

© Н.Ю. Спіженко, О.Є. Бобров, Ю.М. Лещенко, А.Л. Леонович, О.А. Шараєвський, В.І. Лисак, О.Ю. Дудка, 2011

УДК 616.37-006.6

Н.Ю. СПІЖЕНКО, О.Є. БОБРОВ, Ю.М. ЛЕЩЕНКО, А.Л. ЛЕОНОВИЧ, О.А. ШАРАЄВСЬКИЙ, В.І. ЛИСАК, О.Ю. ДУДКА

Центр онкології та радіохірургії «Кібер Клініка Спіженка», Київ

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ РАДІОХІРУРГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ «CYBERKNIFE G4»

Проведено перспективне, нерандомізоване дослідження, основане на аналізі досвіду лікування – 31 хворого на рак підшлункової залози (12 жінок та 19 чоловіків, у віці від 47 до 76 років). Всі пацієнти успішно перенесли лікування в амбулаторних умовах. Повного регресу первинної пухлини вдалося досягти у 4 хворих з «локальними» стадіями РПЗ (I – III стадії (T₁₋₂N₀M₀)) і у 18 хворих з розповсюдженими пухлинами. Ще у 6 хворих об'єм пухлини зменшився, а у 3 – стабілізувався.

Термін спостереження за хворими, які вижили, складав від 1,5 до 14 місяців. Живі по проходженню лікування 28 хворих (медіана виживання – 6,4 ± 1,1 міс.). За час спостереження померло 3 хворих з множинними метастазами в печінку.

Ключові слова: рак підшлункової залози, радіохірургія, КіберНіж

Вступ. Рак підшлункової залози (РПЗ) займає 4 – 5 місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень в країнах Європи і в США. Впродовж першого року після встановлення діагнозу помирає до 85% хворих, при цьому у більшості з них медіана тривалості життя не перевищує 3 – 6 місяців [5]. Невдоволеність клініцистів результатами лікування хворих на РПЗ з використанням традиційних технологій – хірургія, хіміотерапія та радіотерапія, призвели до відомого песимізму відносно можливості розробки принципів дійсно ефективного лікування.

Пожвавлення зацікавлення клініцистів-онкологів долею хворих, що раніше вважалися «неперспективними», сьогодні пов'язане з розробкою принципів «радіохірургії» та створенням в 2001 році Джоном Адлером роботизованої радіохірургічної системи «CyberKnife». Тільки ця система сьогодні дозволяє підводити до пухлини тумороцидну дозу опромінення за мінімального променевого навантаження на прилеглі здорові органи та тканини.

З 10 вересня 2009 року в Україні відкрито Центр онкології та радіохірургії «Кібер Клініка Спіженка», укомплектований комплексом «CyberKnife® G4». Ця наукова робота основана на власному досвіді радіохірургічного лікування хворих на РПЗ.

Критерії відбору пацієнтів для лікування на комплексі «CyberKnife® G4» та дизайн дослідження.

Проведено перспективне, нерандомізоване дослідження, яке ґрунтується на аналізі досвіду лікування в період з 10.09.2009 по 30.12.2010 р. – 31 хворого з РПЗ (12 жінок та 19 чоловіків, у віці від 47 до 76 років (медіана віку склала 68,2 ± 1,2 роки).

Варто відмітити, що серед пацієнтів, за якими нами було проведено спостереження, тільки в од-

ній хворої пухлина була продіагностована на I – II стадії (T₁N₀M₀). Її шлях до клініки – нестандартний, і є, швидше за все, виключенням з правил, так як її після встановлення діагнозу скерували з спеціалізованого онкологічного закладу. Причиною цьому слугували важкі супутні захворювання (ІХС, цукровий діабет важкого ступеню, постійна форма мерехтливої аритмії), що унеможливило виконання традиційного втручання.

Ще у 3 хворих, які звернулися самостійно, діагноз був встановлений при II А,В – III стадії. Двом з них, в якості паліативної жовчовивідної операції на попередніх етапах лікування було встановлено біліарний стент, а у випадку однієї хворої – накладено холодохододеноанастомоз.

