

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

ТЕМЫ НОМЕРА: **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ИОЛТ)**
TOPICS RATES: **INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (IORT)**

Комбинированное лечение рака желудка
и ободочной кишки

Multimodal treatment of gastric and colon cancer

Комбинированное лечение сарком
опорно-двигательного аппарата

Combined treatment for sarcomas
of the musculoskeletal apparatus

Новая технология интраоперационной
лучевой терапии в сочетании
с дистанционной гамма-терапией

Novel technique of intraoperative electron radiation
therapy with external radiation therapy

Комбинированное лечение
немелкоклеточного рака легкого

Combined modality treatment
for non-small cell lung cancer

Лечение рака молочной железы
Treatment of breast cancer

Лечение опухолей головы и шеи
Combined treatment for patients
with head and neck tumors

Анестезиологическое обеспечение ИОЛТ
Anesthetic maintenance of surgical
interventions with IORT

ТЕЗИСЫ конференции с международным участием
«Актуальные вопросы диагностики
и лечения опухолей щитовидной железы»
С.Петербург, 9 октября 2010 г.

Conference with international participation
«Actual problems of diagnostics
and treatment of thyroid cancer»
October 9, 2010, St.Petersburg, Russia **ABSTRACTS**



Издательство
«Инфомедиа Паблишерз»

Том 2 3, 2010

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ И ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Сообщаем, что наше издание – журнал «ОНКОХИРУРГИЯ», являющийся официальным печатным органом Ассоциации онкологов России (рег. ПИ ФС77-33244, ISSN 2077-4230), включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (в редакции от 27.09.2010 г.).

Поздравляем Вас с новым этапом в развитии нашей научной и издательской деятельности. Это стало результатом совместных усилий и Ваших профессиональных заслуг, а также глубокой заинтересованности в повышении научного авторитета журнала, миссия которого – не только сделать достоянием специалистов современные тенденции и успехи в хирургической онкологии, информируя врачей различных специальностей о достижениях онкохирургии, но и обеспечить дальнейший прогресс этого научного и практического направления на основе тесного сотрудничества онкологов и хирургов, а также специалистов в других областях медицины, развивая общие подходы к лечению больных злокачественными опухолями различных локализаций.

В 2010 году мы потеряли членов редколлегии нашего журнала, выдающихся российских хирургов: академика РАМН, директора Института хирургии им. А.В. Вишневского Владимира Дмитриевича Федорова, академика РАМН, директора ГНЦ колопроктологии Геннадия Ивановича Воробьева, которые внесли значительный вклад в становление и продвижение журнала «Онкохирургия».

Мы надеемся на продолжение нашей плодотворной и конструктивной работы. Приглашаем Вас к научному поиску, совместному взаимодействию и сотрудничеству.

Редколлегия и редакция
журнала «ОНКОХИРУРГИЯ»

Издательство ООО «ИНФОМЕДИА ПАБЛИШЕРЗ»

115208, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-77 8-915-356-03-07 Факс: (495) 221-11-73
E-mail: oncosurgery@mail.ru
www.oncology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зам. главного редактора

Руководитель НДК «Журналы»
Зав. редакцией
Главный научный редактор
Научные редакторы

Литературный редактор

Переводчик

Компьютерный набор

Компьютерная верстка

Формат 60x90/8 – Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3689
Отпечатано в ООО «Технологии рекламы»

Чиссов В.И. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Решетов И.В. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Кубышкин В.А. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Боев А.С.
Кулиш С.Л.
Трахтенберг А.Х.
Домрачев С.А.
Решетов Д.Н.

Marek K. Dobke, США
Полесский В.А.
Урлова А.Н.
Болсунова Д.Б.
Любимый А.В.

© Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

Подписные индексы:

В общероссийском каталоге «Роспечать» 36567
В объединенном каталоге «Пресса России» 44959
В каталоге «Почта России» 04134

ONCOSURGERY

ОНКОХИРУРГИЯ

ОСНОВАН В 2008 FOUNDED IN 2008

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

The journal is included into the List of Russian leading peer-reviewed scientific journals in which publication of essential scientific results of dissertations in candidacy for the degree of Ph.D. and M.D. is obligatory

УЧРЕДИТЕЛИ:

- Ассоциация онкологов России
- ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
- Фонд паллиативной помощи и реабилитации больных
- Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.И. Чиссов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

И.В. Решетов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Кубышкин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева кандидат медицинских наук
Б.А. Бердов доктор медицинских наук, профессор
А.В. Бутенко доктор медицинских наук, профессор
Л.З. Вельшер доктор медицинских наук, профессор
Н.Н. Волченко доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Гранов доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Касаткин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Е.П. Куликов доктор медицинских наук, профессор
О.В. Пикин (секретарь) доктор медицинских наук
В.А. Порханов доктор медицинских наук, профессор
А.Ф. Романчишен доктор медицинских наук, профессор
Ю.С. Сидоренко Академик РАМН, РАН, доктор медицинских наук, профессор
В.Ю. Скоропад доктор медицинских наук
И.С. Стилиди Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.П. Харченко Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Черкаев доктор медицинских наук, профессор
Е.Ц. Чойнзонов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Шелеско (секретарь) кандидат медицинских наук
Ю.А. Шельгин доктор медицинских наук, профессор
А.В. Чжао доктор медицинских наук, профессор

РЕДСОВЕТ:

А.А. Вишневский доктор медицинских наук, профессор
В.В. Дворниченко доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Зирин доктор медицинских наук
А.Н. Коновалов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Н.О. Миланов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Моисеенко доктор медицинских наук, профессор
Г.А. Новиков доктор медицинских наук, профессор
О.А. Орлов доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Осипова доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Русаков доктор медицинских наук, профессор
С.А. Седых доктор медицинских наук, профессор

В.Ф. Семглазов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Черниченко доктор медицинских наук, профессор
Е.В. Филоненко доктор медицинских наук, профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutical Radiation Oncologists of Russia

EDITOR-IN-CHIEF:

V.I. Chissov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

DEPUTY OF THE EDITOR-IN-CHIEF:

I.V. Reshetov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Kubyskhin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL BOARD:

M.D. Alev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
Y.Y. Andreeva candidate of medical sciences
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velsher doctor of medical sciences, professor
N.N. Volchenko doctor of medical sciences, professor
D.A. Granov doctor of medical sciences, professor
V.F. Kasatkin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
E.P. Kulikov doctor of medical sciences, professor
O.V. Pikin doctor of medical sciences
V.A. Porkhanov doctor of medical sciences, professor
A.F. Romanchishen doctor of medical sciences, professor
Y.S. Sidorenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.Y. Skoropad doctor of medical sciences
I.S. Stilidi Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.P. Kharchenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Cherekaev doctor of medical sciences, professor
E.C. Choinzonov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.A. Shelesko candidate of medical sciences
Y.A. Shelygin doctor of medical sciences, professor
A.V. Chzhao doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL COUNCIL:

A.A. Vishnevsky doctor of medical sciences, professor
V.V. Dvornichenko doctor of medical sciences
A.G. Zirin doctor of medical sciences
A.N. Konovalov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
N.O. Milanov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.M. Moiseenko doctor of medical sciences, professor
G.A. Novikov doctor of medical sciences, professor
O.A. Orlov doctor of medical sciences, professor
N.A. Osipova doctor of medical sciences, professor
I.G. Rusakov doctor of medical sciences, professor
S.A. Sedykh doctor of medical sciences, professor

V.F. Semiglazov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Chernichenko doctor of medical sciences, professor
E.V. Filonenko doctor of medical sciences, professor

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

V. Anikin UK
M. Auersperg Slovenia
Marek K. Dobke, USA
G. dosSantos Portugal
N.O. Higgins Ireland
I. Kott Israel
M. Moraes Brazil
D.L. Morton USA
V. Parisi Italy
M. Ramli Indonesia
F. Rochard France
J. Shah, USA
H. Shukla India
K.V. Smitten Finland
M.G. Smola Austria
W. Temple Canada
G.V. Bondar Ukraine
I.V. Zalutsky Byelorussia



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЮБИЛЕИ

Профессор Валерий Владимирович Старинский (к 70-летию со дня рождения)	4
Профессор Леван Арчилович Вашакмадзе (к 65-летию со дня рождения)	5
Профессор Игорь Георгиевич Русаков (к 65-летию со дня рождения)	6

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ	7
------------------------------------	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака желудка и ободочной кишки <i>Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н.</i>	8
--	---

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком опорно-двигательного аппарата <i>Курильчик А.А., Зубарев А.Л., Кудрявцева Г.Т., Курпешев А.К., Стародубцев А.Л.</i>	19
--	----

Новая технология интраоперационной лучевой терапии в сочетании с дистанционной гамма-терапией при комбинированном лечении онкологических больных <i>Чойнзонев Е.Л., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Тюкалов Ю.И., Новиков В.А.</i>	26
---	----

Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии <i>Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузилов С.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Миллер С.В.</i>	37
--	----

Интраоперационная лучевая терапия рака молочной железы <i>Медведев Ф.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Смирнова И.А.</i>	46
---	----

Интраоперационная лучевая терапия и реконструктивные операции в лечении опухолей головы и шеи <i>Чиссов В.И., Черниченко А.В., Решетов И.В., Едемская О.В., Поляков А.П.</i>	52
---	----

Проблемы анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств с интраоперационной лучевой терапией <i>Донскова Ю.С., Осипова Н.А., Петрова В.В., Эделева Н.В., Немцова Е.Р.</i>	62
---	----

Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения <i>Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R.</i>	72
--	----

Тезисы конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолей щитовидной железы» С.Петербург, 9 октября 2010 г.	85
---	----

ANNIVERSARIES

Professor Valery Vladimirovitch Starinskiy (To the 70-th anniversary)	4
--	---

Professor Levan Archilovich Vashakmadze (To the 65-th anniversary)	5
---	---

Professor Igor Georgievitch Rusakov (To the 65-th anniversary)	6
---	---

TO READERS	7
-------------------------	---

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Intraoperative radiotherapy in multimodal treatment of gastric and colon cancer <i>Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Evdokimov L.V., Titova L.N.</i>	8
--	---

Intraoperative radiotherapy (IORT) in combined modality treatment for musculoskeletal system sarcomas <i>Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Kudryavtseva G.T., Kurpeshev O.K., Starodubtsev A.L.</i>	19
--	----

Novel technique of intraoperative electron radiation therapy with external radiation therapy for combined modality treatment in cancer patients <i>Choynzonov E.L., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Tyukalov Yu.I., Novikov V.A.</i>	26
---	----

Intraoperative radiotherapy in combined modality treatment for stage III non-small cell lung cancer <i>Dobrodeev A.Y., Zavalov A.A., Tuzikov S.A., Musabaeva L.E., Lisin V.A., Miller S.V.</i>	37
---	----

Intraoperative radiotherapy for breast cancer <i>Medvedev F.V., Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A., Smirnova I.A.</i>	46
--	----

Intraoperative radiotherapy and reconstructive surgery in treatment of head and neck tumors <i>Chissov V.I., Chernichenko A.V., Reshetov I.V., Edemskaya O.V., Polyakov A.P.</i>	52
---	----

Problems of anaesthesia care for surgery with intraoperative radiotherapy — own experience <i>Donskova Yu.S., Osipova N.A., Petrova V.V., Edeleva N.V., Nemtsova E.R.</i>	62
--	----

Intraoperative radiation therapy: rationale and techniques, clinical results <i>Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R.</i>	72
--	----

Conference with international participation «Actual problems of diagnostics and treatment of thyroid cancer» October 9, 2010, St.Petersburg, Russia Abstracts	104
---	-----



Заместителю директора по научной работе

МНИОИ им. П.А. Герцена, ученому секретарю Ассоциации онкологов России, заместителю председателя Московского онкологического общества, доктору медицинских наук, профессору
Валерию Владимировичу Старинскому 70 лет!

Спектр научных интересов профессора многообразен. Это и организация противо-раковой борьбы, и разработка мер профилактики, совершенствование принципов и методологии организации онкологической службы, системы государственного ракового регистра России, подготовка федеральных стандартов диагностики и лечения злокачественных новообразований, разработка программ научных исследований по этим направлениям, развитие специализированных интернет-ресурсов.

Дорогой Валерий Владимирович!

*Примите наши поздравления как знак бесконечного уважения,
почтения и любви! Здоровья Вам, многих лет жизни!*

ПРОФЕССОР ЛЕВАН АРЧИЛОВИЧ ВАШАКМАДЗЕ

(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

5 марта 2010 года исполнилось 65 лет руководителю торако-абдоминального отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена), доктору медицинских наук, профессору Левану Арчиловичу Вашакмадзе.

После окончания в 1969 году Тбилисского государственного медицинского института он работал заведующим амбулаторией села Кончкачи, врачом

скорой помощи и ординатором хирургического отделения центральной больницы г. Махарадзе. С 1973 года прошел клиническую ординатуру по хирургии во Всесоюзном научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР (ВНИИК и ЭХ МЗ СССР), в 1975 году там же поступил в аспирантуру, которую успешно закончил в 1978 году, защитив кандидатскую диссертацию на тему «Формирование пищеводных анастомозов с применением микрохирургической техники». По окончании аспирантуры работал врачом-лаборантом ВНИИК и ЭХ, хирургом торакального отделения больницы им. С.П. Боткина.

С 1980 года он работает в МНИОИ им. П.А. Герцена, последовательно занимая должности младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника отделения абдоминальной онкологии, а с 1983 года – руководителя этого отделения. В 1991 году Леван Арчилович Вашакмадзе защитил докторскую диссертацию на тему «Рак проксимального отдела желудка – принципы уточняющей диагностики и методы лечения». В 2002 году ему присвоено ученое звание профессора. С 2003 года по настоящее время он руководит отделением торако-абдоминальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена.

Л.А. Вашакмадзе является одним из ведущих специалистов Российской Федерации в области абдоминальной онкологии и хирургии, владеющим широчайшим диапазоном хирургических вмешательств. Им выполняются обширные операции высокой степени сложности на пищеводе, желудке, толстой кишке, печени, поджелудочной железе, органах брюшинного пространства и малого таза.

Основным направлением научной работы Л.А. Вашакмадзе является совершенствование методов хирургического, комбинированного и ком-

плексного лечения больных со злокачественными новообразованиями органов пищеварения (пищевод, желудка, толстой и прямой кишки, печени), забрюшинных неоплазий. Сформулированные им методологические и технические подходы позволили существенно улучшить непосредственные результаты лечения, сократить частоту рецидивов, повысить выживаемость больных со злокачественными опухолями брюшной полости и забрюшинного пространства.

Под руководством профессора Вашакмадзе на протяжении многих лет проблема хирургического лечения распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта была выделена в отдельное научное направление, в котором удалось достичь значительных успехов, кардинально пересмотреть ранее устоявшиеся стереотипы о бесперспективности лечения данного контингента больных. В значительной мере Л.А. Вашакмадзе является пионером и идеологом агрессивного хирургического лечения больных с IV стадией рака желудка, ободочной и прямой кишки, метастатических опухолей брюшной полости.

Л.А. Вашакмадзе – автор более 320 научных работ, в том числе 33 глав в руководствах, учебниках и монографиях. Материалы научных разработок защищены 8 авторскими свидетельствами на изобретения. Под его руководством выполнено 10 кандидатских диссертаций. Он активно участвует в педагогической деятельности (в 1995–2000 гг. – профессор кафедры онкологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова).

В 1998 году за большой вклад в работу по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи и активное участие в научных исследованиях он удостоен благодарности мэра Москвы.

Л.А. Вашакмадзе является членом Ученого совета МНИОИ им. П.А. Герцена, Диссертационного совета РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Ассоциация онкологов России и Редакция журнала «Онкохирургия» сердечно поздравляют Левана Арчиловича с юбилеем и от всей души желают ему больших творческих успехов, радости, счастья, тепла и, конечно, здоровья.



ПРОФЕССОР ИГОРЬ ГЕОРГИЕВИЧ РУСАКОВ

(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

28 июня 2010 года исполнилось 65 лет руководителю отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена), доктору медицинских наук, профессору Игорю Георгиевичу Русакову.

После окончания в 1969 году Хабаровского государственного медицинского института И.Г. Русаков в течение 3 лет преподавал хирургию в медицинском училище, совмещая эту деятельность с работой в городском онкодиспансере хирургом-онкологом. После окончания в 1974 году клинической ординатуры по специальности «хирургия» в Иркутском государственном медицинском институте он стал заведующим хирургическим отделением городского онкодиспансера в Комсомольске-на-Амуре, а в 1976 году перешел на работу в отделение хирургической гастроэнтерологии областной клинической больницы г. Иркутска.

После окончания аспирантуры по специальности «онкология» в МНИОИ им. П.А. Герцена и защиты в 1981 году кандидатской диссертации по теме «Возможности применения цианакрилатных соединений при опухолях забрюшинного пространства и раке прямой кишки» он по настоящее время работает в этом институте, пройдя путь от младшего до ведущего научного сотрудника и руководителя группы (в последующем – отделения) онкоурологии. В 1989 году им защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Разработка, экспериментальное изучение и клиническая апробация полимер-лекарственных комплексов в онкологии».

И.Г. Русаков является одним из ведущих онкоурологов России. Его научная и практическая деятельность связана с разработкой и усовершенствованием методологических подходов к диагностике, хирургическому, комбинированному и комплексному лечению больных раком мочевого пузыря, почки, предстательной железы, надпочечников. Он является автором 2 монографий, глав в 7 руководствах, 20 пособий и методических реко-

мендаций для врачей. Им опубликовано 280 печатных работ в периодических научных медицинских изданиях.

И.Г. Русаковым получены 15 авторских свидетельств, 6 зарубежных патентов, разработаны новые составы, обеспечивающие дополнительную эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, усовершенствованы методы хирургического и комбинированного лечения, медицинской реабилитации. Материалы исследований, проводимых под руководством И.Г. Русакова, были представлены на международных, российских и региональных съездах, конференциях и симпозиумах. В 1995 году И.Г. Русакову присвоено звание профессора по специальности «онкология». Под его руководством защищены 20 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Профессор ведет большую педагогическую работу на кафедре онкологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова. Он является членом Ученого совета МНИОИ им. П.А. Герцена, членом комиссии по аттестации врачей-онкологов при Департаменте здравоохранения Москвы, членом Ассоциации онкологов России, Европейского общества урологов, заместителем главного редактора журнала «Онкоурология». В 2005 году И.Г. Русаков избран вице-президентом Российского общества онкоурологов. В 2007 году он был награжден орденом Н.И. Пирогова.

Благодаря высокому профессионализму, безграничной доброте и отзывчивости, редкому чувству юмора, таланту друга и учителя И.Г. Русаков пользуется большим авторитетом и любовью в среде онкологов, урологов и врачей других специальностей.

Ассоциация онкологов России и Редакция журнала «Онкохирургия» сердечно поздравляют Игоря Георгиевича Русакова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, успехов и творческого долголетия.



УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вашему вниманию предлагается первый тематический номер журнала «Онкохирургия». По решению редакционной коллегии темой номера избрана интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) – высокотехнологичный метод лечения злокачественных новообразований. Он заключается в подведении во время оперативного вмешательства высокой дозы электронного излучения непосредственно к опухоли или зоне наиболее вероятного развития рецидива. Прецизионное облучение «мишени», защита окружающих органов и тканей дают возможность значительно уменьшить риск развития лучевых осложнений. Целесообразность применения интраоперационной лучевой терапии состоит в расширении терапевтического интервала, то есть соотношения излечение/осложнения. Это достигается за счет оптимизации отношения поглощенной дозы в мишени к интегральной поглощенной дозе в пределах пучка электронов. ИОЛТ интегрирует и неразрывно связывает два основных метода лечения рака – лучевую терапию и хирургию, соединяя их преимущества и нивелируя недостатки. Другим несомненным достоинством ИОЛТ является значительное сокращение сроков лечения.

Хотя ИОЛТ и сегодня многими рассматривается как новый метод лечения, впервые он был применен более 100 лет назад. Начало XX века было временем поиска оптимальных путей использования ионизирующих излучений в онкологии, в том числе исследовались и возможности применения высоких однократных доз излучения, подводимых во время операции. Первый документированный случай применения ИОЛТ относится к началу прошлого века. 11 марта 1905 года испанские ученые С. Comas и А. Prio провели интраоперационное облучение при выполнении радикальной операции по поводу местно-распространенного рака шейки матки. В 1909 г. С. Beck опубликовал в New York Medical Journal статью, в которой описал облучение рентгеновскими лучами неоперабельных опухолей желудка и толстой кишки через операционный доступ во время хирургического вмешательства. Хотелось бы отметить вклад в развитие данного направления отечественных исследователей. К сожалению, их работы совершенно не известны за рубежом. С.В. Гречишкин в «Основах рентгенотерапевтической практики» (Москва, 1952) подчеркивал, что «облучение опухоли в процессе операции ... является наиболее интересным моментом в развитии рентгенотерапии за последнее время». Л.Д. Подляшук в книге «Рентгенотерапия злокачественных опухолей», изданной в 1952 году писал: «... нет другой области онкологии, где рентгенотерапия оставалась бы столь неэффективной и бесперспективной, как

DEAR READERS!

We would like to bring to your attention the first single topic-dedicated issue of «Oncosurgery» magazine. The editorial staff selected intraoperative radiation therapy (IORT) as the theme for this issue. IORT is a high-technology treatment approach for malignant tumors. It consists of applying high doses of electrons directly on the tumor or the most likely recurrence zone during the operation. The precise target irradiation and protection of surrounding organs and tissues provide an opportunity for decreasing the risk of radiation-induced complications. The viability of IORT consists of widening the therapeutic range, i.e. recovery and complications. It is achieved due to the ratio optimization of absorbed target dose to integral absorbed dose within the electron beam. IORT integrates and intimately connects two methods of treatment for cancer – radiation therapy and surgery. Another advantage of IORT is the considerably reduced treatment duration.

Although IORT is considered to be a new treatment modality, the history of its application goes back more than 100 years. The beginning of the 20th century was the period of searching for ways of applying ionizing radiation in oncology, particularly the possibility of a high single dose application during surgery. The first documented case of IORT was at the beginning of the 20th century. In March, 11, 1905 Spanish scientists C.Comas and A.Prio performed intraoperative radiation during radical surgery for locally advanced cervical cancer. In 1909 Carl Beck published in the New York Medical Journal an article in which he described gamma-irradiation of inoperable gastric and colon tumors through an operative approach during surgery. Russian scientists also contributed to the development of this concept. S.V. Grechishkin in «Fundamentals of roentgenotherapeutic practice» (Moscow, 1952) emphasized that «irradiation of tumor during surgery ... is the most interesting point in roengenotherapy development recently». L.D. Podlyashuk in the book «Roengenotherapy of malignant tumors», published in 1952, wrote «... there is no other field in oncology where roentgenotherapy remains so inefficient and unpromising as for gastric cancer ... the only thing that may be reasonable is using, during the operation ... close-focus (contact) roentgenotherapy». Negovsky N.P. and Skaldin P.V. in «The problems of roentgenology and radiology» journal in 1959 published the article «Close-focus roentgenotherapy of surgically denuded tumors», in which they reported close-focus roentgenotherapy in 40 patients with gastric cancer. Sufficiently extensive development of «roentgen-radio-surgical» methods was also noted at the beginning of 1960s in Kiev RRCI under the direction of professor I.T.Shevchenko, this method was applied in more than 700 patients with malignant tumors of various localizations.

при раке желудка... единственно, что может быть оправдано – это применение во время операции ... близкофокусной (контактной) рентгенотерапии». Н.П. Неговский и П.В. Скалдин в журнале «Вопросы рентгенологии и радиологии» в 1959 году опубликовали статью «Короткофокусная рентгенотерапия оперативно обнаженных опухолей», в которой сообщили об использовании близкофокусной рентгенотерапии у 40 больных раком желудка. Достаточно широкое развитие «рентгено-радио-хирургический» метод получил в начале 60-х годов в Киевском НИРРиОИ, где под руководством проф. И.Т. Шевченко он был применен более чем у 700 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

Современный этап развития ИОЛТ начался в конце 60-х годов XX века с исследований группы ученых под руководством проф. М. Abe в Университете Киото. Трудно переоценить вклад японских ученых в развитие этого метода. Был определен оптимальный для ИОЛТ вид излучения – пучок ускоренных электронов; определены объект воздействия и конфигурация полей у больных опухолями различных локализаций; в экспериментальных и клинических исследованиях обоснован диапазон доз ИОЛТ – 18–35 Гр; изучена в рамках различных фаз клинических исследований безопасность и эффективность ИОЛТ при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, желчных протоков, мочевого пузыря, предстательной железы, легкого, опухолях мозга и других локализаций. Первые работы М. Abe, опубликованные в японских журналах, не были широко известны, однако публикации в международных изданиях и, особенно, его визит в США и выступления с лекциями в ряде университетов стимулировали бурное развитие ИОЛТ в США и Западной Европе.

В настоящее время интраоперационная лучевая терапия применяется в 150 онкологических центрах на всех континентах, в т. ч. в 46 европейских. Совершенствуется техническое оснащение метода. Так, в последние годы созданы и успешно эксплуатируются специализированные мобильные ускорители, которые устанавливаются непосредственно в операционной и не требуют дополнительной радиационной защиты. Благодаря своей мобильности, компактности, удобству подведения излучения и относительно низкой стоимости, они в настоящее время вытесняют из ИОЛТ стационарные ускорители электронов. С 1986 года регулярно, один раз в два года, проводятся международные симпозиумы по ИОЛТ. В 1998 году было образовано международное общество ИОЛТ (ISIRT). 5-й Конгресс общества состоялся в 2008 году в Мадриде и собрал более 220 участников, представлявших 47 центров из 21 страны. В своем вступительном слове президент общества проф. Felipe Calvo назвал ИОЛТ высокотехнологичным, теоретически и клинически обоснованным, прецизионным

The modern stage of IORT development began at the end of the 1960s with a group of scientists investigating under the direction of Professor M. Abe at Kyoto University. The contribution of Japanese scientists to the development of this method cannot be exaggerated. The optimal type of radiation (beam of accelerated electrons) for IORT was determined; the target and radiation field configured in patients with tumors of various localizations were found; 18–35 Gy dosage range for IORT was proved in experimental and clinical investigations; safety and efficiency of IORT for cancer of stomach, colon, pancreas, lung, brain and other localizations were studied in the context of different phases in clinical trials. The first publications of Professor M. Abe in Japanese journals were not widely known, although publications in international journals, visits to the USA and public lectures at universities stimulated the rapid development of IORT in USA and Western Europe.

Currently, IORT is applied in 150 cancer centers in all continents, with 46 of these centers in Europe. The technique of the utilization of the equipment has improved. For example, in recent years special mobile accelerators, which are located in the operative room and do not require additional shielding, have been developed and are utilized successfully. Because of its mobility, portability, and convenience for irradiation application stationary electron accelerators are no longer the preferred model today. Since 1986, on a regular basis, the International IORT Symposium has been held biannually. In 1998, the International Society of IORT (ISIRT) was formed. The V Congress of ISIRT took place in 2008 in Madrid and gathered more than 220 participants and represented 47 Centers from 21 countries. In the opening remarks, the president of the Society, Professor Felipe Calvo called IORT high-tech, theoretically and clinically proven, precise, and finally an elegant method of treatment. He emphasized, that IORT was an excellent technique of precise application of ionizing radiation for considerable increase of focal dose with reducing complication rates and treatment duration, improving its efficacy. At the Congress for the first time the program for dosimetric planning of IORT with 3-dimensional virtual simulation in real-time mode (on the base of MRI), was allowed to receive dose distribution and modeling of applicator manipulations during the IORT session and its interaction with organs and tissues, making performance of IORT even safer.

In Russian Federation IORT is extensively investigated and is applied in MRRC of RAMS (Obninsk), Herzen P.A. MCRI (Moscow), Institute of Oncology of TRC SB RAMS (Tomsk). Articles of scientists from these Centers form the basis of the current issue. Represented works are devoted to different aspects of IORT: technical and methodological problems; possibilities of combination with surgery of variable extent, distant fractionated beam therapy and chemotherapy, hyperthermia; specifics of anaesthesia care; results

и элегантным методом лечения. Он подчеркнул, что ИОЛТ – отличная методика точного подведения ионизирующего излучения с целью значительного увеличения очаговой дозы, позволяющая существенно снизить количество осложнений и время лечения, увеличивая его эффективность. На Конгрессе была впервые представлена программа дозиметрического планирования ИОЛТ с трехмерной виртуальной симуляцией в режиме реального времени (на основе МРТ), которая позволяет получить дозное распределение и моделирование манипуляций аппликатора во время сеанса ИОЛТ, обеспечивая его взаимодействие с органами и тканями, что делает выполнение ИОЛТ еще более надежным и безопасным.

В Российской Федерации ИОЛТ активно исследуется и применяется в МРНЦ РАМН (Обнинск), МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва), НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (Томск). Статьи ученых из этих центров составили основу настоящего номера. Представленные работы посвящены различным аспектам ИОЛТ: техническим и методологическим вопросам; возможностям сочетания с различными по объему оперативными вмешательствами, дистанционной фракционированной лучевой терапией и химиотерапией, гипертермией; особенностям анестезиологического пособия; результатам клинических исследований эффективности ИОЛТ при лечении рака желудка, ободочной кишки, легкого, молочной железы, головы и шеи, сарком опорно-двигательного аппарата. Следует отметить, что впервые многолетний российский опыт собран и представлен в одном издании. Завершает раздел большая аналитическая статья профессора F. Calvo, в которой освещены вопросы теоретического и экспериментального обоснования метода, технические аспекты и результаты клинического применения ИОЛТ во всем мире.

of clinical trials of IORT efficiency for gastric, colon, lung, breast, head and neck cancer, musculoskeletal sarcomas. It should be noticed that for the first time the Russian long-term experience was assembled and represented in one issue. The concluding article is an analytical paper by Professor F. Calvo, in which problems of theoretical and experimental reasoning of the method, technical aspects, results of clinical use of IORT worldwide are traversed.

V. Ju. Skoropad,
Member of «Oncosurgery»
Editorial Board

В.Ю. Скоропад,
член редколлегии журнала
«Онкохирургия»

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА
И ОБОДОЧНОЙ КИШКИБердов Б.А., Скоропад В.Ю.,
Евдокимов Л.В., Титова Л.Н.Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, РоссияINTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY
IN MULTIMODAL TREATMENT
OF GASTRIC
AND COLON CANCERBerdov B.A., Skoropad V.Yu.,
Evdokimov L.V., Titova L.N.Medical Radiological Research Center of Russian Academy of Medical Sciences,
Obninsk, Russia

Цель. Во всем мире раки желудка и ободочной кишки остаются одними из наиболее частых злокачественных новообразований. В связи с неудовлетворительной выживаемостью после хирургического лечения, особенно при местно-распространенных стадиях, низко и недифференцированных опухолей и т.д., проводятся исследования неoadъювантной/адъювантной терапии. Для улучшения результатов лечения рака желудка и ободочной кишки и для оценки роли адъювантной радиотерапии в течение 15 лет в Медицинском Радиологическом Научном Центре проводился ряд исследований с применением предоперационной и интраоперационной лучевой терапии.

Методы. Рак желудка. В 1993 г. была проведена 1 фаза клинического исследования. Три пациента с нерезектабельными опухолями и восемь пациентов после излечивающей операции получили возрастающие дозы самостоятельной ИОЛТ (10–15–20 Гр) и в комбинации с предоперационной лучевой терапией (27 Гр). С 1994 по 1998 год выполнялось исследование, сравнивавшее предоперационную лучевую терапию (27 Гр / 14 фракций / по 2 фракции в день) и ИОЛТ (20 Гр с помощью пучка электронов с энергией 8–12 МэВ на ложе опухоли и область чревного ствола) (42 пациента) с самостоятельным хирургическим лечением (38 пациентов). Первичными конечными точками были безопасность и эффективность. На основе результатов рандомизированного исследования с 2000 по 2002 г. мы выполняли 2 фазу исследования предоперационной лучевой терапии (25 Гр / 10 фракций / по 2 фракции в день), хирургическое вмешательство в объеме D2 и ИОЛТ (20 Гр) при местно-распространенном раке желудка (cT2–4, N+M0). Было включено 27 пациентов.

Рак ободочной кишки. Проспективное нерандомизированное исследование выполнялось в 1997–2007 гг. Целевую популяцию составили пациенты с местно-распространенными опухолями правых отделов ободочной кишки, которые в большинстве случаев были представлены раком фиксированных отделов ободочной кишки. Предоперационная лучевая терапия заключалась в облучении опухоли плюс краев (с безопасным отступом от опухоли на 4–5 см) и брыжейки с регионарными лимфатическими узлами. В течение 3 после-

Purpose. Worldwide gastric and colon cancers remain one of the most common malignancies. Discouraging survival rates after surgical treatment, especially in locally advanced stages, poorly and undifferentiated tumors etc. promote the study of neoadjuvant/adjuvant therapy. To improve treatment results of gastric and colon cancer and to evaluate the role of adjuvant radiotherapy, a number of trials utilizing preoperative and intraoperative radiotherapy (IORT) have been carried out in Medical Radiological Research Center during 15 years.

Methods. Gastric cancer. In 1993, a phase 1 trial was performed. Three patients with unresectable tumors and eight patients after curative surgery were treated with escalating IORT doses (10–15–20 Gy) alone and in combination with preoperative radiotherapy (27 Gy). From 1994 to 1998, a randomized trial of preoperative radiotherapy (27 Gy / 14 fractions / 2 fractions per day) and IORT (20 Gy using 8–12 MeV electrons delivered to the tumor bed and celiac axis area) (42 patients) vs surgery alone (38 patients) was performed. Primary endpoints were the feasibility and the efficacy. Based on the results of the randomized trial, from 2000 to 2002, a phase 2 trial of preoperative radiotherapy (25 Gy / 10 fractions / 2 fractions per day), D2 surgery and IORT (20 Gy) for locally advanced gastric cancer (cT2–4, N+M0) was performed. 27 patients were enrolled.

Colon cancer. A prospective non-randomized phase 2 trial was conducted between 1997 and 2007 years. The target population was the patients with locally advanced right-side colon tumors, which generally represent fixed colon segments. Preoperative radiotherapy was delivered to the tumor plus safety margins (4–5 cm) and mesocolon with regional lymph nodes. The total dose of 18 Gy was delivered during 3 consecutive days, 6 Gy per fraction. The operation was performed in 1–2 days after radiotherapy completion, the standard volume was right hemicolectomy or extended right hemicolectomy with adequate lymph node dissection. IORT was delivered in the dose of 20 Gy, 8 MeV electrons, field size 8 cm. The target volume was the tumor bed and central lymph node station. 73 patients were enrolled in the trial, including 40 patients in the IORT group. In all patients preoperative radiotherapy was delivered using linear accelerator «Phillips SL 20». IORT was accomplished with domestic electron accelerator «Microtron M».

Results. Gastric cancer. Phase 1 study showed that IORT in the dose of 20 Gy including its combination with cura-

довательных дней проводилось облучение в СОД 18 Гр, 6 Гр на фракцию. Операцию выполняли через 1–2 дня после окончания лучевой терапии, стандартный объем операции включал правостороннюю гемиколэктомию или расширенную правостороннюю гемиколэктомию с адекватной лимфодиссекцией. ИОЛТ была подведена в дозе 20 Гр, энергия электронов 8 МэВ, диаметр поля – 8 см. Мишенью были ложе опухоли с центральными лимфатическими коллекторами. Исследование включило 73 пациента, в том числе 40 пациентов из группы ИОЛТ. У всех пациентов предоперационную лучевую терапию проводили на линейном ускорителе «Phillips SL 20». ИОЛТ выполняли с помощью отечественного электронного ускорителя «Микротрон М».

Результаты. Рак желудка. Фаза I исследования показала, что ИОЛТ в дозе 20 Гр, включая ее комбинацию с излечивающей операцией и концентрированной предоперационной лучевой терапией, безопасна. Смертность или непредвиденные осложнения отсутствовали. Результаты рандомизированного исследования показали, что частота ранних послеоперационных осложнений была сходной в обеих группах, за исключением значительно повышенной частоты послеоперационного панкреатита в группе хирургического лечения. Комбинированное лечение не имело преимуществ при относительно ранних (T1–2N0–1) стадиях ($p=0,3–0,6$). В противоположность этому, адъювантная лучевая терапия улучшила результаты лечения при более распространенных стадиях: когда опухоль пенетрировала серозу или при поражении лимфатических узлов, а также при низко- и недифференцированных опухолях ($p=0,04–0,05$). В группе пациентов с наилучшим прогнозом (T3–4N1–2, стадия 3B–4), медиана выживаемости была также выше в группе ИОЛТ: 21 против 9 мес., хотя различие было недостоверным ($p=0,08$). Локо-регионарные рецидивы были диагностированы у 2 (5%) пациентов из группы ИОЛТ и у 7 (16%) пациентов контрольной группы. У пациентов с любым вариантом рецидива, безрецидивный период был значительно дольше в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 22,4 (5–50) мес. и 9,9 (4–24) мес., соответственно. Поздние лучевые осложнения отсутствовали. Только у одного пациента была выявлена вторая первичная опухоль вне зоны ИОЛТ (рак ободочной кишки через 4 года после лечения). Во второй фазе исследования была 1 смерть в послеоперационном периоде. У трех других пациентов (11%) были нефатальные осложнения. Поздних осложнений, связанных с лечением, также как и локо-регионарных рецидивов, не было. 3-летняя выживаемость составила $75\pm 9\%$.

Рак ободочной кишки. Осложнений вследствие предоперационной лучевой терапии или ИОЛТ не было. В обеих группах частота осложнений составила менее 30%, а смертность была менее 3%. В группе ИОЛТ специфических, связанных с ИОЛТ, осложнений, а также локо-регионарных рецидивов не наблюдалось. Общая, связанная с заболеванием и безрецидивная 5-летняя выживаемость в группах ИОЛТ и хирургического лечения составила: 81 и 45%, 87 и 53%, 76 и 42% ($p<0,05$). Комбинированное лечение с ИОЛТ было достоверно более эффек-

tive surgery and concentrated preoperative radiotherapy is safe. No mortality or unexpected complications were seen. The results of a randomized trial showed that early postoperative complications rate was similar in both groups except significantly higher incidence of postoperative pancreatitis after surgical treatment. The multimodal treatment had no survival advantages in relatively early (T1–2N0–1) stages ($p=0.3–0.6$). In contrast, adjuvant radiotherapy had improved treatment results in more advanced stages: when the tumor penetrated the serosa or lymph nodes were involved as well as when the tumor was poorly or undifferentiated ($p=0.04–0.05$). In the group of patients with the poorest prognosis (T3–4N1–2, Stage 3B–4), median survival was also better in the IORT group: 21 vs 9 months although the difference was not significant ($p=0.08$). Loco-regional recurrence was diagnosed in 2 (5%) patients in the IORT group and in 7 (16%) patients in the control group. In patients with any type of relapse, recurrence-free interval was significantly longer in the experimental group comparing with the control one: 22.4 (5–50) months and 9.9 (4–24) months respectively. No late radiation-related complications were seen. Only one patient after multimodal treatment presented second primary tumor outside IORT field (colon cancer 4 years after the treatment). In the phase 2 trial there was one postoperative death. Three other patients (11%) experienced non-fatal complications. No late treatment-related complications as well as loco-regional recurrences were observed. 3-year survival was $75\pm 9\%$.

Colon cancer. No complications due to preoperative radiotherapy or IORT were observed. In both groups the complication rate was less than 30% and mortality rate was less than 3%. No «specific» IORT-related complications as well as loco-regional recurrences were seen in the IORT group. The overall, disease-specific and recurrence-free 5-years survival in the IORT and surgical groups were: 81 and 45%, 87 and 53%, 76 and 42% ($p<0.05$). Multimodal treatment with IORT was significantly more effective than surgical treatment in the case of poorly differentiated (G3–4) and node negative (pT3–4N0) tumors ($p<0.05$).

Conclusion. Multimodal treatment including preoperative radiotherapy, IORT and extended surgery is feasible, associates with good acute and late tolerance, produces a high loco-regional control rate and had improved survival in patients with locally advanced and poorly differentiated gastric cancer and right-side colon cancer.

Key words: intraoperative radiotherapy, multimodal treatment, colon cancer, gastric cancer.

For irradiation of the majority of deep tumors, appropriate dose delivery to the target by means of conventional techniques is associated with inevitable radiation-induced complications due to low radiotolerance of adjacent structures. Conversely, surgical treatment of locally advanced tumors is associated with high loco-regional recurrence rates which represent inadequate radicality for the majority of operations.

To circumvent limitations of both approaches IORT was offered; it integrates and connects two main

тивно по сравнению с хирургическим лечением в случае низкодифференцированных опухолей (G3-4) и при отсутствии пораженных лимфатических узлов (pT3-4N0) ($p < 0,05$).

Вывод. Комплексное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию, ИОЛТ и расширенную операцию, безопасно, ассоциировано с хорошей ранней и поздней переносимостью, обеспечивает высокий loco-регионарный контроль и улучшает выживаемость у пациентов с местно-распространенным и низкодифференцированным раком желудка и правых отделов ободочной кишки.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение рака, рак желудка и ободочной кишки.

При облучении большинства глубокорасположенных опухолей подведение к мишени адекватной дозы излучения посредством традиционных методик сопряжено с неизбежным развитием лучевых осложнений в связи с низкой радиотолерантностью окружающих структур. С другой стороны, хирургическое лечение местно-распространенных опухолей сопровождается высокой частотой развития loco-регионарных рецидивов, что свидетельствует о нерадикальности большинства операций.

Для преодоления этих ограничений была предложена интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая интегрирует и неразрывно связывает два основных метода лечения рака – лучевую терапию и хирургию, соединяя их преимущества и нивелируя недостатки.

ИОЛТ заключается в подведении в течение оперативного вмешательства высокой дозы ионизирующего излучения непосредственно на опухоль или, в случае выполнения потенциально радикальной операции, на область наибольшего риска развития рецидива – ложе опухоли и зону регионарных лимфатических коллекторов. Оптимальным видом излучения, позволяющим реализовать преимущества ИОЛТ, является высокоэнергетическое электронное излучение. Физические характеристики электронного излучения – быстрое падение дозы на глубине и однородное распределение в тканях – позволяют резко снизить по сравнению с фотонным или гамма-излучением интегральную дозу, уменьшая тем самым облучение интактных тканей и, соответственно, риск развития лучевых осложнений. ИОЛТ создает возможность для подведения высоких доз ионизирующего излучения к таким анатомическим областям, к которым подведение соответствующих доз традиционными методами лучевой терапии невозможно или сопряжено с неизбежным развитием тяжелых лучевых осложнений. Задачей ИОЛТ при сочетании с радикальной операцией является уничтожение тех жизнеспособных опухолевых комплексов, которые могут остаться не удаленными в лимфатических узлах,

concepts of cancer therapy – beam therapy and ablative surgery, combining their advantages and diminishing disadvantages.

IORT consists of high dose irradiation delivery during surgery directly on the tumor or for a conveniently radical surgery, on the area of the greatest recurrence risk – the tumor bed and the area of regional lymphatics. The optimal type of irradiation to implement the advantages of IORT is high energy electron beam. The physical specifications of the electron beam – the rapid dose reduction at depth and homogenous distribution in tissues, dramatically decrease the integral dose compared to photon and gamma radiation, reducing intact tissue irradiation and, respectively, radiation-induced risk. IORT offers an opportunity for delivery of high radiation dose to anatomic regions for which it is impossible, or is associated with severe radiation complications, if a similar dose is delivered by means of conventional beam therapy. The IORT objective while combined with surgery, is to destroy all viable tumor complexes that may be unremovable in lymph nodes in the region of tumor invasion to adjacent organs and tissues, and also to get into the wound from the primary tumor damaged during mobilization, dissected blood vessels and lymphatic pathways. Thus, use of IORT in combination with radical surgery has a theoretical background for decreasing loco-regional recurrence rates without marked radiation complications. Another advantage of this method is considerable reduction of the treatment duration.

For the first time the idea of surgically denuded tumor irradiation was implemented by Comas C. and Prio A. in Barcelona in 1905. The current IORT era began from clinical trials in Kyoto University, Japan [1]. Currently, this method is applied in more than 150 specialized Centers on all continents. The interest in IORT does not wane and recent publications reflected new approaches for its utility. First, they include IORT integration into the polycomponent regimen of combined modality treatment in combination with extent surgery, pre- and postoperative fractionated beam therapy and chemotherapy. Secondly, application of high single radiation doses provides unique opportunities for inclusion of radiomodifiers in treatment regimens [2, 3, 9].

Between 1993–2008 in MRRC of RAMS a large trial for the safety and efficacy of IORT in the context of combined modality treatment for malignant tumors of different localizations was conducted. The objective of this article is to analyze short- and long-term outcomes of combined modality treatment in patients with gastric and colon cancer.

MATERIAL AND METHODS

For clinical use of IORT in MRRC of RAMS a special unit consisted of the operating room, and a distant control room and canyon for the electron accelerator was built. A unique stripping device for transportation of

области инвазии опухоли в окружающие органы и ткани, а также попасть в рану из поврежденной при мобилизации первичной опухоли, пересеченных кровеносных сосудов и путей лимфооттока. Таким образом, применение ИОЛТ в комбинации с радикальным оперативным вмешательством имеет теоретические предпосылки к уменьшению числа локо-регионарных рецидивов при отсутствии выраженных лучевых осложнений. Другим несомненным достоинством метода является значительное сокращение срока лечения.

Впервые идея облучения обнаженной хирургическим путем опухоли была реализована С. Comas и А. Prió в Барселоне в 1905 г. Современная эра развития ИОЛТ началась с клинических исследований в Университете Киото, Япония [1]. В настоящее время метод применяется более чем в 150 специализированных центрах на всех континентах. Интерес к ИОЛТ не ослабевает, и публикации последних лет отражают наметившиеся ранее новые подходы к ее использованию. Во-первых, это интеграция ИОЛТ в многокомпонентные схемы комбинированного лечения в сочетании с расширенными оперативными вмешательствами, пред- или послеоперационной фракционированной лучевой терапией, химиотерапией. Во-вторых, применение высоких однократных доз ионизирующего излучения создает уникальные возможности для включения в лечебные схемы радиомодификаторов [2, 3].

В 1993–2008 гг. в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) РАМН было проведено масштабное исследование безопасности и эффективности ИОЛТ в составе комбинированного лечения злокачественных новообразований основных локализаций. Целью данной статьи является анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения рака желудка и ободочной кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для клинического применения ИОЛТ в МРНЦ РАМН был построен и оснащен специальный блок, состоящий из операционной, комнаты дистанционного контроля и каньона ускорителя электронов. Было создано оригинальное съёмное устройство для перемещения больного под наркозом с операционного стола на облучательную установку и обратно, набор коллиматоров, а также соответствующих им по размерам и форме металлических ретракторов с ровным и скошенным концом.

Для проведения ИОЛТ использовали электронное излучение отечественного ускорительного комплекса «Микротрон М», имеющего следующие основные характеристики: номинальная энергия – 8–22 МэВ, мощность поглощенной дозы – 500 Р/мин.

Процедура ИОЛТ включала в себя выполнение следующих этапов:

1 – лапаротомия, ревизия, удаление первичной опухоли, лимфодиссекция;

the sedated patient from the operating table to the irradiation device and back was created. It is equipped with a set of collimators and metal retractors with smooth and skewed ends kept in scale and form with collimators.

For IORT electron beam of the Russian accelerator «Microtron M» was used. Its general properties are as follows: nominal energy – 8–22 MeV, absorbed dose rate – 500 R/min. IORT session included the following steps:

1 – laparotomy, revision, removing of primary tumor, lymph nodes dissection;

2 – placing of applicator, which limited radiation field; choosing dose and energy of electron radiation;

3 – transportation of patient, positioning in the canyon of accelerator creating the radiation field with required configuration;

4 – IORT, distant visual and electrocardioscopic control;

5 – transportation of patient to operating room, plastic stage of surgery.

Total duration of the IORT session did not exceed 30 min. The IORT target was the tumor bed and the regional lymphatic drainage zone area where typically metastases are seen (Fig.1). Round fields from 6 to 10 cm in diameter were used. Single dose was 20 Gy, energy of electron beam ranged from 8 to 12 MeV.

RESULTS AND DISCUSSION

Gastric cancer. To evaluate the safety and efficacy of pre- and postoperative radiotherapy in the context of combined modality treatment for gastric cancer in 1994–1998 a randomized trial was performed. The target group included 42 patients, the control group (surgical treatment) — 38 patients. There were no significant differences between groups. The next step was to study the combined modality treatment efficacy in patients with locally advanced gastric cancer with pre- and intraoperative radiotherapy in combination with extended and extended combined surgery; in 2000–2002 27 patients were enrolled in this study.

Postoperative complications occurred in 15–20% of patients, with similar rates for combined modality and surgical treatment alone. For enhancement of lymphodissection to D2 extent, and also for combined surgery there was no increase in postoperative complications or mortality rates. Regarding the safety of the combined modality treatment with IORT, our data correspond with the literature [4, 5].

Analysis of long-term outcomes in the context of a randomized trial with more than 5 years of median follow-up showed that death from recurrence of gastric cancer was in 17 (40%) patients of group 1 and in 19 (50%) patients of group 2. Distal metastases as the cause of death were dominant. Regional recurrence was considerably lessened after combined modality treatment compared to surgery (7 and 13%, respectively). In cases when the tumor was not beyond the serosal layer (T1–2), 5-year survival rates were considerably

2 – установка аппликатора, ограничивающего поле облучения; выбор дозы и энергии электронного излучения;

3 – транспортировка больного, укладка в каньоне ускорителя с формированием необходимой конфигурации поля облучения;

4 – ИОЛТ, дистанционный визуальный и электрокардиоскопический контроль;

5 – транспортировка больного в операционную, пластический этап операции.

