

Ложков Алексей Александрович

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА
ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ
МОЩНОСТИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Научные руководители:

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **А.В. Важенин**
- доктор медицинских наук, доцент **А.С. Доможирова**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Черниченко Андрей Вадимович**, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение высоких технологий лучевой терапии, заведующий отделением.
- доктор медицинских наук, доцент **Дворецкий Сергей Юрьевич**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, онкологическое отделение №4 (торакальной хирургии), заведующий отделением.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» декабря 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997 г. Москва, ул. Профсоюзная д.86).

Автореферат разослан « » ноября 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В структуре одногодичной летальности в Российской Федерации рак пищевода является лидером с показателем в 57,8% (Каприн А.Д., 2018). Несмотря на то, что хирургический метод до сих пор остается основным, резектабельность рака пищевода колеблется в пределах 60-80% (Давыдов М.И., 2007), а при местнораспространённом процессе -10-30% (Стилиди И.С., 2014). Осложнения после радикальных хирургических вмешательств на пищеводе в различных центрах варьируются в пределах 35-60%, а послеоперационная летальность достигает 20% (Мирошников Б.И., 2012). В случае отказа от хирургического лечения из-за распространённости процесса или сопутствующей патологии лучевая терапия выступает как единственный возможный метод специального лечения с медианой выживаемости 6-10 месяцев и 3-летней общей выживаемостью менее 11% (Perez A., 2019). Проведение лучевой терапии совместно с химиотерапией позволяет увеличить показатели 3-летней общей выживаемости до 20-27% (Conroy T., 2014) однако такое лечение характеризуется высокой токсичностью с развитием лучевых реакций 3 и 4 степени в 44% и 20% случаев соответственно и может быть проведено только у хорошо отобранной группы пациентов (Gwynne S., 2011).

Попытки улучшить результаты лечения с помощью увеличения суммарной очаговой дозы на патологический очаг ограничены толерантностью окружающих здоровых тканей и органов, а также риска тяжёлых лучевых осложнений (Деньгина Н.В., 2012).

Одним из способов доставки высокой дозы лучевой терапии с защитой окружающих тканей является проведение брахитерапии. Несмотря на то, что брахитерапия доказала свою эффективность в лечении дисфагии при опухолевом стенозе, на протяжении многих лет продолжают дискуссии о месте брахитерапии в сочетанном и комплексном лечении больных раком пищевода, методологии ее выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах (Тюряева Е.И., 2017).

Суммируя все выше сказанное, можно подвести следующие итоги, что проблема пациентов с раком грудного отдела пищевода в полной мере не решена. Высокая смертность, значительное количество пациентов, которым не показано хирургическое лечение по распространённости процесса и сопутствующей патологии, нарушение питания, снижающее качество жизни - это все те причины, при которых необходимо искать и использовать более эффективные схемы лечения для данной категории пациентов. Все вышесказанное определило актуальность планируемого исследования

Цель исследования

Улучшить ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода за счёт включения в программу лечения брахитерапии высокой мощности и оценить значимость факторов, влияющих на эти результаты.

Задачи исследования

1. Разработать способ топометрии внутрисполостной лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода для повышения точности планирования лечения на основе совмещения эндоскопических и рентгенологических данных.

2. Оценить и сравнить ближайшие результаты лучевой терапии: уменьшение дисфагии и объективный ответ - у пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или только дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр.

3. Сравнить частоту негативных исходов после проведения сочетанной лучевой терапии или дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр.

4. Сравнить отдалённые результаты лучевой терапии на основании оценки уровня выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-

70 Гр или 40-50 Гр.

5. Изучить и оценить влияние факторов (возраст, пол, локализация, распространённость процесса, выраженность дисфагии, гистологический тип опухоли, проведение радиомодификации) на ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода независимо от применяемого метода лечения.

6. Провести анализ ранее перечисленных факторов на общую выживаемость в зависимости от метода лучевой терапии (сочетанная или дистанционная лучевая терапия) и уровня подведенной дозы.

Научная новизна

1. Впервые разработан оригинальный способ топометрии при проведении внутрисполостной лучевой терапии рака пищевода, включающий использование симулятора для проецирования границ опухоли на кожу, с установкой интрастата в пищевод под эндоскопическим контролем и последующим рентгенологическим контролем (патент на изобретение №2698904).

2. Впервые на большом клиническом материале проведена сравнительная оценка режима сочетанной лучевой терапии, включающего дистанционную лучевую терапию до СОД 40-50 Гр и внутрисполостную брахитерапию с подведением 2 фракций с РОД 7 Гр до СОД 14 Гр с интервалом в 1 неделю, с проведением только дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте до СОД 60-70 Гр и 40-50 Гр. Показано преимущество применения сочетанного лучевого лечения над дистанционной лучевой терапией в виде увеличения показателей клинического и объективного ответа, выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости.

3. Впервые на большом клиническом материале установлено, что применение брахитерапии высокой мощности на основе источника Со60 в сочетании с дистанционной лучевой терапией в предложенном режиме у пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода не приводит

к увеличению числа негативных исходов в сравнении с дистанционной лучевой терапией в самостоятельном варианте.

4. Проанализировано влияние возраста, пола, локализации и распространённости процесса, выраженности дисфагии, гистологического типа опухоли и проведения радиомодификации на общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода с учётом уровня дозы от дистанционной лучевой терапии и применения брахитерапии. Доказано, что сочетанная лучевая терапия увеличивает показатели общей выживаемости в сравнении с дистанционной лучевой терапией в самостоятельном варианте при большинстве факторов, за исключением женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов.

