

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ**

На правах рукописи

ГЮЛЬМИРА ГУМБАТ КЫЗЫ НАСИРОВА

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ
ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ
ПРИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

32.25.01 – «лучевая диагностика и терапия»

32.24.01 – «онкология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

Баку – 2015

Диссертационная работа выполнена в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки,
академик НАНА

Д.А. АЛИЕВ

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки

И.Г. ИСАЕВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

М.Г. МАМЕДОВ
С.С. МАНАФОВ

Ведущая организация – Азербайджанский Медицинский Университет Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии.

Защита состоится “ ____ ” _____ 2015 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета FD 03.021 при Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ1012, г. Баку, ул. Г.Зардаби, 79 Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального Центра Онкологии МЗ Азербайджанской Республики.

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2015 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета FD03.021
доктор философии по медицине,
доцент

Р.А.ГУСЕЙНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак пищевода (РП) является одной из актуальных проблем современной онкологии, занимая в мире 8-е место в структуре заболеваемости и 6-е место по показателям смертности среди всех злокачественных опухолей (481000 новых случаев и умерли 406000 человек; GLOBOCAN, 2012 год). В Азербайджанской Республике эти показатели среди мужчин составили 8 на 100 тыс. и 7 на 100 тыс., а среди женщин – 5,7 на 100 тыс. и 4,5 на 100 тыс. населения соответственно. За последние 10 лет в нашей стране заболеваемость РП, оставаясь довольно высокой, варьирует в пределах 6,5-7,0 на 100 тыс. населения (Алиев Д.А., Мамедов М.К., Марданлы Ф.А., 2009).

Основным методом лечения больных РП является хирургический. Несмотря на то, что данный метод в настоящее время достиг достаточно высокого уровня, показатели операбельности и резектабельности у этих больных остаются невысокими [Давыдов М.И., Стилиди И.С., 2007, Yoon H.H. et al., 2010, Ciocirlan M., et al., 2012]. Большинство пациентов (70-85%) к моменту поступления на лечение являются неоперабельными из-за распространенности опухолевого процесса, наличия сопутствующих заболеваний или ослабленного состояния, обусловленного стенозирующим характером роста опухоли и дисфагией [Darling G.E., 2013, Todurov I.M., Nazarenko O.U., 2011]. Применяемые к настоящему времени схемы химиотерапии РП являются малоэффективными, приводя к регрессии опухоли в 15-40% случаев [Suzuki A. et al, 2012, Urba SG et al, 2007].

Лучевая терапия (ЛТ) на современном этапе является одним из ведущих методов лечения больных РП (Əliyev С.Ə., İsayev İ.H., 2012).

Радиотерапия используется в 70-80% случаев при злокачественных новообразованиях пищевода в самостоятельном варианте или как компонент мультимодальной терапии: в пред- и послеоперационном периоде, в комбинации с химиотерапией [Berger B., Belka C. et al, 2009, Lordick F. et al, 2013].

Многие годы общепризнанной была единая методика классического фракционирования, позднее использовались нетрадиционные режимы фракционирования дозы: расщепленный курс, мультифракционный, динамический, с использованием «малых сенсibiliзирующих доз», а также различные радиомодификаторы [Бейбутов Ш.М., 1969, Исаев И.Г., 1989, Кулиева Н.Г., 1992, Гулиев Э.Г., 1994, Аскерова Л.Н., 2012]. Однако, только у 45-60% больных при проведении радикального курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 60-70 Гр наблюдалась полная или частичная

регрессия опухоли, а показатели трехлетней выживаемости не превышали 20-25%. По мнению большинства авторов, высокая смертность больных РП чаще всего обусловлена продолженным ростом или развитием рецидивов в результате неизлеченности первичного очага [Kauttu T. et al., 2012, Kauppi J., 2013]. Попытки улучшить результаты лечения с помощью увеличения СОД на патологический очаг ограничены толерантностью окружающих здоровых тканей и органов и ведет к увеличению числа тяжелых лучевых осложнений [Gorden Steel, 2007, Gong G. et al., 2013, Dörr Wetal., 2014].

Даже в условиях наблюдающегося научно-технического прогресса при использовании модернизированного оборудования и техники для проведения ЛТ невозможно полностью исключить окружающие ткани из поля облучения. В этом плане более рациональным является использование брахитерапии, которая позволяет подвести более высокие дозы ионизирующего излучения непосредственно к опухоли, при этом минимизируя дозы на окружающие здоровые органы и ткани [López Carrizosa M. et al, 2007, Muijs C.T. et al, 2012].

Внутрипросветная или эндолюминальная брахитерапия с использованием источников высокой мощности дозы (HDRBt) находит все большее применение благодаря таким преимуществам, как короткое время лечения, более быстрая реканализация пищевода, сведение к минимуму реакций со стороны близлежащих органов - легких, сердца, спинного мозга.

Несмотря на то, что на сегодняшний день известно и используется в практике большое количество различных режимов брахитерапии, выбор оптимального режима все еще остается предметом дискуссий [Алиев Д.А., Исаев И.Г., Насирова Г.Г. с соавт., 2014, Minsky BD. et al, 2008, Cecilie Delphin Amdal et al., 2013.].

В онкологии, наряду с традиционными клиническими критериями (непосредственная эффективность лечения, выживаемость, длительность безрецидивного периода), КЖ является одним из основных показателей оценки результатов лечения и оказывается решающим критерием в том случае, если не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами больных.

В онкологической практике наиболее распространенными являются критерии EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), которые разработаны группой оценки КЖ при Европейской Организации Лечение и Исследования Рака (EORTC). Именно этот метод мы использовали для сравнения и оценки результатов.

