

Статті/Статьи

УДК: 616.37-006.6-089+615.849

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

Н. Ю. Спіженко, Т. І. Чеботарьова, В. І. Лисак, В. М. Бурик, О. С. Полях, А., Ю. М. Лещенко, О. А. Шараєвський, О. Г. Ярмач, А. О. Карнаухова,
Центр онкології та радіохірургії "Кібер Клініка Спіженка", м. Київ, Україна

Проведено проспективне нерандомізоване дослідження, базується на аналізі досвіду лікування 56 хворих на рак підшлункової залози (32 жінки та 24 чоловіка у віці від 47 до 76 років). Усі пацієнти успішно перенесли лікування в амбулаторних умовах. Повного регресу первинної пухлини вдалося досягти у 3 хворих з "локальними" стадіями РПЗ (I-III стадії (T1-2N0M0)) і у 2 хворих з розповсюдженими пухлинними процесами. Крім того у 18-ти хворих об'єм пухлини зменшився, а у 30-ти процес стабілізувався.

Термін спостереження за хворими, які вижили складав від 2 до 38 місяців. Живі по проходженню лікування 28 хворих (медіана виживання — $10 \pm 1,1$ міс.).

Ключові слова: рак підшлункової залози, радіохірургія, радіохірургічний комплекс "CyberKnife®", КіберНіж, стереотаксична променева терапія.

Рак підшлункової залози (РПЗ) займає 4-5 місце серед причин смертності від злоякісних новоутворень в країнах Європи і в США [1, 2]. Впродовж першого року після встановлення діагнозу помирає до 85% хворих, при цьому у більшості з них медіана тривалості життя не перевищує 3-6 місяців [3, 4]. Незадовільні результати хірургічного лікування [5, 6], хіміотерапії та радіотерапії [7], сприяли розвитку новітніх радіологічних технологій у лікуванні раку підшлункової залози.

З появою радіохірургічного комплексу "CyberKnife®" стало можливим проведення стереотаксичної променевої терапії під візуальним контролем (IGRT) для прецизійного опромінення і орієнтацією на умови, що змінюються в часі. Точність підведення іонізуючого опромінення на цьому комплексі обумовила використання високих разових вогнищевих доз з крутим дозним градієнтом, що забезпечувало захист нормальних тканин.

Ця наукова робота базується на власному досвіді радіохірургічного лікування хворих на РПЗ.

Критерії відбору пацієнтів для лікування на комплексі "CyberKnife® G4", методи лікування та результати.

Проведено проспективне нерандомізоване дослідження, яке ґрунтується на аналізі досвіду лікування в період з 10.09.2009 по 30.12.2012 р — 56 хворих з РПЗ (32 жінки та 24 чоловіка, у віці від 47 до 76 років (медіана віку склала $68.2 \pm 1,2$ роки).

За стадіями хворих розподілено таким чином: 1-ша стадія — 1 хворий, 2-га стадія — 6 хворих, 3-тя стадія — 24 хворих, 4-та стадія — 25 хворих.

У хворих з 4-ю стадією метастази було виявлено: в печінку — 17 хворих; в легені — 3 хворих; в хребці — 1; головний мозок — 2, наднирник — 2. Цим пацієнтам було відмовлено у лікуванні в онкологічних стаціонарах. У восьми випадках проведено хірургічне втручання (6 хворих — пробна лапаротомія, в двох хворих — формування гепатикоєюно- і панкреатоєюноанастомозу). Тривалість життя таких хворих, при використанні традиційних методів та технологій, зазвичай, не перевищує 2-3 місяці.

Всього у 56 хворих в "Кібер Клініці Спіженка" було проведено 198 фракцій 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), визначення рівня маркера СА 19-9 та гістологічного дослідження біоптату пухлини.

Загальний стан пацієнтів, неспроможність перенести традиційне хірургічне втручання (через дихальну чи серцеву недостатність), тяжкі супутні захворювання, мультифокальне поширення пухлини — не є протипоказанням до застосування радіохірургії.

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

Через 5-6 днів проводилось повторне сканування з товщиною зрізу 1 мм та оконтурення пухлини за допомогою злиття КТ та МРТ зображень (fusion). За допомогою плануючої системи "MultiPlan" створювались 2 плани: перший — "Xsight-Spine" (для укладки пацієнта та корекції ротаційних зміщень), другий — "Fiducial" (безпосередньо для лікування зі спостереженням за рухами пухлини під час сеансу радіохірургічного лікування по рентгеноконтрастних мітках (fiducial).