Практическая значимость

1. Предложенный способ топометрии позволяет повысить точность планирования брахитерапии на основе совмещения рентгеноскопических и эндоскопических данных, что позволяет качественно проводить лечение в случае отсутствия технической возможности КТ топометрии.

2. Доказано, что сочетание ДЛТ до СОД 40-50 Гр и двух фракций внутрисполостной брахитерапии с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю обеспечивает наилучшие результаты лечения в виде улучшения показателей клинического и объективного ответа, увеличения периода без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте.

3. Установлено, что применение сочетанной лучевой терапии в предложенном режиме с использованием источника Со60 не увеличивает частоту осложнений в сравнении с дистанционной лучевой терапией.

4. Показано, что увеличение СОД от дистанционной лучевой терапии при лечении больных раком грудного отдела пищевода свыше 50 Гр не влияет на результаты.

5. Отмечено, что протяжённость опухоли и степень дисфагии до начала лечения являются главными факторами прогноза независимо от метода лучевой терапии.

6. Выявлено, что сочетанная лучевая терапия улучшает общую выживаемость в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте при ряде факторов прогноза, за исключением женщин, пациентов с аденокарциномой, подозрением на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов, где показатели сопоставимы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Проведение сочетанной лучевой терапии с включением в схему лечения брахитерапии высокой мощности позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода без увеличения частоты негативных исходов в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте.

2. Главными прогностическими факторами у больных раком пищевода независимо от метода лучевой терапии являются протяжённость опухоли и степень дисфагии перед началом лучевой терапии.

3. Сочетанная лучевая терапия имеет преимущество перед ДЛТ в группах пациентов до/после 65 лет, мужчин, с протяженностью опухоли менее/более 5 см, при отсутствии данных за инвазию в окружающие ткани и метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, без/с клинически значимой дисфагией, при плоскоклеточном варианте опухоли, получавших лечение без/с радиомодификацией. У женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов показатели не отличаются от ДЛТ в самостоятельном варианте.

Апробация диссертации

Материалы и основные положения диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва 2014);

Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии (Томск, 2015); Российском онкологическом конгрессе (Москва 2015); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия и внутритканевая диагностика в онкологии» (Москва 2016); ESTRO 36 (Вена, Австрия 2017); III конференции молодых учёных, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2017); XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, 2018); V и VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2018, 2019); II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2019); конференции RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (Москва, 2019); научно – практической конференции онкологов Челябинской области (Челябинск, 2019).

Апробация работы состоялась 03.02.2020г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.01.12 - онкология.

Внедрение результатов работы

Результаты данной работы внедрены в клиническую практику государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент №2698904 от 09.02.18.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник (отечественных – 48 и иностранных – 103). Диссертация иллюстрирована 43 рисунками, 11 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

В исследование вошло 200 пациентов с локализованным и местнораспространённым раком грудного отдела пищевода, которым ввиду распространённости основного процесса, сопутствующей патологии или их сочетания было отказано в хирургическом лечении. В качестве основного метода лечения все пациенты получили самостоятельный курс лучевой терапии в ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ в период с 2008 по 2018 год. В зависимости от метода лучевой терапии и подведенной дозы, все пациенты, включенные в исследование, были распределены на три группы.

- Группа А (n = 54) – пациенты, получившие курс сочетанной лучевой терапии, который включал в себя проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40-50 Гр с последующим выполнением двух сеансов внутрисполостной брахитерапии высокой мощности источником Со60 с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю до СОД 14 Гр, что по изоэффекту соответствовало 24 изоГр. Общая СОД с учётом дистанционного этапа составила 64-74изоГр.

- Группа В (n = 76) – пациенты, получившие только ДЛТ по СПЛИТ-курсу до радикальных доз 60-70 Гр.

- Группа С (n = 70) – пациенты, получившие только ДЛТ, но с учётом общего статуса, сопутствующей патологии и распространённости процесса СОД была ограничена дозой 40-50 Гр.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту локализации и

распространённости процесса, причине отказа от хирургического лечения, проведению радиомодификации и гистологическому типу опухоли. Статистических различий между группами по этим показателям нами выявлено не было. Средний возраст всех пациентов составил 66 ± 5 лет, медиана возраста – 66 лет. Наиболее часто опухоль локализовалась в среднем и нижнем отделе пищевода, вместе они составили 75% от всех пациентов. Подавляющее число пациентов имели распространённость T3, что составило 82% (160 пациентов). Около 20% пациентов имели данные за поражение внутригрудных лимфоузлов. Аденокарцинома встречалась в 12% случаев. Отказ от хирургического вмешательства в 27 % случаев (54 пациента) был обусловлен местной распространённостью процесса у соматически сохраннных пациентов, в 42% случаев (84 пациента) имело место выраженная сопутствующая патология, в 31% случаев (62 пациента) имело место сочетание распространённого процесса и сопутствующей патологии. Выраженная дисфагия 3-4 степени имела место у 29% (58 пациентов). Химиолучевая терапия была проведена 45 пациентам, что составило 22,5%. Радиомодификация осуществлялась по схеме цисплатин 75-100мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил длительные инфузии 750-1000мг/м²/сут в 1-4 дни, каждые 4 недели.

Дистанционную лучевую терапию проводили на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт-60 (Theratron Elite Theratron Equinox, TERABALT) и на линейных ускорителях электронов (Philips SL-75 и Philips SL-20). Учитывая паллиативный характер лечения данной группы пациентов, применялось 2-D планирование.