Інші 27 хворих також звернулися самостійно. Всім їм було відмовлено в лікуванні в онкологічних стаціонарах. У них були запущені мультифокальні пухлини (IV клінічна група). Четверо з них раніше перенесли хірургічні втручання – (3 хворих – пробну лапаротомію, а одна хвора – формування гепатикоєюно- и панкреатоєюноанастомозу). Варто відмітити, що тривалість життя таких хворих, при використанні традиційних методів та технологій, зазвичай, не перевищує декількох місяців.

Всього у 31 хворого в «Кібер Клініці Спіженка» було проведено 123 фракції (операції) з впливом як на первинні, так і на метастатичні пухлини.

Рішення стосовно можливості використання радіохірургії приймали після оцінки результатів дослідження, яке включало в себе комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) з ангіографією, визначення рівня маркера СА 19-9 та гістологічного дослідження біоптату з пухлини.

Загальний стан пацієнтів – неспроможність перенести традиційне хірургічне втручання через дихальну чи серцеву недостатність, важкі супутні захворювання, мультифокальне поширення пух-

лини – не є протипоказанням до застосування радіохірургії. Також не вважалось за протипоказання до радіохірургії одночасне проведення пацієнтові протипухлинної терапії.

Після прийняття рішення про радіохірургічне втручання, пацієнтам встановлювали (черезшкірну, за допомогою пункційного способу під контролем КТ) золоту рентгеноконтрастну мітку в «пухлину-ціль».

Через 5-7 днів після встановлення мітки проводилися «планувальні» КТ з контрастуванням (контраст «Omnipaque 350») та МРТ з наступною об'ємною 3D – реконструкцією, з визначенням реальних меж пухлини.

Об'єм «пухлини-цілі», який проходив планування, за розмірами на 3 мм перевищував визначені під час діагностики розміри пухлини. При цьому проводилась розробка двох планів – один для первинного розміщення пацієнта з орієнтацією по кістковим утворенням хребта, для підрахування та компенсації ротаційних зміщень (Xsight-spine), а другий план – з орієнтацією по «мітці», введених в пухлину (Fiducial Tracking with Synchrony). Амплітуду дихальних рухів контролювали за допомогою системи «Synchrony». З цією метою на пацієнта одягали спеціальний жилет із світлодіодними датчиками, сигнал від яких вловлювала камера «Synchrony», що забезпечувало точне підведення дози до «цілі».

Дози і режими фракціонування були виключно індивідуальні для кожного окремого пацієнта в залежності від об'єму пухлини, її розміщення, конфігурації та близькості до «критичних» структур (дванадцятипала кишка, та інші відділи тонкої кишки, нижня порожниста та ворітна печінкова вени, спинний мозок). Це дозволило досягти впевненого покриття «пухлини-цілі» завдяки дозі з конформним (понад 90 – 95 %) розподілом променевого навантаження. Висока точність підведення дози до «цілі» (до 0,1 мм при лінійних рухах і до 0,1° під час ротаційних рухів) забезпечувала надійний захист здорових тканин і можливість підведення високих разових доз. Розрахунок ізодозного розподілу і дозного градієнту виконували за алгоритмом «Ray Tracing», як найоптимальнішого, відбиваючого дозове навантаження в патологічно-му вогнищі та навколишніх тканинах.

Величина разової доз при РПЗ складала 8 – 12 Гр (кількість фракцій – 3). Доза за одну фракцію при лікуванні метастазів РПЗ в легені досягала 17 – 20 Гр (кількість фракцій – 3 – 4), метастазів в печінку – 12 – 15 Гр (кількість фракцій – 3), а метастазів в головний мозок – 5 – 18 Гр (кількість фракцій – 1 – 5).

Результати досліджень та їх обговорення. Всі хворі успішно пройшли лікування в амбулаторних умовах. Ускладнення – підпечінкова гематома після встановлення мітки, в період освоєння методики – виникла у одного пацієнта, і гострий посттравматичний панкреатит легкого ступеню тяжкості у

2 пацієнтів. Ускладнення були успішно усунені за допомогою консервативних методів.