Амплітуду дихальних рухів контролювали за допомогою системи "Synchrony". З цією метою на пацієнта одягається спеціальний жилет зі світлодіодними передавачами (рис. 1). Вірогідність зміщення пухлини оцінюється за допомогою програмного забезпечення (software), котре в свою чергу в реальному часі корегує рухи маніпулятора системи "CyberKnife® G4". Особливості ізодозного розподілу представлені на рис. 2.

В об'єм опромінення включали: візуально видиму пухлину (GTV) +3 мм незмінених оточуючих тканин (PTV). Об'єм пролікованих пухлин від

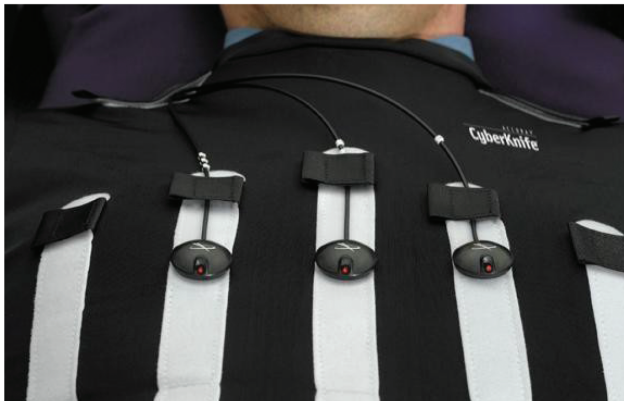


Рис. 1. Жилет зі світлодіодними передавачами.

2,3 см³ до 237 см³ (в середньому — 65,7 см³). Дозу приписували по 62%-ій ізодозній кривій (від 60% до 72%). Середній індекс конформності та гомогенності складав відповідно 1,5 та 1,68. Діапазон кількості пучків від 179 до 246.

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, шлунок, нирки, печінка, спинний мозок). Особливу увагу при плануванні променевого навантаження звертали на дванадцятипалу кишку, яка є найбільш дозолімітуючим органом при опроміненні черевної порожнини.

Висока точність підведення дози до патологічного вогнища (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".

Величина разової дози при РПЗ складала 8-12 Гр (кількість фракцій — 3) та залежала від локалізації пухлини у підшлунковій залозі (таб. 1).