В рамках данного исследования была разработана собственная методика топометрии при проведении внутриволокнистой лучевой терапии (получен патент на изобретение №2698904). Вначале проводилась разметка на симуляторе с вынесением границ опухоли на кожу. В последующем, после установки интрастата в полость пищевода в него последовательно вводился эндостат и проволока с рентгенконтрастными маркерами, имитирующими

положение радиоактивного источника, что позволяло установить границу между интрастатом и эндостатом, также рентгенконтрастные маркеры помещались на кожу соответственно проекции опухоли. Выполнялся рентгенологический контроль в 2-х проекциях с последующим построением трёхмерной модели. Предписание дозы осуществлялось на расстояние 0,5 см от стенки интрастата. Внутриполостная лучевая терапия проводилась на аппарате MultiSource, использующий источник Co60. В объём облучения включалась первичная опухоль +2 см в кранио-каудальном направлении.

Эффективность проведенного лечения оценивалась на основе как субъективного ответа в виде уменьшения выраженности дисфагии, так и по объективным данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования. Контроль над дисфагией определялся выживаемостью без прогрессирования дисфагии, которая рассчитывалась подобно общей выживаемости, но временной промежуток выбирался с момента окончания лучевой терапии до момента увеличения дисфагии на 2 степени вверх или необходимостью наложения гастростомы, а также смертью от любой причины.

Оценка выживаемости проводилась путем построения кривых дожития по методу Каплана – Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи Log-rank test. Результаты обрабатывались с помощью прикладных программ Statistica версии 10.

Результаты сочетанной лучевой терапии рака грудного отдела пищевода

Положительный эффект в виде уменьшения дисфагии зафиксирован у 89 пациентов (44,5%), стабилизация - у 59 (29,5%) и прогрессирование дисфагии - у 52 (26%). Данные по группам представлены в таблице 1.

Различия в группах были статистически достоверны: как между группами В и С, так и между группами А и В ($p < 0,05$).

Таблица 1 Динамика дисфагии после лечения у больных раком пищевода в зависимости от способа лучевой терапии и уровня подведенной дозы.

Динамика дисфагии	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
Уменьшение	38(70,3%)	37 (48,7%)	0,005	14 (20%)	0,001
Стабилизация	11(20,3%)	19 (25%)		29(41,4%)	
Прогрессирование	5 (9,2%)	20 (26,3%)		27 (38,6%)	

Объективный эффект от проведенной лучевой терапии оценивался на основе рентгенологических и эндоскопических данных, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Данные по наличию объективного эффекта у больных раком пищевода с учётом способа лучевой терапии и уровня поведенной дозы.

	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
Объективный эффект	39 (72,2%)	38 (50%)	0,011	26 (37,1%)	0,0001
Отсутствие эффекта	15 (27,8%)	38 (50%)		44 (62,9%)	

Различия в показателях объективного ответа были статистически выше при проведении сочетанной лучевой терапии в сравнении с дистанционной лучевой терапией как до высоких доз, так и до СОД 40-50 Гр. Различия в объективном ответе при проведении только дистанционной лучевой терапии были статистически не достоверны со значением $p=0,12$.

Применение брахитерапии с проведением 2 фракций с РОД 7 Гр с интервалом в неделю не привело к увеличению нежелательных исходов (таблица 3).

Таблица 3. Осложнения после проведения лучевой терапии у больных раком пищевода в зависимости от метода лечения и уровня подведенной дозы.

Осложнения	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
Пищеводный свищ	9,3% (5)	17,1%(13)	0,2	11,4% (8)	0,69
Массивное кровотечение	3,7% (2)	2,6% (2)	0,73	1,4% (1)	0,42

Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии для групп А, В и С составила 10, 5 и 3 месяцев соответственно. 2-х летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии для группы сочетанной лучевой терапии составила 23,7%, для ДЛТ до высоких доз - 9,7% и для ДЛТ до СОД 40-50 Гр - 6,6%. Различия для группы А были статистически достоверными ($p_{AB}=0,001$ и $p_{AC}=0,0002$), но при сравнении групп В и С значения $p=0,395$, свидетельствуя о незначимости полученных различий в результатах (рисунок 1).