При планировании курса ЛТ необходимо, прежде всего, рациональное распределение уровня суммарных поглощенных доз, соблюдение дозных ограничений, основанных на данных радиочувствительности тканей и органов. При этом большое внимание должно уделяться оптимальному дозиметрическому планированию, выбору обоснованных дозно-временных соотношений с учетом мощности дозы и поправок на биологический эффект, рассчитываемый с помощью показателей α/β как для опухоли, так и для рано и поздно реагирующих тканей в отдельности.

Проблема выбора максимально эффективного и минимально токсичного режима лечения до настоящего момента остается актуальной и нуждается в дальнейшем изучении. На сегодняшний день не определены четкие показания к брахитерапии и её сочетанию с ДЛТ при РП. Проблема выбора максимально эффективного и минимально токсичного режима лечения до настоящего момента остается актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

Решение этих задач позволит расширить возможности и повысить эффективность лечения больных РП и создаст предпосылки для разработки конкретных рекомендаций для внедрения в клиническую практику. Все вышеуказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: Основная цель данного исследования - улучшение результатов лечения больных РП путем сочетанного применения внутрисполостной HDR брахитерапии и ДЛТ.

Задачи исследования:

1. Анализ непосредственных результатов СЛТ и их сравнительная оценка с результатами при дистанционной радиотерапии больных РП.

2. Изучение 3-х летней выживаемости больных РП после сочетанной и дистанционной ЛТ, а также выявление потенциально значимых факторов прогноза.

3. Оценка частоты и тяжести негативных реакций и осложнений в изучаемых группах больных РП и разработка методов их профилактики.

4. Мониторинг качества жизни больных РП при СЛТ и радиотерапии в различные сроки наблюдения.

5. Определение показаний к использованию СЛТ у больных РП и внедрение её в клиническую практику.

Научная новизна. Был клинически апробирован новый в отделении лучевой терапии Национального Центра Онкологии Азербайджанской Республики метод СЛТ, состоящий из внутрисполостной HDR брахитерапии и дистанционного облучения у больных РП, и

оценены его возможности. Путём всестороннего многофакторного анализа полученных данных были определены критерии, обуславливающие показания к его применению (пол, возраст больных, стадия заболевания, локализация и морфологическая структура опухоли, степень дифференцировки и др.). На основании полученных данных были разработаны оптимальные схемы лучевого лечения больных РП с применением HDR брахитерапии и СЛТ. Были проанализированы индуцированные лучевые реакции и осложнения, качество и продолжительность жизни после проведения HDR брахитерапии и СЛТ.

Практическая значимость. Анализ результатов проведенных исследований позволил выявить основные показания к использованию СЛТ у больных РП, критерии выбора ее наиболее рациональной схемы при различных стадиях и формах клинического течения заболевания. Был определен оптимальный режим сочетания брахитерапии с ДЛТ, обеспечивающий не только лучший клинический эффект, но и повышение сроков и качества жизни больных РП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комплексная оценка результатов лучевой терапии больных раком пищевода при сочетании дистанционной терапии с внутриволостной брахитерапией с использованием HDRBt выявила ее значительные преимущества перед дистанционной лучевой терапией, что выражалось в увеличении количества больных с полной реканализацией - пищевода, повышении сроков и качества их жизни.

2. Анализ индуцированных реакций и осложнений при обоих методах показал, что, несмотря на некоторое увеличение их частоты и тяжести при СЛТ, это не отражается на длительности курса лечения и не является основанием для его отмены, требуя только соответствующей медикаментозной коррекции.

3. Качество жизни больных РП в ближайшие сроки после завершения СЛТ улучшается по сравнению с традиционным режимом, что обусловлено повышением частоты полной регрессии опухоли и длительности без рецидивного периода.

Публикации и внедрение результатов в практику. По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, изданных как в Азербайджане, так и за рубежом, отражающих основные теоретические и практические положения работы.

Результаты настоящего исследования использованы в лекциях и практических занятиях учебной программы кафедры онкологии в Азербайджанском Медицинском Университете. Сформулированные практические рекомендации используются в практической работе в

отделении лучевой терапии Национального центра онкологии МЗ Азербайджанской Республики.

Апробация диссертации. Материалы диссертации представлены и обсуждены на 9-ой Международной научно-практической конференции «Клиническая онкология» (Москва, 2014г), на заседании общества онкологов и радиологов Азербайджана (Баку, 2014). Материалы завершённой диссертации представлены и обсуждены на межотделенческой конференции Национального центра онкологии (Баку, декабрь, 2014); на заседании научного семинара по апробациям докторских диссертаций по философии при НЦО МЗ АР (Баку, июнь, 2015).

Структура и объём диссертации. Материалы диссертации изложены на 144 страницах компьютерного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 175 источников. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения 147 больных раком пищевода I – III В стадии, которые находились на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2011 по 2014 гг.

Сроки от проявления первых симптомов до поступления в онкологическую клинику в среднем составили 3,1 месяца. Обследование больных проводилось согласно принятым стандартам. В протокол исследования не включались больные:

– с наличием в анамнезе любого вида злокачественного процесса, за исключением основного заболевания (РП), получавшие специфическое противоопухолевое лечение;

– с наличием сопутствующей соматической патологии в декомпенсированной форме;

Большинству больных (66,1%) было от 50 до 70 лет, самый младший возраст составил 46, а самый старший – 76 лет. У 52 пациентов (35,4%) опухоль локализовалась в верхнегрудном отделе, у 70 (47,6%) - в среднегрудном, у 25 (17%) - в нижнегрудном отделе пищевода. При морфологическом исследовании было выявлено 126 (85,7%) случаев плоскоклеточного рака, 12 (8,2%) аденокарцином и в 9 (6,1%) случаях анапластический рак. Как видно из приведенных цифр, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной

степени дифференцировки. В 44,3 % случаев отмечался экзофитный рост опухоли, в 31,3% случаев-эндофитный, в 24,4% - смешанный. У подавляющего большинства больных (90,5%) к моменту обращения отмечалась II и III стадия заболевания. В 34,7% случаев протяженность опухоли по длиннику пищевода была >9 см, у 33,3% больных имелись регионарные метастазы - N1-2.