Общее время выполнения ИОЛТ не превышало 30 мин. Объектом ИОЛТ было «ложе» опухоли и зона регионарного лимфогенного метастазирования. Использовали круглые поля от 6 до 10 см в диаметре. Однократные дозы составили 20 Гр, энергия пучка электронов варьировала от 8 до 12 МэВ (Рис.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рак желудка. Для оценки безопасности и эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка в 1994–1998 гг. было проведено рандомизированное исследование. Исследуемая группа составила 42 пациента, контрольная (хирургическое лечение) – 38 больных. Существенных различий между группами сравнения не было. Следующим этапом было изучение эффективности комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией в сочетании с расширенными и расширенно-комбинированными оперативными вмешательствами. В 2000–2002 гг. в данное исследование было включено 27 больных.

В целом послеоперационные осложнения имели место у 15–20% больных с равной частотой при комбинированном и хирургическом лечении. При расширении объема лимфодиссекции до D2, а также при выполнении комбинированных операций увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности не наблюдали. В отношении безопасности комбинированного лечения с ИОЛТ наши результаты хорошо соотносятся с данными литературы [4, 5].

Анализ отдаленных результатов лечения больных в рамках рандомизированного исследования при медиане наблюдения за больными более 5 лет показал, что от рецидива рака желудка умерли 17 (40%) больных первой группы и 19 (50%) больных второй. В качестве причины смерти доминировали отдаленные метастазы, в то же время регионарный рецидив развивался существенно реже после комбинированного лечения по сравнению с хирургическим (7 и 13% соответственно). В тех случаях, когда опухоль не выходила за пределы серозного слоя (T1–2), показатели 5-летней выживаемости были весьма высокими (72–75%) вне зависимости от метода лечения. Аналогичная картина наблюдалась при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0). Напротив, комбиниро-

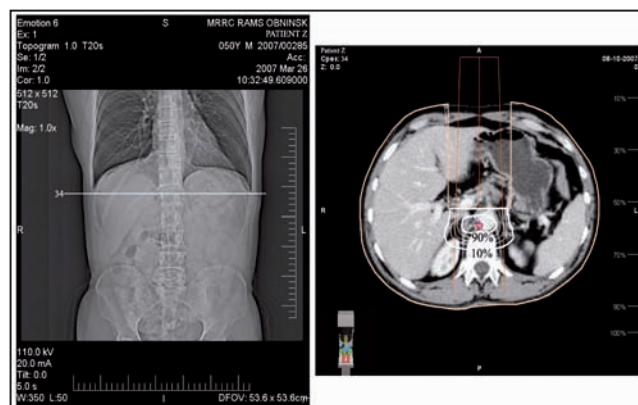


Рис.1. Характер дозного поля при моделировании интраоперационной электронной терапии рака желудка (E=12 МэВ, поле 8 см в диаметре).

Fig.1. Dose field property while simulating of electron therapy for gastric cancer E=12 MeV, field is 8 cm in diameter.

higher – 72–75% – regardless of the treatment method. Similar pattern was seen in the absence of regional lymph node metastases (N0). Controversially, combined method with pre- and intraoperative radiotherapy had significant advantages of surgical treatment when the tumor penetrated all layers of the stomach and there were regional lymph node metastases ($p=0.04-0.05$). According to data noted above, the differences in the efficacy of combined modality and surgical treatment, depending on disease stage, were expected. For example, for stage I 5-year survival rates were found to be high — near 80%. In the cases of stage II–III generally in patients pT2–4N0–2, differences of 5-year survival rates were significant — 55 and 30% in favor of combined modality treatment. For well and moderately differentiated adenocarcinoma, there was no difference in long-term outcomes of combined modality and surgical treatment. For poorly and non-differentiated gastric cancer, differences in survival rates reached the level of statistical significance: 5-year survival rates were 60% for combined modality treatment and 35% — for surgery ($p=0.05$).

Thus, long-term outcomes analysis showed that combined modality treatment of gastric cancer with pre- and intraoperative radiotherapy was efficient in patients with «moderate» stage II–III (T2N1–2, T3N0–1) cancer and also for poorly differentiated and signet ring cell carcinomas. In patients with such clinical and morphological features, combined modality treatment vs surgical treatment led to a significant increase of 5-year survival and median survival rates. Combination of several poor prognostic factors, such as T3–4, N+, poor and undifferentiated cancer with mucous layer penetration, circular, subtotal and total involvement of stomach, and infiltrative and large tumors, made both combined modality and surgical treatment less efficient. There was early peritoneal seeding and hematogenous malignancy dissemination in these cases. For early stages (T1–2N0), combined modality treatment didn't provide advantages over surgical treatment and its utility was unreasonable.

ванный метод с пред- и интраоперационной лучевой терапией имел значительные преимущества перед хирургическим в тех случаях, когда опухоль прорастала все слои стенки желудка и имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы ($p=0,04-0,05$). В соответствии с приведенными выше данными вполне ожидаемыми оказались различия в эффективности комбинированного и хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания. Так, при 1-ой стадии 5-летняя выживаемость оказалась весьма высокой (около 80%). В тех же случаях, когда имела место 2-3 стадия, представленная, как правило, больными $pT2-4N0-2$, различия показателя 5-летней выживаемости оказались весьма существенными – 55 и 30% в пользу комбинированного метода лечения. В случаях высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы отдаленные результаты комбинированного и хирургического лечения не различались. При лечении же рака желудка низко- и недифференцированного строения, различия в выживаемости достигали границы статистической достоверности: 5-летняя выживаемость составила 60% при комбинированном и 35% при хирургическом лечении ($p=0,05$).

Таким образом, анализ отдаленных результатов показал, что комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией было эффективно при лечении «средних», 2-3 стадий ($T2N1-2$, $T3N0-1$), а также в тех случаях, когда опухоль имела строение низкодифференцированного и перстневидно-клеточного рака. У больных с такой клинико-морфологической характеристикой комбинированная терапия по сравнению с хирургическим лечением приводила к статистически достоверному увеличению показателя 5-летней выживаемости и медианы выживаемости. Неэффективность как комбинированного, так и хирургического лечения обнаруживается при сочетании нескольких неблагоприятных прогностических факторов: $T3-4$, $N+$ низко- и недифференцированного рака с прорастанием серозной оболочки, циркулярным, субтотальным и тотальным поражением желудка, инфильтративный характер и большие размеры опухоли. В этих случаях отмечалась ранняя перитонеальная и гематогенная генерализация. В относительно ранних стадиях ($T1-2N0$) комбинированный метод не имел преимуществ перед хирургическим и его использование было нецелесообразным.

В 2000-2002 гг. было проведено исследование, которое в отличие от предыдущего, включало больных, у которых по данным клинического обследования был установлен местно-распространенный рак желудка. У всех больных было выполнено оперативное вмешательство с лимфодиссекцией D2. Рассчитанная по методу Kaplan-Meier 3-летняя выживаемость оказалась весьма высокой и составила $75\pm 9\%$. Прогрессирование рака желудка отме-

In 2000-2002 we performed a study which, in contrast to the study mentioned above, focused on patients with locally advanced gastric cancer diagnosed by clinical examination. All patients underwent surgery with lymph node dissection D2. According to the Kaplan-Meier survival test, 3-year survival rates were considerably higher and accounted for $75\pm 9\%$. Gastric cancer progression occurred only in patients with a combination of the poor prognostic factors to begin with. There was no loco-regional recurrence in any case.

To objectify the indications for adjuvant radiotherapy and to determine the causes of combined modality and surgical treatment failure, clinical and morphological features in patients who died from gastric cancer progression for one year after treatment in both groups were analyzed. The main prognostic factors were as follows: the stage (T and N), localization, morphological structure, tumor growth and tumor size. The analysis showed that all these patients had combination of at least six of seven poor prognostic factors: tumor penetrated the stomach wall, regional lymph nodes were involved, infiltrative tumor growth, large sizes of the tumor (5 cm and greater), morphological structure – low differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma, subcircular and circular involvement of stomach, subtotal and total involvement, and localization of tumor in the proximal part of stomach. Early progression and dissemination of gastric cancer in these patients seems to indicate that distal metastases were by the time of treatment. So, loco-regional impact could not be successful.

The survival comparative analysis indicates that the pre- and intraoperative radiotherapy in patients with stages $T2N1-2$, $T3N0-2$ gastric cancer significantly decreases regional recurrence rates, and it is effective in the treatment of low differentiated, signet-ring cell and non-differentiated carcinomas. In patients with these clinical and morphological features, combined modality treatment vs surgery provides a significant increase of 5-year survival and median survival rates.

Colon cancer. Analysis of short- and long-term outcomes of treatment in 163 patients with $T3-4N0M0$ and $T1-4N1-2M0$ cancer of different colon segments over the period from 1994 to 2005 was performed. Depending on tumor localization two methods of combined modality treatment were used: for fixed colon segments (caecum, ascending colon, hepatic flexure, splenic flexure, descending colon) 40 patients underwent the combination of pre- and intraoperative radiotherapy with radical surgery; for cancer of mobile colon segments (transverse colon and sigmoid colon) 31 patients underwent IORT + radical surgery. In the last case pre-operative radiotherapy was not performed due to beam positioning problem related to physiologic mobility of these colon segments and inability to direct the beam accurately. To compare short- and long-term outcomes we used surgical control groups: 33 patients with cancer of fixed colon segments and 59 patients with cancer of mobile colon segments.

чалось только у больных с сочетанием нескольких наиболее прогностически неблагоприятных факторов. Ни в одном случае не было зафиксировано развития локо-регионарного рецидива.

Для того, чтобы объективизировать показания к адъювантной лучевой терапии и определить причины неэффективности комбинированного и хирургического лечения, были проанализированы клинико-морфологические характеристики больных, умерших от прогрессирования рака желудка в течение первого года после лечения в обеих группах. Были выделены следующие основные прогностические факторы: стадия (категории T и N), локализация, морфологическое строение, тип роста и размеры опухоли. Анализ показал, что у этих больных имело место сочетание не менее 6 из 7 прогностически неблагоприятных факторов: прорастание всей толщи стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, инфильтративный характер роста, большие размеры (5 см и более) опухоли, морфологическое строение – низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак, субциркулярное и циркулярное поражение желудка, субтотальное и тотальное поражение органа, а также локализация опухоли в проксимальном отделе желудка. Раннее прогрессирование и генерализация рака желудка, очевидно, свидетельствуют о том, что к моменту лечения у этих больных уже имелись отдаленные метастазы и усиление локо-регионарного воздействия не могло принести успех.

Суммируя результаты сравнительного анализа продолжительности жизни больных, можно с уверенностью сказать, что пред- и интраоперационная лучевая терапия при лечении больных раком желудка в стадиях T2N1-2, T3N0-2 существенно снижает частоту регионарных рецидивов; она эффективна в тех случаях, когда опухоль имеет строение низкодифференцированного, перстневидно-клеточного и недифференцированного рака. У больных с такой клинико-морфологической характеристикой комбинированная терапия по сравнению с хирургическим лечением приводит к достоверному увеличению показателя 5-летней выживаемости и медианы выживаемости.

Рак ободочной кишки. Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 163 больных раком различных отделов ободочной кишки T3-4N0M0 и T1-4N1-2M0 в период с 1994 по 2005 г. В зависимости от локализации опухоли применяли 2 метода комбинированного лечения: при раке фиксированных отделов ободочной кишки (слепая, восходящий отдел, печеночный угол, селезеночный угол, нисходящий отдел; 40 больных) – сочетание предоперационной и интраоперационной лучевой терапии с радикальным оперативным вмешательством; при раке подвижных отделов ободочной кишки (поперечная и сигмовидная кишка; 31 больной) – ИОЛТ + ра-

Both groups had the highest number of patients with stage II (T3-4N0M0) disease.

Concentrated pre-operative radiotherapy with total focal dose 18 Gy during 3 consecutive days was performed on linear accelerator «Phillips SL-20», photon energy was 6 MeV. The target included the involved colon segment with mesocolon. Proximal, distal and lateral borders of radiation fields were away from the tumor edges by 4-5 cm. Surgery was performed 24-48 h after the end of pre-operative radiotherapy. The type and extent of surgery was chosen according common oncological concepts.

First, the colon segment with tumor and fat with lymph nodes of collectors 1 and 2 were removed. Then preparation for IORT application, positioning of applicator, and transportation of patient to electron accelerator canyon were performed. Intact organ and tissues were moved out of the radiation field by retraction or partial mobilization (duodenum, ureters, pancreas) and additional aluminum blocks of different configurations were also used. IORT dose accounted for 20 Gy, energy of beam was 8 MeV, and rounded field was 8 cm in diameter. The target included the fat with lymph nodes along the central arterial trunks supplying the colon: a. and v. mesenterica superior near tumors of right and transverse parts of colon, paraaortal fat with stump of a. mesenterica inferior and its trunk when a. et. v. colica sinistra were ligated for left-side colon tumors. As IORT was finished the patient was transported back to the operating room for the reconstructive step of the operation (Fig.2, 3).

Among all patients that received concentrated pre-operative radiotherapy only 3 (7.5%) had mild radiation reactions: mild fatigue, nausea, uneasiness on the first day after irradiation. In the group with pre- and intra-operative radiotherapy 1 (2.5%) patient died from intestinal anastomosis dehiscence and peritonitis. The most frequent complication in the acute postoperative period was infection, particularly laparotomic wound infection (5-7.5%).

The total and adjusted survival analysis showed the advantage of combined modality treatment with pre- and intraoperative radiotherapy over surgical treatment in patients with cancer of fixed colon segments. The adjusted 5-year survival rates in the combined modality treatment group were $87 \pm 6.1\%$, and in the surgical group – $53 \pm 11\%$ ($p=0.009$). Factor analysis for survival using tumor grade showed a significant benefit of combined modality treatment with pre- and intra-operative radiotherapy in patients with low and non-differentiated carcinomas. 5-year survival rates in the studied group accounted for $85.7 \pm 13\%$, in the surgical group none survived 5 years ($p=0.002$). Among patients with high and moderate differentiated carcinomas no differences in survival rates were noted, $p=0.49$. The evident benefit of combined modality treatment was in the group with negative regional lymph nodes (stage T3-4N0M0), 5-year survival rates accounted for $88 \pm 6.6\%$ and $63.2 \pm 10\%$ ($p=0.02$). The main number

дикальную операцию. В последнем случае предоперационная лучевая терапия не проводилась по причине физиологической подвижности этих сегментов кишки и невозможности точной локализации поля облучения. Для сравнения непосредственных и отдаленных результатов использовали группы хирургического контроля: 33 больных раком фиксированных отделов и 59 больных раком подвижных отделов ободочной кишки. Основное количество больных в обеих группах имело 2 стадию заболевания (T3-4N0M0).

Интенсивное предоперационное облучение в СОД 18 Гр за 3 дня проводили на линейном ускорителе «Phillips SL-20» с энергией фотонов 6 МэВ, мишень включала пораженный опухолью сегмент толстой кишки с брыжейкой. Проксимальная, дистальная и латеральные границы полей облучения отстояли от границ опухоли на 4-5 см. Оперативное вмешательство выполняли через 24-48 ч после окончания предоперационной лучевой терапии. Выбор вида и объема оперативного вмешательства осуществлялся в соответствии с общепринятыми онкологическими принципами.

На первом этапе операции удаляли сегмент ободочной кишки с опухолью и клетчаткой с лимфатическими узлами 1-го и 2-го коллекторов. Далее проводилась подготовка к проведению ИОЛТ, установка аппликатора, транспортировка больного в каньон ускорителя электронов. Интактные органы и ткани выводили из поля облучения путем ретракции или частичной мобилизации (двенадцатиперстная кишка, мочеточники, поджелудочная железа); также использовали дополнительные алюминиевые блоки различных конфигураций. Доза ИОЛТ составила 20 Гр, энергия пучка 8 МэВ, поле круглое 8 см в диаметре. Объектом ИОЛТ являлась клетчатка с лимфатическими узлами, расположенными по ходу центральных артериальных стволов, кровоснабжающих ободочную кишку: а. и v. mesenterica superior при опухолях, расположенных в правых и поперечной отделах толстой кишки (рис. 2, 3), клетчатка парааортальной зоны с культей а. mesenterica inferior или ее стволом в случае перевязки а. и v. colica sinistra при расположении опухоли в левых отделах ободочной кишки. После окончания интраоперационного облучения больного возвращали в операционную для проведения реконструктивного этапа операции.

Из всех больных, получивших интенсивную предоперационную лучевую терапию, только у трех (7,5%) были отмечены незначительные лучевые реакции: умеренная слабость, тошнота, недомогание в первый день облучения. В группе с пред- и интраоперационным облучением умер один (2,5%) больной вследствие несостоятельности швов межкишечного анастомоза и развития перитонита. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде во всех

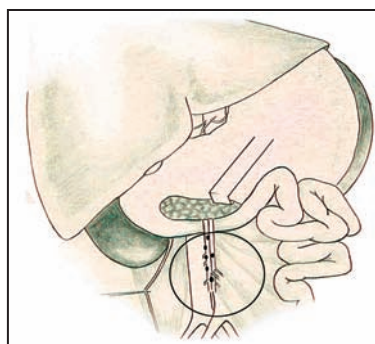


Рис.2. Мишень ИОЛТ для правой половины ободочной кишки.

Fig.2 The target of IORT for right-side colon.

of recurrences and metastases occurred over the first two years after treatment: the pre- and intraoperative radiotherapy group included 5% of patients, the surgical control group included 30% of patients ($p=0.034$). In patients with pre- and intraoperative radiotherapy there was no regional recurrence in the zone of the central lymphatic collector. 5-year recurrence-free survival rates in patients with pre- and intraoperative therapy were $76\pm 7.4\%$ and it was significantly higher than that of the surgical control group – $42\pm 10\%$ ($p=0.029$). The obtained data correlates with the experience of Russia and other countries [6, 7, 8].

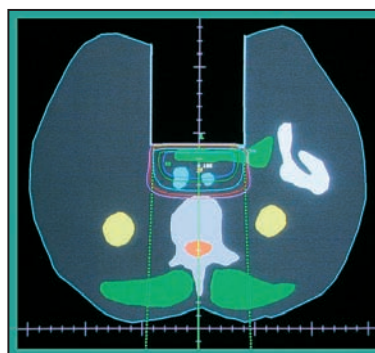


Рис.3. Карта дозового распределения при проведении ИОЛТ больному раком правой половины ободочной кишки.

Fig.3. The map of dose distribution for IORT in the patient with right-side colon cancer

In summary, we would like to confirm our commitment to the multimodality approach for treatment in patients with gastrointestinal tumors, particularly locally advanced and poorly differentiated tumors. The basis of the treatment regimen is radical surgery including appropriate extent of lymph nodes dissection. However, the presence of poor prognostic factors and particularly their combinations lead to failure of surgical treatment in the majority of patients. We believe that the represented material shows the requirement of pre- and intraoperative radiotherapy leading to improved outcomes of radical surgery in a significant number of patients with gastric and colon cancer.

группах были гнойно-воспалительные, в т.ч. нагноение лапаротомной раны (5-7,5%).

Анализ общей и скорректированной выживаемости показал отчетливое преимущество комбинированного лечения с пред- и интраоперационным облучением перед хирургическим методом у больных раком фиксированных отделов ободочной кишки. Скорректированная 5-летняя выживаемость в группе комбинированного лечения составила $87 \pm 6,1\%$, в группе хирургического лечения – $53 \pm 11\%$ ($p=0,009$). Факторный анализ выживаемости по критерию степени дифференцировки опухоли выявил статистически достоверные преимущества комбинированного лечения с пред- и интраоперационным облучением у больных с низко- и недифференцированным раком. Пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила $85,7 \pm 13\%$, в хирургической группе ни один больной не дожид до пятилетнего срока наблюдения ($p=0,002$). Среди больных высоко- и умеренно-дифференцированным раком достоверных различий выживаемости выявлено не было ($p=0,49$). Достоверное преимущество комбинированного лечения зафиксировано также в группе больных с непораженными метастазами регионарными лимфатическими узлами (стадия заболевания T3-4N0M0), 5-летняя выживаемость составила $88 \pm 6,6$ и $63,2 \pm 10\%$ ($p=0,02$). Большинство рецидивов и метастазов наблюдали в первые два года после лечения: в группе с пред- и интраоперационным облучением они были зарегистрированы у 5% больных, в группе хирургического контроля – у 30% ($p=0,034$). В группе больных с пред- и интраоперационным облучением не было ни одного случая регионарного рецидива в зоне центрального лимфоколлектора. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с предоперационной лучевой терапией и ИОЛТ составила $76 \pm 7,4\%$, что достоверно выше аналогичного показателя в группе хирургического контроля ($42 \pm 10\%$; $p=0,029$). Полученные результаты хорошо согласуются с отечественным и зарубежным опытом [6-8].

В заключение нам хотелось бы еще раз подтвердить свою приверженность к комплексному подходу

в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта, особенно местно-распространенных и низкодифференцированных форм. Основой лечебной программы является выполнение радикального оперативного вмешательства, включая адекватный объем лимфодиссекции. Однако наличие неблагоприятных прогностических факторов, особенно их сочетание, приводит к неэффективности хирургического лечения у большинства больных. На наш взгляд, представленные материалы со всей очевидностью показывают необходимость применения предоперационной и интраоперационной лучевой терапии, позволяющих улучшить результаты радикальных оперативных вмешательств при раке желудка и ободочной кишки у значительного числа больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abe M., Fukuda M., Yamano K., Handa H. Intraoperative irradiation in abdominal and cerebral tumors. Acta Radiol. 1971; 10: 408-416.
2. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лусин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2004; 2-3: 75-85.
3. Shibata S.I., Pezner R., Chu D. et al. A study of radiotherapy modalities combined with continuous 5-FU infusion for locally advanced gastrointestinal malignancies. Eur. J. Surg. Oncol. 2004; 30: 650-657.
4. Афанасьев С.Г. Современные подходы к лечению местно распространенного рака желудка: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск. 2005.
5. Glehen O., Peyrat P., Beaujard A.C. et al. Pattern of failures in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external beam radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 67: 171-175.
6. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шелыгин Ю.Л. Диагностика и лечение рака толстой кишки. Русский медицинский журнал. 1998; 6: 1244-1256.
7. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Жученко А.П., Панышин Г.А., Капуллер Л.Л. Результаты предоперационной лучевой терапии у больных раком ободочной кишки. Российский онкологический журнал. 1999; 36: 23-25.
8. Taylor W.E., Donohue J.H., Gunderson L.L. et al. The Mayo Clinic Experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. Ann. Surg. Oncol. 2002; 9: 177-185..

Адрес для корреспонденции:

Бердов В.А.

Медицинский радиологический
научный центр РАМН,

г. Обнинск, Калужская обл., Россия
ул. Королева, д. 4

Тел.: (48439) 9-30-14, (48439) 9-30-08

E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Correspondence to:

Berdov V.A.

Medical Radiological Research
Center of RAMS

4, Korolev Str.,
Obninsk, Kaluga region, Russia

Tel.: (48439) 9-30-14, (48439) 9-30-08

E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ (ИОЛТ) В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ САРКОМ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТАКурильчик А.А., Зубарев А.Л., Кудрявцева Г.Т.,
Курпешев А.К., Стародубцев А.Л.ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, РоссияINTRAOPERATIVE
RADIOTHERAPY (IORT)
IN COMBINED MODALITY TREATMENT
FOR MUSKULOSKELETAL SARCOMASKurilchik A.A., Zubarev A.L., Kudryavtseva G.T.,
Kurpeshev A.K., Starodubtsev A.L.Medical Radiological Research Center of the RAMS,
Obninsk, Russia

Проведен анализ отдаленных результатов лечения у 70 больных локализованными формами остеосаркомы костей (ОК) и у 93 – местно-распространёнными саркомами мягких тканей (СМТ), получивших лечение в МРНЦ РАМН в период с 1990 по 2008 гг. В группах с применением ИОЛТ получены достоверно лучшие результаты пятилетней безрецидивной выживаемости для сарком мягких тканей (93%) и костей (нет рецидивов) в сравнении с контрольными группами. Показатели общей (78%) и безметастатической выживаемости (70%) больных СМТ достоверно выше, чем после одного хирургического лечения. ИОЛТ не увеличивает частоту осложнений у больных ОК и СМТ и не препятствует одномоментной реконструкции костно-суставных дефектов.

Ключевые слова: остеосаркома, саркомы мягких тканей, интраоперационная лучевая терапия, безрецидивная выживаемость.

Большинство органосохраняющих операций при саркомах костей (СК) и мягких тканей (СМТ) носят условно-радикальный характер из-за обширного распространения опухоли в окружающие мягкие ткани и невозможности удаления всего инфильтрированного опухолью мышечного массива. При выполнении хирургического вмешательства для удаления сарком мягких тканей и костей без дополнительного местного и системного воздействия высока вероятность развития рецидива. По данным ряда авторов (Киселёва Е.С., Голдобенко Г. В. и др., 1996; Алиев М. Д. и др., 2005; Ramanathan R.C., A'Hern R. et al., 2001; Engellau J., Anderson H. et al., 2004) до 80% рецидивов и метастазов развиваются в течение первых двух лет после лечения. Возможности традиционно применяемой дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) ограничены опасностью увеличения количества и тяжести послеоперационных осложнений. Кроме того, ДЛТ в используемых очаговых дозах не гарантирует полной девитализации опухолевых клеток, обладающих относительной радиорезистентностью, и не может обеспечить эффективный местный контроль.

We have analyzed the long-term results of treatment in 70 patients with localized forms of osteosarcoma and in 93 patients with locally advanced soft tissue sarcomas who received therapy at MRRC RAMS in the years 1990–2008. In IORT groups, the five-year recurrence-free survival rates for soft tissue sarcoma (93%) and bone sarcoma (no recurrence) were significantly higher than those in control groups. The overall survival rates (78%) and metastasis-free survival rates (70%) for soft tissue sarcomas were significantly higher than those after surgical therapy alone. IORT did not appear to increase the complication rate and hamper the single-stage reconstruction of osteoarticular defects.

Key words: osteogenic sarcoma, soft tissue sarcoma, intraoperative radiation therapy, metastasis-free survival

The majority of organ saving operations in patients with bone and soft tissue sarcomas are conveniently radical because of advancement of the tumor and the inability to remove the entire muscular mass infiltrated by the tumor. For surgical removal of the tumor without additional local and systemic exposure, the probability of recurrence is high. In the majority of patients local recurrences developed for the first two years after treatment. In the articles of Kiseleva E.S., Goldobenko G.V. et al., 1996; Aliev M.D. et al. 2005; Ramanathan R.C., A'Hern R. et al., 2001; Engellau J., Anderson H. et al., 2004, the majority of recurrences (up to 80%), both local and distant metastases were shown to develop for the first two years after treatment.

The abilities of conventional external beam radiotherapy (EBRT) are limited by danger of increased postoperative complication rates and severity. Moreover, EBRT with applied focal doses does not guarantee the complete devitalization of tumor cells with relative radioresistance and cannot provide approximate local control. One of directions for improvement of treatment efficacy and widening of indications for organ saving surgery in patients with locally advanced bone tumors and soft tissue sarcomas is the optimization of the radiological component by means of IORT. For IORT electron radiation is used which

Одним из направлений повышения эффективности лечения и расширения показаний к сберегательным операциям у больных местнораспространенными опухолями костей и СМТ является оптимизация лучевого компонента за счет применения ИОЛТ. Интраоперационная лучевая терапия, как вариант дистанционной лучевой терапии – специальный, технически сложный метод лечения однократным подведением высокой дозы ионизирующего излучения (Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко Ф.В. 2000), которая необходима для подавления роста субклинических очагов в случае радикального вмешательства, либо в сочетании с пред- или послеоперационным облучением за счет наращивания дозы без превышения пределов толерантности нормальных тканей. Высокие однократно подведенные дозы, используемые при ИОЛТ, способствуют преодолению относительной радиорезистентности, преобладающей в опухолях, склонных к рецидиву после хирургического лечения (Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. 1997). При этом доступ к опухоли обеспечивается хирургическим путем и облучается либо сама опухоль, либо ложе после ее удаления под визуальным контролем сформированного поля облучения и адекватной защитой нормальных тканей. Такой способ облучения может быть реализован как при условии выполнения радикальной операции, так и в случаях паллиативных вмешательств. ИОЛТ позволяет подвести существенно большую дозу излучения к опухоли и к ее ложу, сократив до минимума облучение прилежающих нормальных тканей. (Hoekstra H., 1987, 1985; Takahashi M., 1986)

Биологический эффект однократных доз при ИОЛТ в 2,5–3 раза превышает эффект той же дозы при традиционном фракционировании. По данным экспериментальных исследований в Университете штата Колорадо, дозы ИОЛТ 10–15 Гр по вызываемым в нормальных тканях повреждениям в 5 и более раз превосходят эффект классической (РОД=1,8–2 Гр) фракционированной лучевой терапии (Powers B., Gillette E. 1989).

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных ОК и СМТ за счёт применения ИОЛТ в комбинированной терапии этих опухолей.

В МРНЦ РАМН накоплен определённый опыт лечения больных саркомами опорно-двигательного аппарата (остеосаркомы костей и сарком мягких тканей).

ИОЛТ в комбинированном лечении больных остеосаркомой костей

В настоящем сообщении представлен анализ результатов комбинированного лечения у 70 больных остеосаркомой костей [возраст больных от 10 до 48 лет (медиана=22,8)] с 1998 по 2008 год, реализованного по двум схемам.

allows selective positioning on the areas with the highest recurrence risk.

The objective of this study was to improve the treatment outcomes in patients with bone and soft tissue sarcomas due to IORT. In MRRC of RAMS significant experience of treatment in patients with musculoskeletal (long bones and soft tissue) sarcomas is gained.

IORT in treatment of patients with bone sarcomas

In this article the analysis of results of combined modality treatment in 70 patients with osteogenic sarcomas of long bones (the age of patients varied from 10 to 48 years old, median – 23 years) implemented according to two regimens is represented. Patient distribution according to age, localization and stage of tumor is shown in Table 1. According to these data, the majority of patients in the studied and control groups were patients with stage IIB – 63.8% and 55.9%,

Groups	Average age (median)	male female	Localization					Stages	
			Femur	Tibia	Fibula	Humerus	Ulna	II B abs (%)	II A abs (%)
Group 1 (n=34) PCT+RT+OP	24.2	12 / 22	17	9	4	3	1	19 (55.9)	15 (44.1)
Group 2 (n=36) PCT+OP+IORT	21.4	17 / 19	23	4	1	5	1	23 (63.8)	13 (36.2)

PCT – polychemotherapy, RT – radiotherapy, OP – operation

respectively.

In the control group preoperative radiotherapy, neo- and adjuvant polychemotherapy and surgical treatment including tumor removal with reconstruction of the defect using current endoprosthetics were performed in 34 patients. Operations in all patients of both groups were made with observance of principles of ablatics, en-block resection within anatomical compartment and regional lymphatic pathways.

Preoperative radiotherapy was performed every other day, with daily fractioning of dose on two fractions (3+3 Gy, the interval between fractions was 4 h) up to total focal dose of 36 Gy (isoeffective total focal dose = 50 Gy, TDF of 82).

The treatment in group 2 (36 patients) included: 1) neo- and adjuvant chemotherapy (cisplatin, doxorubicin) and 2) surgical step – tumor removal with immediate reconstruction of osteoarticular defect. Intraoperatively after tumor removal prior to bone defect closure the «bed» of tumor was irradiated.

IORT was performed using electron beam on medical accelerator. Prior to surgery we estimated the volume and possible depth of irradiation according to CT and MRI for maximal reduction of damage effect on adjacent tissues and organs. For selection of the most appropriate measurements of tumor bed irradiation a preliminary calculation of dose field was performed.

The radiation was applied on the tumor bed (mus-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ									
Группы	Средний возраст (медиана)	муж жен	локализация					стадии	
			бедренная	Большая берцовая	малоберцовая	плечевая	локтевая	II B abc (%)	II A abc (%)
1 группа (n=34) ПХТ+ЛТ+ОП	24,2	12/22	17	9	4	3	1	19 (55,9)	15 (44,1)
2 группа (n=36) ПХТ+ОП+ИОЛТ	21,4	17/19	23	4	1	5	1	23 (63,8)	13 (36,2)

ПХТ-полихимиотерапия, ЛТ-лучевая терапия, ОП-операция

Распределение больных в зависимости от возраста, локализации процесса, стадии процесса представлено в таблице 1. Согласно этим данным, большинство больных в исследуемой и в контрольной группах составили пациенты с IIВ стадией – 63,8% и 55,9% соответственно.

В контрольной группе предоперационная лучевая терапия, 4 нео- и 6 адъювантных курсов полихимиотерапии (1-я линия – однодневные курсы цисплатин 120 мг/м² в сочетании с доксорубицином 50 мг/м²; при прогрессировании заболевания или при 1-2 степени лечебного патоморфоза опухоли применялась 2-я линия – холосан 1,5г/м² в сочетании с сэтопозидом 100 мг/м² в течение 5 дней) и заключительный, хирургический этап – удаление опухоли с пластической реконструкцией дефекта современными эндопротезами – проведено 34 пациентам. Операции у всех больных обеих групп выполнены с соблюдением принципов абластики, зональности и футлярности.

Лучевую терапию проводили по методике ускоренного фракционирования (3 раза в неделю, два раза в день с интервалом в 4 часа РОД=3+3 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 36Гр (изоэффективная СОД=50Гр, ВДФ 82). Предоперационную ЛТ использовали с целью снижения метастатического потенциала опухоли.

Лечение во второй группе (36 пациентов) включало: 4 нео- и 6 адъювантных курсов полихимиотерапии по аналогичным схемам с группой 1; хирургический этап – удаление опухоли с одномоментной реконструкцией костно-суставного дефекта; в процессе операции после удаления опухоли перед этапом замещения дефекта кости, «ложе» опухоли облучали интраоперационно. ИОЛТ проводилась электронным пучком на медицинском ускорителе. Перед оперативным вмешательством оценивали объём и возможную глубину облучения по КТ или МРТ для максимального уменьшения повреждающего действия на прилежащие ткани и органы. Для выбора наиболее адекватных параметров облучения ложа опухоли проводился предварительный расчёт дозного поля. Лучевому воздействию подвергалось «ложе опухоли» (мышечные массивы, фасции, опил кости,

cular masses, fasciae, bonesaw-line, great vessels and nerves). Depending on the configuration and relief of the bed, underlying structures and organs, energy (E) of radiation accounted from 8 to 12 MeV. The radiation was performed using one field or with two fields adjacent to and along the length for need of irradiation greater than 20 cm, single focal dose = 10-15 Gy (TDF=41-77). The radiation field included soft tissues 2-3cm more than visually determined tumor in the wound before its removal.

The combined modality treatment with IORT in 36 patients with osteogenic sarcoma showed that 10 Gy single dose by 10-12 MeV high-speed electrons had satisfactorily results in patients. Complications occurred only in three patients (8.3%) in the form of neuropathy of sciatic nerve branches. These were related to technical challenges during the operation and were cured by conservative methods. For 5-year follow-up the recurrence rate in the control group accounted for 13.8%, and in the IORT group there were no local recurrences.

Extracorporeal irradiation of autoreimplants

In MRRC of RAMS the extracorporeal irradiation of reimplants was performed in 21 patients with osteogenic sarcoma. The bone was resected with a distance of 5-6 cm from tumor margin and after removal of visible tumor mass extracorporeal irradiation of bone was performed. The bone was then reimplanted and fixed utilizing osteosynthesis techniques. The reimplant irradiation was performed using the electron beam on the medical accelerator with a single focal dose of 60 Gy. A prerequisite to the application of extracorporeally irradiated reimplants for bone defect closure was introduced by E.N. Sautin (1965), who implemented in clinical practice the sterilization of homotransplantats by gamma-radiation in doses up to 4 million R and showed that the bone, after such exposure saved its biological activity and subsequently while transplantation extensively got into the remodeling process and maintained its mechanical resistance. Based on these experimental data, M.V. Volkov [3] performed transplantation of immediately irradiated in the dose of 50 Gy resected metadiaphysis of tibia in a 14-year old patient with malignant osteoblastoclastoma at the Central Institute of Traumatology and Orthopaedics in 1982 in Russia. Our experience showed that there were no recurrences in this group of patients over a 15-year follow-up period. Total survival rates were comparable with groups of patients who received operations with conventional osteal defects closure in the context of combined modality treatment.

IORT in the combined modality treatment of soft tissue sarcomas

In MRRC of RAMS 93 patients with soft tissue sarcomas between the ages of 12 to 77 years old (median of 46 years) were treated. The diagnosis was established based on clinical and rentgenological data, ultra-

магистральные сосуды и нервы). В зависимости от конфигурации и рельефа ложа, подлежащих структур и органов, энергия (Е) облучения составляла от 8 до 12МэВ. Облучение проводили одним полем или двумя смежными полями по длине при необходимости облучения более 20см, РОД=10-15Гр (ВДФ=41-77). В поле облучения включались мягкие ткани на 2-3см больше визуально определяемой опухоли в ране до удаления.

Результаты

Проведенное комбинированное лечение с ИОЛТ у 36 больных остеогенной саркомой показало, что однократная доза 10-15Гр быстрыми электронами Е=10-12МэВ удовлетворительно переносится пациентами. Осложнения наблюдали лишь у 3-х пациентов (8,3%) в виде невропатий ветвей седалищного нерва, которые были связаны с техническими трудностями во время операции и были купированы консервативными мероприятиями. У всех больных 1 и 2 групп был изучен лечебный патоморфоз опухолей для оценки эффекта предоперационного комбинированного лечения по принятой в настоящее время градации лечебного патоморфоза опухолей на четыре степени (Лавникова Г.А. 1976; Краевский Н.А., Соловьёв Ю.Н и др., 1987; Fletcher Ch.D.M. et al., 2002). В контрольной группе (n=34) у 11 (32,3%) пациентов отмечалась 1-2 степень лечебного патоморфоза опухоли, у 23 (67,7%) пациентов 3-4 степень лечебного патоморфоза опухоли, а во второй группе (n=36) у 14 (38,9%) больных отмечалась 1-2 степень лечебного патоморфоза опухоли, у 20 (61,1%) больных 3-4 степень. Показатели общей 5-летней выживаемости в группах сопоставимы и составили 65,5% и 70,9% в первой и второй соответственно (различия статистически недостоверны $p>0,05$). За время наблюдения в контрольной группе умерло 11(36,1%) пациентов, в исследуемой группе умерло 10 пациентов (27,7%) – все от прогрессирования заболевания. В течение пятилетнего срока наблюдения частота локальных рецидивов в контрольной группе составила 11,8% (у 3 пациентов локальные рецидивы развились через 2 года от начала лечения и у 1 пациента через 3 года), в группе больных с применением ИОЛТ локальных рецидивов не отмечалось.

ИОЛТ в комбинированном лечении больных СМТ

В МРНЦ РАМН с 1990 по 2008 год было пролечено 93 больных СМТ в возрасте от 12 до 77 лет (медиана 46 лет). Диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных, УЗИ, рентгеновской КТ, гистологического и иммуногистохимического исследования. Наиболее часто встречались синовиальная саркома (31%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (20%). У 90 (97%) пациентов опухоль была больше 5см (медиана 12см). Первичные опухоли установлены у 74 больных, из них у 64 пациентов установлена III (70%), и у 7(7%) – IV ста-

sound, spiral CT, histological and immunohistochemical studies. Synovial sarcoma (31%) and malignant fibrous histiocytoma (20%) occurred most frequently. In 90 (97%) patients the tumor size was greater than 5 cm in diameter. More than 75% of patients had stage III or IV disease. In the majority of cases (97%) high-grade tumors (G2-3) were determined. According to the treatment modality two groups of patients were formed (Table 2). The groups were matched by age,

Table 2

PATIENT DISTRIBUTION DEPENDING ON THERAPEUTIC REGIMEN

		Group 1 (n=63) OP+IORT		Group 2 (n=30) OP	
		abs	%	abs	%
Male/female		31/32	49/51	19/11	63/37
Age, years (median)		49,2		41,6	
Localization	u/e	37	59	24	77
	l/e	9	14	1	6
	trunk	17	27	5	17

l/e – lower extremities; u/e – upper extremities;
IORT – intraoperative radiotherapy; OP – operation

sex and tumor localization.

Sixty three patients (group 1) underwent multimodality treatment (surgery+IORT) including preoperative external beam radiotherapy (EBRT), which was performed on accelerators SL-75, SL-20, gamma-therapeutical device «Agat R» in accelerated fractioning regimen, with single focal dose of 3 Gy 2 times per day with 4 h interval between sessions, 3 times per week up to total focal dose of 30 Gy [isoeffective total focal dose = 42 Gy (TDF=69)]; polychemotherapy (5-6 courses) with regimens including doxorubicin and holoxan. Surgical treatment was performed 2-3 weeks after chemo- and radiotherapy with margin control and standard principles of resection within anatomical compartment and regional lymphatic pathways and IORT, which was performed by technique similar to those in patients with bone sarcomas up to isoeffective total focal dose = 64-74 Gy (TDF=105-120) on the tumor bed considering the dose of preoperative radiotherapy and interval before operation. Prior to the operation in combination with EBRT 31 patients from this group received four sessions of local hyperthermia between daily fractions of radiation on devices «Supertherm-EP-40» (40.68 MHz), «Yakhta-5» (40.68 MHz) and «Yakhta-3» (915 MHz) using contact capacitive or inductive applicators (the temperature within 41-43°C). Group 2 (operation) consisted of patients who underwent surgical treatment, in which 27% were amputations.

The evaluation of results for the short-term (after 6 months) period after treatment was performed using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). For group 1 a complete or partial response was achieved in 99% of cases (56 and 6 patients, respectively) and in 1 (1%) patient disease progression was determined; after surgical treatment complete

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ЛЕЧЕНИЯ				
	1 группа (n=63) (КТ)		2 группа (n=30) (ОП)	
	abs	%	abs	%
Муж/жен	31/32	49/51	19/11	63/37
Возраст, годы (медиана)	49,2		41,6	
Локализация	н/к	37	24	77
	в/к	9	1	6
	туловище	17	5	17

КТ-комбинированная терапия; ОП-операция; н/к-нижние конечности; в/к-верхние конечности

для заболевания. Девятнадцать (20%) больных имели рецидивные опухоли. В большинстве случаев (n=90(97%)) выявлена высокая степень злокачественности опухолей (G3-65%, G2-27%), только у 3(3%) пациентов отмечалась G1 степень по системе FNCLCC. По виду лечения были сформированы две группы больных (таблица 2). Обе группы пациентов по возрасту, полу и локализации были сопоставимы. Распределение больных по стадиям представлено на диаграмме 1.

В первую группу включены 63 пациента, которым проведена комбинированная терапия. Она включала в себя: предоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), которую проводили на аппаратах Ускоритель SL-75, Ускоритель SL-20, Агат Р по методике ускоренного фракционирования, разовой очаговой дозой (РОД) по 3Гр 2 раза в день с интервалом в 4 часа между сеансами, 3 раза в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 30Гр (изоэффективная СОД=42Гр (ВДФ=69)); полихимиотерапию (2-3 неоадьювантных и 2-3 адьювантных цикла) по схемам, содержащим доксорубицин и холлоксан; оперативное вмешательство (ОП), проводимое через 2-3 недели после химиолучевого лечения с соблюдением стандартных принципов футлярности и зональности и ИОЛТ, которую проводили по аналогичной методике с ОК до изоэффективной СОД=64-74Гр (ВДФ=105-120) на ложе опухоли с учётом дозы предоперационной ЛТ и перерыва перед операцией. Тридцати одному больному из этой группы на предоперационном этапе вместе с ДЛТ проводили 4 сеанса локальной гипертермии между дневными фракциями облучения на установках «Супертерм-ЭП-40» (40,68 МГц), «Яхта-5» (40,68 МГц) и «Яхта-3» (915 МГц) с использованием контактных наружных ёмкостных или индуктивных аппликаторов (температура в пределах 41-43°C).

Вторая группа (ОП) представлена 30 больными, получившими только оперативное вмешательство.

Результаты

У всех больных 1 группы был изучен лечебный патоморфоз опухолей для оценки эффекта предоперационного комбинированного лечения местнораспространённых СМТ, также как и у больных

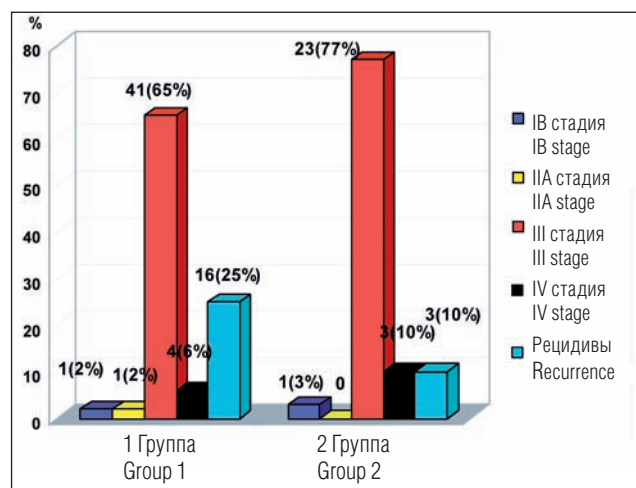


Диаграмма 1. Распределение больных СМТ в группах по стадиям по классификации TNM.

Diagram 1. Distribution of patients with STS (Soft tissue sarcomas) according to stage and TNM classification.

and partial response occurred in 67% of cases (18 and 2 patients, respectively) and in 10 (33%) patients the recurrence was determined.

For group 1, early radiation-induced reactions occurred in the form of erythema with wet or dry epidermitis in 4 (6.3%) patients. Wound dehiscence with infection developed in 5 (17%) patients of the group 2, and in the group 1 wound dehiscence occurred in 11 (17.4%) patients, but infection was only in 6 patients (9.5%). We did not find significant differences in infection rates between groups (11-17%). Late complications in group 1 were represented by postradiation fibrosis of I-II degree (35%), developed for the 1-2 year of follow-up (median = 15 months); ulcerative skin and soft tissue defects (8% and 3.3%, respectively for groups) and neuropathy (3% and 7%), related mostly with urgently intraoperatively required nerve resection.

Yearly survival rates were assessed by Kaplan-Meier survival analysis. For metastases-free survival (Diagram 1) compared to patients with surgical treatment in group 1 we obtained significantly higher rates ($p < 0.01$). It is most likely due to both polychemotherapy and more intensive local exposure on the tumor process. For recurrence-free survival rate analysis (Diagram 2) in group 1 ($p < 0.01$) for all years of follow-up we documented significantly better results. Local recurrences in the majority of patients occurred for the first (60%) and the second (36%) year of follow-up after treatment, which corresponds with the literature data. Diagram 3 shows the 5-year survival rates in groups of patients with locally advanced soft tissue sarcomas.

Thus, the combined modality treatment with IORT for bone and soft tissues sarcomas significantly improves recurrence-free survival rates and allows to extend the indications for radical organ saving surgery. IORT did not appear to increase the complication rates and hamper the single-step reconstruction of osteoarticular defects.

ОК по градации на четыре степени. У 32 (51%) пациентов отмечалась III-IV степень, и у 14 (22%) – вторая.

Ранние лучевые реакции после лечения в 1 группе отмечались в виде эритемы с явлениями влажного или сухого эпидермита у 4 (6,3%) пациентов. Вторичное заживление послеоперационной раны с инфицированием во 2 группе развилось у 5 (17%) больных, а в 1 группе – у 11 (17,4%), но инфекционные осложнения были отмечены только у 6 человек (9,5%). Достоверных различий по развитию инфекционных осложнений у больных в группах мы не отметили (11-17%). Поздние осложнения в 1 группе представлены послелучевым фиброзом I-II степени (35%), развившимся в течение первого-второго года (M=15 месяцев) наблюдения; формированием язвенных дефектов кожи и мягких тканей (8% и 3,3% соответственно по группам) и нейропатий (3% и 7%), формирование которой в большей степени связано с вынужденной резекцией нерва во время оперативного вмешательства.

Погодовая выживаемость рассчитывалась по таблицам дожития Каплана – Мейера. При анализе безметастатической выживаемости (Диаграмма 2) в сравнении с группой хирургического лечения в 1 группе мы получили достоверно лучшие показатели: $p < 0,01$. Это, несомненно, связано как с использованием полихимиотерапии, так и с более агрессивным локальным воздействием на опухолевый процесс. Метастазы развились у 41 (44%) больного, причём у 31 (76%) – в течение 1 года после лечения. При анализе безрецидивной выживаемости (Диаграмма 3) в 1 группе ($p < 0,01$) на всех годах наблюдения зарегистрированы достоверно лучшие результаты. Местные рецидивы возникали в течение первого (60%) и второго (36%) года наблюдения после проведенного лечения у 16 (17%) пациентов. В первой группе рецидивы выявлены только у 3-х пациентов. На диаграмме 4 представлены полученные показатели пятилетней общей выживаемости больных местно-распространёнными СМТ по группам. Результаты в 1 группе также лучше ($p < 0,01$) одного хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Сравнительный анализ показал, что комбинированное лечение ОК и СМТ с применением ИОЛТ достоверно улучшает результаты безрецидивной выживаемости и позволяет расширить показания к радикальным органосохранным операциям.

- Применение ИОЛТ не увеличивает частоту осложнений и не препятствует одномоментной реконструкции костно-суставных дефектов.

- ИОЛТ как метод воздействия высокой однократной дозой ионизирующего излучения на мишень, доступ к которой осуществляется хирургическим путем, является одним из перспективных направлений радиационной онкологии.

