

УДК 616.37

© Н. Ю. СПІЖЕНКО, О. Є. БОБРОВ, Т. І. ЧЕБОТАРЬОВА, А. Л. ЛЕОНОВИЧ, Ю. М. ЛЕЩЕНКО,  
В. І. ЛИСАК, О. А. ШАРАЄВСЬКИЙ, А. Ю. ДУДКА, С. М. ЛУЧКОВСЬКИЙ

Центр онкології та радіохірургії “Кіберклініка Спіженка”, Київ

## Перший досвід лікування хворих із метастазами колоректального раку печінки з використанням стереотаксичного радіохірургічного комплексу “CyberKnife® G4”

N. YU. SPIZHENKO, O. YE. BOBROV, T. I. CHEBOTAROVA, A. L. LEONOVYCH, YU. M. LESHCHENKO, V. I. LYSAK,  
O. A. SHARAYEVSKYI, A. YU. DUDKA, S. M. LUCHKOVSKYI

Center of Oncology and Radiosurgery “Cyberclinic Spizhenko”, Kyiv

### FIRST EXPERIENCE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC DISEASE OF COLORECTAL CANCER OF LIVER USING THE STEREOTACTIC RADIOSURGICAL SYSTEM “CYBERKNIFE® G4”

Проаналізовано досвід радіохірургічного лікування 9 пацієнтів із метастазами колоректального раку печінки. Наведено параметри використаних доз і режимів фракціонування, розроблено алгоритм обстеження і планування. Автори роблять підсумки щодо перспективності використання стереотаксичного радіохірургічного комплексу “CyberKnife® G4” при лікуванні хворих із метастазами колоректального раку печінки.

We analyzed experience of radiosurgical treatment in 9 patients with metastatic colorectal cancer of liver. We showed the parameters of doses and fractionation, determined the algorithm of studies and planning. We came to conclusion of feasibility of stereotactical radiosurgical system “CyberKnife® G4” in patients with colorectal cancer of liver metastases.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Серед хворих із “вогнищевою патологією печінки” приблизно 50 % – це хворі з метастазами колоректального раку. За статистикою L. H. Blumgart et Y. Fong (1995), такий вид патології діагностують у США приблизно у 50 000 пацієнтів кожного року. Прогноз для життя у них невтішний. При використанні традиційних технологій лікування (хірургія, хіміотерапія) тільки 3–5 % хворих живе більше 3 років (M. A. Adson et al., 1984).

Тривалий час печінку вважали органом, не придатним для лікування з використанням променевої дії. Це було пов’язано з низькою стійкістю печінки до випромінювання, через яку здорова тканина печінки при опроміненні гинула раніше від пухлини. Істотні складнощі для радіологів пов’язані з рухливістю органа при диханні, що призводить до розширення полів опромінення з неминучим пошкодженням органів, які оточують печінку (T. S. Lawrence et al., 1995, M. Rosu et al., 2003, E. Rietzel et al., 2004).

Ренесанс радіології в гепатоонкології почався після розробки принципів конформного дозування на основі визначення реальних кордонів пухлини. Це дозволило давати необхідну дозу саме до “зони цікавості – пухлини”, тобто чітко селективно, не ушкоджуючи здорові тканини (L. A. Dawson et al., 2000, C. H. Crane et al., 2002, H. C. Park et al., 2002). Іншим важливим досягненням радіології стала розробка системи навігації, синхронізованої з дихальними рухами органів. У результаті вже до 90-х років ХХ століття була розроблена технологія радіохірургії, що дозволила доставити до пухлини тумороцидну дозу за 1–5 сеансів (фракції) (J. Wulf et al., 2004, M. C. Sampson et al., 2005, Y. W. Chung et al., 2006).

Подальший прогрес радіохірургії пов’язаний з проектуванням Джоном Адлером і виготовленим компанією “Accuray” сімейства роботизованих, стереотаксичних радіохірургічних комплексів “CyberKnife”. З вересня 2009 року комплекс “CyberKnife® G4” успішно працює в Україні, в селі Капітанівка Київської області в Центрі онкології та радіохірургії “Кіберклініка Спіженка”.

**Мета роботи:** аналіз результатів лікування хворих із метастазами колоректального раку печінки за перших 18 місяців роботи центру.

**Матеріали і методи.** Проведено перспективне, нерандомізоване дослідження, основане на аналізі досвіду лікування в період з 10.09.2009 до 01.03.2011 р. 9 хворих (3 жінки і 6 чоловіків у віці від 47 до 75 років). Ці хворі раніше перенесли традиційні хірургічні втручання з приводу колоректального раку, причому в 6 із них вже при первинній операції хірургами були виявлені метастази в печінку. У 2 хворих при зверненні в нашу клініку були солітарні метастази, в 3 хворих – 2 метастази, в одного – три, а в 3 – чотири і більше. Середній об'єм первинної солітарної пухлини склав  $(48,8 \pm 1,4)$  см<sup>2</sup>, а середній сумарний об'єм “пухлинної тканини” при множинних метостазах –  $(132,6 \pm 2,6)$  см<sup>2</sup>. Максимальний об'єм “пухлинної тканини” складає 218 см<sup>2</sup>. Гістологічно у всіх хворих були діагностовані аденокарциноми з різною мірою диференціювання. Термін життя таких хворих при використанні традиційних методів і технологій зазвичай не перевищує декількох місяців.