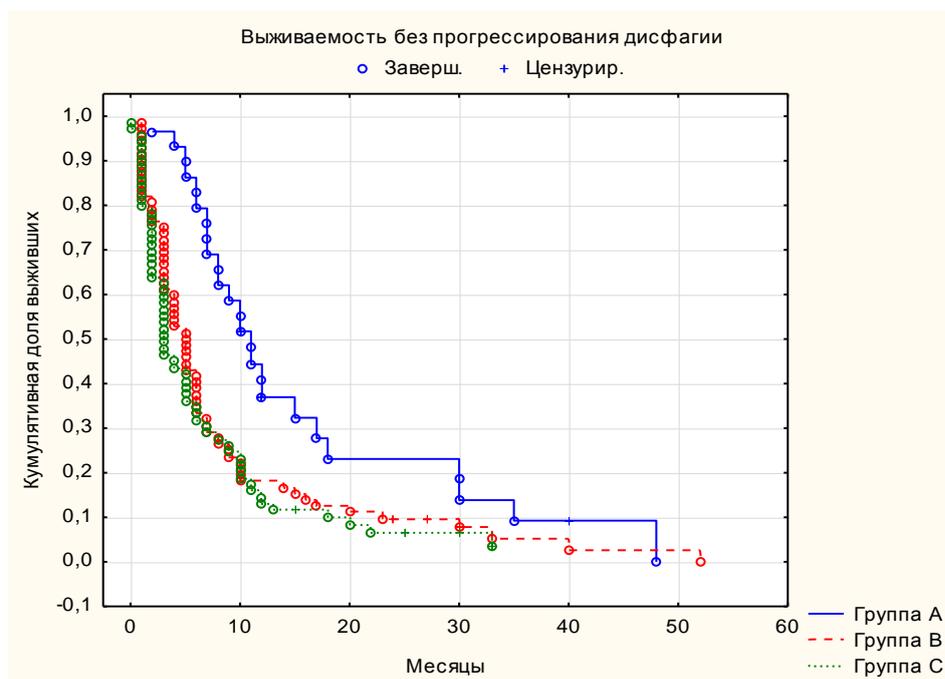


Рис.1. Выживаемость без прогрессирования дисфагии у больных раком пищевода в зависимости от вида лечения.

Показатели однолетней общей выживаемости составили 59,4%; 39,4% и 25,7% соответственно для групп А, В, С, а 3-летней- 28,7%; 7,6% и 3,7% соответственно. Медиана выживаемости для группы сочетанной лучевой терапии составила 14 месяцев, для группы больных с ДЛТ до высоких доз- 10 месяцев и 8 месяцев для группы больных с ДЛТ до СОД 40-50 Гр (рисунок 2). Различия в общей выживаемости между группой А и В были статистически достоверными, $p=0,0002$. Полученные данные можно объяснить несколькими причинами, во-первых, как уже было описано выше, применение брахитерапии высокой мощности позволяет более длительно контролировать дисфагию, что обусловлено особенностью радиационного воздействия внутриполостной

лучевой терапии, когда за раз подводится большая доза непосредственно к слизистой стенке пищевода, которая уменьшается пропорционально квадрату расстояния от источника. Во-вторых, согласно этому же закону, доза на критические структуры, такие как сердце и лёгкие резко уменьшается, что значительно снижает позднюю кардио-легочную токсичность.

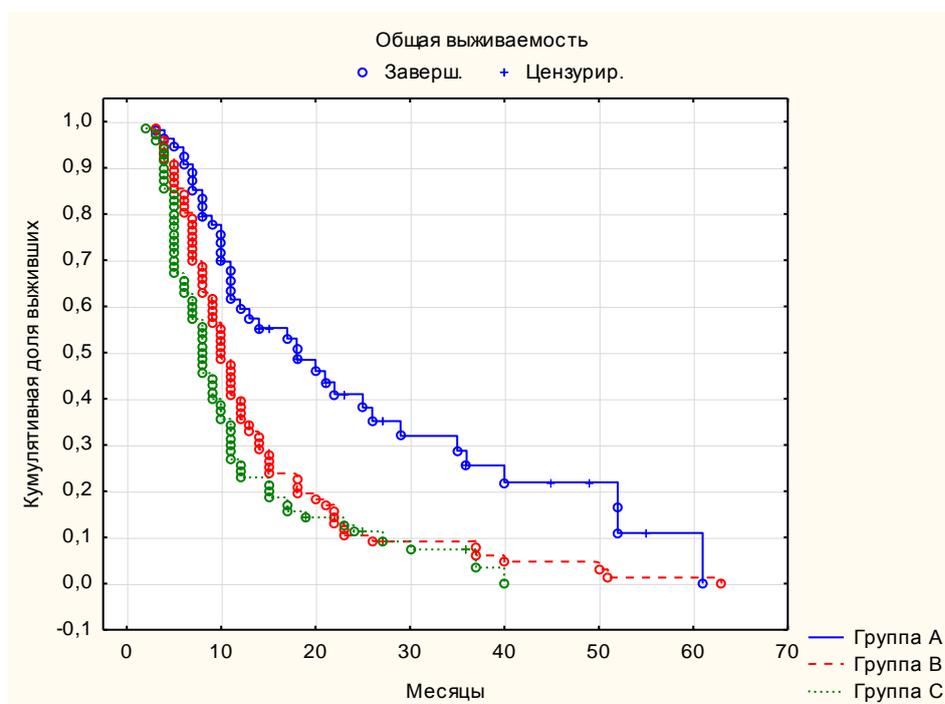


Рис.2. Общая выживаемость у больных раком пищевода в зависимости от вида лечения.

При сравнении показателей выживаемости у больных, которым проводилась только дистанционная лучевая терапия с разным уровнем дозы, статистические различия не были получены, $p=0,137$. Полученные данные говорят о том, что увеличение дозы свыше 50 Гр от ДЛТ не влияет на общую выживаемость. По-видимому, это связано с поздней кардио-легочной токсичностью.

Анализ факторов риска на результаты лучевой терапии рака грудного отдела пищевода независимо от метода лучевой терапии

Выживаемость относительно молодых пациентов и более возрастных были практически идентичны, со значением $p=0,57$. При сравнении выживаемости свободной от прогрессирования дисфагии, отмечено значительно преимущество в группе женщин со значением медианы 10 месяцев против 4,7

месяцев у мужчин ($p=0,007$). Данные результаты отчасти можно объяснить тем, что женщины менее склонны к влиянию вредных привычек, которые приводят к хронической повторной травматизации слизистой пищевода, поэтому эффект лечения у них более стойкий. Показатели общей выживаемости у мужчин и женщин статистически не различались, $p=0,13$.