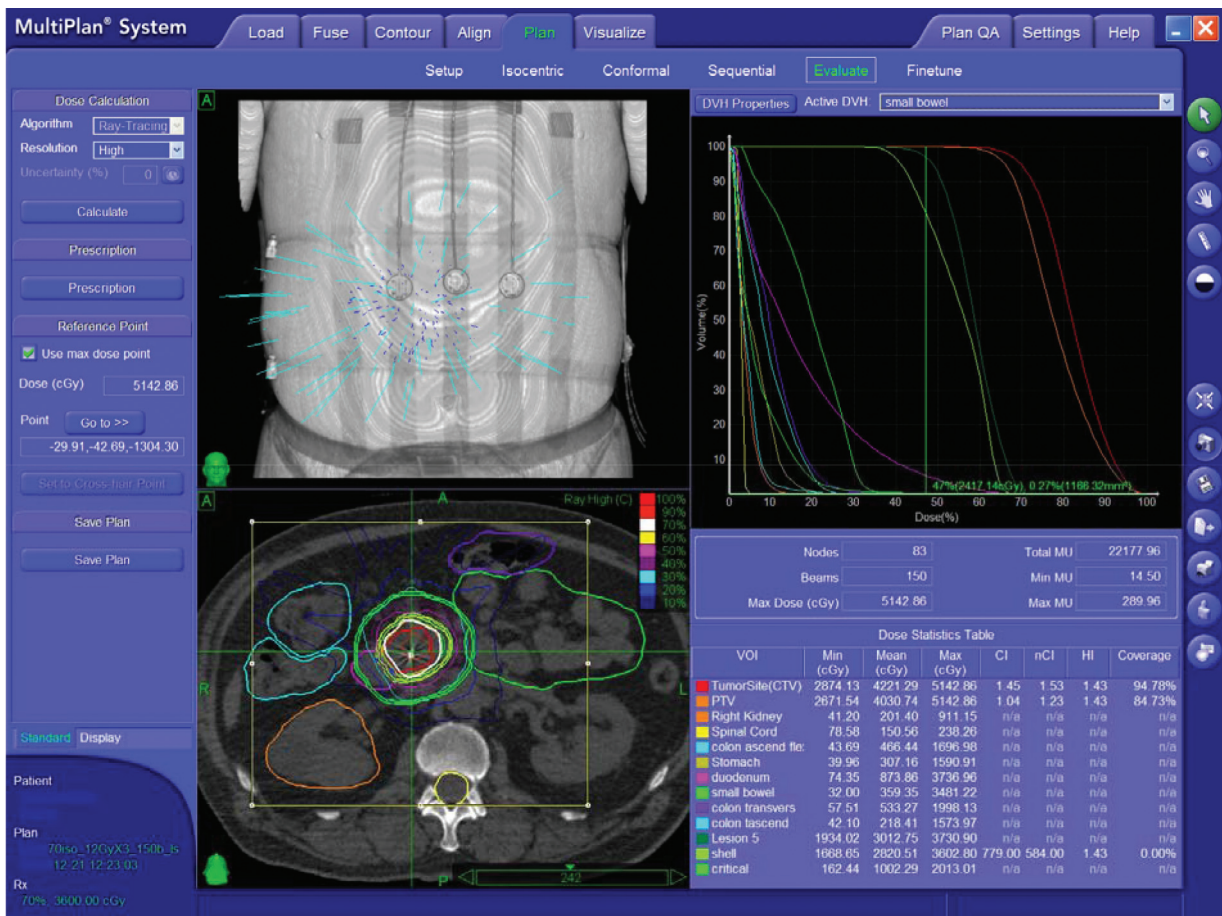


Рис. 2. План радіохірургічного лікування раку підшлункової залози.

Таблиця 1.

Залежність разової дози від локалізації пухлини у підшлунковій залозі

Локалізація	Голівка підшлункової залози	Тіло підшлункової залози	Хвіст підшлункової залози
Кількість хворих	31	16	9
Разова вогнищева доза	8-12 Гр	10-12 Гр	12 Гр

Доза за одну фракцію при лікуванні метастазів РПЗ в легені досягала 15-20 Гр (кількість фракцій — 3-4), метастазів в печінку — 12,5-18 Гр (кількість фракцій — 3), метастазів у головний мозок — 8-22 Гр (кількість фракцій — 1-3), метастазів в наднирник — 10 Гр (кількість фракцій 3).

Пацієнтам з розповсюдженням процесу в регіонарні лімфовузли, наступного дня після проведення радіохірургічного лікування основного вогнища в підшлунковій залозі, проводилось опромінення шляхів регіонарного метастазування на лінійному прискорювачі в режимі IMRT до 50Гр. (разова доза 2 Гр 5 разів на тиждень).

Радіохірургічне лікування проводилось в амбулаторних умовах, щоденно, час сеансу складав 40-90 хв.

Всі хворі перенесли лікування задовільно. У 6-ти хворих (10,7%) з 56-ти відзначалась нудота (1-2-ий ступінь токсичних ефектів), яка була купована антиеметичними препаратами. 3-го ступеня токсичних ефектів не спостерігалось.

З 46 пацієнтів, що відмічали біль в епігастрії перед початком лікування, больовий синдром повністю купований після 1-2-го сеансу радіо-хірургічного лікування.

Термін спостереження за пацієнтами склав від 2 до 38 місяців, медіана виживаності — 10 місяців, що відображено на рис. 3.

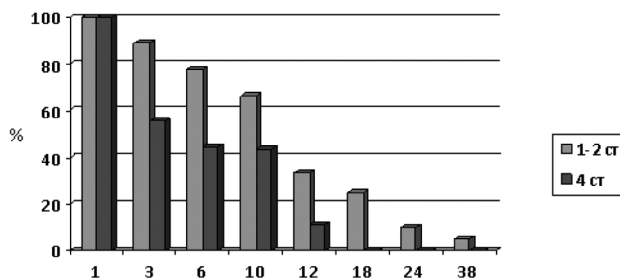


Рис.3. Термін спостереження за хворими

Повного локального контролю було досягнуто в 3-х випадках у пацієнтів з ранньою стадією процесу (рис. 4), та в 2-х випадках з розповсюдженим процесом.