Всього в 9 хворих було проведено 63 фракції (операції). Рішення про можливість використання радіохірургії приймали після оцінки результатів обстеження, що включало комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) з ангіографією і гістологічним дослідженням.

Загальний стан пацієнтів – нездатність перенести традиційне хірургічне втручання через дихальну або серцеву недостатність, тяжкі супутні захворювання, мультифокальні поширення пухлини – протипоказанням до радіохірургії не є.

Протипоказаннями до радіохірургії вважаємо діаметр солітарної пухлини більше 10 см, сумарний об'єм здорової тканини печінки менше 800 см<sup>2</sup>, масивне проростання пухлини в крупні судини (нижня порожниста вена, аорта, комірня вена), трункулярний тромбоз комірної вени.

Після ухвалення рішення про радіохірургічне втручання пацієнтам встановлювали (черезшкірно, способом пункції під контролем КТ) золоту рентгеноконтрастну мітку в “пухлину-мішень”. Через 5–7 днів після установки мітки проводили “плануючі” КТ з контрастуванням (контраст “Omnipaque 350”) та МРТ із подальшою об'ємною 3d-реконструкцією, з визначенням реальних кордонів пухлини.

Планований об'єм “вогнища-мішені” перевищував на 5–8 мм визначені при діагностиці розміри пухлини. При цьому розробляли два плани – один для первинного укладання пацієнта з орієнтацією по кісткових утворах хребта для обліку компенсації

ротаційних зсувів (Xsight-spine), а другий план – з орієнтацією по “мітці”, введеної в пухлину (fiducial tracking). Амплітуду дихальних рухів контролювали системою “Synchrony”. Для цього на пацієнта надівали спеціальний жилет зі світлодіодними датчиками, сигнал від яких схоплювала камера “Synchrony”, що забезпечувало точне підведення дози в “мішень”.

Дози і режими фракціонування були індивідуальні для кожного пацієнта залежно від об'єму пухлини, її розташування, конфігурації і близькості до життєво важливих структур. Лікувальна ізодозова крива зазвичай складала 67–90 % від використовуваної для злоякісних пухлин печінки. Це дозволило добитися упевненого покриття “пухлини-мішені” дозою з конформним (вище 95 %) розподілом променевого навантаження.

Висока точність підведення дози до “мішені” (до 0,1 мм при лінійних рухах і до 0,10 при ротаційних рухах) забезпечувала надійний захист нормальних тканин і можливість підведення високих разових доз.

Величина разової дози складала 12–15 Гр (кількість фракцій – 3). Розрахунок ізодозового розподілу і дозованого градієнта виконували за алгоритмом “Ray Tracing” як найбільш точним методом, що відображає дозоване навантаження в патологічному осередку і навколишніх тканинах.

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

Всі хворі задовільно перенесли лікування. Терміни спостереження за хворими склали від 3,5 до 18 місяців (медіана спостереження –  $(9,6 \pm 1,1)$  міс.). При контрольних дослідженнях, які включають КТ і МРТ з ангіографією, що проводяться кожні 3 місяці, в 2 хворих відмічена дисипація пухлини, в одного хворого – зменшення розмірів пухлини, а в 5 пацієнтів – стабілізація її розмірів.

В одного хворого радіохірургічне лікування було неефективним, незважаючи на стабілізацію розмірів вогнища, підданого опроміненню, при контрольному огляді через 3 місяці були виявлені нові множинні метастази в обох частках печінки.

**Обговорення.** Першими про результати радіохірургічного лікування солітарних злоякісних пухлин печінки повідомили в 1995 році шведські дослідники із Стокгольма (H. Blomgren et al., 1995). Ними були використані дози від 7,7 до 30 Гр за одну фракцію (в середньому – 14,2 Гр), доставлені за 1–4 фракції. В результаті у 80 % хворих пухлина не прогресувала протягом 1,5–38 місяців.

У 1998 році ця ж група радіологів повідомила про досвід використання підвищеної до 15–45 Гр дози (за 1–5 фракцій) при первинних і метастатич-

них пухлинах печінки. Приблизно в 30 % хворих було досягнуто припинення росту пухлини, в 40 % хворих – зменшення розміру пухлини, а в 32 % – повне зникнення пухлини. Невдалим лікування було в 5,3 % хворих (H. Blomgren et al., 1998).