Положительная динамика по данным объективных методов обследования у соматически сохранных пациентов с нерезектабельной опухолью зафиксирована в 66,6% случаев, у пациентов с выраженной сопутствующей патологией и локализованным процессом - в 57,1% случаев, в группе с сочетанием факторов - в 46,7% случаев, $p>0,05$. Улучшение и стабилизация дисфагии зафиксированы у 68,5% пациентов первой группы, у 83,3% пациентов второй и 66% пациентов третьей группы. При сравнении показателей 2 и 3 группы $p=0,02$, что говорит о достоверности отличий. Медиана выживаемости свободной от прогрессирования дисфагии в первой группе составила 4 месяца, во второй - 6,9 месяца и 4 месяца в третьей. Полученные различия для 1 и 2 групп оказались статистически значимыми со значением $p=0,045$, что можно было объяснить тем, что при наличии менее распространённых опухолей наблюдается более длительная ремиссия. Показатели общей выживаемости у этих пациентов были практически идентичными ($p>0,05$).

При отсутствии данных за инвазию в соседние органы чаще имела место положительная динамика в виде уменьшения дисфагии, составив 48% против 29% в группе с подозрением на инвазию ($p=0,01$). Объективный ответ в виде уменьшения опухоли был одинаков и встречался в 44%. Значимых различий в показателях общей выживаемости получено не было. 3-летняя общая выживаемость составила 14,2% и 9,1% соответственно, $p=0,71$. Поражение внутригрудных лимфоузлов в нашем исследовании также не являлось значимым фактором, влияющим на общую выживаемость со значением $p=0,64$. По протяжённости опухоли все пациенты были разделены на 2 группы: с протяженностью менее или равной 5 см ($n=95$) и протяженностью более 5 см

(n=105). При меньших размерах опухоли частота уменьшения дисфагии была статистически выше - 52% против 38% ($p=0,01$), но показатели объективного ответа были статистически незначимые - 47% против 41% ($p=0,87$). Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в группе с опухолью протяжённостью менее 5 см составила 6 месяцев против 2,6 месяца для опухолей более 5 см ($p=0,003$). Пациенты с меньшей протяжённостью опухоли имели лучшие показатели выживаемости (рисунок 3). Так, 3-летняя общая выживаемость составила 19,1% против 5,8% ($p=0,02$).

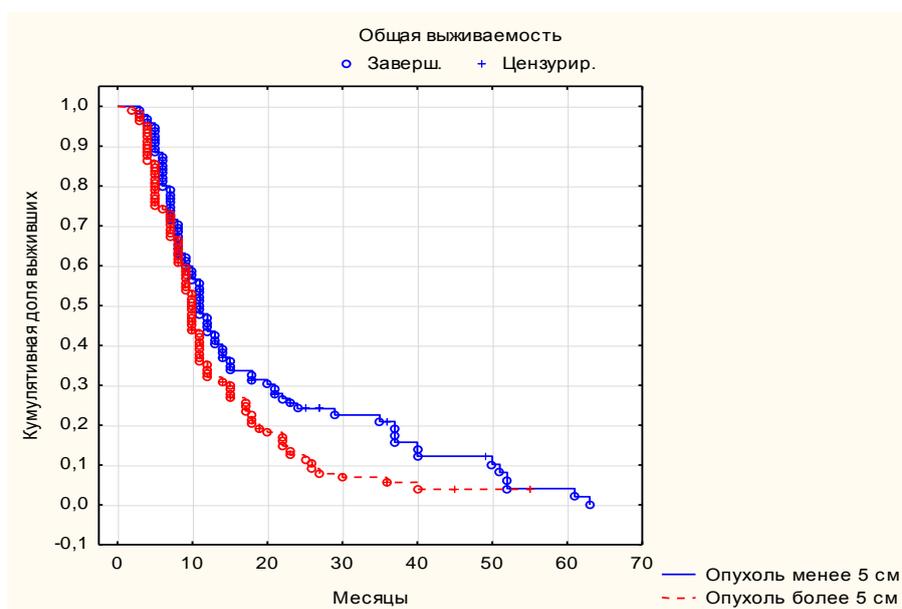


Рис.3. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от протяжённости опухоли.

В зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты без выраженных проявлений дисфагии ($n=57$), то есть пациенты с дисфагией 1 ст. (затруднение при глотании твердой пищи), во вторую группу ($n=143$) вошли пациенты с выраженным проявлением дисфагии 2-4 ст., а также носители гастростомы. Пациенты с начальным проявлением дисфагии имели преимущество в выживаемости перед пациентами с более значимым её проявлением. Так, 3-летняя общая выживаемость в группе с начальным проявлением дисфагии составила 19,7% против 8,7% в группе с клинически значимой дисфагией (рисунок 4). Полученные различия оказались

статистически достоверными со значением $p=0,008$.

Значения общей выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода были практически идентичными. Однолетняя выживаемость для плоскоклеточного рака составила 40%, для аденокарциномы - 36,3% ($p=0,4$).