Частковий регрес пухлини відмічався в 18 випадках, стабілізація процесу — 30 випадках. У 3-х пацієнтів визначалось прогресування процесу через три місяці після проведеного лікування (таб.2).

Локальний рецидив був виявлений у 9 випадках в термін від 4 до 10 місяців. У цих хворих, разова доза не перевищувала 8 Гр, що було пов'язано з великими розмірами патологічного утворення, особливостями його локалізації (голівка підшлункової залози) та індивідуальними топографо-анатомічними особливостями розташування дванадцятипалої кишки та шлунку.

В 36 випадках прогресування захворювання було пов'язане з дистанційним метастазуванням (з урахуванням первинних хворих, що розпочали паліативне лікування при наявності дистанційних метастазів).

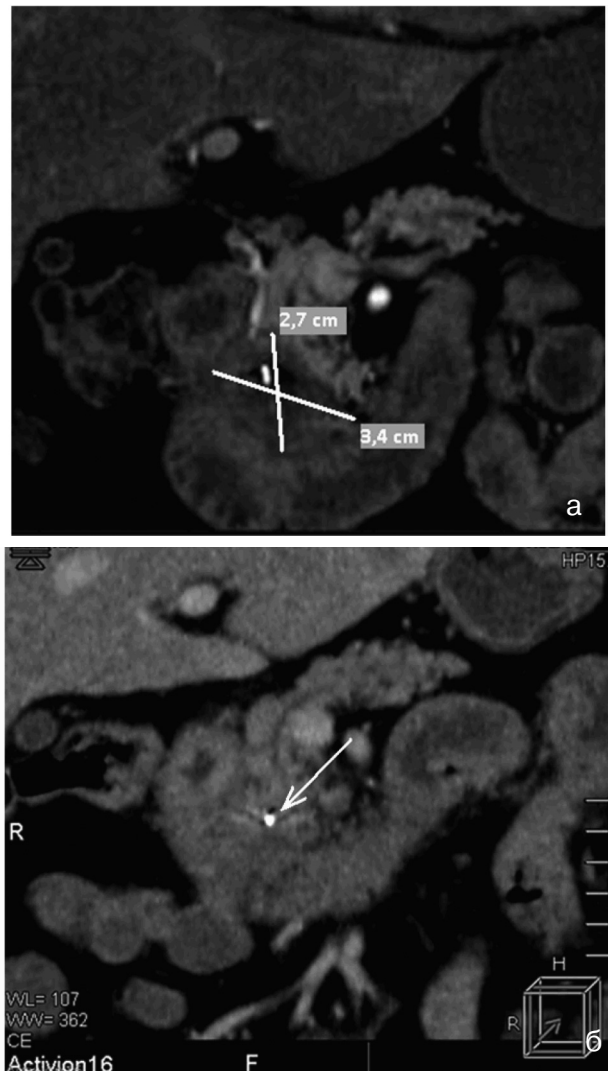


Рис. 4. Повний регрес пухлини: а) до лікування, б) через 12 місяців після лікування

Таблиця 2

Контроль	Повний	Част-ковий	Стабілізація процесу	Прогресування
Пацієнти	5	18	30	3

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.

Лише у трьох хворих після проведення радіохірургічного лікування спостерігалось збільшення первинної пухлини, чого не можна зазначити відносно метастатичних вогнищ (36 випадків). В підгрупі хворих з РПЗ та множинними метастазами в печінку (17 пацієнтів) четверо хворих після проходження радіохірургічного лікування РПЗ та суб'єктивного покращення самопочуття категорично відмовилися від проходження хіміотерапії. В результаті у 3-ох з них було відмічено швидке прогресування росту мета-

стазів у печінку. У решти хворих цієї підгрупи проведення хіміотерапії дозволило досягнути стабілізації стану печінкових метастазів.

Висновки та обговорення:

Запропоновані варіанти фракціонування задовільно переносяться хворими РПЗ, не зважаючи на великі разові та сумарні осередкові дози опромінення і ускладнений перебіг пухлинного процесу у більшості пацієнтів.