Ефективність тумороцидного впливу лікування оцінювали за результатами гістологічного дослідження трепанобіоптату з патологічного вогнища – «цілі» безпосередньо по завершенню радіохірургічного впливу. Контроль за віддаленими результатами лікування проводили кожні три місяці з використанням фізикального огляду та КТ чи МРТ. Динамічне дослідження рівня СА – 19 – 9 виявилось неінформативним, і від його динамічного контролю ми відмовились.

Оцінку результатів радіохірургічного лікування проводили за тріступеневою шкалою. Добрим вважали результат, коли вдавалось досягти регресу пухлини. Задовільним – якщо об'єм пухлини зменшувався чи стабілізувався, і поганим – якщо ріст пухлини прогресував.

Повного регресу первинної пухлини вдалося досягти у всіх 4 хворих з «локальними» стадіями РПЗ – (I – III стадії ($T_{1-2}N_0M_0$), і у 18 хворих з «мультифокальними» пухлинами. Ще у 6 хворих об'єм пухлини зменшився, а у 3 – стабілізувався. У жодного хворого після проведення радіохірургічного лікування не спостерігалось збільшення первинної пухлини, чого не можна зазначити відносно метастатичних вогнищ. В підгрупі хворих з РПЗ та множинними метастазами в печінку (11 пацієнтів) четверо хворих після проходження радіохірургічного лікування РПЗ та суб'єктивного покращення самопочуття категорично відмовилися від проходження хіміотерапії. В результаті у 3 з них було відмічено швидке прогресування росту метастазів в печінці. У решти 7 хворих цієї підгрупи проведення хіміотерапії дозволило досягнути стабілізації стану печінкових метастазів.

Терміни спостереження за хворими, які вижили, склали від 1,5 до 14 місяців. На 30.12.2010 р. 28 хворих живі (медіана виживання – $6,4 \pm 1,1$ міс.). За час дослідження померло 3 хворих з множинними метастазами в печінку. Причиною їх смерті був розвиток печінкової недостатності.

Дискусія. Ейфорія хірургів 70-80-х років ХХ століття, коли для лікування хворих на РПЗ були детально розроблені принципи, так звані, «радикальних операцій» типу панкреатодуоденальної резекції та гастродуоденопанкреатектомії, поступово змінилась розчаруванням. Навіть в високоспеціалізованих клініках після таких операцій, виконаних у відібраних хворих з «локальними формами РПЗ», медіана тривалості життя не перевищувала 12 – 18 місяців [4, 5, 7]. І це – серед тих хворих, які взагалі перенесли настільки травматичне втручання. Варто визнати, що повідомлення про 5-літнє виживання хворих на РПЗ до сьогодні є, швидше за все, виключенням з правил, ніж системою [9].

Немало критики викликає і оцінка «якості життя» після видалення цілого «органоконструксу» [2]. В результаті – ейфорія змінилась розчаруванням з

окремими песимістичними нотками капітулянтства, коли з'явилися заклики до відмови від спроб «радикального» лікування хворих на РПЗ, а рекомендації по лікуванню стали зводити, зрештою, виключно до забезпечення жовчовідтоку та проведення ад'ювантної терапії [1, 3].

Одночасно йшов пошук способів нехірургічного лікування хворих на РПЗ. Найбільші надії покладалися на променево-хіміотерапію.

Застосування зовнішнього дистанційного опромінення в сумарній дозі на вогнище 50 – 60 Гр у хворих з місцево-розповсюдженим РПЗ вдвічі покращило показники виживання у порівнянні з застосуванням паліативної операції (медіана тривалості життя зросла з 3 – 6 місяців до 9 – 13 місяців), при цьому 10% хворих прожили 2 роки [6]. Разом з тим, застосування променевої терапії суттєво ускладнене анатомічним розміщенням ПЗ та її взаємовідношеннями з життєво-важливими органами, високо чутливими до радіації, що обмежує можливість доставки необхідної дози при РПЗ. Окрім того, пухлини РПЗ, які здебільшого є аденокарциномами, досить резистентні до іонізуючого опромінення [5].

