

Внутриполостная брахитерапия как компонент лучевой терапии рака пищевода

© А.А. ЛОЖКОВ¹, А.В. ВАЖЕНИН^{1,2}, Т.М. ШАРАБУРА³, К.И. КУЛАЕВ^{1,2}, К.С. ЗУЙКОВ¹, И.М. ЮСУПОВ¹, Е.Я. МОЗЕРОВА^{1,2}, М.М. САРЫЧЕВА^{1,2}, А.Ю. МАКСИМОВСКАЯ¹, Д.М. ТИМОХИНА¹, Р.Ю. КАРАБУТ¹, Е.А. ПУШКАРЕВ¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Самостоятельная лучевая терапия рака пищевода обладает невысокой эффективностью. Одним из способов повышения суммарной очаговой дозы без увеличения лучевой нагрузки на органы риска является проведение брахитерапии.

Цель исследования — улучшить результаты лучевой терапии рака пищевода за счет включения в схему лечения брахитерапии высокой мощности.

Материал и методы. В период с 2008 по 2018 г. 199 пациентов с неоперабельным раком грудного отдела пищевода получили самостоятельный курс лучевой терапии. В 1-ю группу вошли 52 пациента, получившие сочетанную лучевую терапию, которая включала дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40—50 Гр с последующим проведением 2 сеансов брахитерапии с разовой очаговой дозой 7 Гр и интервалом 1 нед, во 2-ю группу вошли 77 пациентов, получивших курс ДЛТ до СОД 60—70 Гр, в 3-ю — 70 пациентов, у которых СОД была ограничена 40—50 Гр.

Результаты. Объективный положительный ответ по данным рентгенологических методов обследования зафиксирован в 80% случаев в 1-й группе, 52% во 2-й и 38% в 3-й группе. Трехлетняя общая выживаемость составила 29, 9,6 и 3,6% соответственно, причем разница между 1-й и 2-й группой была статистически значимой ($p=0,001$), а разница между 2-й и 3-й группой — статистически незначимой ($p=0,16$). Медиана выживаемости в 1-й группе составила 13,9 мес, во 2-й — 9 мес и в 3-й — 8 мес.

Выводы. Применение брахитерапии в качестве буста после 40—50 Гр от ДЛТ способствует увеличению общей выживаемости. Проведение ДЛТ выше СОД 40—50 Гр не влияет на показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак пищевода, лучевая терапия, внутриполостная брахитерапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ложков А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6385-807X>, e-mail: al615@mai.ru;

Важенин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>, e-mail: onco74@chelconco.ru;

Шарабура Т.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>;

Кулаев К.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4887-1449>;

Юсупов И.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8205-1084>;

Мозерова Е.Я. — <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>;

Сарычева М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>;

Максимовская А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6333-0424>;

Тимохина Д.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5229-618X>;

Карабут Р.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>;

Пушкарев Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9540-4910>

Автор, ответственный за переписку: Ложков А.А. — e-mail: al615@mai.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Мозерова Е.Я., Сарычева М.М., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М., Карабут Р.Ю., Пушкарев Е.А. Внутриполостная брахитерапия как компонент лучевой терапии рака пищевода. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(4):258-262. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041258>

Intracavitary brachytherapy as a component of radiotherapy for esophageal cancer

A.A. LOZHKOV¹, A.V. VAZHENIN^{1,2}, T.M. SHARABURA³, K.I. KULAEV^{1,2}, K.S. ZUIKOV¹, I.M. YUSUPOV¹, E.YA. MOZEROVA^{1,2}, M.M. SARYCHEVA^{1,2}, A.YU. MAKSIMOVSKAYA¹, D.M. TIMOKHINA¹, R.YU. KARABUT¹, E.A. PUSHKAREV¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Meditsine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical Unniversity, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research and Practice Center of Specialized Medical Care in Oncology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Independent radiotherapy for esophageal cancer has low efficiency. Brachytherapy is one of the ways to escalate the total focal dose (TFD) without increasing the radiation load on risk organs.

Objective — to improve the results of radiotherapy for esophageal cancer by including high-dose-rate brachytherapy in a treatment regimen.