Позитивна динаміка після РХО спостерігалась в 94,6% випадків. З 56 пролікованих хворих тільки у 3-х спостерігали місцеве прогресування через 3 місяці, що пов'язано з особливостями розташування та розмірами пухлини.

Одним із позитивних досягнень радіо-хірургічного лікування РПЗ є повне зникнення больового синдрому (100% випадків) після 1-2 сеансу опромінення, а також незначний прояв токсичних ефектів: лише у 10,7% пацієнтів спостерігали 1 та 2 ступінь токсичності в процесі і після лікування.

КіберНіж ефективний метод локального контролю злоякісних новоутворів підшлункової залози. Високий градієнт спаду дози дозволяє підводити тумороцидну дозу до пухлини, зберігаючи при цьому оточуючі тканини шлунка, дванадцятипалої кишки, тонкого та товстого кишківника, самої підшлункової залози та їхні функції. Однократне опромінення пухлин підшлункової залози не застосовували внаслідок значної кількості важких ускладнень, таких як кишкові кровотечі, перфорації тонкого кишківника [8].

Аналіз ефективності запропонованої методики лікування виявив її достовірні переваги перед традиційним варіантом променевої терапії за критеріями річної виживаності, а так само тривалості життя без рецидиву і віддалених метастазів у хворих РПЗ.

Максимальний термін спостереження від моменту лікування на КіберНожі склав 38 міс. Аналіз уточнення ефективності радіохірургічного впливу продовжується.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.

2. 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.

3. Радзіховський А.П. Рак підшлункової залози та париапулярної зони / Радзіховський А.П., Бобров О.С., Мендель М.А. — Київ: Наукова думка, 2001. — 176 с.

4. Рак поджелудочной железы / Шалимов С.А., Осинский Д.С., Черный В.А. (и др.). — Киев: Основа, 2007. — 320 с.

5. Гаврилин А.В. Чрескожные декомпрессионные вмешательства в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза: материалы съезда онкологов СНГ / Гаврилин А.В., Саидов С.С. — Москва, 1996. — С. 332 — 333.

6. Постпанкреаторезекционный синдром / Земсков В.С., Билецкий В.И., Панченко С.Н., Люлькин В.Д. — К.: Здоровье, 1986. — 174 с.

7. 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.

8. Koong A.C. et al. Phase 1 study of stereotactic Radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — Vol.58, — №4, 2004. — 1017-1021 pp.

РЕЗЮМЕ: З нашого досвіду роботи можна відзначити, що стереотаксична радіохірургія із застосуванням КіберНожа є високоефективним, надійним і безпечним методом лікування пацієнтів з раком підшлункової залози, який дозволяє зберегти на високому рівні якість життя, ліквідувати больовий синдром, зменшити ймовірність розвитку різних ускладнень після лікування і уникнути ризику операційних ускладнень. Лікування проходить в амбулаторних умовах, протягом 3-х днів, при мінімальних променевих реакціях. Особливе значення і перспективи даний метод має у хворих, для яких хірургічне втручання неможливе (супутня патологія, місцево-розповсюджений процес, вікові протипокази).

SUMMARY. From our experience we can conclude, that the Stereotactic Radiosurgery by means of Cyberknife System is effective and safe method of treatment of the pancreatic cancer patients, which allows preserving the high levels of the Quality of Life, reducing the probabilities of complications caused by surgical treatment. Treatment usually takes 3 (three) days to complete.

Our opinion this treatment has especially high value for the patients who are not candidates for the surgery due to poor physical assessment, locally advanced disease, and elderly patients.

Шановні передплатники!

Державне підприємство по розповсюдженню періодичних видань "Преса" сповіщає Вас про те, що з 8 квітня розпочнеться передплата на українські та зарубіжні періодичні видання на II півріччя 2013 року.

Оформити передплату можна за "Каталогом видань України" та за "Каталогом видань зарубіжних країн" у будь-якому поштовому відділенні України, а також скориставшись послугою "Передплата ON-LINE" на корпоративному сайті підприємства www.presa.ua. Розраховуватися за передплачені видання можна за допомогою платіжних карток Visa та MasterCard. Розрахунок можна також здійснити через систему Webmoney або оплативши в банку сформований на сайті рахунок.