В зависимости от тактики лечения, больные, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: в группе I – больные получали сочетанную ЛТ, состоящую из дистанционной ЛТ и брахитерапии; в группе II – больные получали дистанционную ЛТ в классическом режиме. Распределение больных по группам проводилось методом рандомизации. По основным клиническим показателям группы оказались прогностически равноценны, что позволило провести сравнительный анализ результатов лечения.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась методом 3D конформной терапии на линейном ускорителе "Clinac" фирмы Varian, оснащенный многолепестковым коллиматором и фотонами энергией 6-15 МэВ, благодаря чему стало возможным придавать пучку излучения форму мишени и изменять энергию излучения с различных направлений, что в конечном итоге позволило минимально подвергнуть



Рис. 1. Распределение больных по стадиям РП.

воздействию ионизирующего излучения нормальные окружающие ткани. Выбор размеров и формы полей основывался на данных КТ – симуляции о положении и размерах планируемого объема мишени (PTV), состоящего из первичной опухоли (GTV) и областей субклинического распространения опухолевых клеток и регионарных лимфатических узлов (CTV). Физический расчет доз проводился с использо-

ванием системы планирования ECLIPSE. Толерантные дозы для окружающих органов (сердце, легкие, спинной мозг) рассчитывались согласно нормативам таблиц исследования QUANTEC - Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic.

Больным в I группе из 72 человек ДЛТ проводилась в разовой очаговой дозе (РОД) 2,0 Гр, один раз в день, 5 раз в неделю до суммарной дозы (СОД) 46-50 Гр. После достижения СОД 40 – 46 Гр проводили первый из двух сеансов внутрисполостной брахитерапии. Предпосылкой для начала брахитерапии в последнюю неделю лечения служило то, что к этому времени можно было добиться максимального уменьшения объема опухоли и тем самым обеспечить возможность подведения высоких доз к большей массе опухоли. Брахитерапия реализовывалась с помощью аппарата GammaMed HDR Plus с источником излучения Ir^{192} в режиме высокой мощности дозы (HDR). В процессе контактного облучения, которое происходило под внутривенным наркозом, под визуальным контролем, через проводник, оставленный в просвете пищевода, при эндоскопическом контроле вводили аппликатор соответствующего диаметра-8-14мм. С целью верификации после установки и фиксации аппликатора с помощью мобильной цифровой рентген-установки C-arm PHILIPS делали передне-задний снимок, на котором отчетливо визуализировался аппликатор с рентген контрастным маркером. Разовая доза составляла 5,0 Гр на расстоянии 5 мм от поверхности аппликатора. Проводили два подобных сеанса облучения с интервалом в одну неделю. Для радиобиологических расчетов мы пользовались показателями BED (биологически эффективная доза) и EQD2 (эквивалентная доза, подведенная в режиме стандартного фракционирования, т.е. по 2,0 Гр в день, 5 дней в неделю).

Мы рассчитывали эти показатели как для ДЛТ, так и для брахитерапии с учетом тканевой специфичности (опухоль, здоровая ткань). Согласно полученным данным, СОД брахитерапии в первой группе составила 10,0 Гр (2 x 5 Гр), но с учетом радиобиологических аспектов рассчитывались тотальные СОД (ДЛТ+брахитерапия), которые для опухоли (BED_{10}) составляли 75 Гр. При этом EQD2 составила 62.5 Гр что находится в пределах СОД рекомендуемых для ЛТ РП.

Во II, контрольной группе из 75 пациентов, проводилась классическая ДЛТ (3D-конформная ДЛТ, технически идентичная I группе), в РОД 2 Гр до СОД 65-66 Гр.

Поддерживающая терапия не отличалась по группам и включала противовоспалительную, инфузионную, локальную, стероидную терапию, обезболивающие препараты, диету.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

При этом мы придерживались общих рекомендаций для медицинских исследований. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t . Анализ выживаемости проводился по методу Каплан–Мейер. Для сравнения параметров выживаемости между группами использовался логранговый тест. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel 2007 и SPSS 15.0 в операционной системе Windows Vista.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения больных с местно-распространенными формами РП проводился по следующим параметрам:

1. Непосредственные результаты.
2. Показатели выживаемости (безрецидивная и общая выживаемость).
3. Качество жизни.
4. Токсические проявления лечения.

Непосредственные результаты оценивались с помощью клинического и лабораторно-инструментального обследования (таблица 1)

Таблица 1

Сравнительная оценка частоты опухолевого ответа в исследуемых группах.

Группа	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация процесса		Прогрессирование		Всего
	n	%	n	%	n	%	n	%	
I	60	83,3%*	8	11,1%	3	4,2%	1	1,4%	72 (100%)
II	53	70,6%*	13	17,3%	5	6,7%	4	5,4%	75 (100%)
Всего	113	76,8%	21	14,2%	8	5,5%	5	3,5%	147 (100%)

*различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Далее, нами были изучены непосредственные результаты лечения по группам, в зависимости от основных клинических факторов.

При оценке полученных результатов в I группе из всех 8-и больных с РП I стадии ПР наблюдалась в 100% случаев. Из 35 больных со II стадией ПР была выявлена в 32 (91,4%), ЧР – в трех (8,6%)

случаях. СП и ПП в этой категории больных не отмечалось. Из 29-и больных в III стадии заболевания у 20 (69,0%) была определена ПР, у 5 (17,2%) – ЧР, у 3 (10,3%) – СП и в 1 случае (3,4%) ПП.