Subject and methods. A total of 199 patients with inoperable esophageal cancer received an independent cycle of radiation therapy in the period 2008 to 2018. Group 1 included 52 patients who had received combined radiotherapy involving beam therapy (BT) up to a TFD of 40—50 Gy, followed by 2 sessions of brachytherapy with a single focal dose of 7 Gy at one-week interval; Group 2 consisted of 77 patients who had a cycle of BT up to 60—70 Gy; Group 3 comprised 70 patients in whom the TFD was limited to 40—50 Gy.

Results. X-ray examination techniques revealed a positive objective response in 80, 52, and 38% of cases in Groups 1, 2, and 3, respectively. Three-year overall survival rates were 29, 9.6, and 3.6%, respectively, with the difference between Groups 1 and 2 being statistically significant ($p=0.001$), and with that between Groups 2 and 3 being statistically insignificant ($p=0.16$). The median survival was 13.9, 9, and 8 months in Groups 1, 2, and 3, respectively.

Conclusion. Brachytherapy used as a boost after BT 40—50 Gy improves overall survival. BT more than 40—50 Gy has no impact on survival rates.

Keywords: esophageal cancer, radiation therapy, intracavitary brachytherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Lozhkov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6385-807X>, e-mail: al615@mail.ru;

Vazhenin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>;

Sharabura T.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>;

Kulaev K.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4887-1449>;

Yusupov I.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8205-1084>;

Mozerova E.Ya. — <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>;

Sarycheva M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>;

Maksimovskaya A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6333-0424>;

Timokhina D.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5229-618X>;

Karabut R.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>;

Pushkarev E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9540-4910>

Corresponding author: Lozhkov A.A. — e-mail: al615@mail.ru.

TO CITE THIS ARTICLE:

Lozhkov AA, Vazhenin AV, Sharabura TM, Kulaev KI, Zuikov KS, Yusupov IM, Mozerova EYa, Sarycheva MM, Maksimovskaya AYu, Timokhina DM, Karabut RYu, Pushkarev EA. Intracavitary brachytherapy as a component of radiotherapy for esophageal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):258–262. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041258>

В России в структуре одногодичной летальности рак пищевода занимает лидирующие позиции с показателем в 57,8%. Радикальное лечение с включением хирургического компонента как в виде самостоятельного лечения, так и в сочетании с лучевой и химиолучевой терапией в 2017 г. проведено только у 17,6% из впервые выявленных пациентов [1].

По данным литературы [2], менее чем 20% пациентов можно провести радикальное оперативное лечение из-за распространенности заболевания и значительной сопутствующей патологии. У пациентов старше 70 лет риск послеоперационных осложнений составляет 40%, а смертность — от 4,7 до 7,2%. Результаты самостоятельной лучевой терапии неутешительные: 5-летняя выживаемость не превышает 10%, медиана выживаемости составляет около 9 мес [3]. Проведение одновременной химиолучевой терапии может повысить показатели 5-летней выживаемости до 25—30%, что сопоставимо с хирургическим лечением [4]. Однако такое лечение характеризуется высокой токсичностью с развитием лучевых реакций 3-й и 4-й степени в 44 и 20% случаев соответственно и может быть проведено только у тщательно отобранной группы пациентов [5].

Применение высокоомощной внутрисполостной брахитерапии может играть значительную роль в лечении рака пищевода за счет возможности доставлять большие до-

зы радиации к опухоли со снижением лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани [6].

В отличие от других опухолевых локализаций (предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи, женские половые органы), где брахитерапия прочно завоевала и сохраняет лидирующие позиции, история применения брахитерапии при раке пищевода имеет спорадический и противоречивый характер. На протяжении многих лет продолжают дискуссии о месте брахитерапии в комбинированном и комплексном лечении рака пищевода, методологии ее выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах [7].