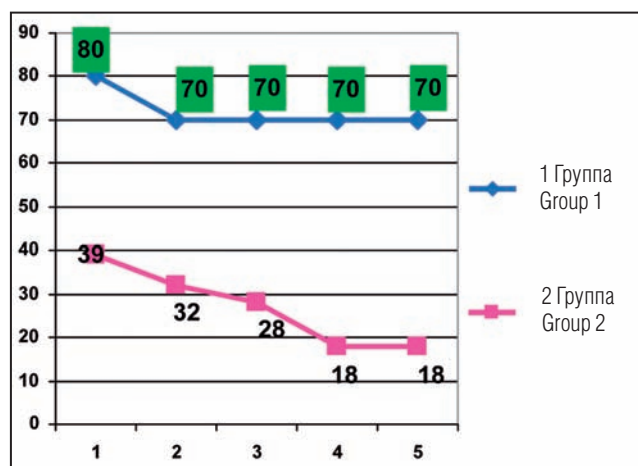


Диаграмма 2. Безметастатическая выживаемость больных в СМТ группах.

Diagram 2. Metastasis-free survival of patients in the STS groups.

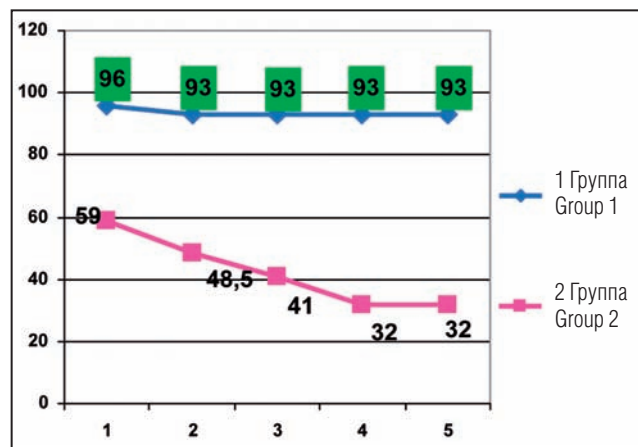


Диаграмма 3. Безрецидивная выживаемость больных в СМТ группах.

Diagram 3. Recurrence-free of patients in the STS groups.

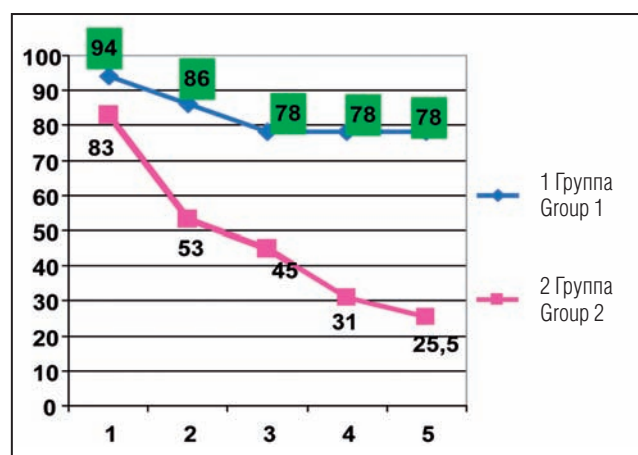


Диаграмма 4. Общая выживаемость больных в СМТ группах.

Diagram 4. Overall survival of patients in the STS groups.

Single irradiation did not adversely affect bone consolidation and the remodeling processes in the layer for extracorporeal irradiation of the reimplant. During the remodeling partial resorption of pathological osteogenesis foci was noticed and there were no recurrent growth in all cases.

Дальнейшее совершенствование метода и оценка его результатов представляется актуальной задачей онкорadiологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005; 51: 3: 288-299.
2. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Нисиченко Д. В., Орехов М.Н. Эндопротезирование – метод выбора хирургического лечения больных опухолями костей. Тезисы в материалах международного конгресса по онкохирургии. Онкохирургия. 2008; 1: 95.
3. Бойко А.В., Чиссов В. И., Черниченко А.В. и др. Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспективы. Российский онкологический журнал. 1996; 3: 15-19.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006; 17: 3: 45-66.
5. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Российский онкологический журнал. 2000; 1: 48-55.
6. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С. Интраоперационное облучение опухолей. Вопросы онкологии. 1992; 38: 5: 585-592.
7. Иванов С.М., Ткачёв С.И., Бохан Б.Ю. и др. Терморадиохимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005; 51: 3: 350-354.
8. Киселёва Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев Е.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1996; 464.
9. Ковалев Д.В., Ковалев В.И., Стрыков В.А. и др. Костная аутопластика и эндопротезирование в комбинированном лечении остеогенной саркомы у детей. Российский онкологический журнал. 2004; 3: 4-12.
10. Курпешев О.К., Бердов Б.А. Результаты локальной гипертермии в онкологии. Российский онкологический журнал. 1999; 2: 48-52.
11. Митин В.Н., Саутин Ю.Н., Соловьёв Ю.Н., Ягников С.А. Попытка сохранения конечности при лечении опухолей костей у собак с использованием облученных костных реплантатов. Ветеринарный журнал. 1995; 2.
12. Пунанов Ю.А., Малинин А.П., Сафонова С.А. и др. Результаты лечения остеогенной саркомы у детей перспективы улучшения. Вопросы онкологии. 1997; 43: 4: 420-422.
13. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. Экспериментальные исследования интраоперационной лучевой терапии. Российский онкологический журнал. 1997; 5: 53-56.
14. Шугайбейкер П.Х. Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. М.: Медицина, 1996.- 440 с.
15. Чойнзонов Е.Л., Мусабеева Л.И. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Томск. 2006; 109-132.
16. Abe M., Takahasni M. Intraoperative radiotherapy the Japanese experience. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1981; 15: 863-868.
17. Atlas of tumor pathology. 3 Series. Fascicle 30. Tumors of the soft tissues. Bethesda, Maryland. 2001; 1-420.
18. Azinovic I., Monge R.M., Aristu J.J. et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. Radiother Oncol. 2003; 67(3): 331-337.
19. Calvo F.A., Santos M., Azinovic I. Intraoperative radiotherapy: Literature Updating with overview of result presented at the 6-International Symposium of Intraoperative radiation therapy. Rays. 1998; 23: 3: 439-461.
20. Engellau J., Anderson H., Ridholm A. et al. Time dependence of prognostic factors for patients with soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study of 338 malignant fibrous histiocytomas. Cancer (Philad.). 2004; 100: 2233-2239.
21. Fletcher Ch.D.M., Unni K.K., Mertens F. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARS press. 2002; 264-270.
22. Jemal A., Tiwari R. C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J. Clin. 2004; 54: 8.
23. Hoekstra H., Sindelar W., Kinsella T., Oldhoff J. History, preliminary results, complications, and future prospects of intraoperative radiotherapy. J Surg. Oncol. 1987; 36: 3: 175-182.
24. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Ass. 1958; 53: 457-481.
25. Krechetov S. Large field intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue and retroperitoneal sarcomas. Intraop. Medical Corp. California, U.S.A. ISIOR. 2008; 5th international conference of the international society of intraoperative radiation therapy.
26. Mullen J.T., Kobayashi W., Harmon D.C. et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas. ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois. June 3-7. 2011.
27. Powers B.E., Gillette E.L., McChesney S.L. et al. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989; 17: 559-567.
28. Ramanathan R.C., A'Hern R., Fisher C., Thomas J.M. Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence. Ann. Surg. Oncol. 2001; 8: 278-289.
29. Takahashi M., Shibamoto Y., Sasai K., Nishimura Y., Abe M. Kyoto University experience with intraoperative radiation therapy. Ann Acad. Med. Singapore. 1996; 25: 3: 352-358.
30. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of the National Cancer Institute. 2000; 92: 3: 205-216.

Адрес для корреспонденции:
Курильчик А.А.
г. Обнинск, Калужская обл., Россия
ул. Королева, д. 4
Тел.: (48439) 9-30-09
E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
www.mrrc.obninsk.ru

Correspondence to:
Kurilchik A.A.
4, Korolev Str.,
Obninsk, Kaluga region, Russia
Tel.: (48439) 9-30-09
E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
www.mrrc.obninsk.ru

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Чойнзоннов Е.Л., Мусабаева Л.И., Лисин В.А.,
Тюкалов Ю.И., Новиков В.А.

НИИ онкологии СО РАМН,
Томск, Россия

NOVEL TECHNIQUE OF INTRAOPERATIVE ELECTRON RADIATION THERAPY WITH EXTERNAL RADIATION THERAPY FOR COMBINED MODALITY TREATMENT IN CANCER PATIENTS

Choynzonov E.L., Musabaeva L.I., Lisin V.A.,
Tyukalov Yu.I., Novikov V.A.

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS,
Tomsk, Russia

Разработан метод лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями отдельных локализаций: сочетание хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) электронным пучком 6 МэВ на малогабаритном бетатроне МИБ 6Э и дистанционной гамма-терапией (ДГТ) 1,25 МэВ на аппарате Тераatron. Приводятся технические данные малогабаритного бетатрона для интраоперационной лучевой терапии МИБ 6Э, который расположен в операционном блоке. На этапе планирования смешанной лучевой терапии определяли пространственное распределение дозы электронного и гамма-излучения в мишени, величину однократной дозы ИОЛТ, число сеансов и суммарную дозу ДГТ. При этом курсовая доза определялась по математическим формулам и составляла 60–65 Гр по 80% изодозе. При условно-радикальном характере операции проводилась ИОЛТ однократными дозами 10–20 Гр в зависимости от локализации на «ложе» удаленной опухоли, а в послеоперационном периоде – ДГТ в стандартном режиме фракционирования до СОД 30–45 Гр (1 вариант разработанного метода). При наличии мультицентричных опухолевых очагов, инфильтрации окружающих тканей, а также у больных саркомами мягких тканей на первом этапе назначался предоперационный курс ДГТ в режиме: РОД – 3 Гр, 10–12 фракций, СОД – 38–44 Гр по изодозе с последующей операцией и ИОЛТ 10–15 Гр на «ложе» удаленной опухоли. Курсовая очаговая доза – 60–65 Гр с учетом перерыва в лечении между окончанием ДГТ и операцией с ИОЛТ (2 вариант разработанного метода).

Применение нового метода лечения смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) позволяет: повысить эффективность лечения при местно распространенных и резистентных злокачественных опухолях; за счет оптимизации распределения дозы в мишени существенно сократить число лучевых осложнений со стороны нормальных тканей; снизить количество местных рецидивов. В сравнении с контрольной группой, стандартным комбинированным лечением и послеоперационной дистанционной лучевой терапией в СОД – 40 Гр, в исследуемых группах наблюдали увеличение 5–летней

New method of radiotherapy in patients with malignant tumors of distinct localizations was developed: combination of surgery with intraoperative radiotherapy (IORT) using 6 MeV electron beam on the small-size betatron MIB 6E and external beam radiation therapy (EBRT) with 1.25 MeV energy using the Teraatron device. Performance specifications of small-size betatron for IORT MIB 6E, which is located in surgery unit, are listed. At the stage of mixed radiotherapy planning we determined spatial dose distribution in the target volume, IORT single dose, the number of sessions and total dose for EBRT. Meanwhile the course dose was calculated using the mathematical model and was accounted for 60–65 Gy (80% isodose). For conveniently radical surgery IORT was performed with single doses of 10–20 Gy depending on localization at removed tumor bed and in postoperative period we performed EBRT in conventional fractionating regimen with total dose 30–45 Gy (version 1). For multicentric tumor foci, infiltration of surrounding tissues as well as in patients with soft tissue sarcomas preoperative EBRT was administered in follows regimen: single focal dose – 3 Gy, 10–12 fractions, total focal dose 38–44 Gy by isoeffect with following operation and 10–15 Gy IORT delivered on the bed of the removed tumor. Course focal dose was 60–65 Gy adjusting for the interval between completion of EBRT and surgery with IORT (version 2).

Application of new treatment method of mixed radiotherapy (IORT and EBRT) allows to increase the efficacy of treatment for locally advanced and resistant malignant tumors due to optimization of dose distribution in the target, considerably reduce the number of radiation-induced complications in normal tissues, decrease local recurrence rate. Comparing with control group, conventional combined modality treatment and postoperative EBRT with total focal dose 40 Gy, in groups 5-year survival rates were 20–45% higher depending on tumor localization.

Key words: intraoperative electron radiation therapy, external radiation therapy, multicentric tumors.

Over recent years in Russia and other countries new method of treatment in cancer patients – combined modality treatment with application of intraoperative

продолжительности жизни на 20–40% в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, дистанционная гамма-терапия, мультицентричные опухолевые очаги.

За последние годы за рубежом и в России успешно развивается новый метод лечения онкологических больных – комбинированное лечение с применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) в сочетании с дистанционной гамма-терапией (ДГТ) так называемая, смешанная лучевая терапия. ИОЛТ в НИИ онкологии проводится в операционном блоке на малогабаритном бетатроне МИБ 6Э, созданном в НИИ интроскопии Томского политехнического университета.

Приводим основные технические характеристики малогабаритного бетатрона.

Максимальная энергия электронов на равновесной орбите, МэВ	6,5
Мощность поглощенной дозы электронного пучка на РИП 700 мм, Гр/мин	6
Частота следования импульсов, Гц	100
Равномерность дозы в поле облучения размером 120×80 мм ² , %	5
Мощность, потребляемая из бытовой сети, кВт	2
Допустимый интервал температуры окружающей среды, °С	–20 +40
Масса блоков установки, кг	
Излучатель с формирователем дозных полей и свинцовой защитой	200
Блок питания	80
Пульт управления	16
Габаритные размеры блоков, мм	
Излучатель со свинцовой защитой (без формирователя дозных полей)	460×400
Блок питания	400×500×600
Пульт управления	380×375×180
Формирователь дозных полей	200×700

На рисунке 1 представлен вид малогабаритного бетатрона МИБ 6Э НИИ интроскопии ТПУ, установленного в операционной, клиники НИИ онкологии.

Общая задача для всех видов лучевой терапии (ЛТ) состоит в том, чтобы достичь поражения максимального числа опухолевых клеток при допустимой степени поражения нормальной ткани. На первом этапе решения сформулированной общей задачи следует оценить предельные значения доз, не приводящих к серьезным лучевым осложнениям. В традиционной ЛТ достижению такой цели служат различные математические и радиобиологические модели, позволяющие найти предельно допустимые дозы при различных режимах фракционирования. К таким моделям, прежде всего, следует отнести модель время – доза – фракционирование (ВДФ) [1], линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [2, 3], модель W. Liversage [4] и др.

radiotherapy (IORT) combined with external beam radiation therapy (EBRT) — so called mixed radiotherapy successfully has been developed. IORT in Research Cancer Institute is performed in surgical unite on the small-size betatron MIB 6E, constructed at the Introscopey Institute of the Tomsk Polytechnic University.

These are the basic performance specifications of small-size betatrone:

Maximum energy of accelerated electrons on equilibrium orbit, MeV	6.5
Absorbed dose rate of electron beam at Source to Surface Distance (SSD) 700 mm, Gy/min	6
Impulse frequency, Hz	100
Dose uniformity in irradiation field of 120×80 mm ² , %	5
Power consumption, kW	2
Permissible interval of environmental temperature, °C	–20 +40
Weight of units, kg	
Radiator with a dose field shaper and shield	200
Power supply	80
Control board	16
Overall dimensions of units, mm	
Radiator with shielding (without dose field shaper)	460×400
Power supply	400×500×600
Control board	380×375×180
Dose field shaper	200×700

The figure 1 (a), (b) shows the appearance of the small-size betatron MIB 6E of the Introscopey Institute of the TPU placed in the surgical unit of Research Cancer Institute clinic.

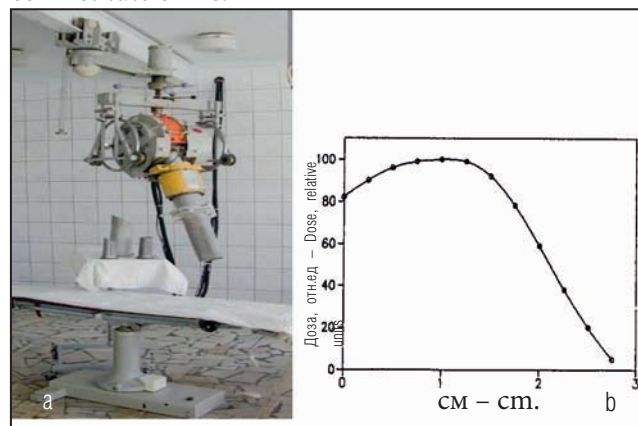


Рис. 1. Малогабаритный бетатрон МИБ 6Э с набором коллиматоров (а) и распределение дозы для электронов малогабаритного бетатрона по глубине тканеэквивалентной среды (б).

Fig. 1. Small-size betatron MIB 6E with a set of collimators (a) and electron dose distribution in the depth of tissue-equivalent medium (b).

The general task for all types of radiation therapy consists in damage of maximum number of tumor cell with permissible damage degree for normal tissues. At the initial step of general task solution maximum doses which don't cause severe radiation-induced complications, should be estimated. In the conventional radio-

В НИИ онкологии СО РАМН разработан способ радиобиологического планирования и расчета курсовых доз при ИОЛТ и ДГТ с помощью модифицированной математической модели ВДФ, который прошел длительную клиническую апробацию [5].

Предложенная методика радиобиологического планирования курсов лучевой терапии с ИОЛТ и ДГТ позволяет осуществлять контроль над величинами суммарных поглощенных доз в нормальных тканях при соблюдении их толерантности, что приводит к уменьшению числа лучевых повреждений. Это открывает возможность стандартизации при использовании методики смешанной лучевой терапии в онкологических учреждениях. Лучевая терапия назначается с учетом пространственного распределения дозы. Обнаруженные закономерности позволяют обеспечить высокую эффективность лечения больных смешанной лучевой терапией (ИОЛТ и ДГТ) за счет более благоприятного распределения дозы в зоне опухолевого очага. Полученные данные пространственного распределения дозы при смешанном облучении наглядно свидетельствуют о преимуществе его применения перед моновариантной дистанционной гамма-терапией, т.к. при этом максимальному облучению подлежит патологический очаг с минимальной лучевой нагрузкой на окружающие нормальные органы и ткани (рис.2).

Показанием для проведения комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ служили злокачественные новообразования, требующие хирургического лечения в объеме радикального или условно радикального удаления опухоли:

- злокачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух III стадии;
- местно-распространенные формы дифференцированного рака щитовидной железы III стадии и его рецидивов;
- саркомы мягких тканей II-IV стадии (низкодифференцированные опухоли при всех стадиях заболевания и высокодифференцированные при T4);

Противопоказанием к применению нового метода лечения являются:

- общие для выполнения операции – нерезектабельность опухоли, прорастание в соседние органы, высокий риск оперативного вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- общие для лучевой терапии – распадающаяся опухоль, склонность к кровоточивости, выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Моделирование дозного поля:

Для получения характеристики смешанной лучевой терапии в мишени рассматривается пространственное распределение электронного и гамма-излучения при комбинированном лечении злокачественных новообразований отдельных локализаций.

therapy for this goal achievement there are mathematical and radiobiological models, allowing to find maximum permissible doses for different fractionating regimens. These models include first of all the time-dose-fractionation (TDF) model [1], the linear quadratic model (LQM) [2], the model of Liversage W.[3] and others.

In cancer institute radiobiological planning and course dose calculation technique for IORT and EBRT using the modified mathematical TDF model which underwent long clinical approbation in Cancer Research Institute of SB of RAMS was developed [5].

The offered technique of radiobiological planning for course of radiotherapy with IORT and EBRT allows to control the total absorbed dose rates in normal tissues under their tolerance that causes the reduction of radiation-induced damage rates. It offers an opportunity for standardization for using the method of mixed radiotherapy in oncological institutions. Radiotherapy is administered with adjusting for spatial dose distribution. Determined pattern allows to active high efficacy of treatment for mixed radiotherapy (IORT and EBRT) due to more favorable dose distribution in the area of the tumor focus. Obtained data of spatial dose distribution for mixed irradiation demonstrably support its using advantage versus monovariant EBRT because pathological focus has maximum irradiation with minimal radiation exposure on adjacent normal organs and tissues (Fig.2).

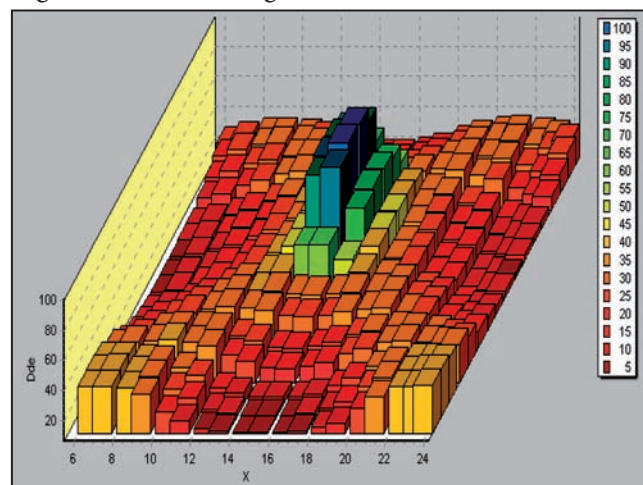


Рис.2. Гистограмма дозного поля, образованного при сочетании дистанционной гамма-терапии с интраоперационной лучевой терапией. Гамма-терапию проводят на аппарате «Тератрон» с четырех полей. На гистограмме отчетливо видно локальное увеличение суммарной очаговой дозы от электронов 6 МэВ и гамма-излучения

Fig.2. Dose-volume histogram of the combination of external beam radiotherapy with intraoperative radiotherapy. The gamma radiation is performed using the «Teratron» device from four fields. The histogram shows local increase in the total tumor dose from 6 MeV electrons and in gamma radiation

The indications for combined modality treatment with IORT and EBRT were malignant tumors required surgical treatment in the radical or conveniently radical extent:

- stage III malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses;

Облучение быстрыми электронами 6 МэВ проводится интраоперационным методом, источником гамма-излучения является ^{60}Co для проведения дистанционной гамма-терапии. Суммарное дозное распределение строится с помощью изодозных распределений быстрых электронов и гамма-излучения [5]. Дозные распределения рассчитываются в продольном и поперечном направлении относительно направления электронного пучка. Поперечное сечение строится в плоскости, перпендикулярной оси пучка электронов находящейся на расстоянии 1 см от плоскости входа электронов в ткань, продольное по оси пучка электронов. Поперечное и продольное суммарные распределения дозы быстрых электронов и γ -излучения представлены на рисунке 3.

Важной характеристикой лучевой терапии является интегральная доза. Интегральная доза – это энергия излучения, поглощенная во всей массе облучаемого вещества. Пространственное распределение дозы и интегральная доза рассчитываются на основе известных закономерностей прохождения излучений через облучаемую ткань. Лучевая терапия проводится при возможно меньшей интегральной дозе, при этом значение дозы в области опухоли должно быть максимально допустимой.

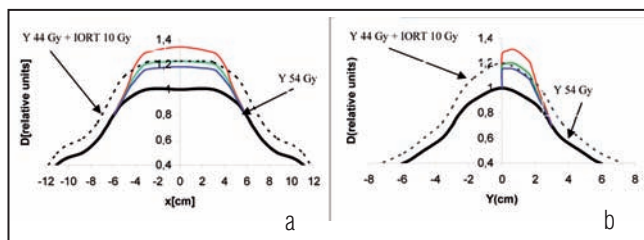


Рис.3. Распределение поглощенной дозы при смешанном облучении: поперечное (а) и продольное (б) дозное распределение.

Fig.3. Transversal (a) and longitudinal (b) total dose distributions of 6 MeV fast electrons and 1,25 MeV gamma rays.

На рисунке 4 приведены данные об интегральных дозах. Из сравнения гистограмм видно, что при равных СОД (54 Гр) интегральная доза в облучаемых слоях ткани существенно меньше, когда СОД обеспечивается при сочетании ИОЛТ и ДГТ. Отмеченная закономерность в наибольшей степени проявляется для направления, совпадающего с продольной осью электронного пучка (б). Применение смешанного облучения: дистанционная гамма-терапия – 44 Гр + ИОЛТ 10 Гр – больше удовлетворяет задачам лучевой терапии, т. к. градиент дозы имеет более крутой спад фронтов поперечного и продольного дозного распределения в сравнении с только гамма-излучением в суммарной очаговой дозе 54 Гр.

На рисунке 5 приведен пример дозного распределения при ИОЛТ и ДГТ у больных саркомами мягких тканей.

Предлучевая подготовка. Область «мишени» для проведения ИОЛТ и ДГТ определяется путём предварительного моделирования по данным компьютерной томографии. На основании данных

- stage III locally advanced differentiated thyroid cancer and its recurrences.

- stages II-IV soft tissue sarcomas (all stage poor differentiated tumors and stage T4 high differentiated tumors).

The contraindications for novel treatment method were:

- general contraindications for surgery on nonresectable tumor, involvement of adjacent organs, high risk of surgery due to severe comorbidity;

- general contraindications for radiotherapy: tumor lysis, bleeding tendency, severe anemia, leukopenia, thrombocytopenia, sepsis, cachexia, severe decompensated comorbidity.

Dose field modeling:

To obtain characteristic of mixed radiotherapy in the target spatial distribution of electron beam and gamma radiation is considered for combined modality treatment of distinct tumor localizations.

The irradiation using high-speed 6 MeV electrons is performed by intraoperative method, the source of gamma radiation for EBRT is ^{60}Co . Total dose distribution is scheduled using isodose distribution of high-speed electrons and gamma radiation [5]. Dose distributions are calculated longitudinally and transversally regarding the electron beam direction. Cross section is constructed in the plane which is perpendicular to electron beam axis at 1 cm distance from tissue plane of electron entry, longitudinal along the axis of electron beam. Total transversal and longitudinal dose distribution of high-speed electrons and gamma radiation are shown on figure 3.

The important characteristic of radiotherapy is the integral dose. The integral dose is defined as irradiation dose, absorbed in entire volume of irradiated material. The spatial dose distribution and the integral dose are calculated on the basis of known relationships of radiation transmission through irradiated tissue. Radiotherapy is performed for as low as possible integral dose rate and in the tumor area the dose rate must be accounted for maximum permissible values.

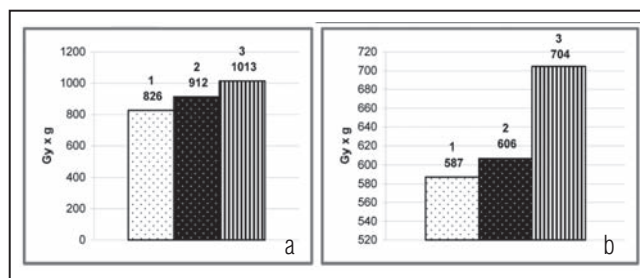


Рис.4. Интегральные дозы в слоях ткани вдоль оси электронного пучка (а) и в направлении перпендикулярном ему (б).

1 – только ДГТ 44 Гр; 2 – ИОЛТ 10 Гр + 44 Гр ДГТ; 3 – 54 Гр ДГТ

Fig.4. Integrated doses in tissue layers along the axis of electron beam (a) and in direction perpendicular to electron beam (b).

1 – 44 Gy EBRT only; 2 – 10 Gy IORT + 44 Gy EBRT; 3 – 54 Gy EBRT

The figure 4 shows the integral dose data. While comparing the histograms we can see, that for equal total focal dose of 54 Gy the integral dose in the irradiated tissues is considerably less for total focal dose

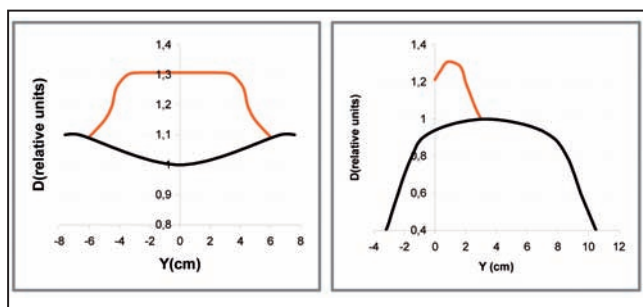


Рис.5. Распределение поглощенной дозы при смешанном облучении (ИОЛТ и ДГТ) у больных саркомами мягких тканей.

Fig.5. Absorbed dose distribution in mixed irradiation (IORT and EBRT) in patients with soft tissue sarcomas.

компьютерной томографии обозначаются зоны наибольшего риска возникновения рецидива с учетом характера опухолевой инвазии в окружающие ткани, а также области с наличием метастазов или места наиболее частого метастазирования в лимфатические узлы для определенной локализации. Данные уточняются на операции и подтверждаются результатами проведения интраоперационной диагностики: цитологического или морфологического исследования.

Радиобиологическое планирование.

Радиобиологическое планирование курса смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) осуществляется по предложенным математическим формулам в пределах толерантности нормальных тканей [6]. Смешанная лучевая терапия назначается с учетом пространственного распределения дозы для каждой из рассматриваемых локализаций злокачественных новообразований, определения величин однократной дозы ИОЛТ, числа сеансов, суммарной дозы ДГТ, величины курсовой дозы 60–65 Гр по изоэффекту и показателя фактора ВДФ (время – доза – фракционирование), рассчитанных по математическим формулам в пределах толерантности нормальных тканей на этапе радиобиологического планирования. Всем больным злокачественными новообразованиями при ИОЛТ и ДГТ определяли среднюю величину курсовых доз смешанного облучения, длительность перерыва между этапами облучения, средние показатели фактора ВДФ – 100–120 усл. ед.

При указанном приближении между однократной дозой ИОЛТ и фактором ВДФ существует следующее установленное соотношение:

$$\text{ВДФ} = 1,2D^{1.538} \quad (1)$$

Суммарную дозу стандартного режима (фотон-эквивалентную дозу, ФЭД) лучевой терапии (пять фракций в неделю по 2 Гр за фракцию), соответствующую значению ВДФ, найденному по (1), определяют по формуле [3]:

$$\text{ФЭД} = 0,6\text{ВДФ} \quad (2)$$

Однократная доза ИОЛТ, соответствующая ВДФ = 100 усл. ед. равна 17,8 Гр.

provided by combination of IORT with EBRT. Outlined relationship occurs for direction aligned with the longitudinal axis of electron beam (b). The application of mixed radiation: 44 Gy external gamma therapy + 10 Gy IORT is more adequate for goals of radiotherapy because the dose gradient has more sharp decline of fronts of transversal and longitudinal dose distribution comparing with only gamma therapy with total focal dose 54 Gy.

The figure 5 shows the example of dose distribution for IORT and EBRT in patients with soft tissue sarcomas pre-radiation preparing. The target area for IORT and EBRT delivering is determined using preliminary modeling based on computer tomography data. Using computer tomography data areas of highest recurrence risk adjusting for pattern of tumor invasion into surrounding tissues and areas with metastases or regions of most frequent lymph node metastases for certain localization are marked. The data are adjusted intraoperatively and are confirmed by results of intraoperative tests: cytological and morphological diagnosis.

Radiobiological planning.

Radiobiological planning a course of mixed radiotherapy (IORT and EBRT) is performed using offered mathematical formulas within tolerance of normal tissues [6]. The mixed radiotherapy is administered taking into account of spatial dose distribution for each of concerned malignant tumors localizations, single IORT dose evaluation, number of sessions, total EBRT dose, course dose rate of 60–65 Gy according to isoeffect and TDF factor value, calculated with mathematical formulas within tolerance of normal tissues in the stage of radiobiological planning. For all patients with malignant tumors for IORT and EBRT an average course doses of mixed radiation, interval between stages of radiation, average rates of TDF factor – 100–120 relative units were determined.

For chosen distance there is following adjusted relationship between single IORT dose and TDF factor:

$$\text{TDF} = 1.2D^{1.538} \quad (1)$$

Total dose for standard regimen (photon-equivalent dose, PED) of radiotherapy (5 fractions per week, 2 Gy per fraction), corresponding to TDF value, calculated by (1), is determined using the formula [3]:

$$\text{PED} = 0.6\text{TDF} \quad (2)$$

Single IORT dose, corresponding to TDF = 100 relative units is accounted for 17.8 Gy.

Mixed radiotherapy in two versions (1, 2) includes IORT and EBRT on the different stages of surgical treatment [7].

Version 1. Application of mixed radiotherapy for conveniently radical surgery

For conveniently radical surgery on the first stage the IORT on the removed tumor bed with 10–20 Gy single dose is performed, on the second stage 15–25 days later (20 days median) EBRT in conventional fractionating regimen is performed.

Смешанное облучение в двух вариантах (1, 2) включает интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) и дистанционную гамма-терапию (ДГТ) на различных этапах проведения оперативного вмешательства [7].

Вариант 1. Применение смешанной лучевой терапии при условно-радикальном характере операции

При условно-радикальном характере операции на первом этапе проводится ИОЛТ на «ложе» удаленной опухоли в однократной дозе 10–20 Гр, на втором этапе через 15–25 дней (медиана 20 дней) осуществляется ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы.

В данной ситуации суммарное значение фактора ВДФ рассчитывают по формуле:

$$ВДФ = 1,2 \cdot [D_u^{1,538} \cdot X_u^{-0,169} + \sum_i^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169}] \quad (3),$$

где D_u , X_u – однократная доза ИОЛТ в Гр и временной интервал в сутках между сеансом ИОЛТ и ДГТ соответственно; $D_{\phi,i}$ и $X_{\phi,i}$ – однократная доза ДГТ в Гр и временной интервал в сутках между сеансами ДГТ; N – число сеансов ДГТ.

В соответствии с (3) режим дистанционной гамма-терапии, дополняющий ИОЛТ, может быть равномерным или неравномерным. Однократные дозы ДГТ также могут быть различными. Решение о проведении ИОЛТ на «ложе» удаленной опухоли в однократной дозе от 10 до 20 Гр принимает врач-радиолог согласно расчетам однократной дозы ИОЛТ по выше приведенной формуле. Выбор однократной дозы и энергии быстрых электронов зависит от характера патологического процесса, его размеров и объема, расстояния от поверхности тела, наличия критических органов по ходу пучка быстрых электронов. При ИОЛТ используются небольшие по размеру поля облучения – от 4×4 см, 4×6 см и 7×11 см. Воздействие дистанционной гамма-терапии на «мишень» происходит, как правило, с больших по величине полей облучения. Из-за особенностей проведения операций в области лица ИОЛТ осуществляется лишь на ограниченном участке. Размеры полей облучения при этом – от 4×4 см до 4×6 см. При других локализациях для ИОЛТ применяются размеры полей облучения 7×11 см. При большей величине патологического очага используются два поля на «ложе» удаленной опухоли.

Дистанционная гамма-терапия проводится энергией 1,25 МэВ на гамма-терапевтическом аппарате для дистанционного облучения «Theratron» в составе основного блока моделей Elite 80, Elite 100, 780 E, Equinox, Phoenix и системы планирования облучения, модель «Theraplan Plus» в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД – 2 Гр, 5 фракций в неделю. Перерыв в днях от окончания операции с ИОЛТ до начала ДГТ составляет в среднем около 20 суток, число сеансов ДГТ определяется по выше указанным формулам. Курсовая доза смешанного облучения не превышает 60–65 Гр, что

In these circumstances total value of TDF factor is calculated using formula:

$$TDF = 1,2 \cdot [D_u^{1,538} \cdot X_u^{-0,169} + \sum_i^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169}] \quad (3)$$

where D_u , X_u – single IORT dose in Gy and time interval in days between IORT session and EBRT, respectively; $D_{\phi,i}$ and $X_{\phi,i}$ – single EBRT dose in Gy and time interval in days between EBRT sessions; N – number of EBRT sessions. According to (3), the regimen of EBRT, supplying IORT may be both regular and irregular. Single EBRT doses also may vary. Decision for IORT performing on the removed tumor bed in 10–20 Gy single dose is made by radiologist according to single IORT dose calculation with mentioned above formula. The choose of single dose and high-speed electron energy depends on the kind of pathological process, its size and volume, distance from body surface, the presence of critical organs along high-speed electron beam. For IORT small radiation fields 4×4cm, 4×6 cm and 7×11 cm are used. The impact of EBRT on the target usually derives from large radiation fields. Due to specifics of surgery in the face IORT is performed only on limited area. For these circumstances radiation fields vary from 4×4 cm to 4×6 cm. For other localizations 7×11 cm radiation field is used for IORT. For greater pathological focus two fields are used at removed tumor bed.

EBRT is performed with 1.25 MeV energy on the gamma-therapeutical device for external radiation «Theratron» as part of basic unit in Elite 80, Elite 100, 780 E, Equinox, Phoenix models and radiation planning system, «Theraplan Plus» model in conventional fractioning regimen: single focal dose – 2 Gy, 5 fractions per week. The interval between the surgery with IORT completion and the beginning of EBRT is an average of 20 days, the number of EBRT sessions is calculated by mentioned above formulas. The course dose of mixed radiation doesn't exceed 60–65 Gy, that is 100–120 relative units in terms of TDF factor.

Version 2. Mixed radiotherapy for multicentric tumors or significant tumor infiltration of surrounding tissues.

For multicentric tumors or significant tumor infiltration of surrounding tissues preoperative EBRT is performed, then there is an interval, which is calculated by formula (5), then surgery with IORT on removed tumor bed is performed, single dose rate is determined by formula (4) for planned total focal dose of 60–65 Gy and TDF factor rate 100–120 relative units.

Radiobiological planning for version 2 of mixed radiation. Total TDF factor rate for IORT completion is calculated by following formula:

$$TDF = 1,2 \cdot [(\sum_i^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169}) K + D_u^{1,538}], \quad (4),$$

where K – constant, considering TDF factor decrease due to the time interval between EBRT and IORT. It is calculated by formula [7]:

составляет в показателях фактора ВДФ 100-120 усл. ед.

Вариант 2. Смешанная лучевая терапия при наличии мультицентричных опухолевых очагов или выраженной опухолевой инфильтрации окружающих тканей

При наличии мультицентричных опухолевых очагов или выраженной опухолевой инфильтрации окружающих тканей на первом этапе проводится предоперационный курс дистанционной гамма-терапии, затем – перерыв в днях, который учитывается по формуле (5), далее – операция с ИОЛТ на ложе удаленной опухоли, величина однократной дозы при этом определяется по формуле (4) при запланированной суммарной очаговой дозе 60-65 Гр и показателя фактора ВДФ 100-120 усл. ед.

Радиобиологическое планирование при втором варианте смешанного облучения. Суммарное значение фактора ВДФ на момент окончания ИОЛТ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ВДФ} = 1,2 \cdot \left[\left(\sum_i^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169} \right) K + D_u^{1,538} \right] \quad (4)$$

где K – коэффициент, учитывающий уменьшение значения фактора ВДФ за счет временного интервала между ДГТ и ИОЛТ. Его определяют по формуле [7]:

$$K = \left(\frac{T}{T+II} \right)^{0,11} \quad (5),$$

где T – длительность предоперационного курса, сутки; II – перерыв между предоперационным курсом и ИОЛТ, сутки.

Предоперационная дистанционная гамма-терапия (ДГТ). На первом этапе выполняется предоперационный курс ДГТ в режиме: РОД – 3 Гр, 10-12 фракций, СОД – 38-44 Гр по изоэффекту на патологический очаг с последующей операцией, которая завершается проведением ИОЛТ на «ложе» удаленной опухоли. Область «мишени» для проведения ДГТ определяется на основании предварительного моделирования по данным компьютерной томографии или данных визуального осмотра и измерения размеров патологического очага у больных с поверхностно расположенными саркомами мягких тканей. Размеры опухолей уточняются по компьютерной томограмме. Площадь полей при ДГТ на 20-50% превышает площадь облучения мишени для ИОЛТ, что позволяет охватить зоны предполагаемой опухолевой инвазии.

Интраоперационная лучевая терапия проводится электронным пучком энергией 6 МэВ малогабаритного бетатрона на «ложе» удаленной опухоли или на зону наибольшего риска возникновения рецидива. До начала операции выполняется расчет необходимой однократной дозы ИОЛТ, которую планируют подвести на ложе после удаления опухоли. Однократная доза ИОЛТ варьирует в зависимости от следующих данных: учитывается

$$K = \left(\frac{T}{T+I} \right)^{0,11} \quad (5),$$

where T – preoperative course duration, days, I – interval between preoperative course and IORT, days.

Preoperative EBRT: first preoperative EBRT in the regimen as follows: single focal dose – 3 Gy, 10-12 fractions, total focal dose 38-44 Gy for isoeffect on pathologic focus is performed, then surgery, which is completed by IORT on removed tumor bed, is made. The target area for EBRT is determined due to preliminary modeling based on computer tomography data or visual examination and measuring of pathologic focus size in patients with superficial soft tissue sarcomas. Tumor measurements are adjusted with computer tomogram. Field areas for EBRT exceed by 20-50% field for IORT, it allows to capture areas of supposed tumor invasion.

IORT is performed with 6 MeV electron beam of small-size betatron on removed tumor bed or on the area of the highest recurrence risk. Prior to surgery calculation of required single IORT dose on the removed tumor bed is made. Single IORT dose varies depending on following data: total dose of performed EBRT, interval in days before operation with IORT according to formula (5) for planned total course dose 60-65Gy are taken into account.

Time intervals between treatment stages for version 1 and 2 of mixed radiotherapy are different, as traumatic surgery with IORT is performed and patients need longer period of recovery comparing with preoperative EBRT in the average fractioning regimen with further surgery.

The main groups included 157 patients, which received combined modality treatment and mixed radiotherapy. In control groups 100 patients received conventional combined modality treatment with postoperative EBRT in following regimen: single focal dose – 2 Gy, 5 fractions per week, total focal dose – 40 Gy. Main and control groups were matched for prognostic factors. The significance of difference was assessed by long-rank test (Survival Analysis, STATISTICA 6.0).

Efficacy of novel medical technique application for malignant tumors of nasal cavity.

Combined modality treatment was performed in 60 patients with malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses according to version 2 of medical technique: preoperative EBRT was performed in following regimen: single focus dose 3.0 Gy, 5 fractions per week, total focus dose 38-44 Gy for isoeffect of standard radiation course with further surgery and IORT on removed tumor bed in 10-12 Gy dose. Dose and TDF factor rates were calculated by formula (3). The extent of tumor in all patients matched to stage III. The control group included 40 patients, which underwent postoperative EBRT in following regimen: single focus dose 2.0 Gy, 5 fractions per week, total focus dose 40 Gy (standard course). The main and control group were matched for main clinical scores, extent of surgery, sex and age (the median was 51±2.2 years old). For the main group the tolerability of mixed radiotherapy (EBRT and IORT) was satisfactory.

суммарная доза проведенной ДГТ, перерыв в днях до операции с ИОЛТ по формуле (5) при запланированной суммарной курсовой очаговой дозе 60–65 Гр.

Интервалы между этапами лечения при I и II вариантах смешанного облучения различаются по длительности, что обусловлено проведением на первом этапе травмирующей операции в сочетании с ИОЛТ, когда пациентам необходим более длительный период восстановления, чем после предоперационного курса ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы и последующей операции.

В основных группах наблюдали 157 пациентов, которые получали комбинированное лечение и смешанную лучевую терапию. В контрольных группах 100 больных получали стандартное комбинированное лечение с послеоперационными курсами дистанционной гамма-терапии в режиме: разовая очаговая доза – 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД – 40 Гр. Основные и контрольные группы были сопоставимы по прогностическим признакам. Достоверность различий оценивалась по ранговому критерию (Survival Analysis, STATISTICA 6.0).

Эффективность использования новой медицинской технологии при злокачественных новообразованиях полости носа.

Проведено комбинированное лечение 60 больным со злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух в соответствии со вторым вариантом медицинской технологии: на первом этапе осуществлялся предоперационный курс ДГТ в режиме: РОД 3,0 Гр, пять фракций в неделю, СОД 38–44 Гр по изоэффекту стандартного курса облучения, с последующим проведением операции и ИОЛТ на «ложе» удаленной опухоли в дозе 10–12 Гр. Расчет доз и показателя фактора ВДФ по формуле (3). Распространенность опухоли у всех пациентов соответствовала III стадии заболевания. Контрольную группу составили 40 больных, которым проводили дистанционную гамма-терапию в послеоперационном периоде в режиме: РОД 2,0 Гр, пять фракций в неделю, СОД 40 Гр (стандартный курс). Основная и контрольная группы больных были сопоставимы по основным клиническим показателям, объему хирургического вмешательства, полу и возрасту (медиана 51±2,2 года). У больных основной группы переносимость смешанной лучевой терапии (ДГТ и ИОЛТ) была вполне удовлетворительной.

У 2% больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух наблюдалось появление на коже полей облучения эритемы I степени выраженности, которая проходила самостоятельно и не требовала специального лечения до начала операции с ИОЛТ. У больных контрольной группы подобных явлений не выявлено. При ИОЛТ у больных опухолями полости носа и околоносовых пазух пучок быстрых электронов 6 МэВ распространялся в направлении средней черепной ямки. Суммарная

The I degree erythema on radiation field, which was self-limited and did not required special treatment prior to surgery with IORT, occurred in 2% of patients with tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. It didn't occur in the control group. For IORT in patients with tumors of nasal cavity and paranasal sinuses the 6 MeV high-speed electron beam spread in the direction to middle cranial fossa. The total absorbed dose on brain meninges and tissue adjacent to radiation zone was 3.9 Gy. There was no acute radiation-induced reactions from CNS for indicated absorbed dose. After combined modality treatment completion over 1st and 2nd years of follow-up in 2 patients (3.3%) of the main group, which were admitted with assumption of local recurrence, fibrotic changes of normal tissue in the IORT area were found in reoperation.

Five years later the recurrences occurred in 37.5±5.3% of patients in main group and 65±5.1% of patients in control group. The differences were statistically significant ($p<0.05$). For the main group total 5-year survival rates were 65±6.7%; in the control group – 45±4.5% ($p<0.05$). Thus, combined modality treatment consisted with preoperative EBRT and surgery with IORT significantly decreases local recurrence rates over first 5 years after treatment by 27.5% and increases lifetime by 20%.

Efficacy of novel technique application in patients with soft tissue sarcomas.

The main group included 80 patients and the control group – 25 patients. For the main group two versions of mixed radiotherapy was performed: 50 patients received version 2 with single IORT dose 15–20 Gy, then after the interval EBRT was performed in conventional fractionating regimen with total focus dose – 40 Gy. The course dose and TDF factor were calculated by formula (3). During operation prior to IORT we used aluminum plates shielding of peripheral nerve if he passed through target area and could exposed by great radiation dose.

In 24% of patients with soft tissue sarcomas during version 1 with 20 Gy IORT of mixed radiotherapy there were acute radiation-induced reactions in the form of increased exudation and soft tissue edema, which worsened the healing and, consequently, extend wound healing duration. Postoperative period in these patients was increased by 10–15 days.

In 30 patients with soft tissue sarcomas, which received version 2 of treatment, such acute reactions were in 5.6% of cases. To improve the wound healing following measures were assumed: wound lavage with antiseptics; appropriate wound drainage by means of suction-irrigation system with possibility for vacuum aspiration of wound discharge and flushings; after removal of drainage exudate was evacuated by punctures; for surgery on extremities immobilization for 5–7 days was administered.

In control group 25 patients with soft tissue sarcomas underwent surgery consisted in wide excision and received EBRT in conventional fractionating regimen: single focal dose 2 Gy, 5 fractions per week, total dose

поглощенная доза на оболочки и ткань головного мозга, прилегающих к зоне облучения, составляла 3,9 Гр. Ни в одном случае указанная поглощенная доза не вызывала острых лучевых реакций со стороны центральной нервной системы. После окончания комбинированного лечения в течение первого и второго года наблюдения у 2-х больных (3,3%) основной группы, которые поступили с подозрением на местный рецидив заболевания, на повторной операции обнаружили фиброзные изменения нормальных тканей в зоне проведения ИОЛТ.

Рецидивы заболевания спустя 5 лет наблюдали у 37,5±5,3% больных основной и 65±5,1% больных контрольной группы. Различия статистически значимы ($p<0,05$). В основной группе общая 5-летняя выживаемость составила 65±6,7%; в контрольной группе – 45±4,5% ($p<0,05$). Таким образом, комбинированное лечение, включающее предоперационную дистанционную гамма-терапию и операцию с ИОЛТ, достоверно снижает уровень местных рецидивов за первые 5 лет жизни больных после проведенного лечения на 27,5% и увеличивает продолжительность жизни на 20%.

Эффективность использования медицинской технологии при саркомах мягких тканей

Под наблюдением находились 80 больных основной группы и 25 больных контрольной. В основной группе осуществляли оба варианта проведения смешанной лучевой терапии: у 50 больных применяли первый вариант лечения с ИОЛТ однократной дозой 15–20 Гр, затем после перерыва осуществлялась ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы до СОД 40 Гр. Расчет курсовой дозы и показателя фактора ВДФ проводились по формуле (3). Во время операции до проведения ИОЛТ осуществлялась защита экранированием алюминиевыми пластинами периферического нерва в случае, если он проходил в зоне мишени и мог бы подвергнуться большой дозе облучения.

У 24% больных саркомами мягких тканей при смешанной лучевой терапии по 1-му варианту с ИОЛТ 20 Гр отмечалось появление острых лучевых реакций в виде повышенной экссудации и отека мягких тканей, что ухудшало процессы заживления и, соответственно, удлиняло сроки заживления послеоперационной раны. Течение послеоперационного периода у данных больных увеличивалось на 10–15 дней.

У 30 больных саркомами мягких тканей, которым применяли второй вариант лечения, появление подобных острых лучевых реакций наблюдалось в 5,6% случаев. Для улучшения заживления проводились следующие мероприятия: промывание операционной раны антисептиками; адекватное дренирование раны посредством подключения промывной системы с возможностью вакуум аспирации раневого отделяемого и промывных сред; после удаления дренажа эвакуации экссудата проводились пункционным методом;

varied from 40 Gy to 45 Gy. Postoperative complications occurred in 12% of cases. The wound healing was predominantly by primary intention, during EBRT the erythema with dry epidermitis, which did not require special treatment, occurred on the radiation fields. Long-term outcomes of combined modality treatment with IORT and EBRT in patients with soft tissue sarcomas were followed.