Во II группе у 6-ти больных с РП I стадии ПР наблюдалась также в 100% случаев. Из 43 больных со II стадией заболевания ПР была выявлена в 36 (83,7%), ЧР – в пяти (11,6%), СП и ПП наблюдались по одному больному (2,3%). Из 26-ти больных в III стадии заболевания у 11 (42,3%) была достигнута ПР, у 8 (30,8%) – ЧР, у 4 (15,4%) – СП и в трех случаях (11,5%) ПП.

Наилучшие результаты были получены у больных с I – II стадиями РП, протяженности опухоли <5 см, отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, плоскоклеточном и анапластическом гистологическом вариантах. Четыре случая ПП были зарегистрированы у пациентов со II - III стадиями, эндофитной и смешанной формами роста аденокарциномы при протяженности опухоли ≥ 5 см и с наличием определяемых на КТ метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Таким образом, при проведении СЛТ (I группа) по сравнению со II группой были получены статистически достоверно лучшие непосредственные результаты.

Кроме того, в соответствии с задачами исследования, нами была изучена эффективность режимов терапии местно–распространенного рака пищевода в зависимости от гистологического типа опухоли.

Всего с плоскоклеточным РП лечение получили 126 (85,7%) пациентов. Объективный эффект отмечался в 119 (94,4%) случаях. Из них у 104 (82,5%) пациентов наблюдался полный эффект, у 15 (11,9%) – частичный эффект. Стабилизация процесса при данном типе опухоли отмечена у 4 (3,2%) больных. Прогрессирование заболевания наблюдалось лишь в 3 (2,4%) случаях. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность СЛТ при местно–распространенном плоскоклеточном РП, что видно при сравнении частоты ПР в исследуемых группах. При этом достоверных различий по частоте наблюдения СП и ПП между I и II группами не наблюдалось ввиду малого количества случаев.

Всего с аденокарциномой пищевода получили лечение 12 пациентов. Объективный эффект отмечался в 6 (50%) случаях. Из них у 3 (25%) больных наблюдался полный эффект и у трех (25%) больных частичный эффект. СП при данном типе опухоли отмечена у 4 (33,3%) больных. Прогрессирование заболевания наблюдалось у двоих (16,7%) пациентов.

Как видно из приведенных цифр, результаты лечения больных с аденокарциномой были значительно хуже, чем у больных с плоскоклеточным раком пищевода. При этом достоверных различий между группами сочетанной ЛТ и классической ДЛТ не наблюдалось.

При анализе непосредственных результатов в зависимости от формы роста опухоли мы выявили, что число ПР значительно выше при экзофитном РП (87,7%), чем при эндофитном и смешанном росте РП (56,9±4,2%). Однако, среди больных с эндофитной и смешанной формой роста опухоли в группе СЛТ ПР отмечалась более, чем в два раза чаще, а СП и ПП - реже, чем в группе классической ДЛТ.

Также был проведен сравнительный анализ результатов лечения в зависимости от протяженности первичной опухоли. Из 96 больных с исходным размером опухоли <9 см у 80 (83,3±3,1%) наблюдалась ПР, у 10 (10,4±2,7%) – ЧР, у 5 (5,2±1,6%) – СП и в одном случае - ПП.

Из 51 больного с исходной протяженностью опухоли ≥ 9 см у 33 (64,7±4,1%) была достигнута ПР, у 11 (21,5±3,8%) – ЧР, у 3 (5,9±2,3%) – СП, у 4 (7,9±1,5%) – ПП (см. таб. 3.9).

Как видно из приведенных данных, результаты лечения больных с протяженностью первичной опухоли ≥ 9 см значительно хуже, чем у больных с опухолями <9 см. Однако, результаты лечения в группах СЛТ были значительно лучше, чем в группе классической ДЛТ

Нами была проведена сравнительная оценка трехлетнего прогноза кумулятивной выживаемости, безрецидивной выживаемости и средней продолжительности ремиссии, полученные по методу Каплан–Мейера в двух группах больных, в зависимости от метода лечения.

За трехлетний период наблюдения из 147 пациентов умерло 122 (77,1%), средняя продолжительность их жизни составила 17,6 месяцев. Общая выживаемость (OS) к концу первого года составила 71,2 %, двухлетняя OS– 56,4%, и прогнозируемая трехлетняя OS – 12,9 %. Медиана выживаемости составила 18,6 месяцев. Показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости в группе классической ДЛТ составили 64,2%, 49,7% и 9,1% соответственно, а в группе СЛТ – 79,6%, 62,2% и 14,9% соответственно. Анализ показателей двухлетней OS показал, что результаты лечения больных местно–распространенным раком пищевода в I группе (пациенты, получившие СЛТ) значительно превосходят результаты, полученные во II группе (группа ДЛТ).

Также определялась годовая общая выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания. Одно-, двух- и трехлетняя OS для I, II и III стадий РП составила соответственно 94,3%, 79,8%, 19,2%; 76,7%, 62,3%, 6,6%; 42,6%, 27,1%.

Ни один пациент с III стадией РП не прожил трех лет. При сравнительном анализе показателей OS в зависимости от стадии заболевания и метода лечения были получены следующие результаты. У больных, получивших сочетанную лучевую терапию, одно-, двух- и трехлетняя OS для I, II и III стадий РП составила соответственно 98,4%, 82,3%, 46,8%; 85,2%, 68,4%, 30,5%; 25,3%, 8,2%. У больных, получивших классическую ДЛТ, одно-, двух- и трехлетняя общая выживаемость для I, II и III стадий РП составила соответственно 90,6%, 71,2%, 38,7%; 73,7%, 56,3%, 24,1%; 14,2%, 4,8%. Таким образом, наибольший эффект лечения наблюдался при наличии у пациенток РП I стадии и наименьший при III стадии. Однако, результаты лечения были значительно лучше в группе СЛТ, чем ДЛТ, что особенно заметно при второй стадии заболевания ($p < 0,05$).

Показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости в группе классической ДЛТ у пациентов с протяженностью опухоли < 9 см составили 78,2%, 64,7% и 9,1%, а у пациентов с протяженностью опухоли ≥ 9 см – 50,4%, 34,5% и 0% соответственно. Показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости в группе СЛТ у пациентов с протяженностью опухоли < 9 см составили 92,3%, 77,2% и 14,9%, а у пациентов с протяженностью опухоли ≥ 9 см – 67,2%, 48,4% и 0% соответственно.

Как видно из приведенных данных, показатели OS были значительно выше при протяженности первичной опухоли < 9 см в обеих группах. Однако при протяженности опухоли ≥ 9 см результаты лечения были достоверно лучше в группе СЛТ чем при ДЛТ ($p < 0,05$).

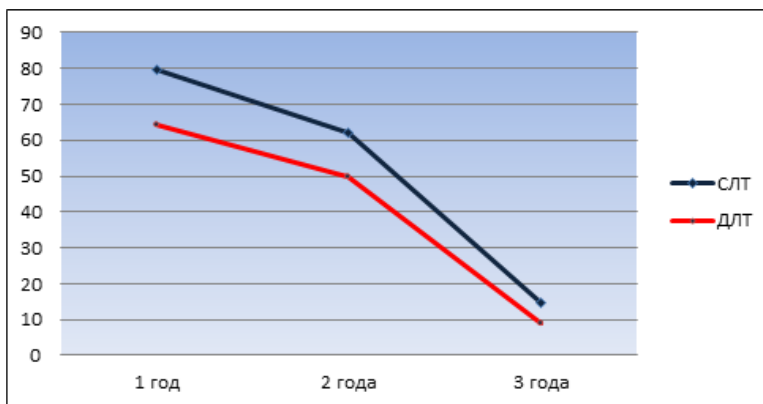


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от метода лечения.

При анализе летальных случаев было выявлено, что за период наблюдения скончался 101 пациент (68,7%). Из них в шести случаях наблюдалось прогрессирование заболевания уже во время лечения, девять пациентов умерли – в связи с сопутствующими заболеваниями. Одним из основных показателей эффективности лечения также является безрецидивная выживаемость (DFS, disease free survival). Нами был проведен анализ и сравнение DFS по группам и в совокупности больных с полной регрессией опухоли (ПР).

Всего у 109 (74,1%) больных удалось достичь ПР, в 78 (71,5%) случаях был зарегистрирован рецидив заболевания. Из них в 48 (61,5%) случаях выявлен локорегиональный рецидив (ЛРР), в 19 (24,4%) – только отдаленные метастазы (ОМ), в 11 (14,1%) – сочетанные рецидивы (СР – локорегиональный рецидив и отдаленные метастазы). Наиболее частыми локализациями метастазов являлись легкие (13 случаев), забрюшинные лимфатические узлы (10 случаев), кости (7 случаев).

Среди больных I группы (СЛТ с двухфракционной HDRBt) ПР наблюдалась в 60 (83,3%) случаях. У 37 (51,4%) из этих пациентов был установлен рецидив заболевания. В 21 (29,2%) случаях наблюдался ЛРР, в 5 (6,9%) случаях – ОМ и в 11 (15,3%) – СР.

Во II группе (классической ДЛТ) ПР наблюдалась в 53 (70,6 %) случаях. У 44 (58,7%) из этих больных был установлен рецидив заболевания. В 29 (38,7%) случаях наблюдались локо-регионарные рецидивы, в 6 (8,0%) случаях – отдаленные метастазы и в 9 (12,0%) – сочетанные рецидивы.

Таким образом, сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости показал, что эффективность лечения больных РП I – III стадий в целом увеличивается при сочетании брахитерапии с ДЛТ (результаты, близкие к достоверным: $p = 0.068$). Данный эффект особенно выражен в отношении локорегиональных рецидивов ($p < 0,05$). Медиана безрецидивной выживаемости всей совокупности больных составила 14,6 месяцев, а в группах СЛТ и ДЛТ 16,3 и 12,7 месяцев соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости показал, что эффективность лечения больных РП I – III стадий достоверно увеличивается при сочетании брахитерапии с ДЛТ ($p \leq 0,05$). Данный эффект особенно выражен в отношении возникновения локорегиональных рецидивов.

Одним из важнейших критериев при оценке методов ЛТ является токсичность лечения и качество жизни (КЖ) больных.

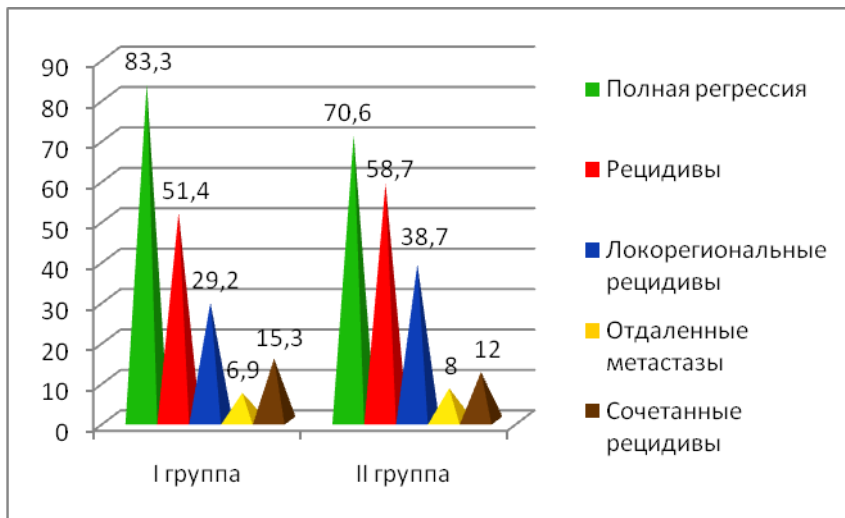


Рис.3. Частота и локализация рецидивирования у больных РП в 3-хлетние сроки наблюдения (в %).