Материал и методы

В период с 2008 по 2018 г. 199 пациентов с раком грудного отдела пищевода распространенностью T2–3N0–1M0, которым в виду сопутствующей патологии было отказано в хирургическом лечении, получили самостоятельный курс лучевой терапии. В 1-ю группу вошли 52 пациента, получивших сочетанную лучевую терапию, которая включала дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) до СОД 40—50 Гр с последующим проведением 2 сеансов брахитерапии с разовой очаговой дозой 7 Гр и интервалом 1 нед, что по изозффекту соответствовало 24 изоГр, общая СОД с уче-

том дистанционного этапа составила 64—74 изоГр (рис. 1). Во 2-ю группу вошли 77 пациентов, получивших курс ДЛТ до СОД 60—70 Гр, в 3-ю группу — 70 пациентов, у которых СОД была ограничена 40—50 Гр. Распределение пациентов на группы осуществлялось по территориальному принципу. Брахитерапевтический буст получали все пациенты, территориально закрепленные за радиотерапевтическим отделением общего профиля ЧОКЦО и ЯМ. Остальных пациентов лечили амбулаторно или они находились в хирургических отделениях, а также в радиологических отделениях городов Копейска, Миасса и Магнитогорска и получали только дистанционную лучевую терапию. Выбор СОД при дистанционной лучевой терапии определялся выраженностью сопутствующей патологии. Так, у пациентов с выраженной хронической обструктивной болезнью легких, со стенокардией напряжения и нарушением ритма сердца, с общей истощенностью на фоне дисфагии использовали паллиативную дозу 40—50 Гр. В остальных случаях СОД составляла 60—70 Гр.

При решении вопроса о проведении брахитерапии сопутствующая патология не имела решающего значения. Основным фактором являлась возможность установки интрастата дистальнее опухоли, т.е. отсутствие полной обструкции с сохранением просвета пищевода более 3—4 мм.

Показанием к проведению брахитерапии являлось наличие остаточной опухоли после проведенного курса ДЛТ в случае отказа от хирургического лечения. Противопоказаниями были наличие или угроза формирования пищевода свища, локализация опухоли в шейном отделе пищевода, а также выраженный стеноз с полной обструкцией.

Методика брахитерапии заключалась в следующем: на подготовительном этапе за 1—2 дня до проведения сеанса проводили разметку на рентгеновском симуляторе, отмечали границы сужения пищевода, контрастированного барием. При помощи светового поля границы опухоли выносили на кожу. В последующем в условиях эндоскопического отделения в пищевод при помощи проволочного проводника устанавливали интрастат для брахитерапии, который имеет вид полый резиновой трубки по типу бужа диаметром 0,8—1,2 см. Фиксацию осуществляли при помощи специального загубника. Далее пациента переводили в радиологический блок, где проводили рентгенологический контроль положения интрастата. Предварительно в специальный канал интрастата устанавливали пластиковый эндостат диаметром 2 мм, в который помещали проволоку с рентгеноконтрастными маркерами, имитирующими положение радиоактивного источника, также рентгеноконтрастные метки помещали на кожу согласно разметке. В объем облучения входила опухоль +2 см в краниокаудальном направлении. Расчет дозы осуществляли на глубину 0,5 см от стенки интрастата. Наиболее часто использовали интрастат диаметром 1,2 см с расчетом дозы на 1,1 см от центральной оси. Время лечения в среднем составляло 10 мин. После окончания сеанса интрастат извлекали.

Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 64,3 года, во 2-й — 66 лет, в 3-й — 66,7 года. В 1-й группе было 42 (80,07%) мужчины и 10 (19,3%) женщины, во 2-й группе — 65 (84,4%) мужчин и 2 (15,6%) женщины, в 3-й группе — 62 (88,5%) мужчины и 8 (11,5%) женщины.

В зависимости от локализации опухоли распределение пациентов было следующим: верхняя треть — 5 (9,6%), 12 (15,6%) и 4 (5,7%) соответственно, средняя треть — 24 (46,1%), 31 (40,7%) и 32 (45,7%), нижняя треть — 21 (40,3%),