In the main group total survival rates were 70.7±8.3%, in the control group – 30.4±8.5%. 67.3±9.6% (34 of 50) of patients in the main group and 29.7±9.3% of patients in the control group lived for 5 years without recurrences. The represented total and recurrence-free survival rates were statistically significant comparing with the control group ($p<0.05$).

Thus, in the main group local recurrence rate was significantly decreased by 39.3% after treatment for 5-year follow up and total survival rates were increased by 40.3% comparing with control group.

Efficacy of medical technique application in patients with recurrences of high differentiated thyroid cancer.

Clinical approbation was performed in 32 patients with recurrences of high differentiated thyroid cancer by developed method of combined modality treatment with IORT and EBRT (Version 1). The control group included 20 patients, which underwent only re-operation. The most frequent morphological diagnosis was papillary cancer — in 65.6% of cases. After removal of recurrence tumor IORT with 10 Gy single dose on the bed was performed, and 7–10 days later after removal of sutures EBRT in standard regimen was performed, the number of sessions was calculated by formula:

$$N = 8.9 (3.4 - X^{-0.169}), \quad (6),$$

where N – number of postoperative EBRT sessions, X – time interval in days between IORT and EBRT.

The IORT was performed from one or two field, its dose was calculated by formula (3). Due to limited track of high-speed electrons radiation exposure on mucous membrane of trachea and larynx was low. The IORT duration varied from 8 to 10 min. For version 1 of mixed radiotherapy in patients with recurrences of thyroid cancer after IORT acute radiation-induced reactions in the form of laryngeal edema which was cured with medical treatment (antihistamines injection, phlebodia 600). In the control group such complications did not occur because these patients received re-operation and removal of recurrence tumor.

After wound healing and suture removal at 7th–10th day EBRT from one field which was 10–12×20–22 cm, was performed with standard fractionating regimen: single dose — 2.0 Gy, 5 fractions per week, after 20 Gy total focal dose we used shielding of critical organs such as larynx, the shielding decreased dose over the organ by 20%. The course dose of mixed radiotherapy was 60 Gy for isoeffect or in terms of TDF factor — 100 relative units.

For long-term period all 32 patients of the main group were followed. 2 patients (6.3%) 1 year after

при операциях на конечностях назначалась иммобилизация в течение 5–7 дней.

В контрольной группе у 25 больных саркомами мягких тканей выполнялось хирургическое лечение в объеме широкого иссечения патологического очага, и проводилась ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД варьировала от 40–45 Гр. Послеоперационные осложнения наблюдались в 12% случаев. Заживление раны – преимущественно первичным натяжением, во время проведения ДГТ на коже полей облучения отмечали появление эритемы с переходом в сухой эпидермит, которые специального лечения не требовали. Прослежены отдаленные результаты у больных саркомами мягких тканей после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ.

В основной группе пятилетняя общая выживаемость составила $70,7 \pm 8,3\%$, в контрольной группе – $30,4 \pm 8,5\%$. Без рецидива в течение пяти лет жили: $67,3 \pm 9,6\%$ (34 из 50) больных основной группы, $29,7 \pm 9,3\%$ – контрольной. Приводимые показатели общей и безрецидивной выживаемости были статистически значимы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных основной группы после проведенного лечения наблюдали достоверное снижение уровня местных рецидивов на 39,3% за 5-летний срок наблюдения и увеличение общей продолжительности жизни на 40,3% в сравнении с контрольной группой.

Эффективность применения медицинской технологии при рецидивах высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Проведена клиническая апробация у 32 больных с рецидивами высокодифференцированного рака щитовидной железы по разработанному способу комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ (вариант 1). Контрольная группа состояла из 20 больных, которым проводилась только повторная операция. Наиболее частым вариантом морфологического диагноза был папиллярный рак (65,6% случаев). После удаления рецидивной опухоли на ложе проводили ИОЛТ однократной дозой 10 Гр, а через 7–10 дней после снятия швов – ДГТ в стандартном режиме, число сеансов которой определяли по формуле:

$$N = 8,9 (3,4 - X^{-0,169}), \quad (6),$$

где N – число сеансов послеоперационного курса ДГТ; X – временной интервал в сутках между сеансом ИОЛТ и ДГТ.

Интраоперационную лучевую терапию, дозу которой определяли по формуле (3), проводили на ложе удаленной рецидивной опухоли с одного или двух полей. Вследствие ограниченного пробега быстрых электронов лучевая нагрузка на слизистую оболочку трахеи и гортани была небольшой. Длительность проведения ИОЛТ составляла от 8 до 10 мин. При применении 1-го варианта сме-

combined modality treatment with IORT and EBRT had regional lymph node metastases. In the control group all 20 patients were followed.

There were statistically significant differences in groups for 3- and 5-year survival rates, accounted for 100% and $90,0 \pm 8,9\%$ in the main group and $84,6 \pm 6,4\%$ and $72,8 \pm 8,1\%$ in the control group, respectively ($p < 0,05$).

Case report:

Female patient A., 53 years old. History of disease № 118075. Diagnosis: the recurrence of thyroid cancer T3N0M0, condition after operation. Morphology: follicular cancer. The operation and IORT with 10 Gy single dose and one field 5×7 cm in size were performed. There was uncomplicated postoperative period, wound healing was by primary intention, suture removal was done at 7th day. At 9th day after operation postoperative EBRT was begun in conventional fractionating regimen – 2.0 Gy single dose, 5 fractions per week. The number of sessions was calculated by formula:

$$N = 8,9 (3,4 - X^{-0,169}), \quad (6),$$

where N – number of postoperative EBRT sessions,

X – time interval in days between IORT and EBRT.

N value was 24 sessions.

Taking into account of 10 Gy IORT single dose, 9 days of postoperative period prior to postoperative EBRT, 45 Gy total EBRT dose, the course dose in the target was 60 isoGy (100 relative units TDF factor). Follow-up period was 8 years. Evidences for recurrence or metastases were not obtained.

Novel developed technique for combined modality treatment with IORT and EBRT in patients with mentioned localizations has been approved by Federal service for the Supervision of Public Health and Social Development [8].

Thus, mixed radiotherapy (IORT and EBRT) in the context of combined modality treatment in patients with malignant tumors of mentioned localizations increases the efficacy of combined modality treatment due to local recurrence rates reducing by 27–56% and lifetime increase by 20–40% comparing with the control group, in which conventional combined modality treatment with postoperative EBRT in total dose of 40–45 Gy was performed. For mixed radiotherapy the irradiated tissue area for EBRT in patients of the main group exceeded by 20–50% of the target area for single IORT dose, it allows to capture areas of supposed tumor invasion and consequently to reduce local recurrence rates.

The advantages of combined modality treatment with IORT and EBRT for cancer patients is the absence of severe radiation-induced complications due to minimal radiation exposure on surrounding normal organs and tissues with maximum tumor radiation.

шанной лучевой терапии больным с рецидивами рака щитовидной железы после проведения ИОЛТ в 3% случаев отмечались появления острых лучевых реакций в виде отека слизистой гортани, который был купирован медикаментозной терапией (введение антигистаминных препаратов, препарата флекадия-600). В контрольной группе подобных осложнений не было, так как больным проводилось повторное оперативное вмешательство и удаление рецидивной опухоли.

После заживления раны у больных основной группы и снятия швов на 7–10 дни на область мишени проводили ДГТ с одного поля, размеры которого составляли 10–12×20–22 см, режим фракционирования дозы стандартный: РОД 2,0 Гр, 5 фракций в неделю, после СОД 20 Гр экранировали свинцовыми блоками критические органы – гортань, что снижало дозу над органом на 20%. Курсовая доза смешанной лучевой терапии составляла 60 Гр по изоэффекту или 100 усл. ед. в показателях фактора ВДФ.

В отдаленные сроки прослежены все 32 больных основной группы. У двух пациентов (6,3%) через год после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ наблюдали появление регионарных метастатических лимфатических узлов. В контрольной группе прослежены все 20 больных.

Статистически значимые различия в группах получены по результатам трех- и пятилетней выживаемости, составляя 100 и 90,0±8,9% у больных в основной группе и 84,6±6,4 и 72,8±8,1% в группе контроля соответственно ($p < 0,05$).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Больная А., 53 года. История болезни № 118075. Диагноз: рецидив рака щитовидной железы Т3N0M0, состояние после операции. Гистология: фолликулярный рак. Выполнена операция с ИОЛТ однократной дозой 10,0 Гр одним полем, размером 5×7 см. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением, швы сняты на 7-е сутки. На девятые сутки после операции начат курс послеоперационной дистанционной гамма-терапии в стандартном режиме фракционирования дозы 2,0 Гр, 5 фракций в неделю. При этом число сеансов послеоперационной гамма-терапии (N), рассчитанное по формуле (6), составило 24. С учетом величины однократной дозы ИОЛТ (10 Гр), длительности послеоперационного периода до начала курса дистанционной гамма-терапии (9 суток), величины суммарной дозы ДГТ (45 Гр) курсовая доза в мишени составила 60 изОГ (100 усл. ед. ВДФ). Сроки динамического наблюдения за больной – 8 лет. Данных за рецидив, метастазирование не получено.

Разработанная новая технология комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ онкологических больных указанных локализаций утверждена Росздравнадзором [8].

Таким образом, проведение смешанной лучевой терапии (ИОЛТ и ДГТ) при комбинированном лечении у больных злокачественными новообразованиями указанных локализаций способствует повышению эффективности комбинированного лечения за счет снижения частоты местных рецидивов на 27–56% и увеличения продолжительности жизни больных на 20–40% в сравнении с больными контрольных групп, которые получали стандартное комбинированное лечение с послеоперационными курсами ДГТ в СОД 40–45 Гр. При использовании смешанной лучевой терапии площадь облучаемых тканей при ДГТ у больных основных групп на 20–50% превышала площадь облучения мишени от однократной дозы ИОЛТ, что позволяло охватить зону предполагаемой опухолевой инвазии и тем самым способствовало уменьшению риска возникновения местного рецидива заболевания.

Преимуществом комбинированного метода с ИОЛТ и ДГТ онкологических больных является отсутствие серьезных лучевых осложнений за счет минимальной лучевой нагрузки на окружающие нормальные органы и ткани при максимальном облучении патологического очага.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Алма-Ата, 1983; 35.
2. Ulmer W. On the problem of time, dose and fractionation (TDF) in the linear-quadratic model. Strahlentherapie. 1987; 2: 123–129.
3. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина К.Н. и др. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных новообразований: Пособие для врачей. М.: 2005; 67.
4. Liversage W.E. A critical look at the ret. Brit. J. Radiol. 1971; 44: 91–100.
5. Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями: Пособие для врачей. Томск, 2004. 20.
6. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Струков Ю.Н., Кондратьева А.Г. Дистанционная гамма-терапия при комбинированном лечении ЗНО с применением интраоперационного облучения. Мед. радиология. 2008; 2: 16–24.
7. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.И. Мусабаевой. Томск. 2006; 216.
8. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л. и др. Медицинская технология: Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Регистрационный номер № 2009/274 от 02.09.2009 (Росздравнадзор).

Адрес для корреспонденции:

Чойнзонов Е.Л.
 НИИ онкологии,
 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
 Тел.: (3822)51-10-39 E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Correspondence to:

Choyznzonov E.L.
 Cancer Research,
 634009, Tomsk, 5, Kooperativny lane,
 Тел.: (3822) 51-10-39 E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО III СТАДИИДобродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А.,
Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Миллер С.В.НИИ онкологии СО РАМН,
Томск, РоссияINTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY
IN COMBINED MODALITY TREATMENT
FOR STAGE III NON-SMALL
CELL LUNG CANCERDobrodeev A.Y., Zavialov A.A., Tuzikov S.A.,
Musabaeva L.E., Lisin V.A., Miller S.V.Cancer Research Institute SB RAMS,
Tomsk, Russia

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости и смертности в течение последних десятилетий в России прочно занимает лидирующие позиции.

В этой связи перспективным представляется применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), которая позволяет подвести большую однократную дозу облучения и обеспечить эффективную эрадикацию возможных субклинических метастазов в зонах регионального метастазирования, наиболее точно локализовать зону облучения и свести к минимуму повреждение нормальных тканей и критических органов за счет ретракции их за пределы поля облучения или экранирования [4, 10].

На основе применения модифицированной математической модели ВДФ и ЛКМ в клинических исследованиях по изучению переносимости комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием ИОЛТ было показано, что предельно допустимой однократной дозой является доза 15 Гр, а оптимальной, с позиций лучевых реакций и осложнений, – 10 Гр.

Уровень возникающих ранних и поздних лучевых реакций и осложнений был допустимым и клинически незначимым. Для профилактики осложнений после комбинированных операций с резекцией предсердий и перикарда целесообразно снижение однократной дозы ИОЛТ с 15 до 10 Гр и проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий (назначение метаболитов, антиоксидантов и глюкокортикостероидов).

Применение при НМРЛ III стадии неоадъювантной химиотерапии и ИОЛТ в дозе 10 и 15 Гр на фоне радиосенсибилизации позволяет статистически значимо улучшить показатели выживаемости.

Ключевые слова: Интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий в России рак легкого в структуре онкологической заболеваемости и смертности прочно занимает лидирующие позиции [7].

В настоящее время при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) III стадии активно развиваются

Lung cancer has dominant position at the structure of oncological morbidity and mortality for last decades in Russia.

Therefore application of intraoperative radiotherapy (IORT) which allows applying large single dose and providing effective eradication of possible subclinical metastases at regional metastasis zones with most accurate positioning of radiation field and minimizing normal tissue and critical organs damage due to its retraction out of radiation field or shielding appears to be perspective [4, 10].

Based on modified mathematical model TDF and LQM in clinical investigations of combined modality treatment tolerability for stage 3 NSCLC using IORT 15 Gy dose was considered to be maximum permissible single dose and 10 Gy – optimal in the context of radiation reactions and complications.

Acute and long-term radioreaction rates were permissible and clinically not significant. For prophylaxis of complications after combined surgery with auricles and pericard resections decreasing of IORT single dose from 15 to 10 Gy and therapeutic and prophylaxis care (metabolites, anti-oxidants and corticosteroids) is reasonable.

Neoadjuvant chemotherapy with 10 Gy and 15 Gy IORT and radiosensitization for stage 3 NSCLC allow to improve survival rates.

Key words: Intraoperative radiotherapy, combined modality treatment, lung cancer.

INTRODUCTION

Lung cancer has been a dominant cause of oncological morbidity and mortality for last several decades in Russia [7].

Currently, for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), combined modality treatment methods, including chemoradiotherapy, are being developed as surgery alone cannot fully secure predictable outcomes in particular locoregional recurrence prevention [8].

Therefore the application of intraoperative radiotherapy (IORT) which allows the application of a large single dose and provides effective eradication of possible subclinical metastases at regional metastatic zones with the most accurate positioning of the radiation field and minimizes damage to normal tissue and critical organs due to retraction out of radiation field or shielding appears to be a prospect worthy of investigation [4, 10].

методы комбинированного лечения, включающие химиолучевую терапию, т. к. только хирургическое вмешательство не может решить в полной мере вопросы, связанные с профилактикой возникновения локо-регионарных рецидивов [8].

В связи с этим перспективным представляется применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), которая позволяет подвести большую однократную дозу облучения и обеспечить эффективную эрадикацию возможных субклинических метастазов в зонах регионарного метастазирования, наиболее точно локализовать зону облучения и свести к минимуму повреждение нормальных тканей и критических органов за счет ретракции их за пределы поля облучения или экранирования [4, 10].

Очевидно, что совершенствование метода ИОЛТ с позиций повышения локального эффекта лечения не может быть связано с бесконтрольным увеличением однократной дозы облучения, т. к. это неизбежно приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и летальности. Например, применение высокой однократной дозы ИОЛТ в эксперименте в пределах 25–30 Гр приводило к повреждению критических структур, расположенных рядом с патологическим очагом, что объясняется превышением толерантности нормальных тканей [11]. В клинических исследованиях [9] при однократных дозах до 25 Гр и площадях облучения больше 80 см² отмечалась высокая частота лучевых осложнений (35%). При этом необходимо отметить, что толерантной дозой (которой, например, является доза классического курса лучевой терапии) считают такую дозу, которая за 5-летний период наблюдения приводит к частоте лучевых осложнений, равной 5–6% [5]. Поэтому в настоящее время эффективному применению ИОЛТ при лечении НМРЛ препятствует ряд обстоятельств, одним из которых является неопределенность в значении допустимой однократной дозы, обеспечивающей удовлетворительный радикализм и приемлемый уровень лучевых реакций и осложнений.

Для повышения эффективности лучевой терапии без увеличения дозы облучения с целью увеличения терапевтического интервала и усиления радиочувствительности опухолевых клеток к ионизирующему излучению используются радиосенсибилизаторы, например, противоопухолевые препараты [1]. Механизмы радиосенсибилизации цитостатиков достаточно разнообразны и связаны главным образом с воздействием на факторы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация, продвижение клеток по фазам цикла). Гемцитабин (гемзар) обладает свойством синхронизировать цикл клеточного деления (дисрегуляции S фазы митоза), хотя определенная роль отводится повреждению специфических участков ДНК и апоптозу [12]. Цисплатин способствует реоксигенации опухоли, ингибирует репарацию суб- и потенциально летальных постлу-

It is evident that IORT development, from the perspective of local therapeutic effect improvement, cannot be related to uncontrolled single radiation dose enhancement as it inevitably leads to increased complication and mortality rates. For example, experimental application of high dose single IORT in the range of 25–30 Gy resulted in damage to critical organs adjacent to the nidus because it exceeded the normal tissue tolerance [11]. In clinical investigations [9] for a single dose up to 25 Gy and a radiation area greater than 80 cm² high radiation-related complication rates equal to 35% were noted. It should be noted that a tolerable dose (e.g. standard regimen of radiotherapy) is defined as a dose which at 5-year follow-up provides 5–6% radiation-related complication rates [5]. The uncertainty of permissible single dose values that provide reasonable radicality and acceptable radiation effects and complication rates reduces effective application of IORT for NCSLC.

To increase radiotherapy efficacy without radiation dose enhancement for extending margins of safety and enhancement of tumor cell radiosensitivity, radiosensitizing agents, such as certain anticancer drugs are proposed [1]. Radiosensitization mechanisms of cytostatic agents are considerably varied and are specifically associated with the impact on factors determining tumor cell radiosensitivity (reparation, reoxygenation and undergoing cell cycle). Gemcitabine (Gemzar) is able to synchronize cell-division cycle (dysregulation of S phase), although a certain role is assigned to specific DNA damage sequence and apoptosis [12]. Cisplatin promotes tumor reoxygenation, inhibits reparation of sub-lethal and potentially lethal radiation damages increasing the degree of tumor resorption [1]. Consequently, Gemzar and Cisplatin for radiosensitization are need in considerably less doses than therapeutic doses [1, 14].

Currently ample opportunities are present for continuous assessment of IORT. Prospects for this method of development are related to the evaluation of essential and adequate radiation dose and to tumor radiosensitivity enhancement and the possible decreasing of the IORT dose through current chemotherapeutic drugs such as radiosensitizer application.

The object of this study is to evaluate the maximum permissible single dose of IORT and to analyze the results of clinical testing of combined modality treatments in patients with stage III NCSLC with neoadjuvant chemotherapy and intraoperative radiation with underlying radiosensitization.

MATERIAL AND METHODS

Evaluation of maximum permissible single dose of IORT for NCSLC:

In trials of Lisin V.A. [6] the method for pre-estimation of the maximum permissible single dose for IORT using the modified mathematical model (time-dose-fractionation – TDF) and the linear quadratic model

чевых повреждений, тем самым повышая степень резорбции опухоли [1]. При этом для радиосенсибилизации необходимы дозы гемзара и цисплатина значительно меньшие, чем терапевтические [1, 14].

Таким образом, в данный момент открываются широкие возможности для продолжения изучения ИОЛТ. Перспективы развития данного метода связываются с определением необходимого и достаточного объема облучения, а также с увеличением радиочувствительности опухоли и возможным снижением дозы ИОЛТ за счет применения современных химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов.

Целью настоящего исследования является оценка предельно допустимой однократной дозы ИОЛТ и анализ результатов клинической апробации комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии с использованием неoadъювантной химиотерапии и интраоперационного облучения на фоне радиосенсибилизации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка предельно допустимой однократной дозы ИОЛТ при НМРЛ

В исследованиях В.А. Лисина [6] предложен метод предварительной оценки допустимых однократных доз при ИОЛТ на основе использования модифицированной математической модели время-доза-фракционирование (ВДФ) и линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для кожи. На рисунке 1 приведены зависимости однократной дозы от суммарной дозы классического курса, рассчитанные по ЛКМ (верхняя кривая) и по модели ВДФ (нижняя кривая). Расчеты проведены по критерию ранних лучевых реакций. Видно, что предельно допустимая однократная доза для кожи находится в пределах 18–20 Гр. Найденные расчетным путем ориентировочные значения предельно допустимой однократной дозы соответствуют значениям доз, рекомендованных резолюцией V Международного симпозиума по ИОЛТ в Лионе (Франция, 1994 г.) [13].

Соотношение между предельно допустимой однократной дозой и предельно допустимым значением фактора ВДФ имеет вид [6]:

$$D = 0,88 \times \text{ВДФ}^{0.65} \quad (1)$$

Легочная ткань более радиочувствительна, чем кожа, и, согласно данным К.И. Жолкивер и соавт. [3], предельно допустимое значение фактора ВДФ при облучении одного легкого равно 47 ед. Поэтому в соответствии с приведенным соотношением ориентировочное значение предельно допустимой однократной дозы для ИОЛТ при НМРЛ равно ~ 11 Гр. При этом необходимо сделать следующие дополнительные замечания. Как известно, все предельно допустимые значения ВДФ [3] определены для площади облучения 100 см² и для дистанционной гамма-терапии, т. е. для тканей, не подвергнутых

(LQM) for skin was suggested. The relationship between single dose and total standard regimen dose calculated using LQM (upper curve) and TDF (lower curve) is shown in Figure 1. The calculations were performed by acute radiation effects criteria. The maximum permissible single dose for skin is 18–20 Gy. Calculated guide values of maximum permissible single dose correspond to those, presented at the Fifth International IORT Symposium in Lyon (France, 1994) [13].

The relationship between the maximum permissible single dose and the maximum permissible value of TDF factor is given by [6]:

$$D = 0.88 \times \text{TDF}^{0.65} \quad (1)$$

Lung tissue is more radiosensitive than skin and, according to Jolkiver et al. [3], the maximum permissible value of TDF factor for one lung irra-

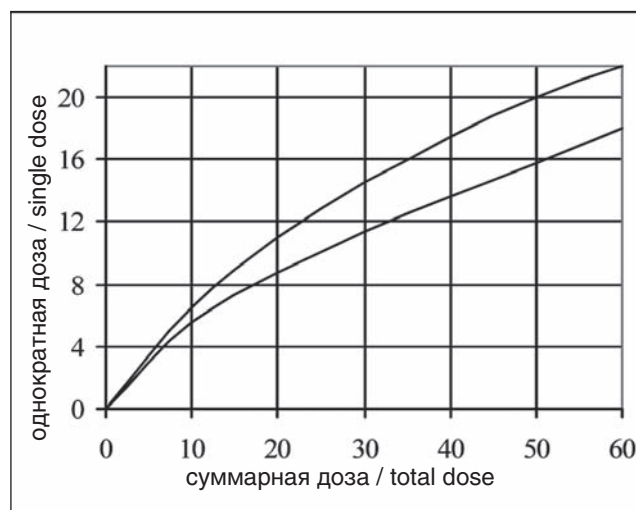


Рис. 1. Зависимости однократной дозы от суммарной дозы классического курса, рассчитанные по моделям ВДФ и ЛКМ

Fig.1. The relationship between maximum permissible single dose and total dose of standard regimen calculated with TDF and LQM

diation is 47 units. Subsequently, the guide value of the maximum permissible single dose of IORT for NCSLC is ~ 11 Gy. The following additional comments are important to mention: all maximum permissible values of TDF factor [3] were known to be estimated for the radiation area equal to 100 cm² and for the distant gamma-therapy, namely for tissues that weren't exposed by surgical trauma. Our investigation for IORT collimator measuring 4×7 cm created a radiation area ≈ 28 cm² which was used and tissues in the surgical field were exposed, the value of the received dose should be adjusted for noted conditions. Although at this stage of the investigation only approximate correlation is possible. While adjusting for radiation field area we used WHO recommendations [2], in which the maximum permissible value of TDF factor was assessed using the ratio:

$$\text{TDF max} = K \times S^{-0.3}, \quad (2)$$

where S – radiation field area; K – constant dependent on type of exposed tissue. For standard regimen beam therapy, in which S=100 cm², a TDFmax=100 units,

воздействию операционной травмы. Поскольку в нашем исследовании для ИОЛТ используется коллиматор размером 4×7 см, формирующий поле облучения площадью ≈28 см², а ионизирующему излучению подвергаются ткани, находящиеся в зоне операции, полученное значение дозы следовало бы скорректировать с учетом указанных обстоятельств. Однако и по этим направлениям на данном этапе исследований возможна лишь приближенная коррекция. При введении поправки на площадь облучаемого поля нами использованы рекомендации ВОЗ [2], в которых предельно допустимое значение фактора ВДФ оценивается по формуле:

$$\text{ВДФ}_{\text{пред}} = K \times S^{-0.3}, \quad (2)$$

где S – площадь облучаемого поля; K – коэффициент, зависящий от типа облучаемой ткани. Для стандартного классического курса лучевой терапии, у которого $S = 100$ см², а $\text{ВДФ}_{\text{пред}} = 100$ ед., $K \approx 400$. Из приведенных расчетов можно заключить, что при облучении легочной ткани полем площадью ≈ 28 см² предельно допустимая однократная доза ИОЛТ равна ~ 15 Гр.

Таким образом, полученные расчетные данные об ориентировочных допустимых однократных дозах ИОЛТ позволили обосновать возможность применения в клинических исследованиях интраоперационного облучения в однократной дозе от 10 до 15 Гр.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

В исследование включены 138 больных НМРЛ III стадии, которые получили комбинированное лечение с ИОЛТ в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН. Больные в зависимости от метода лечения были разделены на 3 группы: 1 группа – неoadjuvant химиотерапия паклитаксел/карбоплатин, радикальная операция и ИОЛТ 15 Гр в условиях радиосенсибилизации гемзаром (45 больных); 2 группа – неoadjuvant химиотерапия паклитаксел/карбоплатин, радикальная операция и ИОЛТ 10 Гр в условиях радиосенсибилизации цисплатином (42 больных); 3 группа (контрольная) – радикальная операция и ИОЛТ 15 Гр (51 больной).

В основных группах неoadjuvant химиотерапию проводили по схеме паклитаксел 175 мг/м² в/в 1 день и карбоплатин АУС 6 в/в 1 день (2 курса с интервалом в 3 недели), затем во время оперативного вмешательства после удаления опухоли осуществляли ИОЛТ в однократной дозе 10 и 15 Гр на пути регионарного метастазирования в условиях радиосенсибилизации цисплатином (троекратно – в/в за 2 дня до операции, за 1 день до операции и в день операции за 2 часа до облучения в дозе 6 мг/м²) и гемзаром (однократно в/в в день операции за 2 часа до облучения в дозе 300 мг/м²). Распределение больных по группам проводилось методом «случай-контроль».

Наибольшее число больных было в возрасте от 55 до 69 лет, соотношение мужчин и женщин – 8:1. Несколько чаще опухоль располагалась в правом легком (51,4%), реже – в левом (48,6%). В основных и контрольной группах преобладали центральные

$K \approx 400$, from represented ratios it can be obtained that for lung tissue irradiation with field area ≈ 28 cm² maximum permissible single IORT dose equals ~ 15 Gy.

Thus, calculated data for guide values of maximum permissible single IORT doses allowed to establish the possibility for using IORT with maximum permissible single dose is from 10 to 15 Gy in clinical investigations.

CLINICAL INVESTIGATIONS:

The study included 138 patients with stage III NSCLC who received combined modality treatment at the Thoraco-Abdominal Department of the Cancer Research Institute SB RAMS. According to the treatment modality, patients were divided into three groups: group 1 – neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/carboplatin, radical surgery and 15 Gy IORT with gemzar as a radiosensitizer (45 patients).

group 2 – neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/carboplatin, radical surgery and 10 Gy IORT with cisplatin as a radiosensitizer (42 patients).

group 3 (control group) – radical surgery and 15 Gy IORT (51 patients).

In main groups, the neoadjuvant chemotherapy regimen was paclitaxel 175 mg/m² IV for the 1st day and carboplatin АUC 6 IV for the 1st day (2 courses with 3-week interval), then at surgery after tumor removal IORT with single dose 10 and 14 Gy on the locoregional zones with cisplatin (three times – IV 2 days before surgery, 1 day before surgery and on the day of surgery 2 h before radiation with dose 6 mg/m²) or gemzar (single dosing – IV on the day of surgery 2 h before radiation with dose 300 mg/m²) for radiosensitization. Treatment duration was equal to 2006–2007 years. Patients were divided into groups with «case-control» method.

Most of the patients were 55–69 years old with a ratio of men to women – 8:1. The tumor was in the right lung slightly more often (51.4%), less frequently – in left lung (48.6%). In the main arms and control group the central clinical and anatomical forms of lung cancer prevailed (Table 1). The patient distribution, according to the TNM system, is demonstrated in Table 2. Chronic bronchopulmonary comorbidity in the form of chronic bronchitis, pulmonary emphysema, widespread pneumofibrosis, and bronchiectatic disease was observed in 33 patients (73.3%) of group 1, 30 patients (71.4%) of group 2, in 35 patients (68.6%) of group 3, the control group. Cardiovascular comorbidity in form of ischemic heart disease and hypertension occurred in 14 patients (31.1%) of group 1, in 13 patients (30.9%) of group 2 and in 15 patients (29.4%) of the control group.

Tumor growth	Chemotherapy +IORT 15 Gy +P	Chemotherapy +IORT 10 Gy +P	IORT 15 Gy	Total
Central cancer	24 (53.3)	24 (57.1)	29 (56.9)	77 (55.8)
Peripheral	21 (46.7)	18 (42.9)	22 (43.1)	61 (44.2)
Total	45 (100.0)	42 (100.0)	51 (100.0)	138 (100.0)

TNM	Chemotherapy +IORT 15 Gy +P	Chemotherapy +IORT 10 Gy +P	IORT 15 Gy	Total
III A	T2N2M0 13 (28.9)	10 (23.8)	16 (31.3)	39 (28.2)
	T3N1-2M0 27 (60.0)	28 (66.7)	29 (56.9)	84 (60.9)
III B	T4N1M0 5 (11.1)	4 (9.5)	6 (11.8)	15 (10.9)
Total	45 (100.0)	42 (100)	51 (100.0)	138 (100.0)

Форма роста опухоли	ХТ+ИОЛТ 15 Гр +Р	ХТ+ИОЛТ 10 Гр +Р	ИОЛТ 15 Гр	Всего
Центральный рак	24 (53,3)	24 (57,1)	29 (56,9)	77 (55,8)
Периферический рак	21 (46,7)	18 (42,9)	22 (43,1)	61 (44,2)
Всего	45 (100,0)	42 (100,0)	51 (100,0)	138 (100,0)

клинико-анатомические формы рака легкого (табл.1). Распределение больных по системе TNM представлено в таблице 2. Сопутствующая хроническая бронхо-легочная патология в виде хронического бронхита, эмфиземы легких, диффузного пневмофиброза, бронхоэктатической болезни имела место у 33 больных (73,3%) 1 группы, у 30 больных (71,4%) 2 группы, у 35 больных (68,6%) контрольной группы. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология в виде ишемической болезни сердца и гипертонической болезни была отмечена у 14 больных (31,1%) в 1-й группе, у 13 больных (30,9%) во 2 группе и у 15 больных (29,4%) в группе контроля.

TNM	ХТ+ИОЛТ 15 Гр +Р	ХТ+ИОЛТ 10 Гр +Р	ИОЛТ 15 Гр	Всего
III A				
T2N2M0	13 (28,9)	10 (23,8)	16 (31,3)	39 (28,2)
T3N1-2M0	27 (60,0)	28 (66,7)	29 (56,9)	84 (60,9)
III B				
T4N1M0	5 (11,1)	4 (9,5)	6 (11,8)	15 (10,9)
Всего	45 (100,0)	42 (100)	51 (100,0)	138 (100,0)

Оперативное вмешательство осуществлялось в стандартном объеме по общепринятой методике (табл.3). Комбинированные операции включали резекции перикарда и предсердий, верхней полой вены, мышечной оболочки пищевода, грудной стенки и диафрагмы.

Характер операции	ХТ+ИОЛТ 15 Гр +Р	ХТ+ИОЛТ 10 Гр +Р	ИОЛТ 15 Гр	Всего
Пулмонэктомии	13 (28,9)	13 (30,9)	16 (31,3)	42 (30,4)
Лобэктомии	20 (44,4)	16 (38,1)	20 (39,2)	56 (40,6)
Бронхо-пластические	4 (8,9)	5 (11,9)	6 (11,8)	15 (10,9)
Комбинированные	8 (17,8)	8 (19,1)	9 (17,7)	25 (18,1)
Всего	45 (100,0)	42 (100,0)	51 (100,0)	138 (100,0)

Группы были сопоставимы по основным прогностическим признакам. Имеющиеся различия в группах по некоторым вышеперечисленным признакам статистически не значимы, что позволяет провести сравнительный анализ результатов лечения.

Для интраоперационного облучения в НИИ онкологии СО РАМН применялся расположенный непосредственно в операционном блоке малогабаритный импульсный бетатрон МИБ-6Э, генерирующий пучок быстрых моноэнергетических электронов с энергией 6 МэВ. Предлучевая подготовка к ИОЛТ у всех больных (n = 138) была проведена на основании рентгенографии и спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, фибробронхоскопии, что позволило получить информацию о распространенности и топографии опухолевого процесса и регионарных путей лимфооттока (рис.2). Перед операцией составлялся план облучения, который включал определение области воздействия, размера поля и величины однократной дозы ИОЛТ

The surgery had conventional extent with standard practice and is demonstrated in table 3. Combined operations included pericardium, auricle, upper vena cava, muscular layer of esophagus, chest wall and diaphragm resections.

Surgery type	Chemotherapy +IORT 15 Gy +P	Chemotherapy +IORT 10 Gy +P	IORT 15 Gy	Total
Pulmonectomy	13 (28.9)	13 (30.9)	16 (31.3)	42 (30.4)
Lobectomy	20 (44.4)	16 (38.1)	20 (39.2)	56 (40.6)
Bronchoplastic	4 (8.9)	5 (11.9)	6 (11.8)	15 (10.9)
Combined	8 (17.8)	8 (19.1)	9 (17.7)	25 (18.1)
Total	45 (100.0)	42 (100.0)	51 (100.0)	138 (100.0)

The groups were compared according to the main prognostic features. The differences in some of the above-listed features between groups were not significant, which led to a comparative analysis of treatment results.

For intraoperative radiation in Cancer Research Institute SB RAMS small-sized pulsed betatron MIB-6E, situated directly in the surgery unit creating an oscillating beam of high speed monoenergetic 6 MeV electrons was used. Pre-radiation preparation for IORT in all patients (n=138) was performed using a chest X-ray and chest spiral computer tomography, and fibrobronchoscopy, by which data on tumor extension and topography of tumor and lymphatic pathways were obtained (Fig.2). Prior to the operation the radiation regimen is scheduled; which includes determining of radiation area, size of the field and single IORT dose adjusted for having the critical organs along high speed electron beam.

It is possible to avoid or considerably minimize damage of normal tissues and critical organs (lung, heart, esophagus) during the course of IORT due to retraction out of the radiation field, although in some cases the clinical setting requires inclusion of these tissues in the radiation field because of tumor extension (for pericard/auricle, great vessels, esophagus resections). The total area of target tissue using collimator measuring 4x7 cm was $\approx 28 \text{ cm}^2$. For pulmonectomy the radiation field included tracheal-bronchial angle, bifurcation area, paratracheal and paravenous fat tissue (mediastinal fat tissue $\sim 26 \text{ cm}^2$, bronchial stump $\sim 4 \text{ cm}^2$). For lobectomy the radiation field included mediastinal fat tissue, bronchial stump, perihilar part of remaining lobe with bronchial-

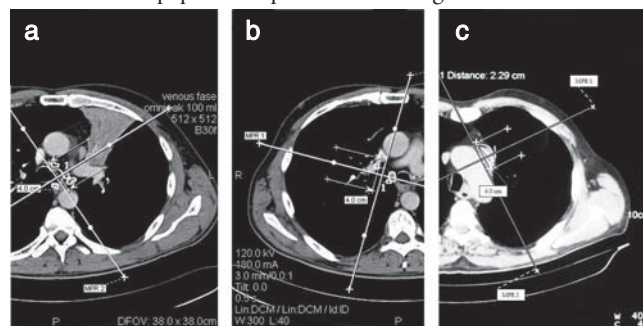


Рис.2. Предлучевая подготовка к ИОЛТ на основе спиральной компьютерной томографии при пулмонэктомии слева (а), справа (б) и верхней лобэктомии слева (с): 1 – пораженные лимфатические узлы корня легкого и средостения; стрелками показано расположение коллиматора размером 4х7 см

Fig.2. Pre-radiation preparation for IORT based on spiral computer tomography for pulmonectomy – left (a), right (b) and left superior lobectomy (c). 1 – involved hilar and mediastinal lymph nodes. Arrows show the position of collimator measured 4x7 cm

с учетом наличия критических органов по ходу пучка быстрых электронов.

Повреждения нормальных тканей и критических органов (легкое, сердце, пищевод) в момент проведения ИОЛТ удается полностью избежать или значительно уменьшить за счет ретракции их за пределы поля облучения, однако в ряде случаев клиническая ситуация требует, в связи с распространенностью опухолевого процесса, включения данных тканей в поле облучения (при резекции перикарда/предсердий, магистральных сосудов, пищевода). Суммарная площадь облучаемых тканей при использовании коллиматора размером 4×7 см составляет $\approx 28 \text{ см}^2$. При пульмонэктомии в зону облучения включались – трахео-бронхиальный угол, область бифуркационных лимфатических узлов, паратрахеальная и паравенозная клетчатка (клетчатка средостения $\sim 26 \text{ см}^2$, культя бронха $\sim 4 \text{ см}^2$), в случае лобэктомии – клетчатка средостения, культя бронха, прикорневая часть оставшейся доли с бронхо-пульмональными лимфатическими узлами (клетчатка средостения $\sim 20 \text{ см}^2$, культя бронха $\sim 4 \text{ см}^2$, легочная ткань $\sim 4 \text{ см}^2$). При комбинированных операциях с резекцией перикарда/предсердий, сосудов и пищевода в область ИОЛТ дополнительно включались перикард/миокард ($\sim 4 \text{ см}^2$), аорта/верхняя полая вена ($\sim 2 \text{ см}^2$) или пищевод ($\sim 2 \text{ см}^2$).

Оценка эффективности и переносимости комбинированного лечения проводилась с использованием объективных и субъективных критериев. Применялись физикальные и инструментальные методы обследования (рентгенография и спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, фиброэзофагоскопия, ЭКГ, эхокардиография, спирография, по показаниям – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру). Для статистического анализа полученных данных пользовались стандартными методами медико-биологической статистики. Сравнительный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственная общая эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных исследуемых групп была достаточно высока и составила $41,4 \pm 5,2\%$ (частичная регрессия – $34,5 \pm 5,0\%$, полная регрессия – $6,9 \pm 2,7\%$). Стабилизация процесса зафиксирована в $44,8 \pm 5,3\%$ случаев, прогрессирование опухолевого процесса – в $13,8 \pm 3,6\%$. Основными проявлениями токсичности проводимой химиотерапии явились артралгия/миалгия ($57,5 \pm 5,3\%$) и алопеция ($55,2 \pm 5,3\%$). Гематологическая, нефро- и гепатотоксичность, аллергические реакции встречались реже.

Послеоперационные осложнения в группах с ИОЛТ 15 Гр развились в $15,6 \pm 3,7\%$ случаев, в группе с ИОЛТ 10 Гр – в $11,9 \pm 4,9\%$ ($p > 0,05$). Характер и частота наблюдаемых осложнений были следующими: послеоперационная пневмония – $6,5 \pm 2,1\%$, бронхиальный свищ – $3,6 \pm 1,5\%$, эмпиема плевры – $3,6 \pm 1,5\%$, кровотечение и свернувшийся гемоторакс – $5,7 \pm 1,9\%$. Послеоперационная летальность

pulmonary lymph nodes (mediastinal fat tissue $\sim 20 \text{ см}^2$, bronchial stump $\sim 4 \text{ см}^2$, lung tissue $\sim 4 \text{ см}^2$). For combined surgery with pericard/auricle, vessels and esophagus resections the IORT field additionally included pericard/myocard $\sim 4 \text{ см}^2$, aorta/vena cava superior $\sim 2 \text{ см}^2$ or esophagus $\sim 2 \text{ см}^2$.

The objective and subjective criteria for assessment of combined modality treatment efficiency and tolerance were used. Physical and instrumental (X-ray and chest spiral computer tomography, fibrobronchoscopy, esophagoscopy, ECG, echocardiography, spirometry, if necessary – 24-hour Holter ECG monitoring) methods were applied. For obtained data analysis standard medico-biological methods were used. Comparative analysis was performed by Student's t-test. The differences were considered to be significant for 5% confidence level ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

The direct overall efficiency of neoadjuvant chemotherapy in patients of the study was sufficiently high and equaled $41.4 \pm 5.2\%$ (partial regression – $34.5 \pm 5.0\%$, complete regression – $6.9 \pm 2.7\%$). Disease stabilization was noticed in $44.8 \pm 5.3\%$ of cases, tumor advancing – $13.8 \pm 3.6\%$. The most frequent effects of chemotherapy were arthralgia/myalgia ($57.5 \pm 5.3\%$) and alopecia ($55.2 \pm 5.3\%$). Hematologic, nephrologic and hepatologic toxicity, and allergic reactions occurred less frequently.

Postoperative complications in 15 Gy IORT-treated groups were observed in $15.6 \pm 3.7\%$ and in 10 Gy IORT-treated groups in $11.9 \pm 4.9\%$ of cases ($p < 0.05$). The complications were as follows: postoperative pneumonia was observed in $6.5 \pm 2.1\%$ of the cases, bronchial fistula in $3.6 \pm 1.5\%$, pleural empyema in $3.6 \pm 1.5\%$, bleeding and clotted hemothorax in $5.7 \pm 1.9\%$ of the cases. Postoperative mortality rate was $3.6 \pm 1.5\%$, the causes of death – pulmonary thromboembolism ($n=2$), acute myocardial infarction ($n=1$), bleeding ($n=1$) and progressive respiratory failure ($n=1$).

Short- and long-term outcomes of treatment were studied in 127 of 138 patients with NSCLC (adjusted for postoperative complications and mortality): for group 1 – in 41 of 45 patients, for group 2 – in 40 of 42 patients and for group 3 (the control group) – in 46 of 51 patients.

One to two months after 15 Gy IORT in $9.1 \pm 3.1\%$ of cases radiation pneumonitis was observed, during 4–6-months follow-up radiation pneumofibrosis was diagnosed in $5.7 \pm 2.4\%$ of cases. One month after 10 Gy IORT radiation pneumonitis occurred in $2.5 \pm 2.4\%$ of cases and there was no radiation pneumofibrosis ($p < 0.05$). It should be noted that anesthesia care included differential lung ventilation, and as a result surgery and IORT sessions were performed on the switched-off lung and provided considerable decrease of lung tissue in the radiation field and thereafter decrease of radiation pneumonitis and pneumofibrosis rates. Pneumonitis were asymptomatic and were diagnosed only with X-rays and spiral CT during follow-up. Pneumofibrosis symptoms were mild and corresponded to 1 degree on

составила $3,6 \pm 1,5\%$. Причины смерти – тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии ($n=2$), острый инфаркт миокарда ($n=1$), кровотечение ($n=1$) и прогрессирующая дыхательная недостаточность ($n=1$).

Ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены у 127 из 138 больных НМРЛ (с учетом послеоперационных осложнений и летальности): в 1-й группе – у 41 из 45 больных, во 2 группе – у 40 из 42, в контрольной группе – у 46 из 51 больного.

Через 1-2 месяца после ИОЛТ 15 Гр в $9,1 \pm 3,1\%$ случаев развился лучевой пневмонит, в интервале наблюдения 4-6 месяцев в $5,7 \pm 2,4\%$ случаев выявлен лучевой пневмофиброз. При ИОЛТ 10 Гр через 1 месяц после лечения лучевой пневмонит развился в $2,5 \pm 2,4\%$ случаев, лучевых пневмофиброзов отмечено не было ($p < 0,05$). Необходимо подчеркнуть, что анестезиологическое пособие включало раздельную вентиляцию легких, в результате чего оперативное вмешательство и сеанс ИОЛТ проводились на выключенном из вентиляции легком, что в свою очередь обеспечило значительное уменьшение объема легочной ткани в зоне облучения и, соответственно, снижение процента лучевых пневмонитов и пневмофиброзов. Пульмониты не имели клинических проявлений и были выявлены только при проведении рентгенографии и спиральной компьютерной томографии на этапах динамического наблюдения. Явления пневмофиброза были невыраженными и соответствовали I-й степени по шкале RTOG/EORTC (1995 г.). Зона фиброза совпадала с проекциями и размерами полей проведенного облучения, медикаментозной коррекции не потребовалось.

При изучении сердечно-сосудистой системы было выявлено, что ИОЛТ в однократной дозе 10 и 15 Гр оказывала влияние на функцию сердца, вероятно, как по причине непосредственного локо-регионарного воздействия, так и в результате опосредованных лучевых реакций вследствие раздражения нервных окончаний, иннервирующих сосуды сердца. Так, при комбинированном лечении с ИОЛТ в однократной дозе 15 и 10 Гр из ранних кардиальных реакций (в интервале 3-7 дней после операции) преобладали: миокардиодистрофия ($40,2 \pm 5,2$ и $37,5 \pm 7,6\%$), нарушения ритма и проводимости ($28,7 \pm 4,8$ и $27,5 \pm 7,1\%$), ишемия миокарда ($9,1 \pm 3,1$ и $5,0 \pm 3,7\%$) ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что только у одного из десяти больных они проявлялись в виде жалоб и находили подтверждение при инструментальных исследованиях, значительно чаще они были бессимптомными и регистрировались только на ЭКГ. Назначение метаболической и антиоксидантной медикаментозной терапии приводило к двукратному снижению ранних кардиальных нарушений. В отдаленные сроки наблюдения (интервал наблюдения 6-12 месяцев) после комбинированных операций с резекцией предсердий/перикарда и ИОЛТ 15 Гр в $9,1 \pm 3,1\%$ случаев

the RTOG/EORTC scale (1995). The fibrosis area was consistent with projections and the outline of the radiation fields, and drug correction was not required.

While studying the cardiovascular system it was noted that 10 Gy and 15 Gy IORT impacted heart function, probably because of direct locoregional effect and mediated radioreactions due to stimulation of nerve endings innervating the heart vessels. Thus, for combined modality treatment with 15 Gy and 10 Gy IORT among acute cardiac reactions (3-7-days interval after surgery) the prevailing were myocardiodystrophy – $40.2 \pm 5.2\%$ and $37.5 \pm 7.6\%$, rhythm and conduction disorders – $28.7 \pm 4.8\%$ and $27.5 \pm 7.1\%$, myocardial ischemia – $9.1 \pm 3.1\%$ and $5.0 \pm 3.7\%$, respectively ($p > 0.05$). It should be noted, that only one of ten patients had complaints and these disorders were confirmed with instrumental tests, significantly more often they were asymptomatic and were detected only on ECG. Administration of metabolic and antioxidant drug correction led to double decreasing of acute cardiac disorder rates. For the long-term follow-up (6-12-months interval) after combined surgery with pericardium/auricle resection and 15 Gy IORT local radiation cardiosclerosis occurred in $9.1 \pm 3.1\%$ of cases and pericardial effusion – in $3.4 \pm 1.9\%$ of the cases. These conditions were asymptomatic and were diagnosed only by additional instrumental tests. For 10 Gy IORT seven months after treatment local radiation cardiosclerosis was in $2.5 \pm 2.4\%$ of the cases, and pericardites were not noted ($p < 0.05$). Myocardiosclerosis symptoms were clinically not significant and corresponded to 1st degree on RTOG/EORTC scale, 1995. For correction in this group of patients, corticosteroids, cardiac metabolites and antioxidants were administered.

For studying combined modality treatment with IORT long-term results outcomes were followed using 3-year and recurrence-free survival rates (Tab.4). In group 1 disease progression occurred in $34.1 \pm 7.4\%$ of cases, in group 2 – $42.5 \pm 7.8\%$, and in group 3 (the control group) – $63.0 \pm 7.1\%$ ($p < 0.05$). The duration of the recurrence-free period in group 1 was 27.8 months, in group 2 – 24.9 months and in group 3 (the control group) – 17.1 months ($p < 0.05$).