Известно, что ранние радиационные реакции возникают во время или сразу после облучения из-за нарушения репарации быстро регенерирующих тканей. Эти реакции, как правило, разрешаются самостоятельно или же в результате симптоматической терапии и редко препятствуют завершению ЛТ в запланированном объеме.

Поздние осложнения могут возникнуть спустя много месяцев или лет после завершения ЛТ. Именно ими определяется максимальная токсичность лечения.

Совершенствование методики СЛТ, проведение расчетов с помощью линейно-квадратической модели и с анализом гистограммы доз позволяет получить информацию об окружающих здоровых тканях, благодаря чему в результате становится возможным предотвращение лучевых реакций и осложнений.

Был проведен сравнительный анализ ранней и поздней токсичности в обеих группах больных. При этом оценивались как местные, так и общие реакции и осложнения.

Наиболее часто встречающейся ранней реакцией был лучевой эзофагит. При проведении ЛТ в первой группе у 30,6 % пациентов наблюдали развитие эзофагитов I степени. Симптомы лучевого эзофа-

гита тяжелой степени развились у 2,8%. Эти же показатели для больных 2-й группы, соответственно, составили 42,7% и 2,7%.

В обеих группах мы наблюдали лучевые реакции различной степени выраженности со стороны кожных покровов, при этом влажный эпидермит отмечался в группе ДЛТ и составлял 6,7%.

С целью анализа токсичности лечения мы также изучали осложнения со стороны легких. Пневмониты II-III степени встречались в 15,3% и 41,3% случаях в I и II группах, выраженные пневмофиброзы отмечались только при ДЛТ и составляли 2,7%.

Таким образом, в результате проведенного детального анализа как ранних реакций, так и поздних осложнений ЛТ были выявлены достоверно лучшие результаты как по частоте, так и степени выраженности в первой группе, за исключением лучевых эзофагитов. Некоторое усугубление нетяжелых форм эзофагитов обусловлено локальным воздействием высоких доз при брахитерапии.

Далее, были изучены показатели качества жизни (КЖ) больных РП. Анализировались значения показателей физического (PF2), эмоционального (EF) и социального функционирования (SF) до, во время и в различные сроки после ЛТ.

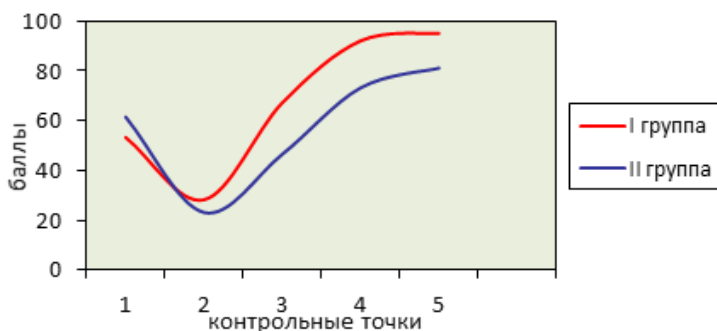


Рис. 4. Оценка физического состояния больных РП в зависимости от метода лечения.

Мы определяли значения вышеперечисленных показателей в каждой контрольной точке в зависимости от метода лечения. Средние значения составили: QL2 – 32,6; PF2 – 57,3; EF – 41,4; SF – 48,4; FA – 72,1; PA – 65,2. Начиная с 3-ей контрольной точки (через 3 месяца после лечения) мы исследовали только 113 больных, достигших полной регрессии опухоли. Анализ показал, что у подавляющего большинства больных с полной ремиссией наблюдается значительное улучшение

показателей КЖ. Однако, показатели физического статуса, эмоционального состояния и социального функционирования были хуже в группе ДЛТ по сравнению с СЛТ, что было связано с развитием у них более выраженных поздних лучевых осложнений.

В результате данного исследования мы пришли к выводу, что, согласно полученным данным (опухолевый ответ, общая и безрецидивная выживаемость), СЛТ обеспечивает более высокую эффективность лечения больных РП по сравнению с ДЛТ, является достаточно безопасным методом с приемлемой токсичностью и может проводиться в рутинной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Внутриполостная лучевая терапия с применением источника высокой мощности дозы Ir 192 при сочетании с дистанционной улучшает непосредственные результаты лечения больных РП по сравнению с традиционным режимом облучения, что выражается в повышении частоты полной и частичной регрессии опухоли - соответственно, 83,3% и 70,6% полных регрессий, 11,1% и 17,3% частичных ($p \leq 0,05$);

2. Непосредственные результаты лучевой терапии при РП, выраженные в степени регрессии опухоли, имеют прямую корреляцию с выживаемостью больных, которая была более высокой при сочетанной терапии: показатели 1-2-3-хлетней выживаемости составляли 79,6%, 62,2%, 14,9%, а при традиционном режиме - 64,2%, 49,7%, 9,1% соответственно ($p \leq 0,05$);

3. Длительность безрецидивного периода более высока при сочетании дистанционной лучевой терапии с брахитерапией по сравнению с традиционным режимом: при средней медиане безрецидивной выживаемости 14,6 месяцев, в группе СЛТ этот показатель составлял 16,3 месяца, а при традиционном режиме - 12,7 месяцев ($p \leq 0,05$).