Подальші дослідження були присвячені в основному корекції дози і режимам фракціонування. У результаті дослідженнями K. Herfarth et al., 2001 було показано, що однократна дія на “вогнище” в дозі від 14 до 26 Гр є досить ефективним способом контролю пухлини. Дослідникам вдалося добитися 18-місячного виживання в 81 % хворих, а найбільша тривалість виживання склала 26,1 місяця. Важливим результатом досліджень вказаних авторів стало вивчення причин смерті хворих, які перенесли радіохірургічне втручання на печінці. Виявилось, що до несприятливого результату приводив не прогрес пухлини, розташованої в печінці, а зростання позапечінково розташованих пухлин і пов’язаних з цим ускладнень.

Надалі дослідження, присвячені лікуванню хворих із печінковими метастазами, провели J. Wulf et al., 2004, M. Hoyer et al., 2006. Ці дослідники добилися тривалості виживання хворих із метастазами

в печінку протягом 15–85 місяців після радіохірургічного лікування, причому 72 % хворих жили більше року, 32 % пацієнтів – довше 2 років, 22 % – довше 3 років, а 13 % – довше 5 років. Автори дійшли висновку, що радіохірургія може бути визнана технологією вибору лікування хворих із метастазами в печінку, особливо у тих пацієнтів, які не здатні перенести традиційне хірургічне втручання.

В останні 5 років, після накопичення досвіду використання комплексу “Cyberknife”, доцільність радіохірургічного лікування метастатичних пухлин печінки вже не є предметом дискусій. Дискутують сьогодні лише про режими і дози, проте і в цих питаннях намітилася чітка тенденція. Все більше радіохірургів стають переконаними прибічниками максимальної дози (до 60 Гр), що доставляється за одну, максимум три фракції (B. D. Kavanagh et al., 2006, K. E. Rusthoven et al., 2007).

**Висновок.** Дані літератури, а також перший досвід, накопичений нами за час роботи “Кіберклініки Спіженка”, свідчить про перспективність використання радіохірургії в комплексному лікуванні хворих із метастазами колоректального раку печінки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer / M. A. Adson, J. A. van Heerden, M. H. Adson [et al.] // Arch. Surg. – 1984. – Vol. 119 (6). – P. 647–651.
2. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients / H. Blomgren, I. Lax, I. Naslund, R. Svanstrom // Acta. Oncol. – 1995. – Vol. 34(6). – P. 861–870.
3. Blumgart L. H. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer / L. H. Blumgart, Y. Fong // Curr. Probl. Surg. – 1995. – Vol. 32. – P. 333–421.
4. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method / H. Blomgren, I. Lax, H. Goranson [et al.] // J. Radiosurg. – 1998. – Vol. 1. – P. 63–74.
5. Localized esophageal ulcerations after Cyberknife treatment for metastatic hepatic tumor of colon cancer / Y. W. Chung, D. S. Han, C. H. Paik [et al.] // Kor. J. Gastro. – 2006. – Vol. 47(6). – P. 449–453.
6. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? / C. H. Crane, J. L. Abbruzzese, D. B. Evans [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 52. – P. 1293–1302.
7. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fl uorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies / L. A. Dawson, C. J. McGinn, D. Normolle [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2210–2218.
8. “Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial” / K. K. Herfarth, J. Debus, F. Lohr [et al.] // Journal of Clinical Oncology – 2001. – Vol. 19. – P. 164–170.
9. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases / M. Hoyer, H. Roed, A. T. Hansen [et al.] // Acta.

- Oncologica. – 2006. – Vol. 45. – P. 823–830.
10. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases / B. D. Kavanagh, T. E. Scheffer, H. R. Cardenes [et al.] // Acta. Oncol. – 2006. – Vol. 45. – P. 848–855.
11. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment / T. S. Lawrence, J. M. Robertson, M. S. Anscher [et al.] // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 31. – P. 1237–1248.
12. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma / H. C. Park, J. Seong, K. H. Han [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 54. – P. 150–155.
13. Moving targets: detection and tracking of internal organ motion for treatment planning and patient set-up / E. Rietzel, S. J. Rosenthal, D. P. Gierga [et al.] // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol. 73. – P. 68–72.
14. Alterations in normal liver doses due to organ motion / M. Rosu, L. A. Dawson, J. M. Balter [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 57. – P. 1472–1479.
15. Multi-institutional Phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases / K. E. Rusthoven, B. D. Kavanagh, H. Cardenes [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 27. – P. 1572–1578.
16. Hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases / M. C. Sampson, C. Huggins, M. Schell [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 63. – P. 15.
17. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases / J. Wulf, M. Guckenberger, U. Haedinger [et al.] // Acta. Oncol. – 2006. – Vol. 45(7). – P. 838–847.
18. Stereotactic boost irradiation for targets in the abdomen and pelvis / J. Wulf, U. Hadinger, U. Oppitz [et al.] // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol. 70. – P. 31–36.

Отримано 15.06.11