	Total surveillance, (%)	Free-recurrence surveillance, (%)
Chemotherapy+IORT 15 Gy +P	$75.6 \pm 6.7\%^*$	$65.8 \pm 7.4\%^*$
Chemotherapy+IORT 10 Gy +P	$67.5 \pm 7.4\%^*$	$57.5 \pm 7.8\%^*$
15 Gy IORT	$52.1 \pm 7.3\%$	$36.9 \pm 7.1\%$

* – the significance of differences against the control group ($p < 0,05$)

Thus, combined modality treatment with neo-adjuvant chemotherapy and IORT in the context of radiosensitization was shown to have significantly better treatment results compared to the control group ($p < 0.05$). Survival rates for combined modality treatment with 15 Gy IORT and gemzar as radiosensitizer were higher compared to 10 Gy IORT and cisplatin

развился локальный лучевой миокардиосклероз и в $3,4 \pm 1,9\%$ – экссудативный перикардит. Данные состояния протекали бессимптомно и были выявлены только инструментально. При ИОЛТ в дозе 10 Гр через 7 месяцев после лечения в $2,5 \pm 2,4\%$ случаев развился локальный лучевой миокардиосклероз, перикардитов выявлено не было ($p < 0,05$). Проявления миокардиосклероза были клинически незначимы и соответствовали 1 степени по шкале RTOG/EORTC (1995 г.). С целью коррекции у данной категории больных дополнительно назначались глюкокортикостероиды, кардиометаболиты и антиоксиданты.

Для изучения отдаленных результатов комбинированного лечения с ИОЛТ были прослежены исходы лечения по показателям 3-летней общей и безрецидивной выживаемости (табл.4). В 1 группе прогрессирование заболевания отмечено в $34,1 \pm 7,4\%$ случаев, во 2 группе – в $42,5 \pm 7,8\%$, в группе контроля – в $63,0 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$). Длительность безрецидивного периода в 1 группе составила 27,8 месяца, во 2 группе – 24,9 месяца, в контрольной группе – 17,1 месяца ($p < 0,05$).

Таблица 4 ТРЕХЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ		
Метод лечения	Общая выживаемость, %	Безрецидивная выживаемость, %
ХТ+ИОЛТ 15 Гр + Р	$75,6 \pm 6,7\%*$	$65,8 \pm 7,4\%*$
ХТ+ИОЛТ 10 Гр + Р	$67,5 \pm 7,4\%*$	$57,5 \pm 7,8\%*$
ИОЛТ 15 Гр	$52,1 \pm 7,3\%$	$36,9 \pm 7,1\%$
* – достоверность различий относительно контрольной группы ($p < 0,05$)		

Таким образом, было показано, что комбинированное лечение с неoadъювантной химиотерапией и ИОЛТ на фоне радиосенсибилизации статистически значимо улучшает результаты лечения относительно группы контроля ($p < 0,05$). Показатели выживаемости при комбинированном лечении с ИОЛТ в однократной дозе 15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром были выше по сравнению с группой больных, которым проводилась ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином, но статистической значимости достигнуто не было ($p > 0,05$).

Современные методы лечения рака легкого с использованием лучевой терапии накладывают отпечаток на функциональные показатели со стороны легких и сердца. При проведении ИОЛТ развитие лучевых пневмонитов ($2,5-9,1\%$) и пневмофиброзов ($5,7\%$) было связано с воздействием ионизирующего излучения на прилегающую часть оставшейся доли легкого, которая частично, по краю применяемого поля, попадала в зону облучения. Распространение опухолевого процесса на перикард и предсердия требовало резекции указанных структур и включение их в поле интраоперационного облучения. При этом уровень локальных лучевых миокардиосклерозов ($2,5-9,1\%$) и перикардитов ($3,4\%$) после комбинированных операций с ре-

as a radiosensitizer group, but there was no statistical significance ($p > 0,05$).

Current treatment approaches for lung cancer using radiotherapy impact on lung and heart functions. In the case of post IORT radiation pneumonitis ($2.5-9.1\%$) and pneumofibrosis (5.7%) some morbidity was associated with the ionizing radiation impact on adjacent to the radiation zone lobe of the lung at the periphery of the radiated field. Tumors extending to the pericardium and auricles required appropriate resection and inclusion into IORT field. Local radiation myocardiosclerosis ($2.5-9.1\%$) and pericarditis (3.4%) rates after combined surgery with auricles and pericard resections were low and not significant. It should be noted that radioreaction and radiation induced complication rates were decreased as the single IORT dose was decreased from 15 Gy to 10 Gy. Differential lung ventilation allowed IORT to be performed in an unventilated lung and postoperative preventive care designed to improve respiratory function and bronchial draining function (breathing exercises, percussion massage, endoscopic laser therapy on copper vapour with wave 510 and 578 nm, mucolytics, bronchial spasmolytics and antibiotics) played an important role.

CONCLUSION

Based on the modified mathematical model TDF and LQM in clinical investigations of combined modality treatment, tolerability for stage III NSCLC using IORT 15 Gy dose was considered to be the maximum permissible single dose and 10 Gy – the optimal in the context of radiation reactions and complications.

Acute and long-term radioreaction rates were acceptable and clinically not significant. For prophylaxis of complications after combined surgery with auricles and pericardium resections decreasing of IORT single dose from 15 to 10 Gy and therapeutic and prophylaxis care (metabolites, anti-oxydants and corticosteroids) is reasonable.

Neoadjuvant chemotherapy with 10 Gy and 15 Gy IORT and radiosensitization for stage III NSCLC significantly allows the improvement of survival rates ($p < 0,05$).

зекциями предсердий и перикарда был невысок и клинически незначим. Необходимо отметить, что частота лучевых реакций и осложнений снижалась при редукции однократной дозы ИОЛТ с 15 Гр до 10 Гр. Описанные в литературе осложнения при ИОЛТ (острый медиастинит, эрозивно-язвенный эзофагит) у наших больных отсутствовали, чему способствовала разработанная методика планирования и проведения ИОЛТ в однократной дозе 10 и 15 Гр с адекватной защитой критических органов. Большое значение имела раздельная вентиляция легких, что позволило проводить ИОЛТ в условиях невентилируемого легкого, а также применение в послеоперационном периоде комплекса профилактических мероприятий, направленных на улучшение внешнего дыхания и дренажной функции бронхов (дыхательная гимнастика, перкуссионный массаж, эндоскопическая лазеротерапия на парах меди с длиной волны 510 и 578 нм, применение муколитиков, бронхолитиков и антибиотиков).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе применения модифицированной математической модели ВДФ и ЛКМ в клинических исследованиях по изучению переносимости комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием ИОЛТ было показано, что предельно допустимой однократной дозой является доза 15 Гр, а оптимальной, с позиций лучевых реакций и осложнений, – 10 Гр.

Уровень возникающих ранних и поздних лучевых реакций и осложнений был допустимым и клинически незначимым. Для профилактики осложнений после комбинированных операций с резекцией предсердий и перикарда целесообразно снижение однократной дозы ИОЛТ с 15 до 10 Гр и проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий (назначение метаболитов, антиоксидантов и глюкокортикостероидов).

Применение при НМРЛ III стадии неoadъювантной химиотерапии и ИОЛТ в дозе 10 и 15 Гр на фоне радиосенсибилизации позволяет статистически значимо улучшить показатели выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Бойко А.В., Черниченко А.В., Филимонов А.В., Кузнецов Е.В.** Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиосенсибилизацией противоопухолевыми препаратами. Российский онкологический журнал. 2004; 1: 7–11.
2. ВОЗ: Оптимизация лучевой терапии: Доклад о научном совещании ВОЗ № 644. Женева. 1982; 102.
3. **Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х.** Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Алма-Ата. 1983; 36.
4. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.Л. Чойнзона, Л.И. Мусабаевой. Томск. 2006; 216.
5. **Клеппер Л.Я., Молчанова Е.В.** Расчет вероятности возникновения лучевых осложнений в тканях с помощью модифицированной линейно-квадратичной модели. Мед. физика. 2005; 2: 40–47.
6. **Лисин В.А.** Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. Мед. физика. 2006; 4: 18–23.
7. **Мерабишвили В.М.** Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб. 2007; 424.
8. **Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Вурсол Д.А.** Расширенные и комбинированные операции при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого. Российский онкологический журнал. 2007; 2: 9–13.
9. **Чиссов В.И., Бойко А.В., Черниченко А.В.** и др. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении больных со злокачественными опухолями: Методические указания. М.: 2003; 12.
10. **Calvo F.A., Hoekstra H.G., Lehnert T.** IORT: 10 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. Eur. J. Surg. Oncol. 2000; 26 (Suppl.): 3–7.
11. **De Boer W.J., Mehta D.M., Timens W.** The short and long term effects of intraoperative electron beam radiotherapy (IORT) on thoracic organs after pneumonectomy an experimental study in the canine model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 45: 501–506.
12. **Pauwels B., Korst A.E., Pattyn G.G.** et al. Cell cycle effect of gemcitabine and its role in the radiosensitizing mechanism in vitro. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 57: 1075–1083.
13. **Roussel J.P., Gerard S., Hoffstetter Ph.** et al. Intraoperative radiation therapy: acute and late complications. Report of French IORT Group. Abst. 5th Internat. IORT Symposium. Lion. 1994; 32.
14. **Van Putten J.W., Price A., van der Leest A.H.** et al. A phase I study of gemcitabine with concurrent radiotherapy in stage III, locally advanced non-small cell lung cancer. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 2472–2477..

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫМедведев Ф.В., Мардынский Ю.С.,
Гулидов И.А., Смирнова И.А.Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, РоссияINTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY
FOR BREAST CANCERMedvedev F. V., Mardynsky Yu.S.,
Gulidov I. A., Smirnova I. A.Medical Radiological Research Center of RAMS,
Obninsk, Russia

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) была проведена 61 больной раком молочной железы (РМЖ). 22 пациенткам с I-IIAB стадиями заболевания была выполнена радикальная резекция молочной железы с ИОЛТ на область ложа удаленной опухоли и последующей дистанционной лучевой терапией на оставшуюся ткань молочной железы и зоны регионарного лимфооттока. 39 пациенткам с II-IIIА стадиями РМЖ проводилось интенсивное предоперационное облучение молочной железы до СОД 12 Гр, радикальная мастэктомия по Маддену с интраоперационной лучевой терапией на подмышечную область и последующей дистанционной лучевой терапией на зоны регионарного лимфооттока. ИОЛТ проводили на отечественном циклическом ускорителе электронов «Микротрон-М». Разовая очаговая доза облучения области ложа удаленной опухоли или подмышечной области составляла 10 Гр с энергией электронов 8 МэВ. Анализ полученных результатов показал, что ИОЛТ в сочетании с органосохраняющими операциями хорошо переносится нормальными тканями, не увеличивая частоту развития послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений, не ухудшает показатели выживаемости, расширяет показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе, и может рассматриваться как альтернатива дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова: ИОЛТ, рак молочной железы, органосохраняющие операции.

В России, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, продолжает расти заболеваемость раком молочной железы, и с 1985 г. раку этой локализации в структуре онкологической заболеваемости у нас принадлежит 1 место. В 2007 г. в России было впервые зарегистрировано 51 865 пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез [3].

В последние годы, благодаря комплексному подходу значительно улучшились результаты лечения рака молочной железы. Однако показатели смертности до настоящего времени остаются достаточно высокими. Так, в 2007 г. от рака молочной железы в России умерли 22 834 пациентки [3]. В комплексном лечении рака молочной железы большая роль отводится лучевой терапии, поскольку ее использование позволяет выполнять оперативное

Intraoperative radiotherapy (IORT) was performed in 61 patients with breast cancer. 22 female patients with stage I-IIAB underwent radical breast resection with IORT on the removed tumor bed area and subsequent external beam therapy on the remaining breast tissue and regional lymphatic pathways. 39 female patients with stage II-IIIА breast cancer underwent intensive pre-operative radiation treatment with total focal dose up to 12 Gy, and radical mastectomy according to Madden with IORT on axillary region and subsequent external beam therapy on regional lymphatic pathways. IORT was performed utilizing the Russian cyclic electron accelerator «Microtron-M». Single focal dose on the removed tumor bed area or axillary region was 10 Gy with the accelerated electron energy 8 MeV. Analysis of outcomes indicated that IORT with organ preservation surgery was well tolerated by normal tissues, did not increase postoperative complications and radiation reactions or injury rates and widened indications for organ preservation of breast surgery. It may be considered as an alternative to external beam radiation therapy.

Key words: IORT, breast cancer, organ preserving surgery.

The incidence of breast cancer in Russia, as in the majority of European and North American countries, is increasing. Since 1985 the oncological morbidity from breast malignancy in Russia has risen to the top. In 2007, in Russia, 51 865 female patients with malignant breast neoplasms were registered [3].

In recent years, due to the integrative treatment approach, outcomes of breast cancer treatment were considerably improved. However by now the mortality rates remain considerably high. For example, in 2007 in Russia 22834 patients died from breast cancer [3]. For multimodality treatment radiotherapy plays an important role because it enhances surgical ablation. According to the best current practices for organ preserving surgery in patients with early breast cancer, the importance of radiotherapy continues to grow. However, the possibility of local recurrence remains high, combined approaches advancing is relevant. One of ways to improve the treatment approach is to use IORT.

IORT is a special, technically challenging method for malignant neoplasm treatment using a single radiation dose when approach to the target is provided by surgery [1].

The objective of IORT is to prevent local and regional recurrences due to destruction of tumor elements

вмешательство в более абластичных условиях. В связи с современным предпочтением к органосберегательным операциям при ранних формах рака молочной железы, роль лучевой терапии продолжает возрастать. При этом остается высокой вероятность возникновения местных рецидивов, что делает актуальным совершенствование комбинированных подходов. Одним из путей улучшения метода является применение ИОЛТ.

ИОЛТ – специальный, технически сложный метод лечения злокачественных новообразований при помощи однократной дозы ионизирующего излучения, когда доступ к мишени обеспечивается хирургическим способом [1].

Целью ИОЛТ является предотвращение возникновения местных и регионарных рецидивов путем уничтожения тех жизнеспособных опухолевых элементов, которые могут остаться неудаленными или попасть в рану из поврежденной при мобилизации первичной опухоли, пересеченных кровеносных сосудов и путей лимфооттока [2].

Очевидным преимуществом ИОЛТ является возможность подведения дозы излучения к ложу опухоли непосредственно во время хирургического вмешательства, вследствие чего удастся минимизировать воздействие облучения на здоровые ткани, уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [5, 6]. Кроме того, ИОЛТ позволяет в ряде случаев избежать проведения послеоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или сократить ее сроки.

Несмотря на довольно большой накопленный мировой опыт по применению ИОЛТ при лечении больных раком молочной железы, нет единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, характера осложнений, возможности сочетания с ДЛТ, а так же эффективности этого метода лечения [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования послужили клинические наблюдения за 120 больными с локализованными и местно-распространенными формами РМЖ T1-3N0-2M0 стадий. В зависимости от метода лечения больные были объединены в следующие группы. Первую основную группу составили 22 пациентки с I-IIAB стадиями рака молочной железы (T1-2N0-1M0) и размерами опухоли не более 3 см без увеличения подмышечных лимфатических узлов или с одиночными пальпируемыми лимфатическими узлами. Лечение включало на первом этапе операцию – радикальную резекцию (РР) молочной железы с диссекцией подмышечной, подключичной, подлопаточной клетчатки; интраоперационную лучевую терапию на область ложа опухоли электронами энергией 8 МэВ в разовой очаговой дозе (РОД) 10 Гр. Через две недели проводился послеоперационный курс лучевой терапии мелко-протяженным методом РОД 2 Гр, 5 раз в

which may be unremoved or get into the wound from the primary tumor damaged during mobilization, or dissected blood vessels and lymphatic pathways [2].

The obvious advantage of IORT is the possibility for applying radiation dose to the tumor bed directly during the operation. As a result radiation, exposure of normal tissue is minimized, fibrosis risk is decreased and cosmetic result is preserved [5, 6]. Moreover, sometimes IORT allows avoiding postoperative external beam radiation therapy (EBRT) or reduce its duration.

Despite the adequate cumulative experience in IORT in patients with breast cancer, there is no consensus regarding choosing the technical details of radiation, radiation dose, type of complications, or the possibility of combination with EBRT and the efficacy of this treatment approach [4].

MATERIAL AND METHODS

The material for this study was clinical observation of 120 patients with localized and locally advanced stages T1-3N0-2M0 breast cancer. According to the treatment method, patients were divided into the following groups. The first main group consisted of 22 patients with stages I-IIAB breast cancer (T1-2N0-1M0) with tumor size no larger than 3 cm without axillary lymph node enlargement or with single palpable lymph nodes. The first treatment included surgery – radical breast resection with axillary, subclavian, subscapular fat dissection, IORT on tumor bed area using electrons of 8 MeV with single focal dose equaled to 10 Gy. Two weeks later postoperative radiotherapy was performed using the conventional fractionated method with 2 Gy single focal dose, 5 times per week with total focal dose 46-50 Gy on regional lymphatic pathways and total focal dose 40 Gy on the remaining breast tissue.

The first control group consisted of 24 patients with disease stages similar to the first group. The treatment included radical breast resection with postoperative radiation therapy using conventional fractionated methods with single focal dose 2 Gy, 5 times per week, total focal dose 50-60 Gy on remaining breast tissue and regional lymphatic pathways.

The second main group consisted of 39 patients with stages II-IIIa breast cancer (T1-3N1-2M0), tumor size greater than 2 cm, axillary lymph node metastases. The first treatment included intensive pre-operative breast irradiation with total focal dose 12 Gy within 2 days: the 1st day 5 Gy + 3 Gy (uneven fractionating of daily dose); the 2nd day single focal dose 4 Gy. Radical mastectomy according to Madden with IORT on axillar region using 8 MeV electrons with single focal dose 10 Gy was then performed. Two weeks later postoperative gamma therapy using the conventional fractionated regimen with single focal dose 2 Gy, 5 times per week, total focal dose up to 40 Gy on axillar area, total focal dose 46 Gy on supra- and subclavicular area, total focal dose 46-50 Gy on parasternal area was made.

The second control group consisted of 35 patients with similar stages to the second main group. Treat-

неделю в суммарной очаговой дозе (СОД) 46–50 Гр на зоны регионарного лимфооттока и в СОД 40 Гр на оставшуюся ткань молочной железы.

Первую контрольную группу составили 24 пациентки, с аналогичными первой основной группе стадиями заболевания. Лечение включало операцию – радикальную резекцию молочной железы с последующей послеоперационной лучевой терапией дробно-протяженным методом РОД 2 Гр, 5 раз в неделю в СОД 50–60 Гр на оставшуюся ткань молочной железы и зоны регионарного лимфооттока.

Вторая основная группа – 39 больных с II-IIIa стадиями рака молочной железы (T1-3N1-2M0), размером опухоли более 2 см, метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Лечение включало на первом этапе интенсивное предоперационное облучение молочной железы СОД 12 Гр в течение двух дней: 1-й день 5 Гр+3 Гр (неравномерное дробление дневной дозы); 2-й день – РОД 4 Гр. Далее проводилась операция радикальная мастэктомия по Маддену (РМ) с интраоперационной лучевой терапией на подмышечную область электронами в РОД 10 Гр, энергией 8 МэВ. Через две недели проводилась послеоперационная гамма-терапия дробно-протяженным методом РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 40 Гр на подмышечную область, СОД 46 Гр на над- и подключичную область, СОД 46–50 Гр на парастеральную область.

Вторая контрольная группа – 35 больных с аналогичными второй основной группе стадиями заболевания. Лечение включало интенсивное предоперационное облучение молочной железы в СОД 12 Гр: 1-й день 5 Гр+3 Гр (неравномерное дробление дневной дозы), 2-й день – СОД 4 Гр. Так же облучалась подмышечная область в СОД 8 Гр (4 Гр + 4 Гр дневное дробление дозы). Далее – операция – радикальная мастэктомия с последующей послеоперационной гамма-терапией в РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 40 Гр на подмышечную область, СОД 46 Гр на над- и подключичную область, СОД 46–50 Гр на парастеральную область.

Дистанционная предоперационная и послеоперационная лучевая терапия проводилась на отечественных гамма-терапевтических установках «РОКУС» и «АГАТ-Р». Для ИОЛТ использовался циклический ускоритель электронов «Микротрон-М», размещенный в специализированном блоке.

Оценку результатов выживаемости больных проводили по методу Каплана-Мейера. Достоверность различий между группами вычислялась с помощью логарифмического рангового критерия. Уровень значимости «р» был принят $\leq 0,05$. Анализ послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений проводили с помощью метода углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве непосредственных результатов лечения в исследовании была произведена оценка ха-

раактеристик, включавшая интенсивную предоперационную облучение молочной железы с суммарной очаговой дозой 12 Гр: 1-й день 5 Гр + 3 Гр (неравномерное дробление дневной дозы), 2-й день – суммарная очаговая доза 4 Гр. Также аксиллярная зона была облучена с суммарной очаговой дозой 8 Гр (4 Гр + 4 Гр – дневное дробление дозы). Затем радикальная мастэктомия с послеоперационной гамма-терапией с суммарной очаговой дозой 2 Гр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза до 40 Гр на аксиллярную область, суммарная очаговая доза 46 Гр на supra- и subclavicular область, суммарная очаговая доза 46–50 Гр на парастеральную область.

Внешняя пред- и послеоперационная лучевая терапия была выполнена на российских гамма-терапевтических устройствах «РОКУС» и «АГАТ-Р». ИОЛТ была выполнена на циклическом ускорителе «Микротрон-М» в специальной комнате для ИОЛТ.

Оценку выживаемости больных проводили по методу Каплана-Мейера. Достоверность различий между группами была рассчитана с помощью лог-ранк теста. «P-критерий» составил $\leq 0,05$. Анализ послеоперационных осложнений, лучевых эффектов и повреждений был выполнен с помощью статистики Фишера.

RESULTS AND DISCUSSION

For short-term outcomes of treatment type and rates of postoperative complications were estimated (Table 1 and 2).

Obtained data analysis showed that IORT did not lead to increased postoperative complication rates. Types and rates of radiation effects and injury, depending on treatment modality, were assessed (Table 3 and 4).

Comparative analysis of radiation-induced complications showed the tendency for enhancement of radiation effects number in patients with organ saving surgery combined with IORT. For example, remaining breast tissue edema occurred in 22.7% of cases in the main group compared to 4.2% of cases in the control group. (It may be explained with intraoperative irradiation on tumor bed in patients of the main group). Of note, is that all radiation effects disappeared spontaneously and had no considerable impact on the general condition and quality of life of the patients.

Complications	Treatment modality	
	Radical resection+EBRT abs. (%) (n=22)	Radical resection+IORT abs. (%) (n=24)
Prolonged lymphorrhea	0	1 (4.2)
Healing by secondary intention	1 (4.5)	1 (4.2)
Upper extremity edema	2 (9.1)	3 (12.5)

Complications	Treatment modality	
	Radical mastectomy+IORT abs. (%) (n=39)	EBRT+Radical mastectomy abs. (%) (n=35)
Increased bleeding	–	1 (2.9)
Infectious of wound	1 (2.6)	–
Prolonged lymphorrhea	2 (5.1)	3 (8.6)
Healing by secondary intention	1 (2.6)	2 (5.7)

рактера и частоты послеоперационных осложнений (табл.1, 2).

Анализ полученных результатов показал, что применение ИОЛТ не привело к увеличению количества послеоперационных осложнений. В работе также оценивали характер и частоту лучевых реакций и повреждений в зависимости от метода лечения (табл.3, 4).

Сравнительная оценка характера и частоты послеоперационных осложнений в группах, где была проведена радикальная резекция молочной железы		
Осложнения	Методика лечения	
	РР+ИОЛТ абс. (%) (n=22)	РР+ДЛТ абс. (%) (n=24)
Длительная лимфорея	0	1 (4,2)
Заживление участка раны вторичным натяжением	1 (4,5)	1 (4,2)
Отек верхней конечности	2 (9,1)	3 (12,5)

Сравнительная оценка характера и частоты послеоперационных осложнений в группах, где была произведена радикальная мастэктомия		
Осложнения	Методика лечения	
	РМ+ИОЛТ абс. (%) (n=39)	ДЛТ+РМ абс. (%) (n=35)
Повышенная кровоточивость	—	1 (2,9)
Нагноение послеоперационной раны	1 (2,6)	—
Длительная лимфорея	2 (5,1)	3 (8,6)
Заживление участка раны вторичным натяжением	1 (2,6)	2 (5,7)

Сравнительная оценка характера и частоты лучевых реакций и повреждений в группах, где была произведена радикальная резекция молочной железы		
Характер лучевых реакций и повреждений	Методики лечения	
	РР+ИОЛТ абс. (%) (n=22)	РР+ДЛТ абс. (%) (n=24)
Лучевые реакции		
Эритема	5 (22,7)	4 (16,7)
Сухой эпидермит	7 (31,8)	5 (20,8)
Отек молочной железы	5 (22,7)	1 (4,2)
Лучевые повреждения		
Фиброз мягких тканей	3 (13,6)	4 (16,7)
Фиброз легкого	1 (4,5)	—
Отек верхней конечности	1 ст.	1 (4,5)
	2 ст.	1 (4,5)

Сравнительная оценка характера и частоты лучевых реакций и повреждений в группах больных, где была произведена радикальная мастэктомия		
Характер лучевых реакций и повреждений	Методики лечения	
	РМ+ИОЛТ абс. (%) (n=39)	ДЛТ+РМ абс. (%) (n=35)
Лучевые реакции		
Эритема	16 (41,0)	15 (42,9)
Сухой эпидермит	6 (15,4)	4 (11,4)
Лучевой пневмонит	2 (5,1)	3 (8,6)
Лучевые повреждения		
Фиброз мягких тканей	2 (5,1)	3 (8,6)
Фиброз легкого	1 (2,6)	2 (5,7)
Отек верхней конечности	1 ст.	6 (15,4)
	2 ст.	5 (12,8)
Брахиалексит	1 (2,6)	3 (8,6)
Тугоподвижность плечевого сустава	2 (5,1)	3 (8,6)

COMPARATIVE RADIATION EFFECTS AND INJURY TYPE AND RATES EVALUATION IN RADICAL BREAST RESECTION GROUPS		
Radiation effects and injury	Treatment modality	
	Radical resection+IORT abs. (%) (n=22)	Radical resection+EBRT abs. (%) (n=24)
Radiation effects		
Erythema	5 (22.7)	4 (16.7)
Dry epidermitis	7 (31.8)	5 (20.8)
Breast edema	5 (22.7)	1 (4.2)
Radiation injury		
Soft tissue fibrosis	3 (13.6)	4 (16.7)
Lung fibrosis	1 (4.5)	—
Upper extremity edema	I grade	2 (8.3)
	II grade	1 (4.2)

COMPARATIVE RADIATION EFFECTS AND INJURY TYPE AND RATES EVALUATION IN RADICAL MASTECTOMY GROUPS		
Radiation effects and injury	Treatment modality	
	Radical mastectomy+IORT abs. (%) (n=39)	EBRT+Radical mastectomy abs. (%) (n=35)
Radiation effects		
Erythema	16 (41.0)	15 (42.9)
Dry epidermitis	6 (15.4)	4 (11.4)
Radiation pulmonitis	2 (5.1)	3 (8.6)
Radiation injury		
Soft tissue fibrosis	2 (5.1)	3 (8.6)
Lung fibrosis	1 (2.6)	2 (5.7)
Upper extremity edema	I grade	7 (20.0)
	II grade	5 (14.3)
Brachial plexitis	1 (2.6)	3 (8.6)
Shoulder stiffness	2 (5.1)	3 (8.6)

3-, 5-, 10- YEAR OVERALL SURVIVAL AND DISEASE-FREE SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH STAGES I-II BREAST CANCER				
Treatment modality	Survival	3-year (% M+m)	5-year (% M+m)	10-year (% M+m)
Radical resection + IORT n=22	Overall	100	95.2±4.6	90.1±6.7
	Disease-free	95.2±4.6	90.5±6.4	85.3±7.9
Radical resection + EBRT n=24	Overall	95.8±4.1	83.3±7.1	79.1±8.3
	Disease-free	91.7±4.8	79.1±6.3	74.8±7.9

There were no statistically significant differences in the radiation-induced complication rates between the main and control groups.

The majority of patients enrolled in the study underwent a 10-year follow-up. In the first main group over a 10-year period 2 patients (9.1%) died; local recurrence occurred in 1 patient (4.5%). There was no regional lymphatic node recurrence. In the control group 5 patients (20.8%) died; local recurrence occurred in 2 patients (8.3%).

In the second main group during a 10-year follow-up 7 patients (17.9%) died from disease progression; local recurrence occurred in 2 patients (5.1%). There were no regional lymph node recurrences. In the control group for the same follow-up period 11 patients died (31.4%); local recurrence in the postoperative scar area occurred in 2 patients (5.7%). There were no regional lymph node recurrences. Tables 5 and 6 show 3-, 5-, 10 – year overall survival and disease-free survival rates depending on treatment modality in patients under study.

При сравнительном анализе наблюдаемых лучевых осложнений была выявлена тенденция к увеличению количества лучевых реакций в группе больных, которым выполнялась органосохраняющая операция в сочетании с ИОЛТ. Так, отек оставшейся ткани молочной железы был выявлен в 22,7% случаев в основной группе по сравнению с 4,2% случаев в контроле. Данный факт можно объяснить интраоперационным лучевым воздействием на ложе опухоли в основной группе. Следует отметить, что все лучевые реакции проходили самостоятельно и не оказывали существенного влияния на общее состояние и качество жизни больных.

Статистически достоверных различий частоты лучевых осложнений в основных и контрольных группах больных выявлено не было.

Большинство больных, вошедших в исследование, были прослежены в течение 10-летнего срока наблюдения. В первой основной группе за 10-летний период умерло двое больных (9,1%); местный рецидив опухоли был отмечен у 1 больной (4,5%). Рецидива в регионарных лимфатических узлах не отмечалось. В контрольной группе умерло 5 больных (20,8%); местный рецидив был выявлен у 2 больных (8,3%).

Во второй основной группе в течение 10-летнего срока наблюдения от прогрессирования заболевания умерло 7 больных (17,9%); местный рецидив опухоли был выявлен у 2 больных (5,1%). Рецидивов в регионарных лимфатических узлах не наблюдалось. В контрольной группе за аналогичный срок наблюдения умерло 11 больных (31,4%); местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца был выявлен у 2 больных (5,7%). Рецидивов опухоли в регионарных лимфатических узлах также не наблюдалось. В табл. 5 и 6 представлены показатели 3-, 5-, 10-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков болезни в исследуемых группах больных в зависимости от вида лечения.

Статистический анализ полученных результатов не выявил достоверных различий в показателях выживаемости ($p > 0,05$). Следует отметить, что больных с пораженными подмышечными узлами (IIb стадия) в первой основной группе оказалось больше, чем в контрольной (40,9 и 16,7% соответственно). Тем не менее, применение ИОЛТ на область ложа опухоли не ухудшило результатов лечения.

При анализе результатов лечения во второй основной и контрольной группах было выявлено,

Вид лечения	Выживаемость	3-летняя (%, M+m)	5-летняя (%, M+m)	10-летняя (%, M+m)
РР+ИОЛТ (n = 22)	Общая	100	95,2±4,6	90,1±6,7
	Без признаков болезни	95,2±4,6	90,5±6,4	85,3±7,9
РР+ДЛТ (n = 24)	Общая	95,8±4,1	83,3±7,1	79,1±8,3
	Без признаков болезни	91,7±4,8	79,1±6,3	74,8±7,9

Treatment modality	Survival	3-year (% M+m)	5-year (% M+m)	10-year (% M+m)
Radical mastectomy + IORT (n=39)	Overall	94.9±3.5	87.1±5.4	81.7±6.3
	Disease-free	89.7±4.9	84.5±5.8	73.1±6.4
EBRT + Radical mastectomy (n=35)	Overall	97.1±2.9	85.3±6.0	67.7±7.6
	Disease-free	91.4±4.7	76.8±7.2	62.0±8.0

Obtained data analysis did not show significant differences in survival rates ($p > 0.05$). Of note is that there were more patients with involved axillar lymph nodes (stage IIB) in the first main group than in the control group (40.9% and 16.7%, respectively). Nevertheless, IORT on tumor bed did not worsen outcomes of treatment.

Treatment outcomes analysis for the second main group and the control group showed that the tendency for survival rates improvement in patients with IORT on the axillary area was typical for stage IIIa (table 7 and 8).

Treatment modality	Survival rate (%M±m)					
	3-year		5-year		10-year	
	Overall	Disease-free	Overall	Disease-free	Overall	Disease-free
Radical mastectomy + IORT (n=26)	97.4±3.1	92.3±2.7	91.2±4.5	86.1±3.8	88.5±7.6	77.3±7.3
EBRT + Radical mastectomy (n=23)	98.3±2.5	94.1±1.9	87.1±3.9	81.0±4.1	78.3±7.9	70.1±8.1

Treatment modality	Survival rate (%M±m)					
	3-year		5-year		10-year	
	Overall	Disease-free	Overall	Disease-free	Overall	Disease-free
Radical mastectomy + IORT (n=13)	85.1±1.8	71.8±2.1	78.3±5.1	66.3±3.9	69.3±7.1	57.8±7.1
EBRT + Radical mastectomy (n=12)	79.0±2.9	68.0±3.1	64.7±4.7	57.8±3.7	50.1±6.9	41.1±6.9

Thus, obtained data show the viability of IORT in patients with stages II-IIIa breast cancer. IORT on removed tumor bed widens indications for organ preservation surgery which may be performed in the presence of palpable axillar lymph nodes. IORT with single focal dose 10 Gy and 8 MeV energy combined with organ preservation surgery and postoperative EBRT is well tolerated by normal tissues, did not increase postoperative complications and radiation reactions or injury rates, and may be considered as an alternative to external beam fractionated radiation therapy.

Таблица 6 3-, 5-, 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без признаков болезни в группах больных раком молочной железы II-IIIА стадии				
Вид лечения	Выживаемость	3-летняя (%, М±m)	5-летняя (%, М±m)	10-летняя (%, М±m)
РМ+ИОЛТ (n = 39)	Общая	94,9 ± 3,5	87,1 ± 5,4	81,7 ± 6,3
	Без признаков болезни	89,7 ± 4,9	84,5 ± 5,8	73,1 ± 6,4
ДЛТ+РМ (n = 35)	Общая	97,1 ± 2,9	85,3 ± 6,0	67,7 ± 7,6
	Без признаков болезни	91,4 ± 4,7	76,8 ± 7,2	62,0 ± 8,0

что тенденция к улучшению показателей выживаемости больных, которым проводилась ИОЛТ на подмышечную область, характерна для подгруппы с IIIА стадией заболевания (табл. 7, 8).

Таблица 7 3-, 5-, 10-летние результаты лечения больных раком молочной железы IIAB стадии в зависимости от методики лучевой терапии					
Методика лечения	Выживаемость (%, М±m)				
	3-летняя		5-летняя		10-летняя
	Общая	Без признаков болезни	Общая	Без признаков болезни	Общая
РМ+ ИОЛТ (n = 26)	97,4 ± 3,1	92,3 ± 2,7	91,2 ± 4,5	86,1 ± 3,8	88,5 ± 7,6
ДЛТ+РМ (n = 23)	98,3 ± 2,5	94,1 ± 1,9	87,1 ± 3,9	81,0 ± 4,1	78,3 ± 7,9

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ИОЛТ в лечении рака молочной железы II-IIIА стадий. Интраоперационное облучение ложа удаленной опухоли расширяет показания к проведению органосохраняющих операций, которые могут быть выполнены при наличии пальпируемых подмышечных лимфатических узлов. ИОЛТ в разовой дозе 10 Гр и энергии 8 МэВ в сочетании с органосберегательными операциями и последующей

Таблица 8 3-, 5-, 10-летние результаты лечения больных раком молочной железы IIIА стадии в зависимости от методики лучевой терапии					
Методика лечения	Выживаемость (%, М±m)				
	3-летняя		5-летняя		10-летняя
	Общая	Без признаков болезни	Общая	Без признаков болезни	Общая
РМ+ ИОЛТ (n = 26)	85,1 ± 1,8	71,8 ± 2,1	78,3 ± 5,1	66,3 ± 3,9	69,3 ± 7,1
ДЛТ+РМ (n = 23)	79,0 ± 2,9	68,0 ± 3,1	64,7 ± 4,7	57,8 ± 3,7	50,1 ± 6,9

послеоперационной дистанционной лучевой терапией хорошо переносится нормальными тканями, не увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений, не ухудшает показатели выживаемости и может рассматриваться как альтернатива дистанционной фракционированной лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мусабеева Л.И., Чойнзонов Е.Л. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Томск. 2006; 216.
2. Скоропад В.Ю. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией: Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск. 1998; 293.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М.: 2009; 241.
4. Cuncins-Hearn A., Saunders C., Walsh D. et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2004; 85: 271-280.
5. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast conserving surgery. Arch. Surg. 2003; 138: 1253-1256.
6. Reitsammer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast conserving surgery in breast cancer patients. Eur. J. Cancer. 2002; 38: 1607-1610.

Адрес для корреспонденции:
Медведев Ф.В.
Медицинский радиологический
научный центр РАМН,
г. Обнинск, Калужская обл., Россия
ул. Королева, д. 4
Тел.: (48439) 9-30-09
E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
www.mrrc.obninsk.ru

Correspondence to:
Medvedev F.V.
Medical Radiological Research
Center of RAMS
4, Korolev Str.,
Obninsk, Kaluga region, Russia
Tel.: (48439) 9-09
E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
www.mrrc.obninsk.ru

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ И РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ
ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВЫ И ШЕИЧиссов В.И., Черниченко А.В., Решетов И.В.,
Едемская О.В., Поляков А.П.ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Москва, РоссияINTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY
AND RECONSTRUCTIVE SURGERY IN
TREATMENT OF HEAD
AND NECK TUMORSChissov V.I., Chernichenko A.V., Reshetov I.V.,
Edemskaya O.V., Polyakov A.P.Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Предложен вариант комбинированного лечения больных опухолями головы и шеи, включающий расширенные оперативные вмешательства, интраоперационную лучевую терапию и одномоментную реконструкцию.

Проанализирован опыт лечения 53 пациентов с местно-распространенными первичными и рецидивными опухолями головы и шеи, которым выполнялись блок-резекции с интраоперационной лучевой терапией в СОД 15 Гр (50 пациентов) и СОД 25 Гр в условиях газовой гипоксии (3 больных). У всех пациентов распространенность опухолевого процесса соответствовала Т4. В 30 случаях для одномоментной реконструкции был использован метод микрохирургической аутотрансплантации тканей, в 23 наблюдениях использованы местно-перемещенные лоскуты. Осложнения отмечены у 41,2% больных, преимущественно в группе больных с интракраниальным распространением опухоли. Общая выживаемость составила 3 года у 23,3±6,3%; 5 лет – у 14,8±7,0% пациентов. При этом отмечено достоверное различие в выживаемости больных 1-й и 2-й групп в пользу пациентов с первичными опухолями: 3 года – 15,6±2,3% больных с рецидивными опухолями, 39,7±1,7% – с первичными опухолями; 5 лет – 10,4±1,5 и 23,8±1,4% соответственно.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, оперативные вмешательства, интраоперационная лучевая терапия, реконструктивная хирургия.

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов злокачественными опухолями головы и шеи III–IV стадия определяется местным распространением опухолевого процесса, реже – регионарным метастазированием. Опухоль выходит за пределы одной анатомической области, распространяясь на соседние структуры, в т. ч. в полость черепа. Нередко течение опухолевого процесса осложняется воспалением, некрозом или кровотечением, что резко ограничивает возможности применения традиционной лучевой терапии [5].

Поражение нескольких анатомических зон, распространение опухоли на соседние структуры и в полость черепа, вовлечение черепно-мозговых не-

We proposed a variant of the combined modality treatment in the patients with head and neck tumors, including extended surgery, intraoperative radiotherapy and immediate reconstruction.

We analyzed the experience of the treatment of 53 patients with locally advanced primary and recurrent head and neck tumors who underwent block-resections with intraoperative radiotherapy with a total focal dose of 15 Gy (50 patients) and 25 Gy in the setting of gas hypoxia (3 patients). All the patients had tumors staged as T4. In 30 cases for immediate reconstruction the method of microsurgical tissue autotransplantation was used, in 23 cases local advanced flaps were used. Complications occurred in 41.2% of the cases, complications prevailed in the group of patients with intracranial expansion of tumor. Total survival rates were as follows: 3-year – 23.3±6.3%; 5-year – 14.8±7.0%. The differences for survival rates were significant between patients in group 1 and 2, in favor of patients with primary tumors: 3-year survival rates in patients with recurrent tumor were 15.6±2.3%; with primary tumor – 39.7±1.7%; 5-years – 10.4±1.5% and 23.8±1.4%, respectively. 88% of patients were rehabilitated

Key words: head and neck tumors, block resections, intraoperative radiotherapy, reconstructive surgery.

INTRODUCTION

In the majority of patients with malignant tumors of the head and neck, stage III–IV is determined by a locally advanced pathological process, rarely by regional metastases. The tumor is beyond anatomic area, spreading to adjacent structures, particularly the cranial cavity. Often the tumor process is complicated by inflammation, necrosis or bleeding, and that dramatically limits the possibilities of conventional radiotherapy [5].

Involvement of several anatomic regions of the tumor spreading to adjacent organs and in the cranial cavity, involvement of cranial nerves or great vessels, orbit impede performance of appropriate surgery with en-block removal of affected tissues. Extended surgery is associated with the creation of defects, frequently unsurvivable, requiring immediate microsurgical reconstruction. Nonetheless, oncological results

рвов, магистральных сосудов, глазницы затрудняет выполнение адекватных операций с удалением пораженных тканей в едином блоке. Выполнение обширных хирургических вмешательств сопровождается образованием дефектов, нередко не совместимых с жизнью, требующих немедленной микрохирургической реконструкции. Несмотря на это, онкологические результаты самостоятельного хирургического лечения у этой категории больных остаются неудовлетворительными.

Еще более сложным является выбор лечебной тактики при рецидивах опухоли после хирургического, лучевого, комбинированного, комплексного лечения, а также неоднократного их сочетания. В этих случаях показания к лучевому лечению ограничены ранее подведенными дозами, трофическими изменениями тканей, сопутствующим воспалением и некрозом в зоне поражения. Зачастую единственно возможным способом облучения этих больных является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) [1, 3].

Интраоперационная лучевая терапия – метод лечения злокачественных опухолей однократно высокой дозой ионизирующего излучения, когда доступ к опухоли обеспечивается хирургическим путем и облучается либо сама опухоль, либо ложе после её удаления [2, 6].

ИОЛТ, которую осуществляют с помощью электронных пучков различных энергий, позволяет сформировать необходимый и достаточный объем облучения под визуальным контролем. Физические свойства электронных пучков, обеспечивающие градиент распределения энергии в облучаемой ткани, позволяют адекватно защитить подлежащие «критические» органы, подбирая энергию пучка под конкретную клиническую ситуацию. Указанное позволяет использовать однократно высокие дозы лучевой терапии в диапазоне от 10 до 20 Гр. При этом по показаниям ИОЛТ не исключает послеоперационное фракционное облучение.

Метод ИОЛТ хорошо зарекомендовал себя в лечении сарком мягких тканей [1], опухолей желудка, поджелудочной железы, рака шейки матки и т. д. [4]. Работ, посвященных использованию ИОЛТ при местно-распространенных опухолях головы и шеи, сравнительно немного. Все сообщения касаются наблюдений за больными, у которых выполнены общепринятые стандартные по объему операции. В ряде исследований, выполненных у больных с нерезектабельными опухолями, лечение декларировалось как паллиативное, интраоперационному облучению подвергали саму опухоль, а хирургический этап по сути состоял из обеспечения доступа к опухоли и удаления её части с целью уменьшения объемов облучения [7]. Таким образом, возможности и методические аспекты ИОЛТ в плане комбинированного лечения злокачественных опухолей головы и шеи, особенно при расширенных «нестандартных» вмешательствах с применением

of only surgical treatment in this group of patients remains unsatisfactory.

The choice of treatment strategy for recurrence after surgical, radiation, combined, multimodality treatment and its repeated combinations is even more difficult. In these cases the indications for radiotherapy are limited by previously delivered doses, trophical changes in tissues, concomitant inflammation and necrosis in the affected area. Frequently the only possible approach for radiotherapy in these patients is intraoperative radiotherapy (IORT) [1, 3].

IORT is the therapeutic method for malignant tumors using single large radiation dose, when approach to tumor is provided surgically and either tumor or removed tumor bed are irradiated. [2, 6].

IORT, which is performed with electron beams of different energies, allows to create the required and sufficient volume of radiation with visual control. Physical characteristics of electron beam – the gradient of energy distribution in the irradiated tissue, appropriately allow protection of the underlying critical organs by selecting beam energy for concrete clinical setting. This allows use of single high doses of radiotherapy within the range from 10 to 20 Gy. For appropriate, selective indications IORT does not exclude postoperative fractional radiation.

IORT is well-proven for treatment in patients with soft tissue sarcomas [1], tumors of stomach, pancreas, cervical cancer etc. [4] There are relatively few publications devoted to IORT for locally advanced head and neck tumors. All articles are about case reports in patients who underwent conventional surgery of standard extent. In the set of investigations performed in patients with non-resectable tumors, and the treatment declared as palliative, tumors alone were irradiated and surgery, in fact, consisted of providing access to tumor and removal of it to decrease the radiation volume [7]. Thus, the abilities and methodological aspects of IORT in the context of combined modality treatment in patients with malignant head and neck tumors, especially for extended «non-standard» surgery using microsurgical reconstruction, have not been studied.

MATERIALS AND METHODS

The subject of this study was 53 patients with malignant locally advanced head and neck tumors. Among them there were 34 (62.7%) men and 19 (37.3%) women. The average age of the patient was 44.5 years old, among them 84.4% of patients were of working age – from 31 to 60 years old. Based on data and on full examination of all patients, stage IV was determined by local tumor advancement (T4). When consulting in special cancer institutions including Herzen P.A. MCRI all these patients were evaluated as not eligible for special conventional cancer treatment, i.e. they were determined as incurable. For these cases the incurability was determined not by the general state of the patients, because they had no comorbidities requiring additional correction, but only by the local status of

микрохирургической реконструкции, остаются неизученными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 53 больных злокачественными местно-распространенными опухолями головы и шеи – 34 (62,7%) мужчин и 19 (37,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил 44,5 года, из них 84,4% пациентов находились в наиболее трудоспособном возрасте (от 31 года до 60 лет).

На основании комплексного обследования у всех больных установлена 4 стадия по местному распространению опухолевого процесса (T4). Все они при обращении в специализированные онкологические учреждения, в т. ч. в МНИОИ им. П.А. Герцена, были расценены как не подлежащие специальному противоопухолевому лечению в традиционных вариантах, т. е. отнесены к категории инкурабельных. При этом инкурабельность определялась не общим состоянием больных, т. к. сопутствующих заболеваний, требующих дополнительной терапии выявлено не было, а исключительно местным статусом болезни. У данной категории больных нами сформулировано 3 признака инкурабельности: распространение опухоли на несколько соседних анатомических зон с инфильтрацией массива мягких тканей и костных структур, прорастание опухоли в полость черепа, обширное вовлечение окружающих мягких и покровных тканей в опухолевый процесс с угрозой изъязвления или наличием язвы, угрозой или развившимся кровотечением, некрозом опухоли. Один признак инкурабельности определен у 21 (41,2%), сочетание двух признаков – у 19 (37,2%), сочетание трех признаков – у 11 (21,6%) пациентов.

Распределение больных по локализации опухоли было условным в связи с невозможностью определения её органной принадлежности из-за распространенности опухолевого процесса.

Преобладали больные с опухолями мягких тканей головы и шеи (62,8%). Опухоли верхней челюсти диагностированы у 23,5% больных, полости рта – у 13,7% пациентов.

По морфологической структуре эпителиальные опухоли зарегистрированы в 32 (62,7%) случаях, из них плоскоклеточный рак – в 16 (31,4%). Неэпителиальные опухоли определены в 21 (37,3%) наблюдении. У 22 (43,1%) пациентов при анализе данных компьютерной томографии и магнитно-ядерного резонанса отмечено распространение опухоли в полость черепа, что было подтверждено при морфологическом исследовании операционного материала.

Для анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения больные были разделены на 2 группы: I группа – 38 пациентов с рецидивными опухолями, 2 группа – 15 пациентов с первичными опухолями.

Все операции были расширенными, комбинированными. По характеру хирургического вмешательства

their disease. In this group of patients we determined three features of incurability: 1) the spreading of the tumor on several adjacent anatomical regions with soft tissue and bone structure infiltration, 2) tumor invasion into cranial cavity with extended involvement of surrounding soft and outer tissues with presence or danger of ulceration, with threatening or established bleeding, and 3) tumor necrosis. One feature of incurability was determined in 21 (41.2%) patients, and the combination of two features was in 19 (37.2%) patients, 3 features – in 11 (21.6%).

Patient stratification by tumor localization was limited because it was impossible to determine the organ relation to tumor due to the advancement of the process.

The patients with head and neck soft tissue tumors were prevalent – 62.8%. Maxillary tumors were diagnosed in 23.5% of patients, oral cavity tumors – in 13.7% of patients.

According to the morphological structure epithelial tumors occurred in 32 (62.7%) cases, among them squamous cell carcinoma was in 16 (31.4%) cases. Nonepithelial tumors were in 21 (37.3%) cases. According to computer tomography and MRI data 22 (43.1%) patients had tumor invasion into the cranial cavity which was evidenced by morphological study of operational material.

For analysis of early and long-term treatment results the patients were divided into 2 groups: group 1 – 38 patients with recurrent tumors, group 2 – 15 patients with primary tumors.