4. Среди индуцированных негативных реакций наиболее частыми были эзофагиты, в наибольшей степени - III и IV- они отмечались при сочетании дистанционной терапии с брахитерапией-15,2%, менее часто - при традиционном режиме-9,3%. На этапах мониторинга меньшее число выраженного постлучевого фиброза пищевода отмечалось при традиционном режиме-1,9%, большее - при сочетании дистанционной и брахитерапии - 3,3%, в легких-III-IV степень фиброза отмечалась только при дистанционной терапии-10,7% ($p \leq 0,05$),

5. Наибольшую прогностическую значимость в обеих группах имели стадия заболевания и степень регрессии опухоли к концу лучевой терапии, что отразилось не только на сроках выживаемости, но и

на качестве жизни больных: улучшение большинства показателей по различным критериям у больных обеих групп с I-II стадиями заболевания (64,6%) и полной регрессией опухоли к концу лечения (78,5 %) в среднем составляло 31,3% ($p \leq 0,05$).

6. СЛТ с использованием HDRBt является эффективным и достаточно безопасным методом лечения рака пищевода с приемлемой токсичностью, может широко применяться в клинической практике, а также послужить основой для разработки новых комплексных методов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным РП I – III стадий рекомендуется проводить сочетанную радиотерапию, состоящую из ДЛТ в разовой дозе (РОД) 2,0 Гр до суммарной дозы (СОД) 46-50 Гр и внутрисполостной брахитерапии высокой мощностью дозы в РОД – 5,0 Гр и СОД – 10 Гр.
2. Профилактику местных и общих реакций и осложнений рекомендуется проводить с первых дней лечения: инфузионная терапия, парентеральное питание, антибиотики, гемотрансфузии, местные стимуляторы репарации, диета.
3. Ухудшение качества жизни больных во время лечения не следует рассматривать как основание для прерывания лучевой терапии.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Реакции и осложнения после радиотерапии у больных раком пищевода // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, Баку, 2011, №1, стр.31-34 (соавт.: И.Г.Исаев, Л.Н.Гулиева).
2. Первый опыт брахитерапии рака пищевода// *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, Баку, 2012 №1, стр.51-54 (соавт.: Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева, Л.Н.Гулиева, К.С.Акперов, А.А.Насирли).
3. Продолжительность жизни у больных раком пищевода в зависимости от пола, возраста и локализации опухоли после проведения радиотерапии / *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*, Bakı, 2012, стр.17-20 (соавт.: И.Г.Исаев, Н.М.Аскеров, Л.Н.Гулиева).
4. Брахитерапия в лечении больных раком пищевода / *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*, Bakı, 2012, стр. 22-25 (соавт.: И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева, Л.Н.Гулиева).
5. Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии больных раком пищевода/ *Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yübi-*

- leyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2013, str. 51-54 (soavt.: И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева)
6. Клиническое течение мелкоклеточного рака пищевода (описание клинического случая) / Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yübileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2013, str. 84-87 (soavt.: И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева, А.Т.Алиев, А.А.Насирли, С.И.Каграманова).
 7. Непосредственные и ближайшие результаты сочетанной лучевой терапии больных раком пищевода // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, Bakı, 2013, N1,127-132 (soavt.: И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева, С.Ю.Алиева, З.М.Гасанова, Р.Р.Казиева).
 8. Методологические аспекты сочетанной лучевой терапии больных раком пищевода// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, Bakı, 2013 № 2, str.37-42 (soavt.: И.Г.Исаев, Н.Г.Кулиева, Н.М.Аскеров).
 9. Сочетанная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir 192 / Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yübileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2014, str.56-60 (soavt.: Исаев И.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р.).
 10. Опыт сочетания лучевой терапии с внутриполостной локальной СВЧ-гипертермией у больных раком пищевода и прямой кишки/ Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yübileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2014, str.60-64 (soavt.: Исаев И.Г., Кулиева Н.Г., Гасанова З.М., Казиева Р.Р.).
 11. Эффективность внутриполостной лучевой терапии рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir 192 // Евразийский онкологический журнал, Тезисы VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16-18 IX-2014, Казань, 2014, №3, str. 475-476 (soavt.: Исаев И.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р., Гулиева Л.Н.).
 12. Внутриполостная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir 192/ Медицинские новости, Беларуссия, 2014, №8, str. 53-56 (soavt.: Алиев Д.А., Исаев И.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р.).
 13. Особенности заболеваемости и смертности злокачественными опухолями пищеварительной системы в Азербайджане (2009-2012гг) // Журнал "Биомедицина", Баку, 2014, №1, str. 3-7 (soavt.: Н.Г. Кулиева, А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров).

14. Сочетанная лучевая терапия больных раком пищевода// журнал "Ліки України", Украина, 2014, №3 (20), стр. 40-43 (соавт.: И.Г.Исаев, К.С. Акперов).
15. Сочетанная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir 192 // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Баку, 2014, № 3, стр. 166-171
16. Выживаемость больных раком пищевода при сочетанной лучевой терапии // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Баку, 2014, № 4, стр. 103-108 (соавт.: Исаев И.Г., Кулиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р.).