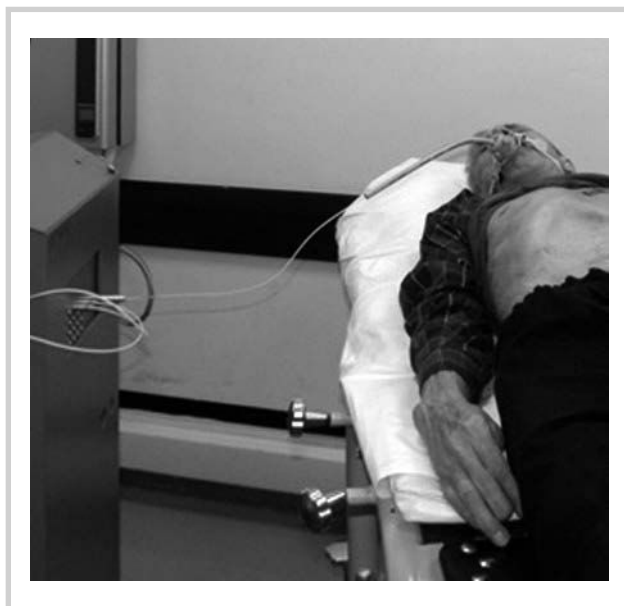


Рис. 1. Сеанс внутрисполостной брахитерапии рака пищевода.

Fig. 1. A session of intracavitary brachytherapy for esophageal cancer.

25 (32,4%) и 18 (25,7%), распространенные процессы — 2 (3,8%), 9 (11,6%) и 16 (22,8%). По морфологическому типу наиболее часто встречался плоскоклеточный рак, аденокарцинома была в 8 (15,3%) случаях в 1-й группе, в 8 (10,3%) — во 2-й и в 7 (10%) — в 3-й.

Для купирования явлений дисфагии перед началом лучевой терапии в 11 (21,1%) случаях в 1-й группе, в 8 (10,3%) во 2-й и 14 (20%) в 3-й группе проводили фотодинамическую терапию. Реже всего фотодинамическую терапию осуществляли пациентам 2-й группы, которые получали дистанционную лучевую терапию до СОД 60—70 Гр в связи с изначальной менее выраженной дисфагией.

Протяженность опухоли по данным рентгеноскопии до начала лучевой терапии 5 см и менее наблюдалась в 50% случаев в 1-й группе, 33% во 2-й и 22% в 3-й.

Химиолучевая терапия проведена в 18,5% случаев в 1-й, в 26,7% во 2-й и в 14,8% в 3-й группе. В качестве радиомодификации наиболее часто применяли химиотерапию по схеме PF.

Паллиативную химиотерапию по поводу неизлеченности или генерализации процесса после проведенной лучевой терапии получили 16,3% пациентов в 1-й, 13% — во 2-й, 12% — в 3-й группе.

Результаты

Непосредственных осложнений после проведения сеансов брахитерапии выявлено не было. Наиболее серьезными осложнениями как действия лучевой терапии, так и опухолевой прогрессии являлись формирование пищевода свища и эрозия крупных сосудов с массивным кровотечением. Наиболее часто эти два процесса встречались одновременно. Так, в течение первых 6 мес после окончания лечения пищеводный свищ зафиксирован в 5 (9,6%) случаях в 1-й группе, в 11 (14,2%) во 2-й и в 8 (11,4%) в 3-й группе.