All operations were extended, and combined. According to surgical treatment the patients were distributed as follows:

- Cranio-orbito-facial resections – 16;
- Orbito-facial resections – 3;
- Resections of petrous part of temporal bone and adjacent structures – 6, particularly combination with resection of parotid gland and mandible – 3 patients, with resection of oropharynx, maxilla and mandible – 1, soft tissue resection in zygomatic and buccal regions – 2;
- Surgery on scalp with resection of calvarian bones – 3;
- Combined surgery in the upper and middle facial zones with resection of maxilla – 7;
- Extended surgery with soft tissue resection in parotid region – 4;
- Surgery in oropharyngeal zone (predominately in the lower facial zone moving to neck) – 10;
- Surgery on scalp neck with soft tissue resection (for non-organ neck tumors) – 4;

Defects, formed after tumor removal in 30 (58.8%) of 51 patients were closed with free combined composite flaps (30 flaps in all) with microsurgical technique. That was essential for 19 of 22 patients, if not, the defect would be unsurvivable. In 21 patients the defect was closed with local advanced flaps. Of 30 autotransfers in the majority of cases visceral flaps were used – 22 (greater omentum – 15, greater omentum + gastric por-

ства пациенты распределены следующим образом:

- кранио-орбито-фациальные резекции – 16;
- орбитофациальные резекции – 3;
- резекции пирамиды височной кости и прилежащих к ней структур – 6, в т. ч. в сочетании с резекцией околоушной слюнной железы и нижней челюсти – 3, с резекцией ротоглотки, нижней и верхней челюсти – 1, мягких тканей скуловой и щечной областей – 2;
- оперативные вмешательства в области волосистой части головы, с резекцией костей свода черепа – 3;
- комбинированные вмешательства в верхней и средней зоне лица с резекцией верхней челюсти – 7;
- расширенные вмешательства с резекцией мягких тканей околоушной области – 4;
- операции в орофарингеальной зоне (преимущественно в нижней зоне лица с переходом на шею) – 10;
- оперативные вмешательства в области шеи с резекцией мягких тканей (по поводу неопластических опухолей шеи) – 4;

Образованные после удаления опухоли дефекты у 30 (58,8%) из 51 пациента были закрыты с использованием свободных сложносоставных лоскутов (всего 30 лоскутов) с применением микрохирургической техники, что у 19 из 22 пациентов явилось необходимым условием: в противном случае дефект не был совместим с жизнью. У 21 пациента дефект закрыт местно-перемещенными лоскутами. Из 30 аутоотрансплантатов в подавляющем большинстве случаев (22) использованы висцеральные лоскуты (большой сальник – 15, большой сальник + желудочная порция – 6, большой сальник + кишечная порция – 1). В восьми случаях использовались кожно-мышечно-костные лоскуты.

Из 53 больных, включенных в исследование, у 50 доза ИОЛТ составила 15 Гр, у трех – 25 Гр в условиях общей газовой гипоксии.

ИОЛТ проводили на линейном ускорителе «Philips-SL-20» с использованием тубусной методики формирования пучка электронов у 11 больных и на циклическом ускорителе «Микротрон-М» с использованием бестубусной методики у 40 пациентов. Выбор энергии пучка и поля облучения в каждом случае определяли индивидуально.

Методология выполнения оперативного вмешательства с ИОЛТ

Общая последовательность и этапы выполнения оперативного вмешательства с ИОЛТ не отличаются от таковых при опухолях других локализаций. Этапы проведения ИОЛТ включают: предоперационную подготовку, премедикацию, вводный наркоз, хирургический доступ к мишени облучения, выбор необходимого и достаточного объема облучения, окончательное формирование поля (полей) облучения, расчет дозиметрического плана, транспортировку больного из операционной в каньон ускорителя, центрацию пучка электронов, облучение, транспортировку больного из каньона

tion – 6, greater omentum + intestinal portion – 1), rarely myo-osteocutaneous flaps were used – 8.

Among 53 patients, enrolled in our study, in the majority the IORT dose was 15 Gy in 50 patients, 25 Gy – 3 patients.

IORT was performed on a linear accelerator «Philips-SL-20» with tubus technique to form an electron beam in 11 patients and on cycle accelerator «Microtron-M» with non-tubus technique in 40 patients. The selection of beam energy and radiation field was individual.

Methodological aspects of IORT

General sequence and surgical steps did not differ from those for tumors of other localizations. IORT performance consisted of the following steps: the preoperative preparation, the premedication, the anaesthetic induction, the surgical approach to the radiation target, the selection of required and sufficient radiation volume, the final formation of radiation «zero» (fields), the dosimetric calculation, transportation of the patient from the operative room to the canyon of accelerator, centration of electron beam, radiation, transportation of the patient from the canyon of accelerator to the operative room, final stage of the operation, transportation of the patient to the intensive care department.

CASE REPORT:

Patient K., 46 years old, diagnosis: Sarcoma of the left maxilla T2B-NoMo G1 stage III. Morphology: 906/05 – Neurofibrosarcoma with foci of xanthomatosis.

From history: the patient thought the disease to begin approximately over 2 years ago, when he noticed decrease in vision in the left eye, exophthalmus. He was consulted by an ophthalmologist in the home area, tumor of maxillary sinus was suspected, for consultation and treatment the patient was sent to MCRI.

At admission: face was asymmetric due to tumor in the left maxillary sinus, there was significant decrease in vision in the left eye, nasal breathing was difficult. According to CT in the projection of the left alveolar process of maxilla there was destruction of bone tissue with massive solid-cystic component spreading in retro-maxillary area with destruction of pterygoid process, maxillary sinus and invasion into pterygopalatine and infratemporal fossae (fig.1.). Spreading of the tumor to the back parts of the left retrobulbar space with overall size 5.4×4.8 cm was determined. The morphological diagnosis was neurofibrosarcoma with foci of xanthomatosis. After full examination no other pathology was diagnosed.

The patient received combined modality treatment in en-block left cranio-orbito-facial resection (fig.2) and IORT with single focal dose of 25 Gy in the settings of gas hypoxia (fig.3.) with immediate microsurgical reconstruction using myo-osteocutaneous autoflap with rib. Costal portion was placed in position of orbit floor. Oral cavity was reconstructed by skin portion (fig.4). Native nutrition was recovered at 21st day after operation. 1.5 months later the patient received ocular prosthesis. The patient was completely rehabilitated functionally and esthetically (fig.5).

Thus, single-step modality combined treatment with immediate rehabilitation of the patient was performed.

ускорителя в операционную, завершающий этап операции, транспортировку больного в отделение интенсивной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Больной К., 46 лет, с диагнозом: Саркома верхней челюсти слева T2bNoMo G1 III ст. Морфология: 906/05 – Нейрофибросаркома с очагами ксантоматоза.

Из анамнеза: больным себя считает около 2-х лет, когда обратил внимание на снижение зрения на левый глаз, появление экзофтальма. Консультирован офтальмологом по месту жительства, заподозрена опухоль верхнечелюстной пазухи, для консультации и лечения направлен в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

При поступлении: лицо ассиметрично за счет опухолевого процесса в верхнечелюстной пазухе слева, зрение на левый глаз существенно снижено, дыхание через нос затруднено. По данным КТ в проекции левого альвеолярного отростка верхней челюсти определяется деструкция костной ткани с наличием массивного кистозно-солидного компонента, распространяющегося в позадичелюстную область с разрушением клювовидного отростка, верхнечелюстной пазухи с распространением в крылонебную и подвисочную ямки (рис.1). Отмечаются распространение опухоли в задние отделы левого ретробульбарного пространства общими размерами

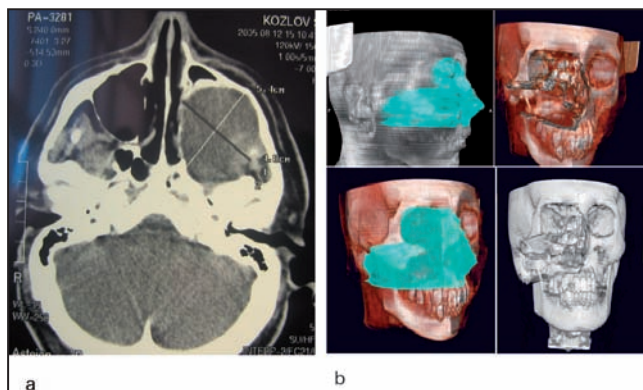


Рис.1. а – КТ-грамма лицевого скелета пациента; б – виртуальное планирование операции для определения объема резекции и условий проведения ИОРТ.

Fig.1. a- CT-gramm of patient's facial skull. b- virtual planning of surgery for determining the volume of resection and conditions for IORT performance.

5,4×4,8 см. Гистологически 906/05 – Нейрофибросаркома с очагами ксантоматоза. При комплексном обследовании другой опухолевой патологии не выявлено.

Больному проведено комбинированное лечение в объеме блоковой кранио-орбито-фациальной резекции слева (рис.2) с интраоперационной лучевой терапией РОД 25 Гр в условиях газовой гипоксии (рис.3) с одномоментной микрохирургической реконструкцией реберно-мышечно-кожным аутоотсплантатом. Реберный фрагмент установлен в позицию нижней стенки орбиты. Кожной порцией реконструирована полость рта (рис.4). Естественное питание восстановлено на 21 сутки после операции. Спустя 1,5 месяца выполнено глазное экзопротезирование. Пациент полностью функционально и эстетически реабилитирован (рис. 5).

Таким образом, в один этап проведено комбинированное лечение с одномоментной реабилитацией больного.

Taking into account the topographo-anatomical peculiarities of head and neck IORT in patients with tumors of these localizations required development of special techniques.

One of the main methodological aspects of IORT in patients with malignant head and neck tumors is the selection of the required volume of intraoperative radiation and securing appropriate access to this tumor. The complexity of radiation volume formation is determined by the fact that vital organs and structures, such as brain and spinal cord, great neurovascular bundles, chiasm, and eyeball, are placed close in the limited space of the head and neck. In these circumstances, clear visualization for target determination is required because radiotherapy as well as surgery are limited in removal/irradiated volumes of surrounding tissues.

To provide the regularity of tumor bed irradiation we developed and implemented the IORT technique which differed from IORT for other anatomic regions. The technique includes special methodological approaches to preoperative target volume modeling (3D-modeling) and intraoperative dosimetry. The modeling of planning volume of radiation is performed on a spiral computer tomograph. The main point of preoperative modeling consists of the following issues: to determine optimal access and volume of target for radiotherapy performance, i.e. to determine the indications for using the method and to make preradiation topo- and dosimetry in the context of limited resection with minimal reserve of tissues to provide oncologic concepts of radicality of treatment.

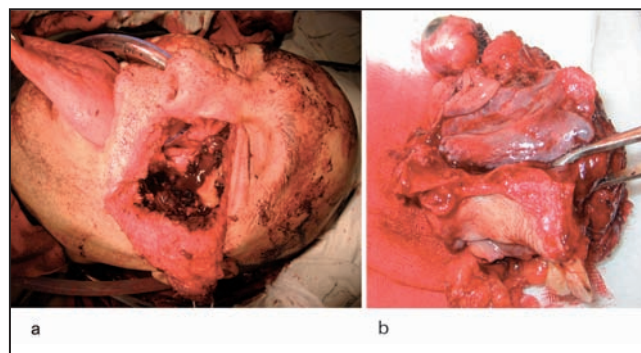


Рис.2. Этап операции: а – сформирован обширный сочетанный кранио-орбито-фациальный дефект; б – удаленный блок-препарат

Fig.2. The step of operation: a – Extended combined cranio-orbito-facial defect is formed; b – removed en-block material.



Рис.3. Этап интраоперационной лучевой терапии.

Fig.3. IORT performance

С учетом топографо-анатомических особенностей головы и шеи проведение ИОЛТ у больных с опухолями данных локализаций потребовало разработки специальных приемов.

Одним из главных методологических аспектов ИОЛТ злокачественных опухолей головы и шеи является выбор необходимого достаточного объема интраоперационного облучения и формирования адекватного доступа к этому объему. Сложность формирования объема облучения определяется тем, что жизненно важные органы и структуры (головной и спинной мозг; крупные сосудисто-нервные пучки, хиазма, глазное яблоко) расположены компактно на ограниченном пространстве головы и шеи. В этих ситуациях необходима четкая визуализация при определении мишени, поскольку лучевое лечение, равно как и оперативное, ограничены в удаляемых/облучаемых объемах окружающих нормальных тканей.

Для обеспечения равномерного облучения всего ложа опухоли нами разработана и внедрена в практику методика ИОЛТ, отличная от применения интраоперационного облучения в других анатомических зонах. Методика включает специальные методические приемы моделирование объема мишени (3D-моделирование) на предоперационном этапе и интраоперационную дозиметрию. Моделирование планируемого объема облучения осуществляется на спиральном рентгеновском компьютерном томографе. Суть предоперационного моделирования заключается в следующем: определить оптимальный доступ и объем мишени для проведения лучевой терапии, т. е. сформировать показания для использования метода и провести предлучевую топо- и дозиметрию в условиях ограниченной по объему резекции с минимальным запасом здоровых тканей для обеспечения онкологических принципов радикальности лечения. Последовательность моделирования такова: создание на дооперационном этапе трехмерной модели опухоли на основе компьютерных томограмм, обсуждение совместно с хирургами адекватного доступа к опухоли, проведение виртуального удаления опухоли с оценкой параметров ее ложа, определение объема мишени для проведения ИОЛТ, предварительное дозиметрическое планирование.

Все параметры корректируются во время интраоперационного этапа в соответствии с клинической ситуацией.

Предварительное моделирование позволяет сократить время проведения этапа ИОЛТ и время расчета дозиметрического плана

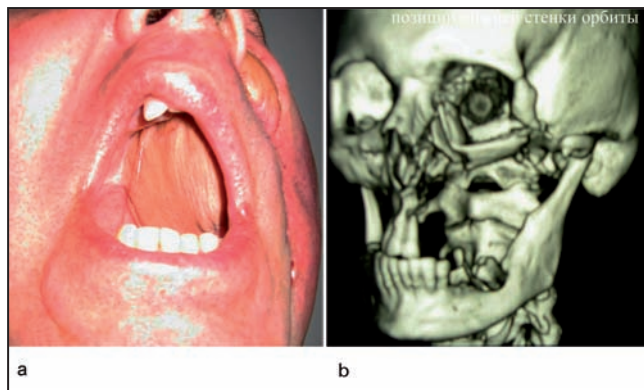


Рис 4. Завершение реконструкции: а – вид полости рта после восстановления ее целостности кожной порцией реберно-мышечно-кожного аутоотрансплантата; б – 3D КТ: реберный фрагмент лоскута в позиции стенки орбиты.

Figure 4. The completion of reconstruction: a – the appearance of oral cavity after its reconstruction with skin portion of myocutaneous autotransplant with rib; b – 3D-CT. Costal portion of flap in the position of orbital wall.

The sequence of modeling is as follows: preoperative 3-D modeling of the tumor based on computer tomograms, discussion of the appropriate access to tumor with surgeons, performance of virtual tumor removal with evaluation of characteristics of the bed, estimation of target volume for IORT, and preliminary dosimetric planning.

All characteristics are adjusted intraoperatively according to the clinical setting.

The preliminary modeling allows reduction of the duration of IORT and time of dosimetric plan calculation to 5–10 min; that is of importance for durable anaesthesia of the patient during nonstandard surgery with microsurgical reconstruction.

For preliminary modeling of IORT we only have virtual dimensions of the tumor and radiation target; these data for target volume may be changed intraoperatively and we have no opportunity for intraoperative instrumental topometric study for appropriate correction according to data obtained from preoperative modeling of the preliminary dosimetric plan.

Because IORT delivers to the target single large doses of 15–25 Gy, it is very important to know the real absorbed dose not only in different areas of the target, but in the adjacent critical organs and surrounding normal tissues. To obtain data for the real absorbed dose for IORT we developed a unique method of intraoperative dosimetry. The technique is covered by the patent (№ 44043, № 2263523).

Intraoperative dosimetry allows us to determine the true dose distribution for the real IORT, to evaluate the real absorbed dose rates in all points of interest regardless of its localization on the wound surface and its depth. It also allows us to extrapolate the measurements for further IORT sessions, to plan postoperative radiation according to obtained data in every patient individually, to predict oncologic outcomes of treatment (recurrence) and the probability of complications for its prevention.

We used the intraoperative dosimetric technique in patients with head and neck tumors, however it may be implicated in practice for IORT in patients with malignant tumors of other localizations.

RESULTS

We analyzed outcomes of treatment in 53 patients. There were no complications during all steps of surgical treatment with IORT.



Рис.5. Внешний вид больного: а – до операции; б – через 3 месяца после операции.

Fig.5. The appearance of the patient: a – before operation; b – 3 months after operation.

до 5–10 минут, что чрезвычайно важно при длительном пребывании пациента в условиях наркоза при нестандартных оперативных вмешательствах с микрохирургической реконструкцией.

При предварительном моделировании ИОЛТ определяют виртуальные объёмы опухоли и мишени облучения. В процессе оперативного вмешательства данные об объёме мишени могут измениться, однако при этом отсутствует возможность интраоперационного инструментального топометрического исследования для проведения адекватной коррекции предварительного дозиметрического плана.

Поскольку ИОЛТ предполагает подведение к мишени однократно высоких доз (15–25 Гр) чрезвычайно важно знать реально полученную поглощённую дозу не только в различных участках мишени, но и в близко расположенных критических органах и окружающих нормальных тканях. Для получения информации о реальной поглощённой дозе при ИОЛТ нами разработан оригинальный способ интраоперационной дозиметрии, который защищён патентами (№ 44043, № 2263523).

Использование интраоперационной дозиметрии позволяет определить истинное распределение дозы в реальных условиях ИОЛТ, величину реально поглощённой тканями дозы во всех точках интереса, независимо от их месторасположения на раневой поверхности и глубины залегания, экстраполировать данные измерений для последующих сеансов ИОЛТ, планировать послеоперационное облучение в соответствии с полученными данными для каждого пациента индивидуально, прогнозировать онкологические результаты лечения (рецидив) и вероятность осложнений с целью их профилактики.

Способ интраоперационной дозиметрии использован нами у пациентов с опухолями головы и шеи, однако он может быть внедрён в практику при ИОЛТ любых других локализаций злокачественных опухолей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании проанализированы результаты лечения 53 больных. Осложнений на всех этапах проведения оперативного лечения с ИОЛТ не отмечено.

В послеоперационном периоде осложнения выявлены у 21 (41,2%) больного, которые у 2 (3,9%) привели к смерти. Наиболее тяжело послеоперационный период протекал у больных с интракраниальным ростом опухоли: из 22 пациентов у 12 (54,5%) отмечены осложнения. Осложнения в послеоперационном периоде достоверно чаще возникали в группе больных с рецидивными опухолями.

В структуре осложнений у 9 (17,6%) пациентов преобладали частичные (5) или тотальные (4) некрозы лоскута. Подавляющее большинство пациентов с некрозами отмечено в группе больных с рецидивными опухолями (7 против 2 с первичными опухолями).

Следует отметить, что у больных с рецидивными опухолями и развившимся некрозом лоскута до ИОЛТ на предыдущих этапах лечения было проведено хирургическое лечение и дистанционная лучевая терапия в дозе 40–74 Гр у 5 пациентов, только лучевая терапия в дозе 55 Гр – у 1 больного, многократное хирургическое лечение – у 1 пациента.

In the postoperative period complications occurred in 21 (41.2%) patients, from which 2 were fatal (3.9%). The most severe postoperative period was in patients with intracranial spreading of tumor: among 22 patients 12 (54.5%) had complications. Postoperative complication rates were significantly higher in patients with recurrent tumors.

Among complications 9 (17.6%) patients had developed partial (5) and total (4) flap necrosis. The majority of patients with necrosis were in the group of patients with recurrent tumors compared to primary tumors – 7 vs 2.

It should be noticed that patients with recurrent tumors and flap necrosis prior to IORT had surgical treatment and external beam radiotherapy in dose of 40–74 Gy (in 5 patients) and only radiotherapy in dose of 55 Gy (1 patient), repeated surgical treatment (1 patient).

There was no clear tendency for necrotic prevalence in certain types of transplanted flaps. The necrosis was in the following types of flaps with microvascular anastomoses: colon-omental – 1, omental – 1, radial artery – 1, gastro-omental – 2, thoracodorsal – 1, serratus anterior flap with ribs-1. IORT in all 7 cases was performed outside the recipients' vessel area.

Necrosis of local advanced flaps was noted in 2 patients. All patients with total necrosis received re-operation at 3rd, 5th, 7th, 10th day after surgery with IORT. All patients had the flap retention.

Cerebrospinal fluid leaks occurred in 3 (13.6%) of 22 patients after cranio-orbito-facial resections at 9th, 30th, 42nd day. Moreover 2 patients had full-thickness tumor invasion of dura mater: one patient had keratinizing squamous cell cancer of maxilla and the other had adenocystic cancer of minor salivary glands. One of the possible causes of the cerebrospinal fluid leaks in the late postoperative period (at 30th and 40th days) could be loss of seal due to the lytic processes in fat and periosteal flaps, which were used as plastic material for dura mater defect closure.

The patient with the cerebrospinal fluid leak, occurred on the 9th day, had meningitis and one month after operation soft tissue fistula developed along the margin of the flap. Anti-inflammatory therapy provided recovery of the patient.

The fistula of the oro-pharyngeal region developed in 2 (7.4%) of 27 patients after surgery in this region. Possible causes of this complication were the property of wound discharge (saliva) and the nature of plastic material (myocutaneous flap).

The average duration of hospital stay for uncomplicated postoperative course was 22.4 days, with complications – 38.1 days.

The most severe patients among these conveniently curable patients are the patients with intracranial spreading of tumors. However, even in this group profile rates of complication were corresponding to results in the literature of other countries (in patients with similar tumor extension after cranio-orbito-facial resections without IORT). For example, according to the

Явной тенденции к преобладанию некрозов в каком-то определенном варианте трансплантированных лоскутов не отмечено. Некроз возник в следующих вариантах лоскута на микрососудистых анастомозах: толстокишечно-сальниковом – 1, сальниковом – 1, лучевом – 1, желудочно-сальниковом – 2, торакодорсальном – 1, лоскуте из передней зубчатой мышцы с включением ребер – 1. Интраоперационная лучевая терапия во всех 7 наблюдениях была проведена вне зоны расположения реципиентных сосудов.

Некроз в местно-перемещенных кожно-мышечных лоскутах отмечен у двух больных. Всем пациентам с тотальным некрозом лоскута проведено повторное хирургическое вмешательство на 3, 5, 7, 10 сутки после операции и ИОЛТ. У всех отмечено приживление лоскута.

Ликворея возникла у 3 (13,6%) из 22 пациентов после кранио-орбито-фациальных резекций на 9, 30, 42 сутки. При этом в двух случаях опухоль прорастала всю толщу твердой мозговой оболочки: у больного с плоскоклеточным ороговевающим раком слизистой верхней челюсти и у пациента с аденокистозным раком малых слюнных желез. Одной из возможных причин развития ликвореи в поздние сроки после операции (30 и 42 сутки) могут быть литические процессы, происходящие в жировом и надкостничном лоскуте, который использовали в качестве пластического материала для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки.

У пациента с ликвореей, выявленной на 9 сутки, впоследствии развился менингит и через месяц после операции сформировался свищ в мягких тканях по краю лоскута. Противовоспалительная терапия привела к выздоровлению.

Свищ орофарингеальной зоны сформировался у 2 (7,4%) из 27 больных после операций в указанной зоне. Возможными причинами развития этого осложнения являются свойства раневого отделяемого (слюна) и характер пластического материала (кожно-мышечный лоскут).

В среднем длительность пребывания больного в стационаре составила при неосложненном послеоперационном течении 22,4 суток, при осложнениях – 38,1 суток.

Наиболее тяжелая группа пациентов среди условно-курабельных больных – больные с интракраниальным распространением опухоли. Однако и у них характер и частота осложнений сравнимы с результатами, описанными в зарубежных источниках литературы у больных со сходным распространением опухоли после кранио-орбито-фациальных резекций без ИОЛТ. Так, по данным разных авторов, ликворея наблюдалась в 1,5–16,2%, менингит – в 1,8–9%, раневая инфекция – в 2,4%, некроз костного лоскута – в 0,6% случаев, интраоперационная летальность составила 4,7% [7].

Отдаленные результаты

Отдаленные результаты изучены у 49 из 53 па-

data of different authors the cerebrospinal fluid leakage occurred in 1.5–16.2% of cases, meningitis – in 1.8–9%, wound infection in 2.4%, osteal graft necrosis in 0.6% of cases, intraoperative mortality accounted for 4.7% [7].

Long-term outcomes

Long-term outcomes were studied in 49 of 53 patients. Four patients died in the early postoperative period.

Total survival rate accounted for 3 years in $23.3 \pm 6.3\%$ of cases; 5-year – $14.8 \pm 7.0\%$. Moreover there was a significant difference in survival rates of group 1 and 2, in favor of the patients with primary tumors: for 3 year in patients with recurrent tumors it was $15.6 \pm 2.3\%$; with primary tumors – $39.7 \pm 1.7\%$; 5-year – $10.41 \pm 1.5\%$ and $23.8 \pm 1.4\%$, respectively.

The adjusted survival rates were similar: $25.5 \pm 4.3\%$ of patients (group 1 – $18.7 \pm 2.8\%$; group 2 – $39.7 \pm 4.1\%$) lived for 3 years.

For terms and frequency of local recurrences, significant differences in the patients with recurrent and primary tumors were determined. Generally for the period from 12 months to 10 years among 49 patients there were: no recurrence and metastases in 11 (22.5%) patients, no recurrence in the context of tumor generalization – in 6 (12.2%) patients, recurrence without tumor generalization – in 22 (44.9%) patients, with recurrence and generalization – in 10 (20.4%) patients. Thus, there was no recurrence in 17 patients (34.7%).

For group 1 (recurrent tumors) among 37 patients (1 female patient died in the postoperative period from stroke) there were no recurrence and metastases in 5 patients with follow-up of 12, 18, 36, 72 and 132 months, no recurrence, but with metastases – 6 patients over 2 to 13 months. Further growth or local recurrence without metastases occurred in 22 patients: for period from 3 to 6 months – in 18 patients; in the period of 12, 24, 36, 84 months in 4 patients; recurrence with metastases – in 2 patients for period of 4 and 12 months.

Thus, 11 (31.4%) of 37 patients had no recurrence. In the majority of cases local recurrence developed in the period up to 6 months, one patient had recurrence in the field of operation and IORT after 7 years.

In the group 2 (primary tumors) among 15 patients (1 patient died in the postoperative period from pulmonary embolism) 6 patients (42.9%) lived with no recurrence and metastases over period of 12, 60, 60, 72, 84, 120 months. 8 patients died from recurrence and metastases for the period up to 6 months (3 patients), up to 12 months (3 patients), up to 21 months (2 patients).

Among 3 patients with IORT in 25 Gy total dose 2 patients lived for 7 years with no recurrence and metastases. One patient had local recurrence 12 months after surgery and IORT. He received repeated cranio-orbito-facial resection. The patient died 1 year later from brain metastases.

циентов за исключением больных, умерших в раннем послеоперационном периоде.

Общая выживаемость составила 3 года у $23,3 \pm 6,3\%$ больных; 5 лет – у $14,8 \pm 7,0\%$. При этом отмечено достоверное различие в выживаемости больных 1 и 2 групп в пользу пациентов с первичными опухолями: 3 года – пациенты с рецидивными опухолями $15,6 \pm 2,3\%$; с первичными опухолями – $39,7 \pm 1,7\%$; 5 лет – $10,4 \pm 1,5\%$ и $23,8 \pm 1,4\%$ соответственно.

Показатели скорректированной выживаемости аналогичны: 3 года прожили $25,5 \pm 4,3\%$ пациентов (1 группа – $18,7 \pm 2,8\%$; 2 группа – $39,7 \pm 4,1\%$).

По срокам и частоте развития местных рецидивов выявлены существенные различия в группах больных с рецидивными и первичными опухолями. В целом в сроки от 12 месяцев до 10 лет из 49 пациентов наблюдались без рецидива и метастазов 11 (22,5%), без рецидива на фоне генерализации опухолевого процесса 6 (12,2%), с рецидивом без генерализации опухолевого процесса – 22 (44,9%), с рецидивом и генерализацией – 10 (20,4%). Таким образом, местного рецидива не наблюдалось у 17 пациентов (34,7%).

В 1-й группе (рецидивные опухоли) из 37 больных (1 пациентка умерла в послеоперационном периоде от инсульта) наблюдались без рецидива и метастазов 5 больных в сроки 12, 18, 36, 72 и 132 месяца, без рецидива с метастазами – 6 пациентов в сроки от 2 до 13 месяцев. Продолженный рост или локальный рецидив без метастазов отмечен у 22 больных: в сроки от 3 до 6 месяцев – у 18 пациентов; в сроки 12, 24, 36, 84 месяца – у 4 больных. Рецидив и метастазы в сроки 4 и 12 месяцев выявлены у 2 пациентов.

Таким образом, без рецидива наблюдались 11 (31,4%) из 37 пациентов. В большинстве случаев локальный рецидив развился в сроки до 6 месяцев, у одного больного рецидив в зоне операции с ИОЛТ был выявлен через 7 лет.

Во 2-й группе (первичные опухоли) из 15 больных (один пациент умер в послеоперационном периоде от тромбоэмболии легочной артерии) живы без рецидива и метастазов 6 (42,9%) в сроки 12, 60, 72, 84, 120 месяцев. Умерли от рецидива и метастазов 8 больных, из них в сроки до 6 месяцев – 3, до 12 месяцев – 3, до 21 месяца – 2.

Из трех пациентов, которым ИОЛТ была проведена в СОД 25 Гр, двое прожили без рецидива и метастазов 7 лет. У одного больного развился местный рецидив через 12 месяцев после операции и ИОЛТ. Ему была повторно выполнена кранио-орбито-фациальная резекция. Больной умер через год от метастазов в головной мозг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать показания к проведению ИОЛТ. Показаниями являются: первичные местнораспространенные опухоли при наличии противо-

CONCLUSION

Analysis of this study allowed us to determine indications for IORT in patients with primary locally advanced tumors with contraindications for conventional radiotherapy due to complicated tumor process, recurrent locally advanced tumors, when conventional radiotherapy is impossible due to previous radiotherapy, and combined modality or surgical treatment with marked degenerative changes in surrounding tissues. Having even one feature of incurability IORT may be considered as an optional component of combined modality treatment.

Upon completion of this study we are able to offer a version of combined modality treatment in patients with head and neck tumors, including extended surgery, IORT and reconstruction to the clinical practice. Due to this method the indications for radical treatment in patients who previously were considered as incurable, were highly extended.

показаний к традиционной лучевой терапии из-за осложненного течения опухолевого процесса; рецидивные местно-распространенные опухоли, когда проведение лучевого лечения в традиционном варианте невозможно с учетом предыдущего лучевого, комбинированного или хирургического лечения с выраженными трофическими изменениями окружающих тканей. При наличии хотя бы одного признака инкурабельности ИОЛТ может рассматриваться как обязательный компонент комбинированного лечения.

Таким образом, на основании проведенного исследования предложен вариант комбинированного лечения больных опухолями головы и шеи, включающий расширенные оперативные вмешательства, ИОЛТ и реконструкцию. Благодаря этому значительно расширены показания к радикальному лечению группы больных, ранее считавшихся инкурабельными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Зубарев А.Л.** Комплексное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
2. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.И. Мусабаевой. Томск. 2006; 216.
3. **Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н.** Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями: Пособие для врачей. Томск. 2004; 20.
4. **Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А.** и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2004; 2-3: 76-84.
5. **Чиссов В.И.** Пути развития органосохраняющего лечения в онкологии. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. 1. Минск. 2004; 42-46.
6. **Cabo K., Hoekstra H.G., Lehnert T.K.** IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. Eur. J. Surg. Oncol. 2000; 26 (suppl. I): 3-7.
7. **Quer M., Orus C., de Dios E., Recher K.** Intraoperative radiotherapy for head and neck and skull base cancer. Head Neck. 2003; 25: 217-225..

Адрес для корреспонденции:

Чиссов В.И.
ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий,
2-й Боткинский проезд д.3,
125284, Москва, Россия
Тел. (495) 945-88-55
Факс: (495) 945-88-20
E-mail: info@mnioi.ru

Correspondence to:

Chissov V.I.
Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
2-nd Botkinsky proezd 3,
125284, Moscow, Russia
Tel. (495) 945-88-55
Fax: (495) 945-88-20
E-mail: info@mnioi.ru

ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ
С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙДонскова Ю.С., Осипова Н.А., Петрова В.В.,
Эделева Н.В., Немцова Е.Р.ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»
Москва, РоссияPROBLEMS OF ANAESTHESIA
CARE FOR SURGERY
WITH INTRAOPERATIVE
RADIOTHERAPYDonskova Yu.S., Osipova N.A., Petrova V.V.,
Edeleva N.V., Nemtsova E.RHerzen P.A. Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

В статье обобщен опыт проведения более 350 анестезиологических пособий при операциях с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ). Определен круг проблем, возникающих у врача анестезиолога-реаниматолога в связи с этими операциями. Представлен рациональный алгоритм мероприятий по обеспечению безопасности пациента: особенности мониторинга жизненно важных функций пациента на этапах анестезии, операции, транспортировки и сеанса облучения; предоперационной подготовки, выбора средств и методов общей анестезии, профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. Предложенная анестезиологическая тактика позволяет избежать интра- и послеоперационных осложнений при проведении операций с ИОЛТ и улучшить непосредственные результаты лечения.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, анестезия, общая анестезия, операция, транспортировка, сеанс облучения, послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения.

Комбинированные и комплексные методы в последние годы занимают ведущее место в лечении онкохирургических больных. Все шире применяется фотодинамическая диагностика и терапия, различные термические методы абляции небольших опухолей и метастазов. В ряде крупных онкологических учреждений с успехом применяют метод интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), когда к ложу удаленной опухоли и основным лимфатическим коллекторам подводят однократно высокую дозу ионизирующего излучения для эрадикации субклинических метастазов или невидимых глазом оставшихся в зоне операции опухолевых клеток. Хирургические вмешательства с ИОЛТ проводят, как правило, при местнораспространенном процессе, что делает операцию более травматичной и длительной. Эти вмешательства сопровождаются большим объемом кровопо-

The experience of anesthesia care for 350 operations with intraoperative radiotherapy (IORT) is reported in this article. The set of problems which intensivist had during these operations was determined. The reasonable way for providing of patients' safety, specifics of vital function monitoring on the steps of anesthesia, surgery, transportation of patient and irradiation session, the pre-operative preparation, choice of agents and methods of general anesthesia and prevention of post-operative infectious complications are represented. The offered anesthetic tactics allow to avoid intra- and postoperative complications for surgery with IORT and to improve short-term outcomes of treatment.

Key words: intraoperative radiation therapy, anesthesia, general anesthesia, operation, transport, session, irradiation, postoperative pyo-inflammatory complications.

Over the recent years combined modality and multimodality approaches have been dominant in surgical treatment of oncological patients. Photodynamic diagnosis and treatment, various thermic methods for ablation of small tumors and metastases have become wide-spread. At major cancer institutions intraoperative radiotherapy (IORT) consisted of delivering high single radiation dose to the removed tumor bed and main lymphatic collectors for irradiation of subclinical metastases and invisible tumor cells in the operation field. Generally, surgical treatment with IORT is performed in patients with locally advanced tumors which makes the operation more traumatic and more durable. This kind of surgery is associated with greater blood loss and requires repeated transportations of sedated patients (operating room – accelerator chamber – operating room – intensive care room). As a result the intensivist who performs anaesthetic care for IORT has a defined set of problems in providing safety of patient and associated with choice of agents and methods of general anaesthesia and post-operative intensive care, monitoring of vital functions.

тери, а также требуют неоднократной транспортировки находящегося в состоянии наркоза пациента (операционная – каньон ускорителя – операционная – палата интенсивной терапии). В этой связи у анестезиолога-реаниматолога, проводящего анестезиологическое пособие при ИОЛТ, возникает ряд проблем с обеспечением безопасности пациента, связанных с необходимостью выбора средств и методов общей анестезии и послеоперационной интенсивной терапии, мониторингом жизненно важных функций.

Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П.А. Герцена располагает опытом проведения более чем 350 операций с ИОЛТ, в т. ч. с ИОЛТ в условиях газовой гипоксии (ИОГЛТ) [1, 2], выступающей в качестве радиопротектора попадающих в зону облучения здоровых тканей, что позволяет увеличить подведенную дозу до 25 Гр. При ИОГЛТ искусственная вентиляция легких во время сеанса облучения проводится специальной гипоксической смесью, содержащей 10% кислорода и азот, при этом PO_2 в тканях пациента не должно превышать 45 мм рт. ст. [3]. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана система обеспечения безопасности пациента на этапах анестезии, операции, сеанса ИОЛТ и транспортировки пациента, позволяющая избежать возможных критических ситуаций, интра- и послеоперационных осложнений. Система включает обеспечение мониторинга жизненно важных функций пациента на всех этапах, в т. ч. при транспортировке и сеансе ИОЛТ, алгоритм предоперационной подготовки, выбор средств и методов общей анестезии и послеоперационной интенсивной терапии.

МОНИТОРИНГ

Мониторинг жизненно важных функций больного представляет серьезную проблему с точки зрения обеспечения безопасности пациента на этапах анестезии, операции, транспортировки и сеанса облучения. Помимо рутинных методов мониторинга, таких как ЭКГ, пульсовая оксиметрия, неинвазивное измерение артериального давления, ставших в настоящее время обязательными, возникает необходимость контроля газового состава крови пациента (особенно PO_2) в реальном времени наблюдения за изолированным от медицинского персонала пациентом на этапе ИОЛТ (ИОГЛТ) [4]. Показатель SpO_2 при операциях с ИОГЛТ не дает достаточной информации. Прежде всего, пульсовые оксиметры в значительной степени инерционны. Так, время «запаздывания» появления изменившегося показателя на табло прибора колеблется от 30–50 (Dash, Германия) до 75–100 сек (Siemens, Германия). Кроме того, показатель SpO_2 снижается значительно медленнее, чем PO_2 , и не всегда коррелирует с напряжением кислорода артериальной и капиллярной крови, что прежде всего связано с состоянием периферического кровотока.

Herzen P.A. Moscow Cancer Research Institute has experience in more than 350 operations with IORT, particularly with IORT in the condition of breathing a hypoxic gas mixture – Intraoperative Hypoxiradiotherapy (IOHRT) [1, 2], as radioprotector for normal tissues in the radiation field which allows increase in the radiation dose up to 25 Gy. For IOHRT lung ventilation during radiation session is performed using a hypoxic gas mixture containing 10% of oxygen and nitrogen, and the PO_2 in the tissues of patient must not exceed 45 mm Hg [3]. We have developed a safety system for patient during anaesthesia, operation, IORT session and transportation, which will avoid a possible emergency, and intra- and postoperative complications. The system includes monitoring of vital functions in patients for all steps of treatment, particularly for transportation and during IORT session, premedication schemes, the choice of agents and methods of general anaesthesia, and postoperative intensive care agents.

MONITORING

Monitoring of vital functions in patient is a serious problem in terms of patient safety during anaesthesia, operation, transportation and irradiation session. Besides routine monitoring such as ECG, pulse oxymetry, non-invasive blood pressure measuring, which are obligatory, the problem is associated with the delicate control of blood gases, especially PO_2 in real time of monitoring patients isolated from medical staff during IORT (IOHRT) [4]. SpO_2 test during operation with IOHRT is not sufficiently informative. First, pulse oximeters are variously slow-responsive: delay time for indicators on the panel of the device varies from 30–50 (Dash, Germany) to 75–100 sec (Siemens, Germany). Furthermore, SpO_2 decreases considerably slower than PO_2 , and is not always correlated with partial arterial and capillary blood O_2 tensions; it is primarily associated with conditions of peripheral blood flow. During surgery with IOHRT PO_2 is considerably more informative than saturation because the increase of hypoxemia while breathing a hypoxic gas mixture containing 10% of O_2 happens rapidly over 3–5 min. Continuous lab testing of blood gas during IORT is difficult, but required both for the safety of patient and for appropriate hypoxemia level achievement and control. In particular, continuous PO_2 and PCO_2 monitoring is important during transportation of patient under general anaesthesia and while connecting him/her with another respiration device that may differ in respiratory features, to avoid excessive hyperventilation, cerebral blood flow decreasing and worsening of cerebral hypoxia.

To solve monitoring problem we used transcutaneous blood gas monitoring – $PtcO_2$ and $PtcCO_2$ («MICROGAS», Kontron, France). The monitor is compact, it has an integrated battery, which allows use of the monitor off-line during transportation of the patient; one of the device modifications is equipped with a printer. Currently, similar devices based on the same

Во время операций с ИОГЛТ показатель PO_2 гораздо более информативен, чем сатурация, т. к. нарастание гипоксемии при дыхании газовой гипоксической смесью, содержащей 10% O_2 (ГГС10), происходит быстро, в течение 3–5 мин. Непрерывный инвазивный лабораторный контроль газового состава крови во время ИОЛТ невозможен, поэтому из соображений безопасности пациента и для достижения и поддержания требуемого уровня гипоксемии необходимо использовать неинвазивные методы, которые должны также обеспечивать непрерывную регистрацию PO_2 и PCO_2 при транспортировке находящегося в состоянии общей анестезии пациента и при подключении его к другому респиратору, который может отличаться по дыхательным характеристикам. Слежение за этими параметрами позволяет избежать чрезмерной гипервентиляции, снижения мозгового кровотока и усугубления гипоксии головного мозга.

Для решения этой проблемы нами использован транскутанный мониторинг газов крови – $RtkO_2$ и $RtkCO_2$ («МИКРОГАЗ», Kontron, Франция). Прибор достаточно компактен, имеет встроенную аккумуляторную батарею, что позволяет автономно использовать его при транспортировке больного; одна из модификаций прибора оснащена принтером. В настоящее время появились аналогичные приборы других производителей, основанные на том же принципе полярографии с помощью электрода Кларка.

Измерение $RtkO_2$ происходит при тесном контакте электрода с кожей. Термоэлемент электрода настроен на температуру нижележащих слоев кожи, которая составляет 44–45°C. Электрод накладывается на кожу плеча или передней поверхности груди, где обычно имеется хороший дермальный кровоток. Позицию электрода целесообразно изменять каждые 8 часов, чтобы избежать риска ожога подлежащей кожи. Как и при пульсовой оксиметрии, точность транскутанного измерения PO_2 связана с адекватностью периферического кровотока. Когда кровоток нормален, $RtkO_2$ практически не отличается от артериального (PaO_2). При слабом периферическом кровотоке $RtkO_2$ может приближаться к венозному PO_2 , т. к. в данной ситуации венозный кровоток может преобладать над артериальным. На $RtkO_2$ оказывает влияние сердечный выброс: при сердечном индексе меньше 2 л/мин/м² $RtkO_2$ резко снижается [5].

Принципы неинвазивного транскутанного измерения PCO_2 и ограничения данного метода приблизительно те же, что и при измерении PO_2 , и зависят от возраста, тургора кожи и гемодинамического статуса.

К недостаткам транскутанного мониторинга надо отнести необходимость калибровки прибора при каждой смене положения электродов, высокую стоимость расходных материалов; ряд производителей выпускает транскутанные оксиметры в

подход — полярография с электродом Кларка — других производителей не появились.

$PtcO_2$ measuring is performed by close contact of electrode with skin. The thermal element of the electrode is patterned on the temperature of underlying layers of skin which accounts for 44–45°C. The electrode is placed on the skin of the shoulder or anterior surface of breast where dermal blood flow is usually good. It is reasonable to change the position of the electrode in order to avoid burn of underlying skin. As for pulse oximetry, the accuracy of transcutaneous measuring of PO_2 is attributed to sufficiency of peripheral blood flow. When blood flow is normal, $PtcO_2$ doesn't differ from arterial flow (PaO_2). For poor peripheral flow $PtcO_2$ may be near the venous PO_2 , because in such circumstances venous blood flow may exceed the arterial flow. The cardiac output impact on $PtcO_2$: for cardiac index less than 2 л/мин/м² $PtcO_2$ dramatically decreases.[5]

The concepts of non-invasive transcutaneous PCO_2 measuring and limitations for this method are nearly the same as for PO_2 measuring and depend on age, skin turgor and haemodynamics.

The disadvantages of transcutaneous monitoring include the requirement of device calibration for every change of the electrode's position, and high cost of supplies. Manufacturers produce transcutaneous oximeters as two distinct devices and this is not convenient during transportation of the patient. However the role of this monitoring for surgery with IOHRT can not be overestimated.

The chamber of accelerator is equipped with video cameras, one of which demonstrates monitor screens for staff to watch instrumental readings and if it is necessary to discontinue the irradiation session. For safe transportation of the patient a portable transportable lung ventilator (Oxilog, Dräger, Germany) is used.

AGENTS AND GENERAL ANAESTHESIA METHOD CHOICES

When we chose the method of general anaesthesia in oncology we proceeded on the basis that surgical treatment was associated with durable manipulations in reflexogenic zones, removal of regional lymphatic collectors and fat tissue, mechanical trauma not only to the affected area but adjacent organs also, and increased blood and plasma loss.

Surgical treatment is performed in patients with marked homeostasis disorders due to primary disease. As mechanical damage of cells is made during the operation a quantity of biologically active substances, especially prostaglandins and kinins responsible for local and general homeostatic disorders which cause the edema and inflammation of operated tissues due to impair of permeability of cell membranes and interstitial edema, central and peripheral hemodynamic compromises, metabolic acidosis and pain, are released [6, 7].

Tumor bed irradiation by a single high dose of electrons after removal of the tumor considerably in-

виде двух отдельных приборов, что затрудняет их использование во время транспортировки больного. Однако для хирургических вмешательств с ИОГЛТ значение этого вида мониторинга переоценить трудно.

Каньон ускорителя оборудован видеокамерами, чтобы персонал мог следить за показаниями приборов и контролировать сеанс облучения. Для безопасной транспортировки больного используется портативный транспортировочный аппарат ИВЛ (Oxilog, Dräger, Германия).

ВЫБОР СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

При выборе метода общей анестезии исходили из того, что хирургические вмешательства связаны с длительными манипуляциями в рефлексогенных зонах, удалением регионарных лимфатических коллекторов и жировой клетчатки, механической травмой не только оперируемого, но и прилежащих органов, повышенной кровопотери.

Хирургическое лечение проводится больным с выраженными нарушениями гомеостаза, обусловленными основным заболеванием. При механическом повреждении клеток во время хирургического вмешательства в кровяное русло выбрасывается большое количество биологически активных веществ (БАВ) простагландинового и кининового ряда, ответственных за развитие местных и общих нарушений гомеостаза и способных вызвать отек и воспаление оперированных тканей вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран и интерстициального отека, нарушению центральной и периферической гемодинамики, метаболическому ацидозу, болевому синдрому [6, 7].

Облучение ложа опухоли однократной высокой дозой электронов после ее хирургического удаления значительно повышает радикальность лечения, т. к. воздействует на невидимые глазом опухолевые клетки и субклинические метастазы. Однако в зону облучения неизбежно попадают и окружающие здоровые ткани, что приводит к дополнительному повреждению клеток и углублению эндотоксикоза. Неадекватная анестезия может еще более усугубить нарушения гомеостаза, вызывая активацию симпатикоадреналовой и гипоталамико-надпочечниковой систем, гипердинамическую реакцию кровообращения, ухудшение микроциркуляции, тканевой ацидоз.

Таким образом, к анестезиологическому пособию в онкохирургии предъявляются особые требования: общая анестезия (ОА) должна обеспечивать полноценную защиту пациента от хирургической агрессии и психологического стресса, быть управляемой и лишенной побочных эффектов, причем эта защита должна предшествовать операционной травме, быть постоянной, непрерывной и распространяться на послеоперационный период

increases the radicality of surgery because it impacts the invisible tumor cells and subclinical metastases. However, adjacent normal tissues inevitably get into the radiation field and it can cause additional cell damage and worsening of endotoxemia. Inappropriate anaesthesia can enhance homeostatic disorders causing the activation of sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal systems, hyperdynamic circulation, compromised microcirculation, and tissue acidosis.

Thus, there are special requirements to the anaesthesia care in surgical oncology: general anaesthesia must provide an adequate protection of the patient against surgical aggression and psychologic stress, it must be controllable and have no side-effects; moreover this protection must be prior to surgical trauma, must be permanent, continuous and extend to the postoperative period until normal functioning of all systems is recovered.

Conventional methods of general (inhalant and intravenous) anaesthesia could not be recognized as safe in the context of antinociceptive protection. Use of even high doses of opioids for extent oncologic operations does not fully eliminate the organism reactions due to operational trauma and can cause central depression of breathing and consciousness, dysmotility etc., that adversely affect the patient's condition in the postoperative period.

To enhance the antistress properties of general anaesthesia in Herzen P.A. MRCI multimodality approaches (application of several drugs with potentiation qualities) was developed and is widely used; it allows us to decrease effective doses of components for anaesthesia to safe for oncologic patient doses, and decrease the intensity of side-effects providing appropriate antinociceptive protection [8]. This approach is widely used in clinical practice and is applied for surgery not only in oncology. The main principle of this multimodality approach is to prevent central sensitization due to excessive activation of afferent neurons in the posterior horn of the spinal cord with non-eliminated by general anaesthesia nociceptive impulsation. In Herzen P.A. MRCI preventive multimodal analgesia, i.e. special strategies for preliminary (prior to surgical trauma) blocking of afferent nociceptive impulsation and its continuous maintenance during and after operation, was implemented in clinical practice [9]. For creation of perioperative afferent blocking we use (with consideration for individual indications) various antinociceptive drugs of peripheral, segmental and central levels: analgesics with peripheral action (NSAID – inhibitors of prostaglandine pathways), inhibitors of kinin pathways (aprotinine, tranexan), current local anaesthetics for regional blocking (ropivacain, bupivacain), and drugs with central action (opioids, ketamine, alfa-2-adrenergic agonist clonidine, general anaesthetics). Hypnotics and general anaesthetics both intravenous (midazolam, diazepam, propofol) and new generation inhalant (isoflurane, sevoflurane) in different combinations according to individual indications

до восстановления нормального функционирования всех систем.