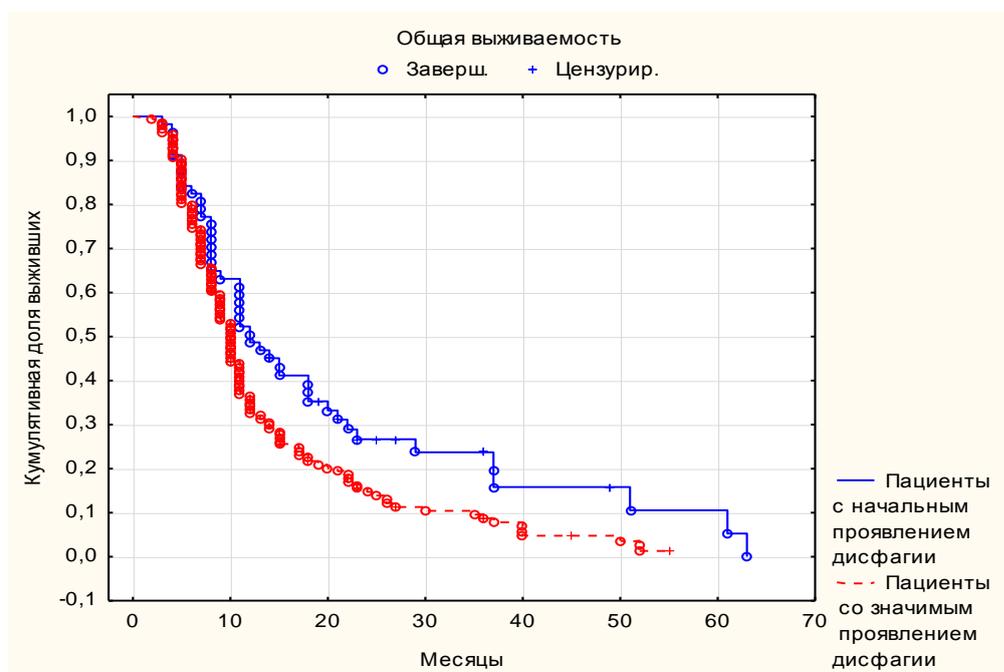


Рис.4. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения

Также мы не получили статистических различий в выживаемости в зависимости от проведения радиомодификации. 3-летняя общая выживаемость составила 10,5% для группы лучевой терапии без химиотерапии и 18% для группы лучевой терапии с химиотерапией ($p=0,27$).

Влияние факторов риска на показатели общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от варианта лучевой терапии.

Сочетанная лучевая терапия имела преимущество в выживаемости как у пациентов до 65 лет, так и после ($p>0,05$). Показатели общей выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии независимо от пола, однако у мужчин эти различия были статистически достоверными ($p=0,002$), а у женщин эти различия были статистически не значимыми ($p=0,25$), возможно, это связано с малым количеством наблюдений. 3-летняя ОВ у мужчин в группе А,

В, С составили 38,2%; 24,7% и 0% соответственно, а для женщин -26,3%; 8,9% и 7,4%.

С учётом причины отказа от лучевой терапии, независимо от того распространённый ли был процесс, или у пациента была выраженная сопутствующая патология, или сочетание факторов - наилучшие показатели были у больных с сочетанной лучевой терапией ($p < 0,05$).

При отсутствии подозрения на инвазию в соседние органы, различия в выживаемости при проведении сочетанной лучевой терапии были статистически выше, чем при дистанционной лучевой терапии ($p < 0,05$), но при подозрении на инвазию, различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$), рисунок 5.

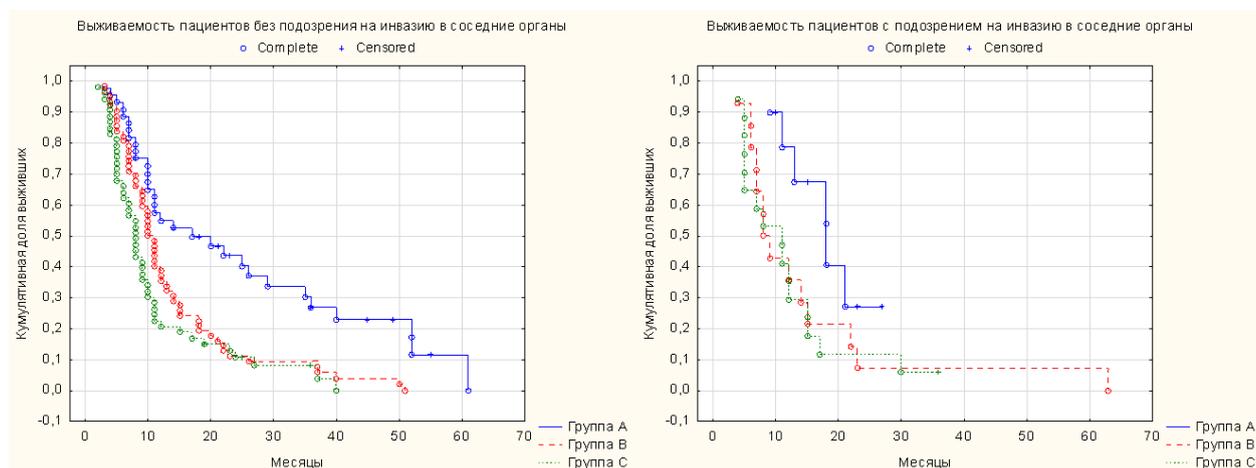


Рис.5. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом подозрения на инвазию в соседние органы и варианта лучевой терапии

При отсутствии данных за поражение регионарных лимфатических узлов при проведении сочетанной лучевой терапии выживаемость пациентов была статистически выше в сравнении с ДЛТ ($p=0,0002$ для групп А и В), а при их метастатическом поражении выживаемость при сочетанной лучевой терапии и ДЛТ - сопоставима ($p=0,34$ для групп А и В). 2-летняя общая выживаемость без поражения лимфоузлов составила 47,8%; 11,8% и 10,6% для групп А, В и С, а с поражением -16,9%; 5,8% и 16,9% соответственно (рисунок 6).