В результаті, наприкінці ХХ століття променево-терапію почали розглядати не більш, ніж мало-ефективну альтернативу хірургії для пацієнтів, які не можуть перенести традиційні операції через тяжкість супутніх патологій, або в якості виключно паліативного методу лікування.

Було досягнуто деякого прогресу в радіотерапії після встановлення радіосенсибілізуючого ефекту у цисплатини, 5-ФУ і гемцитабіну [8, 10], що дозволило розробити принципи радіохіміотерапії та досягти збільшення медіани виживання після комбінованого лікування майже в 1,5 рази. Але, варто визнати, що і радіохіміотерапія не призвела до кардинального покращення результатів лікування хворих на РПЗ.

Радіохірургія – порівняно молода технологія. З моменту винайдення «CyberKnife» минуло лише 16 років. Дещо старший його попередник «Гамма-

ніж». Однак, незважаючи на молодість, успіхи радіохірургії справляють на спеціалістів-онкологів дійсно приголомшливе враження. Чи значить це, що традиційні хірургічні втручання віджили своє? І так, і ні.

По-перше, далеко не всі клініки, які володіють «CyberKnife», займаються лікуванням хворих на РПЗ. В одних країнах це пов'язано з особливостями законодавства в сфері медицини, яке забороняє встановлення «міток», в інших – на перший план виходять виключно економічні причини. Зрозуміло, що власники клінік просто уникають зайвих ризиків та витрат, пов'язаних з утриманням підрозділів для інвазивних втручань. Отже, клінік, які б провадили лікування хворих на РПЗ, в світі не так і багато, їх не більше двадцяти.

По-друге, незважаючи на постійно зростаючу кількість публікацій, що підтверджують високу ефективність «CyberKnife» при РПЗ – технологія зустрічає в Україні нічим не обґрунтований супротив «традиційних» онкологів. Тому основним контингентом для радіохірургії стають хворі з запущеними формами захворювань, лікування яких, по зрозумілим причинам, носить чисто паліативний характер.

Однак, пригальмувати прогрес, а тим паче зупинити його, вже навряд вдасться. Кількість клінік, які мали б в своєму арсеналі «CyberKnife», швидко зростає, і перевищує 200, а число пролікованих пацієнтів за допомогою радіохірургії вже наближається до позначки в 2 000 000. Особливе значення та перспективи вона має у випадку хворих, для яких звичайне хірургічне втручання неможливе.

Але чи дійсно радіохірургія конкурент традиційної хірургії? Чи все ж вони союзники? Напевно, мав рацію Кен Уїлбер, коли сказав – «...замість того, щоб питати, який підхід вірний, а який – ні, ми припускаємо, що кожний підхід вірний, але лише частково, а потім намагаємося в'яснити, як поєднати ці часткові істини, а не як обрати одну з них і відкинути інші».

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРА

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

N.YU. SPIZHENKO, O.YE. BOBROV, YU. M. LESHCHENKO, A.L. LEONOVICH, O.A. SHARAYEVSKIY,
V.I. LYSAK, O.YU. DUDKA

Center of Oncology and Radiosurgery “Spizhenko Cyber Clinics”, Kyiv

TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER WITH RADIOSURGERY COMPLEX
“CYBERKNIFE – G4”

Perspective non-randomized investigation was carried out, based on the analysis of the treatment practice – 31 patients with pancreatic cancer (12 females and 19 males, aged 47-76). All the patients successfully underwent treatment in the outpatient conditions. The full regression of the primary tumour was reached in the cases of 4 patients with “local” stages of pancreatic cancer (I – III stages (T₁₋₂N₀M₀)) and 18 patients with the advanced tumours. Six other patients had the tumour volume reduced, and three patients had it stabilized.

Duration of observation after the patients, who survived, lasted from 1.5 till 14 months. 28 patients survived after the treatment (median survival – 6.4 ± 1.1 months). During the observation 3 patients with multiple metastases into liver died.

Key words: pancreatic cancer, radiosurgery; CyberKnife

Стаття надійшла до редакції: 15.05.2011 р.