Традиционные методы общей (ингаляционной и внутривенной) анестезии не могут быть признаны надежными в плане адекватности антиноцицептивной защиты пациента. Применение даже больших доз опиоидных анальгетиков при обширных онкологических операциях не устраняет полностью реакции организма, связанные с операционной травмой и может приводить к центральной депрессии дыхания и сознания, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта, что негативно сказывается на состоянии больных в послеоперационном периоде.

С целью повышения антистрессовых свойств общей анестезии в МНИОИ им. П.А. Герцена разработан и широко используется мультимодальный подход, основанный на применении в схеме анестезии нескольких агентов с взаимопотенцирующими свойствами, что позволяет снизить эффективные дозы компонентов анестезии до безопасных для организма онкологического больного, уменьшить выраженность побочных эффектов, обеспечить полноценную антиноцицептивную защиту [8]. Этот метод нашел широкое применение в клинической практике и используется при различных хирургических вмешательствах не только в онкологии. Основным принципом мультимодального подхода является предупреждение развития центральной сенситизации, связанной с чрезмерным возбуждением чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга под влиянием неустраненной общей анестезией болевой импульсации. В МНИОИ им. П.А. Герцена внедрена в клиническую практику превентивная мультимодальная анальгезия, т. е. комплекс специальных мер по созданию предварительной (до начала хирургической травмы) блокады афферентной болевой импульсации и непрерывному ее поддержанию во время и после операции [9]. Для создания периоперационной афферентной блокады в нашей практике применяются (с учетом индивидуальных показаний) антиноцицептивные средства периферического, сегментарного и центрального уровней: анальгетики периферического действия (ингибиторы простагландиногенеза – НПВП; ингибиторы кининогенеза – аprotинин, транексам), современные местные анестетики для регионарных блокад (ропивакаин, бупивакаин), средства центрального действия (опиоиды, кетамин, альфа-2-адреноагонист клонидин, общие анестетики). В качестве гипнотиков и общих анестетиков используются как внутривенные агенты (мидазолам, диазепам, пропофол), так и ингаляционные анестетики нового поколения (изофлуран, севофлуран) в разных комбинациях с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний. Основными антиноцицептивными компонентами общей анестезии являются опиоидный анальге-

and contraindications are used. The main antinociceptive components of general anaesthesia are opioid fentanyl and NMDA-receptor agonist ketamine in small doses, preventing central sensitization and hyperalgesia. The inclusion of ketamine in microdoses into the general anaesthesia regimen allows enhancement of the efficacy of fentanyl, a more than 2-fold decrease in its dosage, and a decrease of the possibility for severe postoperative pain syndrome. There are no side-effects (hyperdynamic cardiovascular and psychomotor reactions) for using ketamine in microdose.

For extended surgery it is reasonable from the physiological standpoint to include into the anaesthesia regimen the inhibitor of kinin system aprotinin which prevents excessive production of bradykinin in operated tissues, impeding edema and pain, stabilizes cell membranes and has marked antishock properties, inhibits fibrinolysis that is very important for treatment of massive intraoperative blood loss, facilitates the prophylaxis of intra- and postoperative damage of lungs (acute respiratory distress syndrome) and myocardium (ischemia, infarction, failure). Thus, inhibitors of prostaglandine and kinin systems should be considered not only as analgesics with peripheral action but prophylactic agents against surgical complications and organ dysfunctions.

A represented multimodality approach to general anaesthesia showed its efficiency for surgery with IORT and IOHRT. The modifications of this approach depending on the type and extent of surgery were developed. For large intracavitary oncologic surgeries multimodal endotracheal general anaesthesia with pre- and postoperative administration of analgesics with peripheral action (NSAID and antikinogen) is performed. For pelvic and lower abdomen surgery (traumatic urologic operations, particularly with bladder plasty, operations on rectum) combined anaesthesia (general anaesthesia according to main principles combined with prolonged epidural anaesthesia using one of current local anaesthetics if there is no contraindications for it) is widely used. Neuroaxial block as an independent mode of analgesia for surgery with IORT in Herzen P.A. MRCI is not used due to consideration of the patient's safety during irradiation session in the canyon of accelerator isolated from medical staff.

Postoperative inflammatory and infectious complications in oncologic patients remains a topical issue. According to literature data, postoperative complication rates in oncologic patients are three times higher and are more severe than in patients with other diseases [16]. One of the main factors of successful surgical and combined modality treatment and prophylaxis of inflammatory complications is maintaining an appropriate natural resistance of mechanisms functioning, namely immune and oxidative/antioxydative systems.

As mentioned above, surgery with IORT and IOHRT is performed in patients with locally advanced tumors. Oncologic patients are known to have initial immunosuppression with various frequency and degree

тик фентанил и антагонист NMDA-рецепторов кетамин в малых дозах, предупреждающие развитие центральной сенситизации и гипералгезии. Включение в схему общей анестезии микродоз кетамин позволяет повысить эффективность фентанила, более чем в два раза снизить его дозы, уменьшить вероятность развития сильного послеоперационного болевого синдрома. Побочные эффекты кетамин (гипердинамические сердечно-сосудистые и психомоторные реакции) при применении его в микродозах не возникают.

При обширных операциях патогенетически целесообразным и оправданным является включение в схему анестезии ингибитора кининогеноза – аprotинина, который предотвращает в оперируемых тканях чрезмерную продукцию брадикинина, препятствуя тем самым развитию отека и боли, стабилизирует клеточные мембраны, а также обладает выраженными противошоковыми свойствами, подавляет фибринолиз, что особенно важно при лечении массивной интраоперационной кровопотери, способствует профилактике интра- и послеоперационного повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) и миокарда (ишемия, инфаркт, недостаточность). Таким образом, ингибиторы простагландино- и кининогеноза следует рассматривать не только как анальгетики периферического уровня, но и как средства профилактики хирургических осложнений и органных дисфункций.

Изложенный мультимодальный подход к проведению общей анестезии показал свою эффективность при операциях с ИОЛТ и ИОГЛТ. Разработаны модификации этого метода в зависимости от характера и объема оперативного вмешательства. При больших внутриполостных онкологических операциях проводится мультимодальная эндотрахеальная ОА с пред- и интраоперационным применением анальгетиков периферического действия (НПВП и антикининоген). При операциях на органах малого таза и нижних отделах брюшной полости (травматичные урологические операции, в т. ч. с пластикой мочевого пузыря, вмешательства на прямой кишке) широкое применение получила сочетанная анестезия (комбинация ОА с соблюдением описанных выше принципов и продленной эпидуральной анестезии одним из современных местных анестетиков при отсутствии противопоказаний к ней). Нейроаксиальные блокады как самостоятельный метод анальгезии при операциях с ИОЛТ в МНИОИ им. П.А. Герцена не применяют из соображений безопасности пациента, остающегося во время сеанса облучения в изолированном от медицинского персонала каньоне ускорителя.

У онкологических пациентов остается чрезвычайно актуальной проблема послеоперационных воспалительных и гнойно-септических осложнений. По данным литературы, после-

of manifestation. Immune compromise involves almost all links of the immune system. Absolute T-cell count is generally decreased, T-suppressor cell count is increased and its activity is considerably enhanced, and T-helper cell count and its functional activity are decreased. Stem cell proliferation is depressed, and differentiation of stem cells into T- and B-cells is slow. Decrease of natural and acquired humoral immunity markers, and phagocytic activity of neutrophils occurs [9, 10]. At the same time the oxidative activity in oncologic patients is increased and antioxydative protection is depressed, i.e. so called «oxidative stress» is involved [11]. Ionizing radiation initiates a burst-type enhancement of active oxygen and nitrogen forms generation which causes membrane damage not only in tumor cells but normal cells get into the radiation field and high-proliferating cells of immune system worsening immunosuppression and contributing to increased rates and the severity of infectious complications [12].

The studies performed in Herzen P.A. MRCI showed that for oncologic surgery of average traumacity and for uncomplicated postoperative period at 1 post-operative that there is 10-15% reduction of absolute and relative T lymphocyte count in the peripheral blood, worsening of T helpers and T suppressors imbalance, and the B-lymphocyte count decreases and remains decreased. Lipid peroxydation processes are activated – the level of malondialdehyd (MDA) increases; catalase, ceruloplasmin activity and level of lactoferrin decrease. At the background of conventional intensive care at 5 post-operative day a clear tendency to recovery of initial indices occurs, and at 14 post-operative day they reach almost basic values [13]. Such reaction of immune and oxidative-antioxydative systems is typical even for nononcologic patients after trauma and is considered as adequate [14].

In patients who underwent surgery with IORT within the first days after their operation have more than a 20% decrease of immunocompetent cells compared with baseline and more than a 3-fold increase of MDA level. The indices recovery begins not at 5 post-operative day, but on 10-12 day antioxydative protection markers still remain dramatically decreased. At this time a patient is still prone to develop infectious complications.

For IOHRT dynamics of immune indices considerably differs from those mentioned above. The main indices decrease during the first several days is minor, but it continues over a 2 week follow-up and increases achieving 25-30% of basic values; lipid peroxydation markers remain high and antioxydative protection is dramatically depressed. We estimated such changes of immunogram as «immune system palsy» and these patients – as the most vulnerable in the context of complications.

Subsequently, the institute therapeutic and preventive kit was developed; it allows reduction in more than 2,5 times postoperative complication rates in patients for surgery with IORT, IOHRT and other trau-

операционные осложнения возникают у них в 3 раза чаще и протекают тяжелее, чем у больных с другой патологией [16]. Одним из главных факторов успеха хирургического и комбинированного лечения больных и профилактики воспалительных осложнений является поддержание адекватного функционирования механизмов естественной резистентности на уровне иммунной и окислительно-антиокислительной систем.

Как говорилось выше, хирургические вмешательства с ИОЛТ и ИОГЛТ выполняются пациентам с местно распространенным опухолевым процессом. Известно, что у онкологических больных исходно имеется иммуносупрессия разной степени выраженности. Нарушения иммунитета затрагивают практически все звенья иммунной системы. Абсолютное число Т-клеток, как правило, снижается, количество Т-супрессоров увеличивается, их активность значительно повышается, снижается количество Т-хелперов и их функциональная активность. Угнетается пролиферация стволовых клеток, замедляются процессы дифференцировки стволовых клеток в Т- и В-клетки. Отмечается снижение показателей естественного и приобретенного гуморального иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов [9, 10]. В то же время у онкологических больных повышение активности окислительных процессов сопровождается угнетением антиоксидантной защиты, что формирует так называемый «окислительный стресс» [11]. Ионизирующее излучение инициирует лавинообразное увеличение образования активных форм кислорода и азота, вызывающих повреждение мембран не только опухолевых и попадающих в зону облучения здоровых, но и быстро пролиферирующих клеток иммунной системы, что усугубляет иммуносупрессию и способствует увеличению частоты и тяжести послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений [12].

Исследования, проведенные в МНИОИ им. П.А. Герцена, показали, что при выполнении онкологических операций средней травматичности и при неосложненном течении послеоперационного периода в первые сутки после операции на 10–15% снижается абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови, углубляется дисбаланс в соотношении Т-хелперов и Т-супрессоров, снижается или остается сниженным количество В-лимфоцитов. Активируются процессы перекисного окисления (ПОЛ) – возрастает уровень малонового диальдегида (МДА); снижаются активность каталазы, церулоплазмина, уровень лактоферрина. На фоне стандартной интенсивной терапии к 5 суткам после операции отмечается отчетливая тенденция к восстановлению исходных показателей, к 14 суткам они практически достигают исходных величин [13]. Такая реакция иммунной и окислительно-антиокислительной систем характерна и для не-

матичес extent surgery. 3–5 days prior to operation we administer a kit of drugs with potent antioxydative, immunomodulatory and detoxic properties: alpha-tocopherol 1200 mg per day, ascorbic acid 1000 mg per day, actovegin 160 mg per day, imunofan 1,0 ml per day; its administration is continued within 5–7 days after the operation in counterpart with conventional intensive care. During general anaesthesia and in the postoperative period highly active antioxidants and immunomodulators are administered by IV infusion: ceruloplasmin 500 mg in 400 ml 5% dextrose with speed of 60 drops/min 1–2 times per day and developed in the institute, registered in Russia the new drug based on natural human lactoferrin – laprot 50 mg in 200 ml 5% dextrose 3–7 days.

Ceruloplasmin — copper glycoprotein of globulin blood fraction, is an active inhibitor of iron and copper lipid peroxydation catalyzers; possessing ferrooxidase activity and catalyzing iron oxydation, ceruloplasmin prevents initiation free-radical pathway. Catalyzing electron transport from oxydable substrate to oxygen, ceruloplasmin inactivates the most aggressive oxygen metabolite. Through ceruloplasmin copper is transported from liver to cells involved in synthesis, another active endogenous antioxidant – superoxide dismutase, which is the most important element of cell antioxidant protection. After a critical condition such as traumatic, hemorrhagic shock, hypoxia of different genesis, ceruloplasmin activity in serum is decreased. Correlation between intensity and duration of hypoxia and ceruloplasmin activity depression in the setting of considerable increase of MDA level, that represents lipid peroxydation activation, was established [15].

Lactoferrin — iron glycoprotein, contained in different amounts in secretory epithelial cells, in the secretion of number of endocrine glands. The primary sources of lactoferrin are neutrophils of plasma where it arrives through neutrophil degranulation. Besides antioxidant activity lactoferrin is involved in granulocytopoiesis regulation, has marked anti-inflammatory and immunomodulating properties: this glycoprotein is suggested to modulate the killing ability of monocytes. [16]

In Herzen P.A. MRCI Laprot — the human milk lactoferrin product for intravenous and enteral administration was developed. The drug showed high efficacy in multimodality treatment for pyo-septic complications, and toxic reactions after radio and chemotherapy accompanied by acute lipid peroxidation activation and immunosuppression. [17]

The secondary antioxidants (vitamins- α -tocopherol, vitamin C, retinol acetate as well as transport protein albumin) inactivate already formed radicals. They realize antioxidant activity through radical scavenging, by providing elimination of free-radical products out of organism's reaction stock and consequently interrupting chain reactions, and provide the second line antioxidant protection of organism against «oxidative stress».[17]

The obligatory component of the therapeutic and preventive kit is the nutritional supplementation.

онкологических пациентов, перенесших травму, и расценивается как адекватная [14].

У пациентов, перенесших хирургические вмешательства с ИОЛТ, в первые сутки после операции наблюдается снижение содержания иммунокомпетентных клеток более чем на 20% по сравнению с исходным, более чем в 3 раза возрастает уровень МДА. Восстановление показателей начинается не к 5, а к 10-12 суткам, показатели антиоксидантной защиты также остаются резко сниженными. В это время возникают условия для развития гнойных осложнений.

При ИОЛТ динамика иммунологических показателей значительно отличается от вышеописанных. Снижение основных показателей в первые сутки незначительно, но оно продолжается постепенно в течение двух недель наблюдения за пациентом и далее, достигая 25-30% от исходных величин; при этом остаются высокими показатели ПОЛ и резко сниженными показатели антиоксидантной защиты. Такие сдвиги иммунограммы можно расценить как «паралич иммунной системы», а этих пациентов – как наиболее уязвимых в плане возникновения осложнений.

В институте разработан лечебно-профилактический комплекс (ЛПК), позволяющий более чем в 2,5 раза сократить количество послеоперационных осложнений у больных при операциях с ИОЛТ и ИОЛТ, а также при других травматичных расширенных хирургических вмешательствах. За три-пять суток до операции пациентам назначают комплекс препаратов, обладающих мощными антиоксидантными, иммуномодулирующими и детоксицирующими свойствами: α -токоферол (1200 мг/сут), аскорбиновая кислота (1000 мг/сут), актовегин (160 мг/сут), имунофан (1,0 мл/сут) и продолжают их введение в течение 5-7 сут после операции в дополнение к традиционной интенсивной терапии. Во время общей анестезии и в послеоперационном периоде дополнительно внутривенно капельно вводят высокоактивные антиоксиданты и иммуномодуляторы: церулоплазмин (ЦП) (500 мг в 400 мл 5% глюкозы со скоростью 60 кап/мин 1-2 раза в сут) и разработанный в институте и зарегистрированный в России новый препарат на основе естественного лактоферрина (ЛФ) человека – лапрот (50 мг в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 3-7 дней).

ЦП – медьсодержащий гликопротеид глобулиновой фракции крови – активный ингибитор железо- и медьсодержащих катализаторов перекисного окисления липидов. Обладая феррооксидазной активностью и катализируя окисление железа, он предотвращает процесс зарождения каскада свободнорадикальных реакций. Катализируя перенос электронов от окисляемого субстрата к кислороду, ЦП инактивирует наиболее агрессивные кислородные метаболиты. Он обеспечивает транспорт меди из печени в клетки, участвующие в синтезе

While testing, all oncologic patients even with normal BMI, have various degrees of nutritional deficiency, supporting and worsening immunosuppression, and impairing reparative processes. Contemporary isocaloric mixtures for enteral nutrition besides high protein include all necessary vitamins, microelements, electrolytes, omega-3 polyunsaturated fatty acids, glutamine, arginine – all components for normalization of metabolic and immune status of the patient. Nutritional supplementation is performed over the hospital stay period for inability of feeding through the nasogastric tube or gastrostoma nutritional supplementation is performed parenterally if necessary.

Nutritional supplementation in the department of head and neck tumors and reconstructive-plastic surgery of Herzen P.A. MRCI led to reduced necrosis numbers in 2.7-fold, fistula formation in 1.8-fold, postoperative wound infectious in 3-fold in 2009.

For surgery with IORT and IOHRT such integrative approaches consisted of administration of the described therapeutic and preventive kit, nutritional supplementation, effective and safe perioperative multimodal anaesthesia and analgesia and recovery of immune and oxidative/anti-oxidative systems indices comparable with dynamic in patients without IORT for uncomplicated postoperative period. Clinically we noticed normalization of biochemical parameters, basic inflammatory markers, fever responses, and earlier activation of patients (for 3-4 days earlier comparing with patients with no therapeutic and preventive kit administration). Pyoinflammatory complication rates in patients with the therapeutic and preventive kit was 3-fold less, and wounds healed by primary intention.

CONCLUSION

Anaesthesia and perioperative intensive care for extent surgery with IORT should service the following set of special requirements:

- Provide continuous distant blood gases control during wound irradiation for patient safety isolated from medical staff (and for IOHRT also to control required level of hypoxemia); it is performed using transcutaneous PO_2 and PCO_2 monitoring;
- Multimodal method of general and combined anaesthesia and postoperative analgesia, including components reducing complex damage impact of surgical injury and radiotherapy on tissue (NSAID, proteolysis/kininogenesis inhibitor);
- Perioperative prevention and correction of immunosuppression and oxidative stress using the kit of immunomodulatory and anti-oxidant last generation agents and obligatory nutritional supplementation by therapeutical nutrient mixtures.

These strategies allow avoidance of severe complications of anaesthesia, surgery, intraoperative irradiation session, and also reduce postoperative pyoinflammatory complication rates for this high-technique combined modality cancer treatment.

другого активного эндогенного антиоксиданта – супероксиддисмутазы, являющейся важнейшим компонентом клеточной антиоксидантной защиты. После перенесенных критических состояний, таких как травматический и геморрагический шок, гипоксические состояния различного генеза, выявляется снижение активности ЦП в плазме крови. Установлена корреляция между выраженностью и длительностью перенесенной гипоксии и падением активности ЦП на фоне значительного возрастания концентрации МДА, отражающего активизацию процессов ПОЛ [15].

ЛФ – железосодержащий гликопротеид, содержащийся в различных количествах в клетках секреторного эпителия, в секретах ряда желез внутренней секреции. Основным источником ЛФ являются нейтрофилы плазмы крови, куда он поступает при их дегрануляции. Помимо антиоксидантной активности ЛФ участвует в регуляции гранулоцитопоза, обладает выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами: предполагается, что этот гликопротеид модулирует киллерную способность моноцитов [16].

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработан препарат Лапрот – лекарственная форма лактоферрина женского молока, предназначенная для внутривенного и энтерального введения. Препарат показал высокую эффективность при включении его в комплексную терапию гнойно-септических осложнений, токсических реакций после лучевой и/или химиотерапии, сопровождающихся резкой активизацией ПОЛ и иммуносупрессией [17].

Вторичные антиоксиданты (витамины – α -токоферол, аскорбиновая кислота, ретинола ацетат, а также транспортный белок альбумин) инактивируют уже образовавшиеся радикалы. Они осуществляют антиокислительное действие посредством захвата радикала, обеспечивая выведение из реакционной среды организма свободнорадикальных продуктов и прерывая таким образом цепные реакции. Они формируют вторую линию антиоксидантной защиты организма от «окислительного стресса» [17].

Обязательным компонентом ЛПК является нутритивная поддержка. У всех онкологических пациентов, даже с нормальным индексом массы тела, при обследовании выявляется та или иная степень нутритивной недостаточности, поддерживающая и усугубляющая иммуносупрессию, нарушающая течение репаративных процессов. Современные изокалорические смеси для энтерального питания, помимо высокого содержания белка включают в себя все необходимые витамины, микроэлементы, электролиты, полиненасыщенные омега-3 кислоты, глутамин, аргинин – все компоненты для нормализации метаболического и иммунологического статуса пациентов. Нутритивная поддержка проводится в течение всего периода нахождения

больного в стационаре: при невозможности питания через рот осуществляется питание через назгастральный зонд или гастростому, при необходимости нутритивную поддержку проводят парентерально.

Проведение нутритивной поддержки в отделении опухолей головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена позволило в 2009 г. сократить количество некрозов лоскутов в 2,7 раза, образования свищей – в 1,8 раза, нагноение послеоперационной раны – в 3 раза.

При операциях с ИОЛТ и ИОГЛТ такой интегративный подход – назначение ЛПК, проведение нутритивной поддержки, использование эффективной и безопасной периоперационной мультимодальной анестезии и аналгезии – способствует своевременному восстановлению показателей иммунной и окислительно-антиокислительной систем, сравнимому с динамикой у пациентов без ИОЛТ при неосложненном течении послеоперационного периода. Клинически мы отмечаем своевременную нормализацию биохимических показателей, основных маркеров воспаления, температурных реакций, более раннюю активизацию пациентов (на 3-4 суток в сравнении с пациентами, не получавшими ЛПК). Частота гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с ЛПК была в 3 раза ниже, раны заживали первичным натяжением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анестезиологическое пособие и периоперационная интенсивная терапия при обширных онкологических операциях с ИОЛТ должны удовлетворять ряду специальных требований, включающих:

- обеспечение непрерывного дистанционного контроля газов крови на этапе облучения раны в целях безопасности пациента, изолированного от медицинского персонала, а также для контроля заданного уровня гипоксемии (при проведении ИОГЛТ) с помощью транскутанного мониторинга PO_2 и PCO_2 ;
- использование мультимодальных методов общей и сочетанной анестезии и послеоперационной аналгезии средствами, уменьшающими сочетанное повреждающее действие на ткани хирургической травмы и лучевой терапии (НПВП, ингибитор протеолиза/кининогенеза);
- проведение периоперационной профилактики и коррекции иммуносупрессии и окислительного стресса комплексом иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов последнего поколения с обязательной нутритивной поддержкой лечебными питательными смесями.

Такая тактика позволяет избежать тяжелых осложнений анестезии, операции, сеанса интраоперационного облучения, а также снизить частоту послеоперационных гнойно-воспалительных

осложнений при проведении данного высокотехнологического комбинированного противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.В., Чиссов В.И., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспективы. «Российский онкологический Журнал», 1996; 3: 15-19.
2. Черниченко А.В., Чиссов В.И., Осипова Н.А., Бойко А.В., Донскова Ю.С., Ветшева М.С. Интраоперационная гипоксирadiотерапия – первый опыт в мировой практике. Вопросы онкологии. М., 1995; 38-42.
3. Вайнсон А.А., Остапенко В.В. Радиозащитное действие газовой гипоксии (8% кислорода) при локальном рентгеновском облучении почек. Физиологический журнал, 1992, т.38; 5: 67-69.
4. Донскова Ю.С., Ветшева М.С., Осипова Н.А. Мониторинг функционального состояния онкологических больных на этапах анестезии и операции с интраоперационной радиотерапией. «Вестник интенсивной терапии», Приложение к №5, 2002, «Проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии в абдоминальной хирургии», 2002, с. 15.
5. Clark J.S., Votteri B., Ariagno R.L. et al / Non-invasive assessment of blood gases. Am Rev Respir Dis 1992, 220-232.
6. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационного обезбоживания. Анест. и реаниматол., 1998; 5: 10-16.
7. Осипова Н.А., Береснев В.А., Петрова В.В. Мультикомпонентная системная фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома. Consilium medicum 2001; 3(9): 432-437.
8. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А., Долгополова Т.В., Железкина Н.В. Профилактическая аналгезия – новое направление в анестезиологии. Анестезиол. и реаниматол., 1999; 6: 13-18.
9. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. М., Мед. книга. 2003.
10. Knight J.A. Free radicals, antioxidants, and immune system. Ann. Clin. Lab. Sci., 2000; v. 30: 145-158.
11. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. М., Наука. 2001.
12. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активных форм кислорода на биологические структуры больных в критических состояниях. Вестник интенсивной терапии. 2000; 4: 3-9
13. Донскова Ю.С., Немцова Е.Р., Эделева Н.В. Состояние окислительно-антиокислительного баланса и иммунного статуса онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией. Анестезиол. и реаниматол., 2005; 5: 28-35.
14. Калинина Н.М., Сюсюкин А.Е., Волглжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет. Цитокины и воспаление. 2005; том 4 (1): 28-35
15. Эделева Н.В., Осипова Н.А., Немцова Е.Р., Оганесов В.К., Якубовская Р.И., Ветшева М.С., Береснев В.А. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии. Анестезиол. и реаниматол., 1997; 3: 36-41.
16. Bullen J.J., Armstrong J.A. The role of lactoferrin in the bactericidal function of polymorphonuclear leukocytes. // Immunology, 1979; 36: 781-791.
17. Preiser J. C. Van, Gossimi A, Berre J. et all. Enteral feeding with solution enriched with antioxidant vitamins A, C, E. Crit. Care Med. 2000, Dec 28 (12), 38: 28-32..

Адрес для корреспонденции:

Донскова Ю.С.
ФГУ «Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий,
2-й Боткинский проезд д.3,
125284, Москва, Россия
Тел. (495) 945-88-55
Факс: (495) 945-88-20
E-mail: info@mnioi.ru

Correspondence to:

Donskova Yu.S.
Herzen P.A. Moscow Cancer
Research Institute,
2-nd Botkinsky proezd 3,
125284, Moscow, Russia
Tel. (495) 945-88-55
Fax: (495) 945-88-20
E-mail: info@mnioi.ru

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ОБОСНОВАНИЕ
МЕТОДА ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯCalvo F.A.¹, Meirino R.M.², Orecchia R.³¹ Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain² Clinica La Luz, Madrid, Spain³ European Institute of Oncology and University of Milan, Milan, Italy

В течение двух последних десятилетий основные достижения в лучевом компоненте комбинированного лечения злокачественных новообразований были связаны с оптимизацией распределения дозы. Для большинства опухолей вероятность достижения локо-регионарного контроля возрастает с увеличением подводимой дозы излучения. Однако во многих клинических ситуациях доза, которая может быть безопасно подведена к опухоли, ограничена риском повреждения прилежащих нормальных тканей.

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) заключается в облучении опухоли или ее ложа и зоны регионарных лимфатических коллекторов в течение оперативного вмешательства. Метод позволяет достичь прецизионного подведения высокой дозы ионизирующего излучения к «мишени» и, одновременно, резко снизить облучение окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из поля облучения путем мобилизации и/или экранирования.

ИОЛТ применяется во многих клиниках Азии, Европы и Америки более 35 лет. Современная ИОЛТ в основном представлена электронной лучевой терапией либо со стандартных стационарных ускорителей электронов, используемых для дистанционного облучения, либо со специализированных мобильных ускорителей. В некоторых случаях используется также интраоперационная высокодозная брахитерапия. Ретроспективный анализ клинического опыта применения ИОЛТ у больных операбельным раком поджелудочной железы, местно-распространенным и рецидивным раком прямой кишки, опухолями головы и шеи, саркомами конечностей и забрюшинного пространства, раком шейки матки показал достоверное увеличение показателя локо-регионарного контроля. ИОЛТ способствует интенсификации лечения, не увеличивая при этом риск развития лучевых повреждений.

В статье освещены вопросы обоснования применения ИОЛТ, возможности ее сочетания с дистанционной лучевой терапией и химиотерапией, основные результаты клинических исследований, а также перспективы ее применения в будущем.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, технические аспекты.

INTRAOPERATIVE
RADIATION THERAPY:
RATIONALE
AND TECHNIQUES,
CLINICAL RESULTSCalvo F.A.¹, Meirino R.M.², Orecchia R.³¹ Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain² Clinica La Luz, Madrid, Spain³ European Institute of Oncology and University of Milan, Milan, Italy

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a technique where a high, single-fraction radiation dose is delivered during a surgical procedure to macroscopic tumours or tumour beds with minimal exposure of surrounding tissues which are displaced and shielded during the procedure. The rationale for and use of IORT, both with electron beams (IOERT) and high-dose-rate brachytherapy (HDR-IORT) are discussed. For most tumours, the likelihood of obtaining local control (LC) improves when increasing doses can be administered. In many clinical situations, however, the dose that can be delivered safely to the tumour target is limited by the risk of damaging normal tissues. Special consideration is therefore given on this paper to the relationship between dose, LC and possible complications. Criteria for patient's selection and evaluation and information on sequencing and techniques are presented as well as some considerations on the need for a proper programme on quality assurance and periodical reporting of data.

IORT has been used for over 35 years in Asia, Europe and America as a supplementary activity in the treatment of cancer patients with promising results. Modern IORT is carried out with electron beams produced by a linear accelerator generally used for external beam irradiation (EBRT) or a specialized mobile electron accelerator. HDR brachytherapy has also been applied on selected locations. Retrospective analysis of clinical experiences in cancer sites such as operable pancreatic tumour, locally advanced/recurrent rectal cancer, head and neck carcinomas, sarcomas and cervical cancer are consistent with local tumours control promotion compared to similar clinical experiences without IORT. New emerging indications such as the treatment of breast cancer are presented. The IORT component of the therapeutical approach allows intensification of the total radiation dose without additional exposure of healthy tissues and improves dose-deposit homogeneity and precision. Results of the application of IORT on selected disease sites are presented with an analysis on future possibilities. To improve the methodology, clinical trials are required with multivariate analysis including patient, tumour and treatment characteristics, prospective evaluation of early and late toxicity, patterns of tumour recurrence and overall patient outcome.

Key words: intraoperative radiation therapy, and techniques and clinical results.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИОЛТ

ИОЛТ представляет собой интегративный подход к лечению рака с особым акцентом на взаимодействие хирургии и лучевой терапии и включает три принципиальных положения: (1) снижение вероятности оставления резидуальной опухоли путем элиминации микроочагов рака; (2) резкое увеличение радиобиологического эффекта путем применения высокой однократной дозы излучения, что приводит к увеличению суммарной очаговой дозы, превышая ее значения при конформной лучевой терапии; (3) оптимизация временных параметров комбинации хирургии и лучевой терапии. Чем больше объем опухоли, тем большая доза излучения требуется для ее уничтожения. Поэтому ИОЛТ имеет существенные преимущества по сравнению с традиционной дистанционной фракционированной лучевой терапией. Действительно, в последнем случае промежуток времени между оперативным вмешательством и лучевой терапией может способствовать репопуляции клеток резидуальной опухоли; необходимо также учитывать феномен «ускоренной репопуляции» после операции. ИОЛТ, осуществляемая во время оперативного вмешательства непосредственно после удаления опухоли, позволяет нивелировать этот феномен.

Соотношение доза/эффект может быть изучено различными методами. Наиболее часто используется линейно-квадратичная модель, хотя она более применима при дозах за фракцию менее 6–8 Гр. При подведении высокой однократной дозы излучения изотэффе́ктивное воздействие на опухоль может быть достигнуто при существенно меньшей суммарной очаговой дозе, составляющей 1/2–1/3 от таковой при классическом фракционировании. Так, у больных раком молочной железы ИОЛТ в дозе 21 Гр в плане достижения локо-регионарного контроля соответствует 60 Гр при традиционном послеоперационном облучении. Потенциальный недостаток ИОЛТ связан с повышенным риском развития поздних лучевых осложнений, таких как фиброз. Исходя из радиобиологических предпосылок, преимущество применения однократной высокой дозы ионизирующего излучения во время операции состоит в возможности избежать репопуляции опухоли, поскольку исключается интервал времени между оперативным вмешательством и лучевой терапией или между фракциями в процессе курса лучевой терапии. Более того, ко времени операции опухольная ткань имеет лучшую васкуляризацию, что делает ее более чувствительной к лучевому воздействию (кислородный эффект). Сочетание ИОЛТ и фракционированной лучевой терапии по сравнению с применением ИОЛТ в монорежиме имеет ряд несомненных теоретических преимуществ. К ним относятся усиление локо-регионарного воздействия, особенно в так называемых «погранич-

ных зонах», а также снижение риска повреждения нормальных тканей. Отличные отдаленные результаты, достигнутые при использовании ИОЛТ в сочетании с адекватным оперативным вмешательством и фракционированной лучевой терапией при лечении рака молочной железы, опухолей головы-шеи, гинекологических новообразований, ряда других новообразований, подтверждают целесообразность такого комбинированного подхода, поскольку он позволяет достичь высокой степени локо-регионарного контроля при низком уровне осложнений со стороны дозолимитирующих структур.

Комбинация ИОЛТ и фракционированной лучевой терапии также имеет потенциальные возможности увеличить терапевтический интервал за счет следующих факторов: во-первых, уменьшения объема облучаемой мишени при ее визуализации в процессе оперативного вмешательства; во-вторых, исключения дозолимитирующих структур за счет хирургической мобилизации, экранирования, а также использования адекватной энергии пучка ускоренных электронов.

СОВРЕМЕННАЯ ЭРА ИОЛТ

Современный этап развития ИОЛТ начался с исследований группы ученых под руководством проф. М. Abe в университетской клинике Киото в начале 1960-х гг. [1, 2]. Авторы применили весьма высокие однократные дозы: 25–30 Гр при сочетании с радикальной операцией для уничтожения микрометастазов и вплоть до 40 Гр в тех случаях, когда опухоль была частично или не резектабельна. К началу 1980-х гг. ИОЛТ применяли в 27 клиниках Японии, общее количество пролеченных больных достигло нескольких сотен человек.

В США ИОЛТ впервые была осуществлена в Howard University в ноябре 1976 г., а к 1982 г. было пролечено 114 больных [3]. Massachusetts General Hospital стал вторым центром в США, где данный метод был применен в 1978 г. [4]. В отличие от опыта японских исследователей, большинству больных также проводилось фракционированное облучение в дозе 45–55 Гр. Национальный институт рака США начал использовать ИОЛТ в 1979 г. [5]. Их стратегией было сочетание максимального объема оперативного вмешательства с ИОЛТ в большинстве случаев без применения дополнительной фракционированной лучевой терапии. В связи с этим поля ИОЛТ были весьма значительны по размерам, также часто облучали несколько смежных полей.

В 1980-х гг. несколько европейских клиник приступили к применению ИОЛТ с использованием как высокоэнергетических электронов, так и ортовольтового излучения. В хронологическом порядке развитие ИОЛТ в Европе выглядит так: Канны (Франция) – 1983 г., Памплона (Испания) и Инсбрук (Австрия) – 1984 г., Лион (Франция) и Милан (Италия) – 1985 г., Мюнхен (Германия) – 1986 г.,

Брюссель (Бельгия) – 1987 г., Гроннинген (Голландия) – 1988 г., Осло (Норвегия) и Стокгольм (Швеция) – 1990 г., Обнинск (Россия) – 1993 г. и т. д. В последние годы европейские страны объединили свои усилия, и была создана объединенная база данных, целью которой стал анализ результатов лечения больных. В 1998 г. было основано международное общество по изучению интраоперационной лучевой терапии (ISIRT).

Основные технические проблемы 1980-90-х гг., связанные с удаленностью операционных отделений лучевой терапии были решены путем создания специализированных блоков для ИОЛТ. Идеальной ситуацией является расположение ускорителя электронов в операционной или непосредственной близости от нее, как это было сделано в Mayo Clinic, MGH, MD Anderson, ряде европейских клиник (Зальцбург, Монпелье и др.). Оба подхода решают проблемы стерильности и транспортировки больного в условиях общей анестезии. Следует отметить, что создание таких специализированных блоков достаточно дорого в связи с высокой стоимостью ускорителей электронов, а также строительных работ по реконструкции помещений. В последние годы были созданы мобильные ускорители электронов, специально предназначенные для выполнения ИОЛТ. Они обладают достаточным спектром энергии ускоренных электронов (3-12 МэВ), и их основное преимущество состоит в том, что они могут использоваться в стандартных операционных комнатах без дополнительного экранирования, а также без транспортировки больного. В настоящее время применяется три модели таких ускорителей. Все они позволяют осуществить ИОЛТ гораздо быстрее по сравнению со стационарными ускорителями электронов. Так, подведение дозы 20 Гр занимает 2-3 мин. Созданы наборы аппликаторов различных размеров и форм, что позволяет подвести излучение к различным анатомическим областям.

ВАЖНЕЙШИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано закономерное увеличение показателя локо-регионарного контроля с увеличением подводимой дозы излучения. Увеличение объема опухоли требовало соответствующего увеличения дозы. То есть, если определенная доза излучения способна уничтожить опухоль при приемлемом уровне осложнений, то она окажется неэффективной в случае большего размера опухоли. Наиболее достоверная информация о взаимозависимости дозы излучения и локо-регионарного контроля была получена для плоскоклеточного рака головы и шеи [6-8]. При наличии микроскопической резидуальной опухоли дозы 30-40 Гр приводили к достижению локо-регионарного контроля у 60-70% больных, а доза 50 Гр за 25

фракций – более чем у 90% больных. В случае небольших опухолей головы-шеи строгой зависимости доза-эффект получено не было, поскольку все использованные уровни доз были достаточно эффективными. В случае более распространенных опухолей уровень локо-регионарного контроля в 20% наблюдали после доз 46 Гр, 50% – 58,5 Гр, 80% – при столь высокой дозе, как 75,5 Гр. Таким образом, достижение высокой степени локо-регионарного контроля требовало весьма существенного увеличения подводимых доз излучения.

У больных местно-распространенными опухолями брюшной полости или таза, при невозможности выполнения радикальной операции дистанционная фракционированная лучевая (или химиолучевая) терапия чаще всего является паллиативной, поскольку безопасное подведение доз более 55-60 Гр, как правило, невозможно. При этом весьма вероятен как рецидив опухоли, так и лучевые осложнения, например, стриктура мочеточников или перфорация кишечника. Столь же высокие дозы излучения и, соответственно, столь же тяжелые осложнения имеют место при выполнении паллиативной операции и лечения по поводу резидуальной опухоли. Итак, агрессивное проведение современной фракционированной лучевой терапии может способствовать улучшению показателя локо-регионарного контроля, увеличивая в то же время риск тяжелых лучевых осложнений. Поэтому предпочтительным подходом к лечению такой категории больных является проведение предоперационной лучевой терапии в дозе 45-50 Гр и ИОЛТ после ампутационного этапа операции, когда дозолимитирующие структуры могут быть выведены из поля облучения или экранированы. Такой подход позволяет улучшить показатели локо-регионарного контроля и при этом уменьшить риск развития лучевых осложнений [9].

Обоснование техники суженных полей облучения известно уже несколько десятилетий как применительно к дистанционной фракционированной лучевой терапии, так и ее сочетанию с брахитерапией. Обычно дистанционная фракционированная лучевая терапия планируется таким образом, чтобы включить дополнительно 3-5 см нормальных тканей от первичной или рецидивной опухоли, а также регионарные лимфоколлекторы, т. е. те области, в которых высок риск развития рецидива. Первоначально поля облучаются в дозах 45-50,4 Гр. Последующее направленное облучение позволяет подвести к мишени дозу излучения 65-80 Гр. Для ряда локализаций злокачественных новообразований были достигнуты отличные результаты при использовании дистанционной фракционированной лучевой терапии и последующего облучения мишени суженным полем («boost»). ИОЛТ в сочетании с фракционированной лучевой терапией существенно расширяет возможности данной технологии.

Насколько важен локо-регионарный контроль, какого его влияние на развитие отдаленных метастазов и выживаемость больных? Этому вопросу была посвящена лекция проф. H.D. Suit по случаю получения золотой медали ASTRO [10]. Было показано, что локо-регионарный контроль способствует увеличению показателя выживаемости, что рецидивная опухоль может являться источником отдаленных метастазов, причем данный вывод был продемонстрирован как на экспериментальных моделях, так и в клинической практике.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ОТБОР БОЛЬНЫХ ДЛЯ ИОЛТ

Показания к ИОЛТ определяются совместно хирургом и радиологом. Существует несколько общих критериев отбора больных для данного метода: (1) те случаи, когда оперативное вмешательство не в состоянии обеспечить достаточный локо-регионарный контроль в связи с высокой вероятностью оставления резидуальной опухоли; (2) когда необходимые дозы дистанционной фракционированной лучевой терапии превышают толерантность окружающих нормальных тканей и сочетание ИОЛТ и дистанционной фракционированной лучевой терапии приведет к лучшему терапевтическому индексу, т. е. сочетания между излечением и осложнениями; (3) отсутствие отдаленных метастазов; (4) когда ИОЛТ может быть лучшей альтернативой традиционному курсу дистанционной лучевой терапии (например, при раке молочной железы), а также может применяться в качестве «буста».

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ И ТЕХНИКА ПРИМЕНЕНИЯ, ДОЗЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА ИОЛТ

При лечении местно-распространенных опухолей предоперационная лучевая терапия в СОД 45–50 Гр ± химиотерапия и последующая операция с интервалом 3–5 недель может предоставить определенные преимущества, такие как исключение больных с отдаленными метастазами; регрессия опухоли и большая вероятность выполнения радикальной резекции; снижение имплантационной способности опухолевых клеток, которые могут быть диссеминированы во время операции. ИОЛТ, проводимая во время операции, позволяет существенно сократить интервал времени между компонентами лучевой терапии.

Комбинация ИОЛТ и фракционированной лучевой терапии последовательно изучалась в американских и европейских исследованиях. Дозы предоперационной лучевой терапии варьировали от 45–54 Гр до 20–30 Гр в тех случаях, когда ранее уже проводилась лучевая терапия. Доза ИОЛТ зависит от объема резидуальной опухоли и обычно составляет 10–20 Гр (10–12,5 Гр при потенциально радикальной операции и 15–20 Гр при макро-

скопически определяемой остаточной опухоли) в тех случаях, когда больному уже была проведена предоперационная лучевая терапия в дозе 45–54 Гр. ИОЛТ в больших дозах (25–30 Гр) может быть применена в качестве единственного компонента лучевого воздействия.

Биологическая эффективность однократной дозы ИОЛТ считается эквивалентной 1,5–2,5, умноженной на такую же суммарную дозу фракционированного облучения. Таким образом, при добавлении ИОЛТ в качестве «буста» к традиционному облучению в СОД 45–50 Гр доза в мишени составит 70–80 Гр (ИОЛТ 10 Гр), 75–87,5 Гр (ИОЛТ 15 Гр) и 85–100 Гр (ИОЛТ 20 Гр).

Ионизирующее излучение посредством ИОЛТ может быть подведено практически к любой анатомической области. Однако, учитывая особенности распространения пучка электронов и необходимость установки аппликатора, могут встретиться определенные сложности, например, при облучении опухолей, расположенных на боковых стенках таза или на передней брюшной стенке, а также в узких полостях, например, в придаточных пазухах. Тем не менее, если ИОЛТ является необходимым компонентом лечения, опытные хирург и радиолог могут преодолеть технические сложности, например, используя модифицированный хирургический доступ или изменение угла наклона пучка электронов.

Принимая во внимание сущность ИОЛТ (высокие однократные дозы), весьма важное значение имеет программа гарантии качества. Для безопасного и эффективного выполнения ИОЛТ необходимо четкое взаимодействие радиолога, хирурга, анестезиолога, медицинского физика, среднего медицинского персонала. Важным является специализация персонала в выполнении ИОЛТ, а также необходимая теоретическая и практическая подготовка. ИОЛТ требует также специальной дозиметрии, которая отличается от таковой при традиционной дистанционной лучевой терапии. Во-первых, ИОЛТ предполагает подведение гораздо более высоких доз излучения, во-вторых, облучение происходит в стерильных условиях операционной. Непосредственно во время операции необходимо определить конфигурацию и размер аппликатора, а также энергию пучка ускоренных электронов.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИОЛТ

Рак поджелудочной железы

Комбинация фракционированного дистанционного облучения и ИОЛТ привела к улучшению показателей локо-регионарного контроля в ряде исследований [11, 12]. Однако в связи с высокой частотой гематогенного и перитонеального метастазирования увеличения показателей выживаемости зарегистрировано не было. Для улучшения

отдаленных результатов в клинике Mayo была применена предоперационная химиолучевая терапия. У 27 больных, которым впоследствии была выполнена ИОЛТ, локо-регионарный контроль был достигнут в 78% случаев (21 больной), 2-летняя выживаемость составила 27%. У 56 больных, у которых выполнялась операция и ИОЛТ, а затем послеоперационная лучевая терапия, 2-летняя выживаемость составила 6% ($p=0,001$). Несмотря на статистически значимые различия выживаемости, эти результаты, возможно, могут объясняться подбором больных, поскольку частота отдаленных метастазов в обеих группах оказалась равной (52%). Следует отметить и недавно опубликованные данные, показавшие, что из 150 больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы, леченных с использованием ИОЛТ, 8 больных прожили достаточно долго, в т. ч. 5 – более пяти лет [13]. Temehler с соавт. [14] опубликовали совокупные данные 21 исследования о лечении 727 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. Больные, как правило, получали фракционированное дистанционное облучение $\pm$ химиотерапию и ИОЛТ в дозах 10–40 Гр. Медиана выживаемости варьировала от 8 до 16 мес. Купирование болевого синдрома было отмечено у 57–89% больных. В случае резектабельного рака поджелудочной железы (15 исследований, 281 больной, ИОЛТ 10–30 Гр) медиана выживаемости варьировала от 9 до 39 мес. (≥ 15 мес. в шести исследованиях).

Pisters с соавт. [15] применили комбинированное лечение, включавшее предоперационную химиолучевую терапию (инфузия фторурацила 300 мг/м² ежедневно, 5 дней в неделю и лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования 30 Гр за 10 фракций), через 4–6 недель оперативное вмешательство в объеме панкреатодуоденальной резекции и ИОЛТ 10–15 Гр. Химиолучевая терапия была завершена у 35 больных, 27 больных были оперированы, и у 20 была выполнена радикальная операция с ИОЛТ. Медиана выживаемости составила 24 мес.; к 3 году наблюдения локо-регионарный контроль был 90%, а общая выживаемость – 23%.

Reni с соавт. [16] сообщили о сравнительных результатах лечения 203 больных, из которых 127 получили ИОЛТ. По данным авторов, ИОЛТ не привела к увеличению показателей послеоперационных осложнений и летальности; у больных 1 и 2 стадиями способствовала достоверному увеличению показателей локо-регионарного контроля (60 и 27%) и 6-летней выживаемости (24 и 8%). При более распространенных стадиях (3–4) увеличение показателя локо-регионарного контроля было зарегистрировано только при энергии электронов более 6 МэВ.

Shimizu с соавт. [17] проанализировали поздние осложнения у 45 больных, которым была выпол-

нена резекция поджелудочной железы и ИОЛТ. В 5 случаях была отмечена окклюзия портальной вены, в т. ч. у 3 больных – желудочно-кишечное кровотечение.

Оригинальным подходом к химиолучевой терапии является применение пероральных фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизаторов в сочетании с предоперационной лучевой терапией [18]. Показано, что после радикальной операции локо-регионарный контроль составил 92%, а медиана выживаемости – 23 мес.

Рак желудка

Мировой опыт последних 20 лет убедительно показывает, что ИОЛТ может быть безопасно применена в сочетании с любыми по объему оперативными вмешательствами по поводу рака желудка и позволяет улучшить показатели локо-регионарного контроля на 10–44%. До настоящего времени неясно, имеет ли смысл в этом случае дополнительная фракционированная лучевая терапия.

Glehen с соавт. [19] проанализировали результаты лечения 87 больных. Дозы ИОЛТ составили 12–23 Гр; фракционированная лучевая терапия в дозе 44–46 Гр проводилась больным рТ3–4N+ (51 больной). Частота локо-регионарного рецидива составила 4,5% (21% у больных N+). Общая выживаемость составила 60% (90% в случае N- и 55% в случае N+). Более поздний анализ у больных, имевших регионарные метастазы (N+), продемонстрировал высокую 10-летнюю выживаемость (44%) и показатель локо-регионарного контроля 78% [20].

Skoropad с соавт. [21] представили результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивалась предоперационная лучевая терапия (20 Гр за 5 дней), гастрэктомия и ИОЛТ (20 Гр) с хирургическим лечением. Послеоперационные осложнения были сходными в обеих группах. Выживаемость больных ранних стадий была одинаковой. В то же время комбинированное лечение с ИОЛТ имело статистически достоверные преимущества при более распространенном раке желудка: наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы (42 и 21%; $p=0,04$) и рТ3–4 (60 и 15%; $p=0,04$).

Следует отметить сообщения о повреждении сосудов, сопровождавшихся кровотечениями, при проведении ИОЛТ по поводу рака желудка. Причины повреждения сосудистой стенки остаются неясными [22, 23].