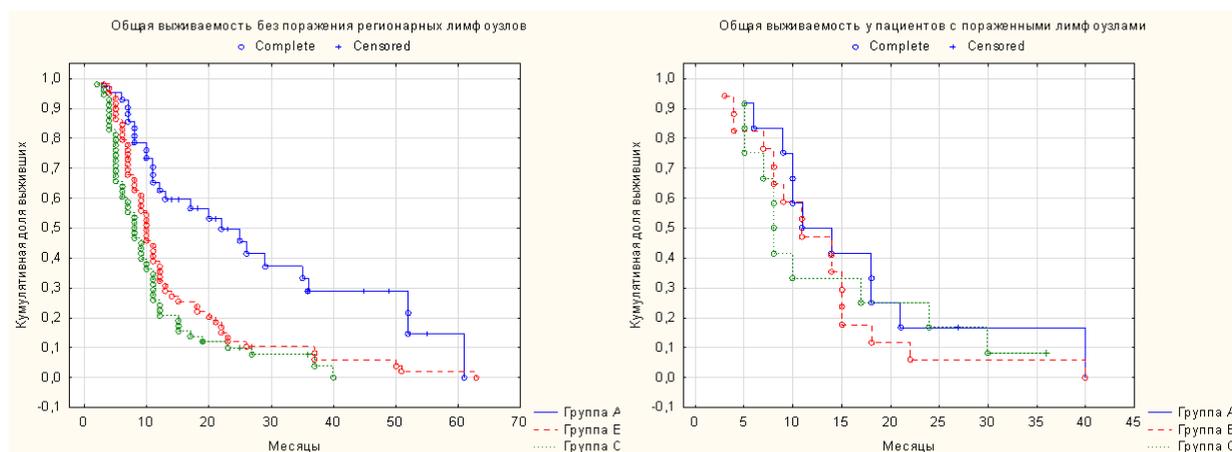


Рис.6. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом поражения регионарных лимфатических узлов и варианта лучевой терапии

Полученные данные можно объяснить тем, что внутриволостное лечение действует локально, не затрагивая лимфоколлектор. Некоторое увеличение выживаемости в группе лучевой терапии до СОД 40-50 Гр при поражении регионарных лимфатических узлов в сравнении с дистанционной лучевой терапией до высоких доз, возможно, связано с большей токсичностью последней, но эти различия статистически не значимы ($p=0,83$).

При проведении сочетанной лучевой терапии общая выживаемость была статистически выше в сравнении с ДЛТ ($p<0,05$) как для опухолей менее 5 см, так и для более протяженных опухолей. То же самое наблюдалось у пациентов с клинически незначимой дисфагией и выраженным её проявлением. При плоскоклеточном раке показатели выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии ($p<0,05$). 3-летняя общая выживаемость составили 29,9%, 10,4% и 6,1% соответственно для групп А, В и С. Общая выживаемость при аденокарциноме значимо не отличалась в группах. Так, 1-летняя общая выживаемость составила 38%, 33% и 38% соответственно для групп А, В, С ($p>0,05$). Низкие результаты лечения аденокарциномы пищевода можно объяснить меньшей радиочувствительностью данного гистологического варианта по сравнению с плоскоклеточным раком, но данные могут быть не достоверны из-за малого количества наблюдений. Проведение сочетанной лучевой терапии с радиомодификацией химиотерапевтическими препаратами

позволило увеличить показатели 3-летней общей выживаемости с 17,3% до 54,7% ($p=0,01$), что оказалось статистически значимым. Но при проведении только дистанционной лучевой терапии применение радиомодификации статистически значимо не влияло на показатели выживаемости ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

1. При проведении топографии для планирования брахитерапии рака пищевода предложенным способом не было зафиксировано каких-либо побочных реакций или осложнений. Способ хорошо воспроизводим, позволяет достаточно точно проводить лечение в случаях отсутствия технической возможности КТ планирования и может быть применен в большинстве клиник Российской Федерации.
2. СЛТ с включением брахитерапии высокой мощности статистически достоверно ($p < 0,05$) улучшает показатели субъективного ответа в виде уменьшения дисфагии в 70,3% случаев в сравнении с 48,7% для группы ДЛТ до СОД 60-70Гр и 20% для группы ДЛТ до СОД 40-50Гр. Различия в объективном ответе по данным рентгенологических и эндоскопических методов также статистически достоверны ($p < 0,05$) в группе СЛТ, положительная динамика имела место в 72,2%; 50% и 37,1% случаев соответственно.
3. Сочетание ДЛТ и БТ с проведением 2 фракций с РОД 7 Гр и интервалом в неделю не приводит к увеличению негативных исходов в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). Пищеводный свищ зафиксирован в 9,3% случаев в группе СЛТ, 17,1% случаев в группе ДЛТ до СОД 60-70Гр, в 11,4% в группе ДЛТ до СОД 40-50 Гр, массивное кровотечение имело место в 3,7%; 2,6 и 1,4% случаев соответственно.
4. СЛТ статистически достоверно повышает выживаемость без прогрессирования дисфагии и общую выживаемость в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). 2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии при добавлении БТ составила 23,7%, при ДЛТ до СОД 60-70 Гр - 9,7%, при ДЛТ до СОД 40-50 Гр - 6,6%. 3-летняя ОВ

составила 28,7%; 7,6 % и 3,7% соответственно. Различия в показателях при проведении только ДЛТ в самостоятельном варианте в группах до СОД 60-70 Гр и СОД 40-50 Гр были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

5. Протяжённость опухоли и степень дисфагии до начала лечения являются главными факторами прогноза независимо от метода лучевой терапии.