GÜLMİRƏ HÜMBƏT qızı NƏSİROVA

İONLAŞDIRICI ŞÜALARIN YÜKSƏK DOZA GÜCLÜ BRAXİTERAPİYANIN TƏDBİQİ İLƏ QIDA BORUSU XƏRÇƏNGİNİN MÜŞTƏRƏK ŞÜA TERAPİYASI

XÜLASƏ

Qida borusu xərcəngi bədxassəli şişlər arasında xəstələnmə göstəricisinə görə 8-ci, ölüm göstəricisinə görə isə 6-cı yeri tutmaqla, müasir onkologiyanın aktual problemlərindən biridir. ŞT 70-80% hallarda, qida borusunun bədxassəli törəmələrinin mövcudluğu zamanı, sərbəst variantda və ya multimodal terapiya komponenti kimi istifadə olunur. Müasir dövüdə elmi-texniki proqress şəraitində, ŞT həyata keçirilməsi üçün, modernləşdirilmiş avadanlıq və texnika istifadə edilsə də, ətrafdakı toxumaları tamamilə şüalanma sahəsindən çıxarmaq mümkün deyil. Ətraf normal orqan və toxumaları minimum şüa təsirinə məruz qoymaq şərti ilə, ionlaşdırıcı şüaların daha yüksək dozalarını bilavasitə şiş toxumasına çatdırılması üçün braxiterapiyanın tətbiqi məqsədəuyğun ola bilər. Eyni zamanda optimal rejimin seçilməsi hazırkı metoda göstərişlər, ağırlaşmalar ehtimalı və s. hələ də dünya ədəbiyyatında mübahisə mövzusu olaraq qalır.

Biz Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli onkologiya mərkəzinin klinikasında 2011-2014-cü illərdə DŞT və boşluq daxili HDRBt braxiterapiya tətbiqi ilə müştərək ŞT almış xəstələrin müalicəsinin nəticələrinin kompleks qiymətləndirilməsini həyata keçirmişik. Kontrol qrupa ənənəvi rejimdə ŞT almış xəstələr daxil edilmişdir. Qida borusu şişinin reqressiyanın dərəcəsi, xəstələrin yaşam müddətləri, onların 3 il ərzində ilbəlil yaşam göstəriciləri, ŞT sonra baş verən neqativ reaksiyalar və gecikmiş ağırlaşmalar öyrənilmiş, xəstələrin həyat keyfiyyəti qiymətləndirilmiş, proqnoz amilləri müəyyən edilmişdir. Yüksək doza gücü ilə şüa mənbəyindən (Ir 192) istifadə etməklə müştərək ŞT bilavasitə nəticələri, ənənəvi ŞT ilə müqayisədə, statistik baxımdan səhli olmuş, şişin tam reqressiyası 13% çoxalmışdır. Bu özünü xəstələrin 3 illik ilbəlil, yaşam göstəricilərində də göstərmiş və onu artırmışdır, müvafiq olaraq, orta hesabla, 15%, 13% və 5,8% təşkil etmişdir, eyni zamanda residivlərin əmələ gəlmə tezliyi də azalmışdır - uyğun olaraq 51,4% və 58,7%. Ağır şüa reaksiyalarının olmaması, həyat keyfiyyətinin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırılması bu metodu rasionel və effektiv bir metod kimi qiymətləndirməyə əsas vermişdir.

GULMIRA HUMBAT NASIROVA

**COMBINATION OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY AND
HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY FOR TREATMENT OF
ESOPHAGEAL CANCER**

SUMMARY

Esophageal cancer is one of the most actual problems of modern oncology and takes eighth place for morbidity and sixth place for mortality among all oncological diseases. That is why radiotherapy becomes more significant and today used in 70-80% of all esophageal cancer patients at different periods of treatment both as definitive and as a component of multimodal treatment. But even today in the era of scientific and technical progress by use of the most modern equipment and technique for radiotherapy it is impossible completely to exclude surrounding organs at risk from irradiation volume. From this point of view brachytherapy is the most feasible radiotherapy modality which allows us to deliver significantly higher doses of irradiation directly to the tumor while minimizing dose to surrounding healthy tissues and organs. In spite of increasing interest to combined radiotherapy (external radiotherapy and brachytherapy) of esophageal cancer the number of questions regarding optimal treatment schedule are still open today and the actual subject of discussions in literature – number of fractions, single and total irradiation doses, indications, probability of complications etc.

We carried out a complex analysis of treatment results of 147 esophageal cancer patients who received radiotherapy in National Center of Oncology of Azerbaijan Republic during 2011 – 2014. Of them 72 patients received combination of external beam radiotherapy and endoluminal high dose rate brachytherapy. For control we used patients treated by standard external beam radiotherapy in classical regimen. Direct results according to the tumor regression level and its probability, survival rates after treatment, early and late toxicity, quality of life of patients, predictive factors were analyzed. All data was subjected to appropriate statistical evaluation.

We revealed statistically significant advantages of combined radiotherapy by use of high dose rate endoluminal brachytherapy in comparison with standard external beam radiotherapy. So, it allowed to increase tumor complete response rate by 13% and also increase one, two, three year overall survival by 15%, 13% and 5,8% respectively. At the same time no difference in early and late treatment toxicity and improvement of quality of life make this method rational and effective treatment for esophageal cancer.

Sifariş № 32. Tirajı 100 nüsxə

Azərbaycan MEA Geologiya və Geofizika İnstitutu

«Nafta-Press» nəşriyyatı

Bakı, H.Cavid pr. 119, Tel.: 539-39-72

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
MİLLİ ONKOLOGİYA MƏRKƏZİ**

Əlyazması hüququnda

GÜLMİRƏ HÜMBƏT qızı NƏSİROVA

**İONLAŞDIRICI ŞÜALARIN YÜKSƏK DOZA GÜCLÜ
BRAXİTERAPİYANIN TƏDBİQİ İLƏ QIDA BORUSU
XƏRÇƏNGİNİN MÜŞTƏRƏK ŞÜA TERAPİYASI**

32.25.01 – “Şüa diaqnostikası və terapiyası“

32.24.01 – “Onkologiya”

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilən dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2015