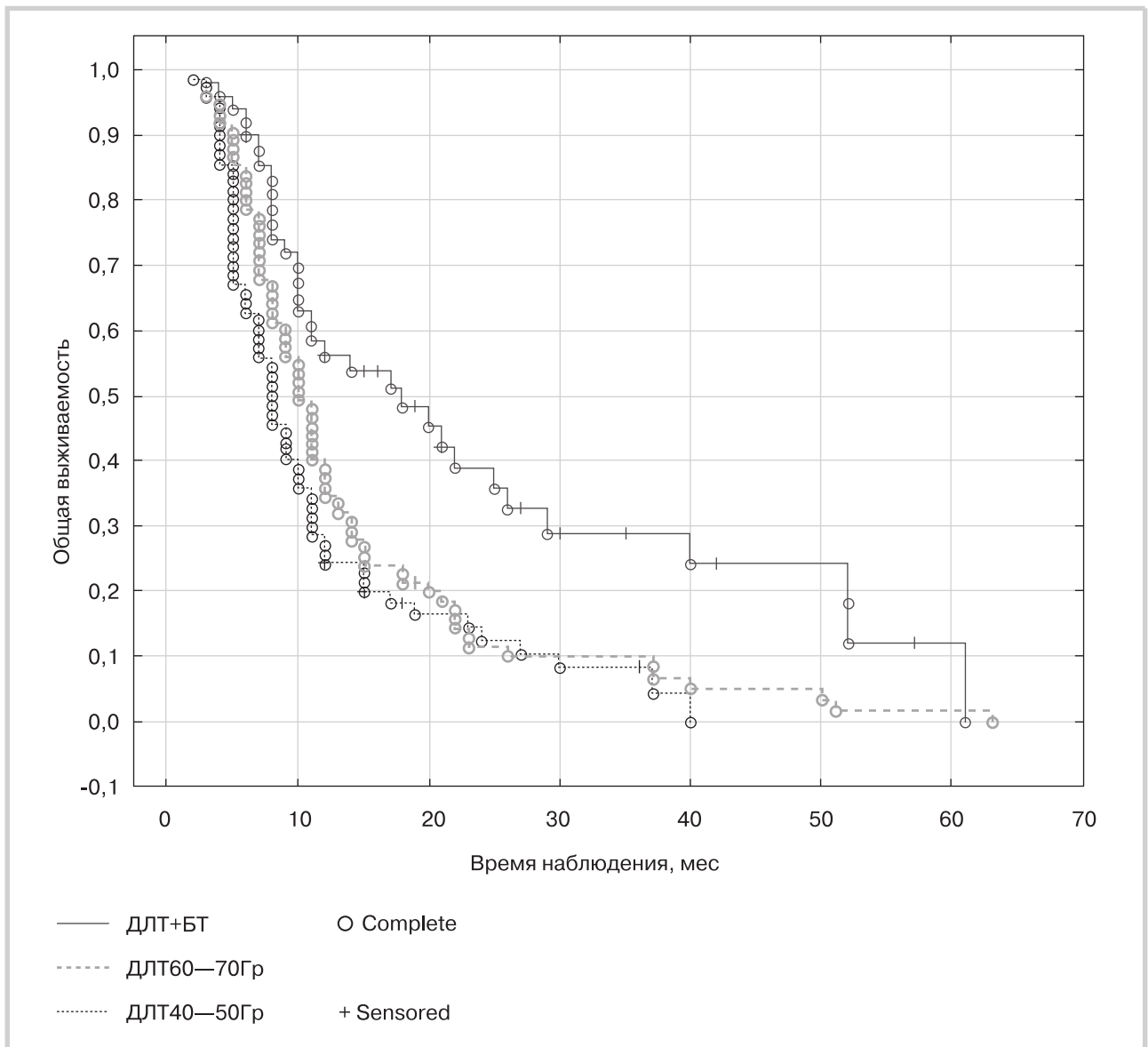


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от способа лучевой терапии.

Fig. 2. Overall survival rates according on the radiotherapy technique.

Массивное кровотечение имело место в 1 (1,9%) случае в 1-й группе, в 2 (2,5%) во 2-й и в 1 (1,4%) в 3-й. Генерализация зафиксирована в 5 (9,6%) случаях в 1-й группе, в 4 (5,2%) — во 2-й и в 5 (7,1%) — в 3-й.

В течение 1 мес после окончания лечения пациенты отметили уменьшение выраженности дисфагии в 67% случаев в 1-й группе, в 50% во 2-й и в 20% в 3-й группе.

Среднее время до прогрессирования дисфагии, которое рассчитывали с момента окончания лечения до момента значительного увеличения степени дисфагии, требующего наложения гастростомы, в 1-й группе составило 10 мес, во 2-й — 3,4 мес, в 3-й — 1,8 мес.

По данным рентгенологических методов визуализации, через 1 мес положительный эффект зафиксирован в 80, 52 и 38% случаев соответственно.

Медиана наблюдения составила 13,9 мес (от 2 до 63), однолетняя общая выживаемость в группе сочетанной луче-

вой терапии составила 56%, в группе дистанционной лучевой терапии до радикальных доз — 37%, в группе дистанционной лучевой терапии до паллиативных доз — 27%, 3-летняя общая выживаемость — 29, 9,6 и 3,6% соответственно, причем разница между 1-й и 2-й группой была статистически значимой ($p=0,001$), а разница между 2-й и 3-й — статистически незначимой ($p=0,16$) (рис. 2).

