94(4):738–46.
 10. Maingon P, d'Hombres A, Truc G. // High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 1;46(1):71–6.
 11. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1167.
 12. Patonay P, Naszály A, Mayer A. // Simultaneous radiochemotherapy and endoluminal HDR brachytherapy in esophageal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2007 Feb;183(2):94–8.
 13. Pötter R., Van Limbergen E. *Gec-ESTRO Handbook Oesophageal Cancer* 515–537.
 14. Rosenblatt E. et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: A prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency; *Radiotherapy and Oncology* 97 (2010) 488–494.
 15. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER-Medicare Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:482–9.
 16. The International Commission on Radiation Units and Measurements Report. 58 (ICRU-58).
 17. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002092.
 18. Zingg U, Reginald V. Lord, and David I. Watson (2009) *Cancer and the Oesophageal Surgeon. When Cancer Crosses Disciplines:* pp. 395–419.