3-летняя ОВ при протяжённости опухоли менее 5 см составила 19,1% против 5,8% при протяженности более 5 см ($p < 0,05$), а также 19,7% без выраженного проявления дисфагии до начала лечения против 8,7% с выраженным её проявлением ($p < 0,05$). При сравнении выживаемости без прогрессирования дисфагии, отмечено значительно преимущество у женщин со значением медианы выживаемости без прогрессирования дисфагии 10 месяцев против 4,7 месяцев у мужчин ($p < 0,05$).

6. Сочетанная лучевая терапия имеет преимущество перед ДЛТ в группах пациентов до/после 65 лет, мужчин, с протяженностью опухоли менее/более 5 см, при отсутствии данных за инвазию в окружающие ткани и метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, без/с клинически значимой дисфагией, при плоскоклеточном варианте опухоли, получавших лечение без/с радиомодификацией. У женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражение внутригрудных лимфатических узлов показатели общей выживаемости статистически не отличаются от ДЛТ в самостоятельном варианте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании самостоятельного курса конвенциональной лучевой терапии у больных раком пищевода в случае отказа от хирургического лечения после ДЛТ до СОД 40-50 Гр, рекомендуется проводить брахитерапевтический буст с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю до СОД 14 Гр.

2. При отсутствии технической возможности КТ топографии для планирования брахитерапии рака пищевода рекомендовано использовать симулятор для проецирования границ опухоли на кожу, с установкой

интрастата в пищевод под эндоскопическим контролем и последующим рентгенологическим контролем и построением трёхмерной модели.

3. В случае отсутствия возможности проведения брахитерапии увеличение СОД от дистанционной лучевой терапии при 2D планировании свыше 50 Гр не приводит к увеличению выживаемости.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Шарабура, Т.М. Опыт HDR-брахитерапии на аппарате «Multisource» опухолей различных локализаций / Т.М. Шарабура, А.В.Важенин, А.А. Ложков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - №6. - С.73-75.**
2. Ложков, А.А. Трехлетний опыт HDR-брахитерапии на аппарате «MultiSource» в сочетанном лучевом лечении рака пищевода / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Евразийский онкологический журнал. - 2014. - №3. - С.400.
3. Ложков, А.А. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с HDR-брахитерапией на аппарате «Multisource» / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Матералы научно-практической конференции «Брахитерапия в лечение злокачественных образований различной локализации». - Москва, 2014. - С.15.
4. Ложков, А.А. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением внутрисветной брахитерапии / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Журнал «Злокачественные опухоли». - 2015.-№4, спецвыпуск 2. - С.344.
5. Ложков, А.А. Роль брахитерапии высокой мощности в консервативном лечении рака пищевода/ А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России (электронный журнал). - 2016. – Т.16, №4. – С.3.
6. **Ложков, А.А. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением брахитерапии высокой мощности /**

А.А.Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2017. - Т.16, №6. - С.71-75.

7. Ложков, А.А. Оптимизация лучевой терапии рака пищевода с включением в схему лечения брахитерапии высокой мощности / А.А.Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Матералы III конференции молодых учёных посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», г.Обнинск, 2017. – С. 42.

8. Ложков, А.А. Влияние брахитерапии высокой мощности на выживаемость при консервативном лечении рака пищевода / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14-16 июня 2017. - С.110-111.

9. Lozhkov, A.A. The role of the high dose rate brachytherapy in the conservative treatment of esophageal cancer/ Lozhkov A.A., Vazhenin A.V., Sharabura T.M. // Radiotherapy and Oncology. - 2017. - Vol.23,S.1. - P.975-976.

10. **Ложков, А.А. Брахитерапия рака пищевода:методологические аспекты планирования и выбора режимов фракционирования / А.А.Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Медицинская физика. - 2019. - №1. - С.40-41.**

11. Ложков, А.А. Внутриполостная брахитерапия как компонент лучевой терапии рака пищевода / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2019. -Т.8,№4. - С.258-262.

12. Ложков, А.А. Особенности топометрии при планировании брахитерапии рака пищевода / А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М.Шарабура [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. - 2019. - Т.7, №2. - С. 52-53.

13. Ложков А.А. Определение факторов риска, влияющих на общую выживаемость у пациентов с раком грудного отдела пищевода после проведения лучевой терапии, с учётом способа облучения и суммарной

дозы / А.А. Ложков, А.В. Важенин, А.С.Доможирова //«Вестник РНЦРР» .
- 2019. - №4. - С.97-107.

14. Пат. 2698904 Способ предлучевой подготовки (топометрии) для проведения внутрисполостной лучевой терапии рака пищевода/ Важенин А.В., Ложков А.А., Шарабура Т.М., Куляев К.И.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (RU) - № 2018105048; заяв.09.02.2018 ; опубл. 30.08.2019, Бюл. № 22.

Список сокращений

АХТ - адъювантная химиотерапия

БТ - брахитерапия

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДН - дыхательная недостаточность

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК - индекс Карновского

ИМТ - индекс массы тела

ЛТ – лучевая терапия

МРТ - магнитно- резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАХТ - неoadъювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ПХТ - полихимиотерапия

РОД - разовая очаговая доза

РП - рак пищевода

СОД – суммарная очаговая доза

СЛТ - сочетанная лучевая терапия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГС - фиброгастроскопия

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКС - эхокардиоскопия