Медиана выживаемости в 1-й группе составила 13,9 мес, во 2-й — 9 мес и в 3-й — 8 мес.

Обсуждение

Брахитерапия в качестве паллиативного лечения для купирования дисфагии показала свою эффективность во множестве исследований [8]. Однако ее роль при самостоятельной лучевой терапии рака пищевода в случае отказа от оперативного лечения в настоящее время не определена.

на. В нашем исследовании, несмотря на то что доза, подведенная на первичный очаг в 1-й и 2-й группах была сопоставима по изоэффекту и отличалась только по способу доставки, мы получили значительные различия в общей выживаемости. Этому есть несколько объяснений: во-первых, применение брахитерапии значительно снижает лучевую нагрузку на окружающие ткани, что снижает риск смерти от кардиологической токсичности; во-вторых, внутривидовая лучевая терапия обеспечивает более высокий градиент дозы в просвете пищевода, что приводит в большем проценте случаев к уменьшению выраженности дисфагии; в-третьих, эффект от сочетанной лучевой терапии более длительный, что отражается в увеличении времени до прогрессирования дисфагии. Возможность полноценного энтерального питания значительно повышает качество жизни пациентов и может отразиться на общей выживаемости.

С другой стороны, при сравнении 2-й и 3-й групп, где проводилась только дистанционная лучевая терапия с разным уровнем дозы, мы не получили значительных различий в выживаемости, несмотря на то что пациенты, получавшие паллиативные курсы лучевой терапии, имели более выражен-

ную сопутствующую патологию. Это можно объяснить тем, что увеличение дозы от дистанционной лучевой терапии выше 50 Гр приводит к значительному усилению нагрузки на окружающие ткани, что нивелирует преимущество более высокого локального контроля при подведении высоких доз.

Заключение

Применение брахитерапии с использованием двух фракций с разовой очаговой дозой 7 Гр в качестве дополнительного лучевого воздействия на опухоль после подведения СОД от дистанционной лучевой терапии 40–50 Гр является оптимальной тактикой в случае отказа от оперативного вмешательства, что позволяет повысить показатели местного ответа и общей выживаемости, не влияя на количество осложнений. В случае невозможности применения брахитерапии проведение дистанционной лучевой терапии в дозе выше 50 Гр не влияет на результаты лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018.
Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *State of cancer care in Russia in 2017 (Sostoyanie onkologicheskoi pooshchi naseleniyu Rossii v 2017)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.).
- Davies L, Lewis WG, Arnold DT, Escofet X, Blackshaw G, Gwynne S, Evans M, Roberts SA, Appadurai I, Crosby TD. Prognostic significance of age in the radical treatment of oesophageal cancer with surgery or chemoradiotherapy: a prospective observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(7):578–585. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.05.023>
- Neuhof D, Neumayer F, Einbeck W, Haschemian K, Mai SK, Hochhaus A, Willeke F, Rudi J, Debus J, Wenz F. Retrospective evaluation of combined modality treatment and prognostic factors in patients with esophageal cancer. *Acta Oncol*. 2005;44(2):168–173. <https://doi.org/10.1080/02841860510029563>
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160–1168. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118>
- Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Vout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer: a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(3):182–188. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.12.001>
- Taggar AS, Pitter KL, Cohen GN, Schattner M, Gerdes, Brady P, Cuaron JJ, Goodman KA, Wu AJ. Endoluminal high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent or persistent esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2018;17(3):621–627. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.01.010>
- Тюряева Т.Е. Роль брахитерапии в лечении рака пищевода. *Вопросы онкологии*. 2017;63(4):660–665.
Tyuryaeva TE. The role of brachytherapy in treatment for esophageal cancer. *Voprosy onkologii*. 2017;63(4):660–665. (In Russ.).
- Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A, Hassan C, Frazzoni L, Guido A, de Bortoli N, Cilla S, Pierantoni C, Violante FS, Bazzoli F, Repici A, Morganti AG. Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and metaanalysis of prospective studies. *Radiother Oncol*. 2017;122(3):332–339. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.034>

Поступила 28.03.19

Received 28.03.19

Принята в печать 13.05.19

Accepted 13.05.19