В целом, современные тенденции лечения местно-распространенного рака желудка заключаются в максимальном усилении нео- и адъювантного компонента лечения. Актуальным является также выделение той группы больных, результаты лечения которой могли бы быть в наибольшей степени улучшены за счет комбинированных подходов, включая ИОЛТ.

Колоректальный рак

В Mayo Clinic сравнили результаты хирургического лечения местно-распространенного

колоректального рака с дистанционной фракционированной лучевой терапией (17 больных) и с ИОЛТ (56 больных) [24]. Все рецидивы в группе больных, не получавших ИОЛТ, развились в течение 18 мес. после лечения. При проведении ИОЛТ локо-регионарный контроль при 3-летнем сроке наблюдения составил 85% против 24%, что положительно отразилось на показателях выживаемости. Медиана выживаемости (40 и 18 мес.) и 3-летняя общая выживаемость (55 и 24%) оказались в два раза выше в исследуемой группе.

Европейские исследователи изучали различные подходы к комбинированному лечению, включая применение предоперационной лучевой и химиолучевой терапии с последующей операцией и ИОЛТ [25–28]. В результате было достигнуто увеличение показателя локо-регионарного контроля на 3–13%. В случае опухолей T4 ИОЛТ применяли в сочетании с мультиорганными резекциями и предоперационной химиолучевой терапией [29]. Исследования в Католическом университете в Риме показали значимое увеличение локо-регионарного контроля при применении ИОЛТ для опухолей T4 и/или N3 ($p = 0,01$) [30]. Calvo с соавт. [26] в своей работе дискутировали о том, что же является мишенью ИОЛТ после радикальной операции по поводу рака прямой кишки. Авторы считают пресакральную зону наиболее опасной в плане развития рецидива и, соответственно, мишенью ИОЛТ. Так, из 100 пролеченных больных только в одном случае наблюдали рецидив в данной зоне. Такой подход также оправдан в случае прорастания опухоли в дорсо-латеральном направлении. В группе из 50 больных первичным местно-распространенным и рецидивным раком 3-летний показатель локо-регионарного контроля составил 61% [31]. Sadahiro с соавт. [32], основываясь на результатах лечения 99 больных раком прямой кишки с клинической стадией T3–4Nx, заключили, что комбинированное лечение с предоперационной химиолучевой терапией и ИОЛТ достоверно снижает частоту развития локо-регионарных рецидивов и улучшало выживаемость.

При дополнительном применении ИОЛТ в программе комбинированного лечения локо-регионарных рецидивов колоректального рака в ряде исследований удалось добиться общей 5-летней выживаемости около 20% [33–36]. В Mayo Clinic была изучена эффективность ИОЛТ в комбинации с паллиативной резекцией у больных с локо-регионарными рецидивами рака прямой кишки при отсутствии других метастатических образований. ИОЛТ проводилась в дозе 15–20 Гр, также применялась дистанционная фракционированная лучевая терапия в СОД 45 Гр. Анализ показал наличие двух факторов, достоверно влияющих на выживаемость: микроскопическая резидуальная опухоль по сравнению с макроскопической (3-летняя выживаемость 44 и 26%; $p = 0,032$) и про-

ведение ИОЛТ (3-летняя выживаемость 43 и 18%; $p = 0,0006$). В последующем анализе изучалась роль предоперационной лучевой терапии. Оказалось, что ее применение существенно улучшало 2- и 5-летнюю выживаемость (62 и 20%, 48 и 12% соответственно) [37].

В последние годы появились публикации о ряде многоцентровых исследований эффективности комбинированного лечения с ИОЛТ местно-распространенного и рецидивного колоректального рака [38–41]. Mannaerts с соавт. [42] сравнили результаты лечения больных рецидивным колоректальным раком с применением ИОЛТ и исторический контроль. 3-летняя общая выживаемость и показатель локо-регионарного контроля составили 43 и 73% соответственно, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0.001$). Рецидивная опухоль у ранее облученных больных представляет собой весьма сложную клиническую ситуацию, лечение в таких случаях следует максимально индивидуализировать. Ученые из Mayo Clinic сообщили о достижении 60% показателя локо-регионарного контроля после двух лет наблюдения при проведении повторного облучения, компонентом которого была ИОЛТ. Частота развития периферической нейропатии составила 32%. Тенденция к улучшению показателя локо-регионарного контроля (81 против 54%) была получена при подведении дозы повторного излучения более 30 Гр [43].

Онкогинекология

У больных с локо-регионарными рецидивами опухолей женской половой сферы в области стенок таза, парааортальных или тазовых лимфатических узлов применение агрессивной хирургии, ИОЛТ, а также по показаниям дистанционной фракционированной лучевой терапии и полихимиотерапии препаратами метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин (MVAC) является предпочтительным по сравнению с традиционным лечением. 5-летняя общая выживаемость у этой категории больных составила, по данным Mayo Clinic [44] и Университетской клиники Вашингтона [45], 27 и 32% соответственно. В тех случаях, когда после оперативного вмешательства до ИОЛТ имела место микроскопическая резидуальная опухоль (R1), 5-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в тех случаях, когда опухоль была R2 (37 и 10% соответственно; $p = 0,02$). Риск развития отдаленных метастазов к 3 годам после лечения составил 42% (77% при наличии макроскопической резидуальной опухоли и 31% при наличии микроскопической резидуальной опухоли; $p = 0,001$). Тенденцию к снижению числа отдаленных метастазов (27% к 5 годам) наблюдали также у больных, получавших химиотерапию по схеме MVAC. Основываясь на полученных данных, в Mayo Clinic стандартом лечения является применение химиотерапии по схеме MVAC до операции и ИОЛТ.

В университете Наварры (Памплона, Испания) была изучена эффективность комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с предоперационной химиолучевой терапией, радикальной операцией и ИОЛТ [46]. С 1988 по 1997 гг. 40 больных (стадии IB2-IVA) получили комбинированное лечение в составе предоперационная химиолучевая терапия (45 Гр + цисплатин 20 мг/м², 1 и 5 недели + 5-фторурацил 1500 мг, дни 1-4 и 22-25); через 4-6 недель оперативное вмешательство и ИОЛТ в дозе 10-15 Гр. Морфологическая полная регрессия на момент операции составила 67%. Локо-регионарный рецидив имел место только у 3 больных. 9-летняя общая выживаемость составила 75%. У трех пациенток в послеоперационном периоде имело место формирование ректо-вагинального свища и у 5 – развитие гидронефроза в отдаленном периоде. 10-летний показатель локо-регионарного контроля в случае первичной и рецидивной опухоли составил 92 и 46% соответственно.

Забрюшинные и тазовые саркомы мягких тканей

Национальный институт рака (США) провел рандомизированное исследование 3 фазы у 35 больных первичными саркомами забрюшинного пространства, в котором сравнивали эффективность фракционированной дистанционной лучевой терапии с и без ИОЛТ [47]. У всех больных была выполнена резекция основного массива опухоли, однако в большинстве случаев операция не была радикальной (R1). Больные, которые при рандомизации попали в группу с дистанционной лучевой терапией, получили 35-40 Гр расширенными полями и 15 Гр суженным полем («буст»). Второй группе больных была проведена ИОЛТ в дозе 20 Гр, далее дистанционная фракционированная лучевая терапия 35-40 Гр на фоне метронидазола в качестве радиосенсибилизатора. Локо-регионарный рецидив был выявлен у 3 из 15 (20%) больных, получивших ИОЛТ, и у 16 из 20 (80%) больных только дистанционную лучевую терапию ($p = 0,001$). Тяжелые лучевые осложнения со стороны тонкой кишки развивались достоверно реже при применении ИОЛТ (13 и 50%; $p = 0,05$).

В Mayo Clinic ИОЛТ применили в составе комбинированного лечения у 87 больных первичными (43) и рецидивными (44) саркомами забрюшинного пространства и таза [48]. Резекцию опухоли удалось выполнить в 72 случаях (83%), дистанционная фракционированная лучевая терапия была проведена у 77 больных (у всех больных с первичным процессом и у 34 из 44 больных с рецидивом). При минимальном периоде наблюдения в 1 год локо-регионарный рецидив был выявлен только у 3 из 43 (7%) больных с первичными опухолями и у 17 из 44 (39%) больных с рецидивами. 5-летняя общая выживаемость всей группы больных соста-

вила 47%. Тяжелые лучевые реакции со стороны кишечника были отмечены только в 2 случаях.

В другом исследовании, в которое было включено 37 больных, показатели локо-регионарного контроля и общей выживаемости были 38 и 50% соответственно. Наилучшие результаты были достигнуты при выполнении радикальной (R0) резекции (5-летняя выживаемость составила 74%) [49].

Таким образом, у больных забрюшинными саркомами ИОЛТ в сочетании с радикальной операцией и дистанционной фракционированной лучевой терапией является весьма эффективным методом лечения, что подтверждают как рандомизированное исследование Национального института рака [47], так и другие исследования, проведенные в США [50-52] и в Европе [53, 54]. Результаты, полученные в Национальном институте рака, поставили под сомнение эффективность послеоперационной лучевой терапии без сочетания с ИОЛТ, поскольку частота рецидивов была сходной с хирургической группой. Более обоснованным представляется следующий подход: проведение предоперационной лучевой терапии с химиотерапией или без нее с последующим выполнением оперативного вмешательства в том учреждении, в котором имеется возможность провести ИОЛТ. Вместе с тем, частота локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов остается достаточно высокой, что говорит о необходимости дальнейшего совершенствования как локальной, так и системной терапии. Pisters с соавт. [55] представили предварительные результаты 1 фазы клинического исследования предоперационной лучевой терапии (доза облучения повышалась с 18 до 50,4 Гр) на фоне доксорубина с последующей операцией и ИОЛТ. У 29 из 35 больных удалось выполнить операцию R0-1, 22 больным была проведена ИОЛТ.

Саркомы конечностей

При лечении сарком мягких тканей конечностей проведение послеоперационной лучевой терапии зачастую необходимо для сохранения органа. ИОЛТ как в виде электронного облучения, так и высокодозной брахиотерапии может быть ее адекватным компонентом. Университет Инсбрука располагает опытом лечения 39 больных, у которых интраоперационно применялась высокодозная брахиотерапия с последующей дистанционной лучевой терапией. Осложнения со стороны операционной раны наблюдали у 11 больных. Каких-либо лучевых осложнений со стороны нервов и мягких тканей не отмечено. Функциональный статус конечности был расценен как очень хороший [56].

В университете Наварры ИОЛТ электронным пучком применили у 45 больных первичными и рецидивными саркомами. При среднем периоде наблюдения 93 мес. локо-регионарный контроль составил 80%. На этот показатель достоверное влияние оказывало состояние краев резекции:

88% при R0 операциях и 57% при R1 ($p = 0,04$) [57]. 7-летняя общая выживаемость составила 75%. Частота осложнений была приемлемой (11% периферических нейропатий).

В университете Мюнхена ИОЛТ ± дистанционную лучевую терапию после органосберегающих операций применили у 29 больных. Был достигнут весьма высокий уровень локо-регионарного контроля, показатели 5-летней общей и безметастатической выживаемости составили 66 и 54% соответственно. Общая частота рецидивов после 5 лет наблюдения составила 16%. Осложнения не превышали аналогичного показателя при традиционном лечении [58].

Опухоли у детей

ИОЛТ при лечении злокачественных новообразований у детей позволяет увеличить прецизионность подведения дозы и предотвратить облучение нормальных тканей. Более того, метод дает возможность оптимизировать дизайн программ лучевой терапии путем снижения дозы дистанционного компонента или даже полного его исключения.

При лечении сарком костей включение ИОЛТ в состав комбинированного лечения способствовало достижению высокого показателя локо-регионарного контроля (95%) [59]. Применялись три различных подхода: ИОЛТ без резекции [60], ИОЛТ после резекции [61], экстракорпоральное интраоперационное облучение кости с последующей реимплантацией [62, 63]. Имеются публикации о применении ИОЛТ в дозе 7–16 Гр в качестве компонента лечения нейробластомы [64].

Рак пищевода

Обширный опыт применения ИОЛТ в процессе эзофагэктомии, лимфаденэктомии и нервосберегающей техники представлен Hosokawa с соавт. [65]. С 1989 по 1996 г. 121 больному была проведена ИОЛТ в дозе 12–25 Гр, в большинстве случаев (103 больных) также проводили послеоперационную лучевую терапию. Распределение больных по стадиям было следующим: I – 10, IIА – 26, IIВ – 21, III – 24, IV – 38. У 4 из 18 больных, получивших ИОЛТ в дозе 25 Гр, развились язвы трахеи. Общая выживаемость составила 34%, безрецидивная – 54%. Ни у одного больного не наблюдали рецидива в поле ИОЛТ.

В университете Мадрида ИОЛТ применяли после предоперационной химиолучевой терапии и радикальной операции. Объектом ИОЛТ было ложе опухоли (во всех случаях) и область чревного ствола и его ветвей при локализации опухоли в нижней трети пищевода. При медиане наблюдения 18 мес. рецидивов в поле ИОЛТ отмечено не было. 2-летняя общая выживаемость составила 39% [66].

Рак молочной железы

Наблюдается все возрастающий интерес к применению ИОЛТ при лечении ранних стадий рака молочной железы. Так, по данным Европейского института онкологии, использование ИОЛТ в ка-

честве единственного адъювантного компонента лечения принесло весьма многообещающие результаты [67]. Авторами было начато рандомизированное исследование ELIOT (Electron Intra Operative Therapy), в котором у больных раком молочной железы менее 2,5 см ИОЛТ в дозе 21 Гр проводилась после органосберегающей операции без последующей фракционированной послеоперационной дистанционной лучевой терапии. Основанием к применению сегментарного облучения молочной железы вместо тотального послужили результаты нескольких исследований, показавших, что после резекций молочной железы и последующей лучевой терапии в абсолютном большинстве случаев рецидивы развиваются в ложе первичной опухоли [68, 69]. Аналогичные результаты были получены в рамках исследования Милан-3, в котором проводилось сравнение органосберегающей операции с аналогичным вмешательством + дистанционной лучевой терапией на всю молочную железу [70]. Было показано, что 85% местных рецидивов находились в ложе первичной опухоли либо на границе с ней. Таким образом, применение ИОЛТ позволяет уменьшить облучаемый объем до пораженного квадранта молочной железы и заменить 5–7 недельный курс фракционированного облучения. ИОЛТ также приводит к существенному снижению лучевых осложнений, т. к. кожа и подкожная клетчатка не подвергаются облучению, а доза излучения, попадающая на сердце и легкие, значительно уменьшается. Другим важным преимуществом является отсутствие совместного применения лучевой и адъювантной химиотерапии. Следует признать, что ИОЛТ полностью соответствует современной стратегии частичного облучения молочной железы у группы больных с низким риском развития рецидива [71].

Veronesi U. с соавт. в 2008 г. представлены предварительные результаты другого исследования, в которое было включено 211 больных раком молочной железы (стадии 0–3С), находящихся в пременопаузе. Лечение включало в себя: квадрантэктомию + биопсию сторожевых лимфатических узлов ± подмышечную лимфодиссекцию (по результатам биопсии), ИОЛТ в дозе 12 Гр и послеоперационную лучевую терапию в режиме гиподифракционирования (СОД = 37,05 Гр; РОД = 2,85 Гр; 13 фракций). Авторы отметили весьма умеренные кожные реакции, как правило, в конце курса послеоперационного облучения и сделали вывод о хорошей переносимости предложенной схемы лечения.

Другая группа авторов применила ИОЛТ также в качестве усиливающей дозы (“boost”). Прямая визуализация ложа опухоли во время операции позволяла подвести необходимую дозу излучения непосредственно на мишень и уменьшить облучение интактных железистых структур. Недавно опубликованные результаты показали, что ИОЛТ в дозе 9 Гр + фракционированная лучевая терапия

в СОД 51–56 Гр приводят к превосходным показателям локо-регионарного контроля (0% при медиане наблюдения 26 мес.) [72].

Различные локализации

Kato с соавт. [73] сообщили о результатах лечения 54 больных раком предстательной железы (стадии B2–D1). Лечение включало: дистанционную фракционированную лучевую терапию (СОД = 30 Гр), ИОЛТ (25–30 Гр), тазовую лимфаденэктомию и адъювантную гормонотерапию. 5-летние локальный контроль и безрецидивная выживаемость составили 83 и 74% соответственно. В другом более позднем исследовании ИОЛТ применили во время простатэктомии у 18 больных. Дозиметрия «in vivo» показала, что на стенку прямой кишки приходится доза менее 1%. Авторы не отметили каких-либо лучевых осложнений со стороны прямой кишки, мочевого пузыря, области анастомоза [74].

Местно-распространенный и рецидивный почечно-клеточный рак считается относительно радиорезистентным. Eble с соавт. [75] представлены данные о достижении 100% локального контроля в небольшом исследовании (11 больных) при применении операции, ИОЛТ (15–20 Гр) и дистанционной фракционированной лучевой терапии (40 Гр). При медиане наблюдения 24 мес. безрецидивная и общая выживаемость составили 34 и 47% соответственно.

Имеются сообщения о применении ИОЛТ у больных опухолями головы-шеи, головного мозга, мочевого пузыря, внепеченочных желчных протоков, метастатических опухолей печени и спинного мозга [76].

Поздние осложнения, метакронные опухоли

Вклад ИОЛТ в развитие поздних осложнений со стороны нормальных тканей, учитывая тот факт, что ИОЛТ всегда является одним из компонентов комбинированного лечения, и сейчас до конца не ясен. Несомненно, что ИОЛТ обладает специфическим профилем поздней токсичности, который определяют радиобиологические особенности высокой однократной дозы излучения. Ранние и поздние эффекты ИОЛТ, в т. ч. в сочетании с дистанционной фракционированной лучевой терапией, были тщательно изучены в эксперименте [77, 78]. Результаты показали, что дозы ИОЛТ 10–20 Гр + дистанционная лучевая терапия в СОД 45–50 Гр не оказывают негативного влияния в ранние сроки после воздействия, в т. ч. на органы и ткани, подвергавшиеся хирургическим манипуляциям. В то же время повреждение микрососудистой сети и соединительной ткани может быть причиной поздних повреждений органов, особенно при повышении доз ИОЛТ [79]. В клинической практике изменения нормальных тканей в отдаленные сроки редко изучали морфологически. Следует также еще раз отметить, что ИОЛТ всегда являлась составной частью многокомпонентной терапии, и ее вклад в поздние осложнения достаточно сложно вычленил.

Однако следует понимать, что никакие эксперименты на животных не могут в точности отразить влияние ИОЛТ на человека. В университете Наварры был проведен ретроспективный анализ риска развития повреждений нормальных тканей при применении ИОЛТ [80]. Оказалось, что 91% больных саркомами костей относятся к группе высокого риска поздних лучевых повреждений и у 60% из них развились осложнения 3–4 степени. Исследование также показало, что больные, прожившие более 5 лет после лечения, кроме радикального хирургического лечения получали ИОЛТ (100%) + дистанционную фракционированную лучевую терапию (46%) либо то же лечение + системную химиотерапию (45%). Нейропатия оказалась преобладающим вариантом поздней токсичности. Наиболее часто она наблюдалась при проведении ИОЛТ на область конечностей (25%), грудной полости (20%) и таза (8%). Это осложнение наиболее часто имело место в тех случаях, когда периферические нервы располагались в области ложа опухоли. Поскольку большинство больных (65%) получили ИОЛТ в дозе 15 Гр, критичным в развитии данного осложнения авторы считают размер поля.

Развитие метакронных опухолей после проведения ИОЛТ было описано еще в ранней серии экспериментальных исследований [81]. Это были, как правило, различного генеза саркомы, выявляемые в поле ИОЛТ [82]. Подобные наблюдения имели место и в клинической практике. Так, Azinovic и Calvo [80] сообщили о 8 случаях развития вторых опухолей. У трех больных они располагались на границе с полями дистанционной фракционированной лучевой терапии (два случая рака мочевого пузыря после лечения рака предстательной железы и один случай рака правой почки после лечения опухоли наружных желчных протоков). Однако ни в одном случае полинеоплазии не располагались в поле ИОЛТ.

Перспективы развития ИОЛТ

Для того, чтобы продемонстрировать терапевтические преимущества ИОЛТ на основе принципов доказательной медицины, требуются дальнейшие хорошо организованные, предпочтительно, рандомизированные клинические исследования. Основным критерием оценки должен быть локо-регионарный контроль. Также важно оценить ранние и поздние осложнения, частоту развития и локализацию рецидивов и метастазов, общую выживаемость. Обоснованность проведения таких исследований вытекает из клинического опыта последних 20 лет применения ИОЛТ. Необходима координация деятельности различных учреждений для выработки совместных протоколов, повышения достоверности полученных результатов и более широкого внедрения ИОЛТ в клиническую практику. Принципиальным является применение самых современных медицинских технологий, а также соответствующих обучающих

программ для всего вовлеченного персонала. Долгое время применение ИОЛТ ограничивалось необходимостью транспортировки больного в условиях общей анестезии. Внедрение мобильных ускорителей электронов позволяет преодолеть это ограничение, они также могут использоваться в нескольких операционных блоках. В настоящее время имеются и клинически используются три модели: Mobetron, Novac и Lias, позволяющие подвести электронное излучение энергией до 9-12 МэВ.

ИОЛТ является методом локо-регионарного воздействия, как правило, компонентом программы лучевой терапии и многокомпонентного лечения в целом. Клинические результаты показали хорошую переносимость, высокий уровень локального контроля, тенденцию к улучшению безрецидивной и общей выживаемости. Важной оказалась воспроизводимость полученных результатов в различных центрах при использовании одинаковых критериев отбора больных и сходных лечебных программ. Многообещающие результаты были получены при включении ИОЛТ в многокомпонентные схемы лечения местнораспространенного рака прямой кишки, желудка, шейки матки, легкого [76]. Итальянское общество радиационной онкологии провело масштабный анализ и на основании принципов доказательной медицины выделило локализации, где преимущества ИОЛТ уже сейчас являются несомненными: местнораспространенный рак прямой кишки, локо-регионарные рецидивы рака прямой кишки, саркомы мягких тканей и резектабельный рак поджелудочной железы [83]. Еще одной локализацией опухоли, при которой ИОЛТ уже сейчас может рассматриваться как стандарт лечения, является рак молочной железы. Дополнительные исследования должны ответить на вопрос, может ли ИОЛТ применяться в качестве единственного лучевого компонента лечения, заменив дистанционную фракционированную лучевую терапию. Проводимые в настоящее время исследования также должны определить роль ИОЛТ при лечении рака мочевого пузыря, шейки матки, локализованного рака легкого, предстательной железы, головы-шеи, опухолей мозга и других злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abe M., Fukada M., Yaniano K. et al. Intraoperative irradiation in abdominal and cerebral tumours. *Acta Radiol* 1971; 10: 408-16.
2. Abe M., Shibamoto Y., Ono K., Takahashi M. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991; 25: 258-69.
3. Goldson A.L. Preliminary clinical experience with intraoperative radiotherapy. *J Natl Med Assoc* 1978; 70: 493-5.
4. Gunderson L.L., Shipley W.U., Suit H.D. et al. Intraoperative irradiation: a pilot study combining external beam photons with 'boost' dose intraoperative electrons. *Cancer* 1982; 49: 2259-66.
5. Tepper J.E., Sindelar W. A summary on intraoperative radiation therapy. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 911-8.
6. Fletcher G.H. Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973; 46: 1-12.
7. Fletcher G.H., Shukovsky L.J. The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers. *J Radiol Electrol* 1975; 56: 383-400.
8. Tepper J.E. Clonogenic potential of human tumours: a hypothesis. *Acta Radiol Oncol* 1981; 20: 283-8.
9. Calvo F.A., Santos M., Brady L.W. eds. Intraoperative radiotherapy: clinical experiences and results. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
10. Suit H.D. Potential for improving survival rates for the cancer patient by increasing the efficacy of treatment of the primary lesion. *Cancer* 1982; 50: 1227-34.
11. Gunderson L.L., Willet C. Pancreas and hepatobiliary tract cancer. In: CA Perez., LW Brady, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997. P. 1467-88.
12. Gunderson L.L., Nagorney D.M., Martenson J.A. et al. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J Surg* 1995; 19: 191-7.
13. Willett C.G., Del Castillo C.F., Shih H.A. et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 295-9.
14. Termehler P.M., Evans D.B., Willet C.G. IORT in pancreatic cancer. In: L.L. Gunderson, C.G. Willet, L.B. Harrison, F.A. Calvo, eds. *Intraoperative Irradiation. Techniques and results*. Totowa New Jersey: Humana Press; 1999. P. 201-2.
15. Pisters P.W., Abbruzzese J.L., Janjan N.A. et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3843-50.
16. Reni M., Panucci M.G., Ferreri A.J. et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 651-8.
17. Shimizu Y., Yasui K., Fuwa N. et al. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1235-40.
18. Calvo F.A., Matute R., Garcia-Sabrido J.L. et al. Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 343-9.
19. Glehen O., Beaujard A.C., Romestaing P., et al. Intraoperative radiotherapy and external beam radiation therapy in gastric adenocarcinoma with R0-R1 surgical resection. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(Suppl A): S. 10-2.
20. Glehen O., Peyrat P., Beaujard AC, et al. Pattern of failures in gastric cancer patients with lymph node involvement treated by surgery, intraoperative and external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67: 171-5.
21. Skoropad V.Y., Berdov B.A., Mardynski Y.S. et al. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 773-9.
22. De Villa V.H., Calvo F.A., Bilbao J.I. et al. Arteriodigestive fistula: a complication associated with intraoperative and external beam radiotherapy following surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1992; 49: 52-7.
23. Calvo F.A., Aristu J.J., Azinovic I. et al. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: updated report of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 729-36.

24. Gunderson L.L., Nagorney D.M., Martenson J.A. et al. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J Surg* 1995; 19: 191-7.
25. Huber F.T., Stepan R., Zimmerman F. et al. Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative radiochemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 774-9.
26. Calvo F.A., Gomez-Espi M., Diaz-Gonzalez J.A. et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4 Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol* 2002; 62: 201-6.
27. Canon R., Azinovic I., Aristu J.J. et al. Long-term results after preoperative chemoradiation with or without intraoperative chemoradiation (IORT) in locally advanced rectal carcinoma. In: *Proceedings of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy*, 2000. P. 68.
28. Eble M.J., Lehnert T., Herfarth C. et al. IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 200-3.
29. Sanfilippo N.J., Crane C.H., Skibber J. et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 176-83.
30. Ratto C., Valentini V., Morganti A.G. et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 59-67.
31. Mannaerts G.H., Rutten H.J., Martijn H. et al. Abdomino-sacral resection for primary unresectable and locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 806-14.
32. Sodahiro S., Suzuki T., Ishikawa K. et al. Preoperative radio/chemoradiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4 Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 750-8.
33. Wallace H.J., Willett C.G., Shellito P.C. et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60: 122-7.
34. Haddock M., Gunderson L.L., Nelson H. et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1267-74.
35. Gunderson L.L., Nelson H., Martenson J.A. et al. Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1379-95.
36. Abuchaibe O., Calvo F.A., Tangeo E. et al. Intraoperative irradiation in locally advanced recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 859-67.
37. Haddock M., Gunderson L., Nelson H. et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1267-74.
38. Shibata D., Guillem J.G., Lanouette N. et al. Functional and quality-of-life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 752-8.
39. Valentini V., Morganti A.G., De Franco A. et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long-term outcome. *Cancer* 1999; 86: 2612-24.
40. Mannaerts G.H., Martijn H., Crommelin M.A. et al. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 425-33.
41. Alektiar K.M., Zelefsky M.J., Paty P.B. et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 219-26.
42. Mannaerts G.H., Rutten H.J., Martijn H. et al. Comparison of intraoperative radiation therapy containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1749-58.
43. Suzuki K., Gunderson L.L., Devine R.M. et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995; 75: 939-52.
44. Garton G.R., Gunderson L.L., Webb M.J. et al. Intraoperative irradiation in gynaecologic cancer: the Mayo Clinic experience. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 328-32.
45. Stelzer K., Koh W., Greer B. et al. Intraoperative electron beam therapy as an adjunct to radical surgery for recurrent cancer of the cervix. In: FW Schildberg, N Willich, H Kramling, eds. *Intraoperative Radiation Therapy*. Essen: Verlag Die Blaue Hule; 1993. P. 411-4.
46. Martinez-Monge R., Jurado M., Aristu J.J. et al. Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 538-43.
47. Sindelar W.F., Kinsella T.J., Chen P.W. et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1993; 128: 402-10.
48. Petersen I.A., Haddock M.G., Denohne J.H. et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 469-75.
49. Gieschen H.L., Spiro I.J., Suit H.D. et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 127-31.
50. Nag S., Orton C. Development of intraoperative high dose rate brachytherapy for treatment of resected tumour beds in anesthetized patients. *Endocuriether Hyperther Oncol* 1993; 9: 187-93.
51. Gunderson L.L., Nagorney D.M., McIlrath D.C., et al. External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 647-56.
52. Willett C.G., Suit H.D., Tepper J.E. et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 1991; 68: 278-83.
53. Calvo F.A., Azinovic I., Martinez R. et al. Intraoperative radiotherapy for the treatment of soft tissue sarcomas of central anatomical sites. *Radiat Oncol Invest* 1995; 3: 90-6.
54. Bobin J.Y., Al-Lawati T., Granero L.E. et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 676-81.
55. Pisters P.W., Ballo M.T., Fenstermacher M.J. et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3092-7.
56. Rachbauer F., Sztankay A., Kreczy A. et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 480-5.
57. Azinovic I., Martinez Monge R., Aristu J. et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. *Radiother Oncol* 2003; 67: 331-7.

58. Kretzler A, Molls M, Grading R, et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 365-70.
59. Calvo F.A., Ortiz de Urbina D., Sierrasesumaga L. et al. Intraoperative radiotherapy in the multidisciplinary treatment of bone sarcomas in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 478-85.
60. Oya N., Kokubo M., Mizowaki T. et al. Definitive intraoperative very high-dose radiotherapy for localized osteosarcoma in the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 87-93.
61. Sakayama K., Kidani T., Fujibuchi T. et al. Definitive intraoperative radiotherapy for musculoskeletal sarcomas and malignant lymphoma in combination with surgical excision. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 174-9.
62. Yamamoto T, Akisue T, Marui T, et al. Osteosarcoma of the distal radius treated by intraoperative extracorporeal irradiation. *J Hand Surg* 2002; 27: 160-4.
63. Sabo D., Bernd L., Buchner M. et al. Intraoperative extracorporeal irradiation and re-implantation in local treatment of primary malignant bone tumours. *Orthopade* 2003; 32: 1003-12.
64. Aitken D.R., Hopkins G.A., Archambeau J.O. et al. Intraoperative radiotherapy in the treatment of neuroblastoma: report of a pilot study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 343-50.
65. Hosokawa M., Shirato H., Ohara M. et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 6-13.
66. De la Mata M.D., Gomez Espi M., Lozano M.A. et al. Preoperative chemoradiation +/- IORT in esophageal cancer. In: *Proceedings of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy*, 2005.
67. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. Full-dose Intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Experience with 590 cases. *Ann Surg* 2005; 242: 101-6.
68. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
69. Clark R.M., McCullogh P.B., Levine M.N. et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-9.
70. Veronesi U., Marubini E., Mariani L. et al. Radiotherapy after breastconserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
71. Wallner P., Arthur D., Bartelink H. et al. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science (Bethesda, December 8-10, 2002). *J Natl Cancer Inst* 2004; 92: 269-71.
72. Reitsamer R., Peintinger F., Mensel C. et al. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electronboost radiotherapy versus postoperative external-beam electronboost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 38-44.
73. Kato S., Sakura M., Kazumoto T. et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1998; 10: 241-8.
74. Petrongari M., Saracino B., De Carli P. et al. A dose-finding study of IORT after radical prostatectomy in prostate cancer. *Oncologia* 2004; 27: 52-3.
75. Eble MJ., Staehler G., Wannenmacher M. et al. The intraoperative radiotherapy (IORT) of locally spread and recurrent renal-cell carcinomas. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 30-6.
76. Calvo FA., Meirino RM., Gunderson LL. et al. Intraoperative radiation therapy. In: CA Perez., LW Brady., EC Halperin., RK Schmidt-Ullrich., eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2003. P. 428-56.
77. Gillette SM., Gillette EL., Powers BE. et al. Ureteral injury following experimental intraoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 791-8.
78. LeCouteur RA., Gillette EL., Powers EL. et al. Peripheral neuropathies following experimental intraoperative radiation therapy (IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 583-90.
79. Sindelar WF., Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 925-42.
80. Azinovic I., Calvo FA., Puebla F. et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 597-604.
81. Gillette S.M., Gillette E.L., Powers B.E. et al. Radiation-induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy. *Cancer Res* 1990; 50: 54-7.
82. Johnstone P.A., Sindelar W.F., Kinsella T.J. Experimental and clinical studies of intraoperative radiation therapy. *Curr Probl Cancer* 1994; 18: 249-92.
83. The use of Intraoperative Radiation Therapy according to Evidence based Medicine. *i supplementi di Tumori* 2005;4 (6): 64-74.

РОССИЙСКОЕ ПАРТНЕРСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОПУХОЛЯМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

9 ОКТЯБРЯ 2010, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. 87

ПРАЗДНОВАНИЕ 150-ЛЕТНЕГО ЮБИЛЕЯ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ SIR J. BERRY
Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. 87

ДИАГНОСТИКА

РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Бакунин С.Ф., Афанасьева З.А., Хасанов Р.Ш. 88

ОЦЕНКА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА
КАК ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ
ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Богатиков А.А., Романчишен А.Ф.,
Кузьмичев А.С., Чухловин А.Б. 88

ОШИБКИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Волченко Н.Н. 88

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЩЖ)
Волченко Н.Н., Славнова Е.Н. 89

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Голубцов А.К. 89

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В
ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И ЕГО МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ
Кондратьева Т.Т. 90

ПРИМЕНЕНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ
В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Решетов И.В., Волченко Н.Н.,
Славнова Е.Н., Сухарев С.С. 91

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ТИРЕОГЛОБУЛИНА И КАЛЬЦИТОНИНА
В СМЫВАХ ПУНКТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ
ПРИ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ
БИОПСИИ, В ДИАГНОСТИКЕ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Романчишен А.Ф., Гаспарян Э.Г.,
Гостимский А.В., Зайцева И.В. 91

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Guido Gadda 91

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ
ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ
Бондаренко В.О., Дзюки Т.И., Шапиро Н.А., Зорина С.В. 92

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
Кузьмичев А.С., Клишин С.Б. 92

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАТИРЕОИДНОГО РАКА,
СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.
Письменный В.И., Осокин О.В., Кривошеков Е.П.,
Письменная А.Д., Письменный И.В. 93

ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ
ВИЗУАЛИЗИРОВАТЬ ПЕРВИЧНУЮ ОПУХОЛЬ
В ТКАНИ ЖЕЛЕЗЫ
Рачинский С.В., Куканов М.А., Цветкова Е.В. 93

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ЗАГРУДИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИ
ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е. 93

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ
ТЕХНИКИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ
РЕЗЕКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Решетов И.В., Голубцов А.К.,
Севрюков Ф.Е., Крехно О.П. 94

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
МЕТОДОМ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ
Решетов И.В., Филоненко Е.В., Голубцов А.К.,
Севрюков Ф.Е., Маканин М.А., Яникова А.Г. 94

МЕСТНО-ИНВАЗИВНЫЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
Романчишен А.Ф., Багатурян Г.О. 94

ПЕРВИЧНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
ПРИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗНОМ
РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Романчишен А.Ф., Демидчик Ю.Е.,
Поляков В.Г., Гостимский А.В., Привалов В.А.,
Агеев И.С., Комиссаренко И.В. 95

СОЧЕТАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ
И ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Романчишен А.Ф., Матвеева З.С., Карпатский И.В. 95

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Матвеева З.С., Карлатский И.В.	96	РАДИОИОДТЕРАПИЯ: АРГУМЕНТЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ Родичев А.А.	100
ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Ким И.Ю.	96	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Романчишен А.Ф., Залмовер Е.А., Богатиков А.А.	100
ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ДИССЕКЦИИ ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОИДНЫМ РАКОМ Черенко С.М.	96	ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В.	100
ПРЕДЕЛЫ ОПЕРАБЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ И РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Ashok R. Shaha	97	АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩЖ: МЕТОДЫ, ОБЪЕМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah	101
ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah	97	ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ С ПАРАЛИЧОМ МЫШЦ ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЫ ГОРТАНИ José L. Novelli, Nilton T. Herter, Luis S. Diaz, Natalia P. Palmieri	101
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПАРАЛИЧЕ МЫШЦ ГОРТАНИ В ХОДЕ ОПЕРАЦИИ НА ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЕ ШЕИ Radu Mihai.	97	ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ВАРИАНТЫ НЕОТЛОЖНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПРОФИЛАКТИКА Luis Soto Díaz, Nilton Tabajara Herter, José Luis Novelli	101
КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ		ЛИМФОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ Fabio d'Ajello, Filippo Calzolari, Sergio Galasse, Roberta Lucchini, Michele d'Ajello, Nicola Avenia	102
ПОЛЬЗА И РИСКИ РАДИОИОДТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Гарбузов П.И.	98	АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ Nilton T. Herter, José L. Novelli, Luis S. Diaz	102
КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ В ВЕРХНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ Дейнеко И.В., Тымчук С.Н., Ковтуненко А.В., Кравченко В.А.	98	ОРГАНИЗАЦИЯ	
АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Привалов В.А., Кулаев И.А.	99	ГОЛОСОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ПАРЕЗАХ И ПАРАЛИЧАХ ГОРТАНИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Балацкая Л.Н., Чойнзонов, Красавина Е.А.	102
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е. Стражев С.В.	99	ЧАСТОТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ УЗЛОВЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЯХ ЭТОГО ОРГАНА (ПО ДАННЫМ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО СКРИНИНГА) Надь Ю.Г.	103
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ Решетов И.В., Давыдов Д.В., Комаров А.В.	99	ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В., Куприянова И.Е., Балацкая Л.Н.	103

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В.

Кафедра госпитальной хирургии СПбГПМА,
Санкт-Петербургский центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия

A. Burns (1811) первым описал клинику рака щитовидной железы (РЩЖ). M.J. Chetwinds (1822) отметил распространение РЩЖ на соседние органы и ткани. В 1855 г. T. Billroth сообщил о случае РЩЖ с увеличением шейных лимфатических узлов (ЛУ) с морфологическими изменениями, характерными для РЩЖ. К 1887 г. H. Butlin доложил о 50 операциях по поводу РЩЖ (60% больных умерли, один пациент прожил 4 года). В 1901 г. J. Berry выяснил, что РЩЖ чаще встречается у людей старше 40 лет и опубликовал наблюдения РЩЖ у детей. Диагноз РЩЖ устанавливался в то время поздно, когда опухоль становилась заметной, бугристой, появлялись дисфагия, нарушение голоса и дыхания, признаки сдавления опухолью крупных сосудов шеи. Полное удаление опухоли чаще было невозможным. Отдаленные метастазы выявлялись в костях и легких. Продолжительность жизни нескольких пациентов J. Berry превысила 18 месяцев, основной причиной смерти было удушье. К 1901 г. послеоперационная летальность составляла 34%. T. Kocher удалял ЩЖ и при «запущенном» раке, резецируя мышцы шеи, трахею, пищевод, крупные сосуды и нервы. У трети больных послеоперационные раны заживали плохо, часто присоединялась грибковая инфекция. При невозможности удаления T. Kocher предпринимал трахеостомию, через опухоль. Один оперированный больной прожил 11 лет. Уже в тот период папиллярный рак считали менее злокачественным. Так, J. Berry сообщил о пациентке, опухоль у которой до операции существовала около 8 лет, а после хирургического вмешательства продолжительность жизни составила 10 лет. В 1894 г. A. Eiselsberg, доложил о больном, оперированном T. Billroth по поводу РЩЖ с метастазами в грудину. Так как после операции у больной развился гипотиреоз, а после рецидивирования РЩЖ – зутиреоз, было высказано предположение о функциональной активности РЩЖ и его метастазов. Морфолог A. Graham (1925) выделил три типа тиреоидных опухолей ЩЖ, что, в какой-то степени, приемлемо и в настоящее время. T.P. Dunhill успешно оперировал больных «запущенным» РЩЖ и для полного удаления карциномы, в некоторых случаях, прибегал к стернотомии. В 1925 – 1935 гг. он применил после операций наружное облучение 14 больных РЩЖ (10 пациентов остались живы, продолжительность жизни 2 больных составила 7 лет.). В 1942г. W. King и J. Pemberton установили, что даже мелкие опухоли ЩЖ (около 1мм) могли давать регионарные и отдаленные метастазы. Поэтому они предлагали выполнять резекцию ЩЖ с иссечением прилежащих ЛУ. T. Kocher описал состояние «cachexia strumipriva» – состояние, сходное с детским кретинизмом и миксидемой у взрослых после удаления ЩЖ. G. Murrey (1881) начал вводить таким больным миксидемой экстракт ЩЖ. T.P. Dunhill (1937) применил заместительную гормональную терапию экстрактом ЩЖ. G. Crile, используя экстракт ЩЖ у 39 оперированных больных РЩЖ и пришел к выводу, что гипотиреоз стимулирует рост опухоли, а адекватная заместительная гормональная терапия – её регресс. Для операций на ЩЖ, в особенности при раке этого органа, характерны два осложнения – это парез мышц гортани и гипопаратиреоз. K.Klein (1820) первым описал последствия повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) после хирургического вмешательства на ЩЖ. F. Lahey (1938) начал выделять ВГН при всех операциях на ЩЖ и частота послеоперационных парезов мышц гортани снизилась до 0,3%. A. Wolfier (1879) сообщил о тетании у больной после тиреоидэктомии. В дальнейшем выяснилось (Welsh, Biedli, Halsted), что это обусловлено удалением околощитовидных желёз.

С 1942 г. в США, а затем и в Англии, для лечения больных РЩЖ стала применяться радиойодтерапия.

N.W. Thompson в 1973 г. отметил, что: «К началу 20 века, благодаря появлению общего обезболивания в 1846 г. и более совершенной местной анестезии, антисептики в 1867 г. и асептики, крючков для разведения краев раны в 1870 г. и кровоостанавливающих зажимов, разработке эффективной методики операций на ЩЖ, резко уменьшилась послеоперационная летальность. Осталось лишь снизить число послеоперационных осложнений».

ПРАЗДНОВАНИЕ 150-ЛЕТНЕГО ЮБИЛЕЯ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ SIR J. BERRY

Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В.

Кафедра госпитальной хирургии СПбГПМА,
Санкт-Петербургский центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия

В текущем 2010 году исполняется 150 лет со дня рождения выдающегося английского хирурга, бывшего Президента медицинского сообщества Лондона, Члена Совета Королевского Колледжа Хирургов и Президента Королевского Медицинского Общества, большого славянофила, принимавшего участие в Первой Мировой войне на стороне Русской Армии сэра Джеймса Берри (Sir James Berry). James Berry родился в Кингстоне (Канада) в 1860 г., когда James был ребенком его семья переехала в Англию, где он и вырос. Не смотря на физические недостатки («заячья губа» и «волчья пасть»), деформация правой ноги, после перенесенного в младенчестве полиомиелита, J. Berry отлично учился, знал много языков и был в хорошей физической форме. J. Berry окончил с отличием школу (Whitgift School, Croydon) и обучение в госпитале Святого Бартоломео (St Bartholomew's Hospital). С 1882 г. он там же (St Bartholomew's Hospital) служит старшим хирургом. В 1885 г. J. Berry выдержал экзамен, на звание Бакалавра хирургии. В 1888 г. J. Berry назначили сначала ассистентом хирурга, а затем (1890 г.) разрешили самостоятельную работу в Королевском госпитале (Royal Free Hospital). Кроме того, он читал лекции в Медицинской школе для женщин в Лондоне, работал в клинике для детей с заболеваниями опорно-двигательной системы. В 1891 г. J. Berry женился на Frances May Dickinson (1857-1934), работавшей вместе с ним анестезиологом. J. Berry был известен в Лондоне как общий хирург, специализирующийся на коррекции аномалий развития верхней губы и неба и лечении патологии щитовидной железы (ЩЖ). J. Berry является автором основополагающих работ, посвященных лечению заболеваний ЩЖ, среди них: «Патология, диагностика и хирургическое лечение болезней щитовидной железы» (1886), «Болезни щитовидной железы и их хирургическое лечение» (1901). К 1901 г. опыт J. Berry составил 126 операций на щитовидной железе, основным показанием к хирургическому лечению было затруднение дыхания. Он одним из первых описал больных злокачественными опухолями щитовидной железы и особенности их хирургического лечения, предположил патогенез эндемического зоба и тиреотоксического криза. В своих работах он впервые обратил внимание на заднюю подвешивающую связку (связка Berry) щитовидной железы. Кроме того, J. Berry внес большой вклад в написание главы «Злокачественные заболевания щитовидной железы» в книге Henry Butlin «Оперативная хирургия злокачественных болезней» (1900). J. Berry опубликовал «Руководство по диагностике хирургических заболеваний» (1904) и «Расщелины губы и неба со специальными замечаниями по хирургическому лечению и его результатам» (1912). Одно из выдающихся событий в жизни

J. Berry – руководство англо-сербским госпиталем (1915 г.) во время Первой мировой войны. В 1916-1917 гг. он участвовал в работе госпиталя Красного Креста в Румынии и России вместе с супругой. По окончании войны J. Berry был награжден орденом Святого Савы в Сербии, орденом Святой Анны в России и медалью в Румынии. Sir James и его жена учредили стипендию, обеспечивавшую возможность студентам из Югославии обучаться медицине в Лондоне. После войны J. Berry занимал видные места в работе хирургических ассоциаций Великобритании: был президентом медицинского сообщества Лондона (1921-

1922 гг.), членом Совета Королевского Колледжа Хирургов (1923-1929 гг.) и Президентом Королевского Медицинского Общества (1926-1928 гг.). В 1934 г. супруга J. Berry Frances May умерла. А в 1935 г. J. Berry второй раз женился на Mabel Marian Ingram. 17 марта 1946 г. на 86 году Sir James Berry скончался. Его вдова основала премию в Королевском Колледже Хирургов памяти James Berry за лучшую публикацию по хирургии. Жизнь Sir James Berry является примером воли, большого трудолюбия, коллегиальности и гуманизма.

ДИАГНОСТИКА

РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бакунин С.Ф., Афанасьева З.А., Хасанов Р.Ш.

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан, Казань, Россия, Республика Татарстан

Цель исследования: определение относительного риска развития других злокачественных опухолей у больных раком щитовидной железы в Республике Татарстан.

Материалы и методы исследования. За период с 1973 по 2010 год располагаем наблюдениями над 2880 больными раком щитовидной железы, у 115 (3,9%) из которых имели место первично-множественные злокачественные опухоли. Мужчин было 17, женщин – 98. Возраст больных от 18 до 83 лет.

Результаты исследования. Среди больных в исследуемой группе преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин было 5:1.

У больных раком щитовидной железы более высокий, чем в популяции, относительный риск развития злокачественных новообразований лимфоидной ткани (ОР=90,7 у мужчин; ОР=96,0 у женщин), меланомы (ОР=93,6), рака почки (ОР=61,7), рака предстательной железы (ОР=54,6), тела матки (ОР=31,7), молочной железы (ОР=30,2), кожи (ОР=25,3), колоректального рака (ОР=16,7).

Таким образом, риск развития второй и последующих злокачественных опухолей у больных раком щитовидной железы превышает риск заболевания раком в популяции.

ОЦЕНКА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА КАК ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Богатиков А.А., Романчишен А.Ф., Козьмичев А.С., Чухловин А.Б.

Кафедра госпитальной хирургии СПбГПМА, Санкт-Петербургский центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Известно, что гены системы протеолиза оказывают влияние на рост злокачественных новообразований и их метастазирование и тем самым определяют прогноз течения заболевания. Целью данной работы была оценка роли функционального полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ – 1 и 3 (MMP-1и-3), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1), ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) у больных папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ).

Материал и методы. В исследование было включено 109 больных ПРЩЖ. Женщин было – 94 (86,23 %); мужчин – 15 (13,77%). У всех больных проводилось генотипирование промоторных аллелей генов MMP-1 (1G/2G) и MMP-3 (5A/6A), PAI-1 (4G/5G) а также гена ACE-I I/D методом аллель-специфической ПЦР. Отдаленные результаты оценивались в течение 7 лет.

Результат. По нашим данным наличие у больных ПРЩЖ генотипа MMP-1/2G коррелировало с уменьшением частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($p=0,03$). Присутствие высокоактивного генотипа 5A гена MMP-3 сопровождалось ранним де-

бютом заболевания (средний возраст 48 лет) ($p<0,01$), что указывало на его потенцирующее влияние на рост опухоли. У пациентов пожилого и старческого возраста присутствие генотипа DD гена ACE-I ассоциировалось с наличием регионарных метастазов, а вариант 4G PAI-1 коррелировал с высокой степенью дифференцировки ПРЩЖ ($p=0,03$).

Выводы. Полученные результаты показали, что функциональные варианты генов системы протеолиза, можно рассматривать как дополнительный прогностический фактор в оценке перспектив течения ПРЩЖ.

ОШИБКИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волченко Н.Н.

Фгу московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий, Москва, Россия

Основная цель цитологического исследования образований щитовидной железы является уменьшение количества диагностических оперативных вмешательств. Широкое использование аспирационной биопсии снизило их количество на 33 – 57%.

Вместе с тем, предоперационная цитологическая диагностика рака щитовидной железы (РЩЖ) достаточно сложна и неизбежно сопровождается ошибками: чувствительность метода составляет 57-98% (по нашим данным 89-93%), специфичность 71-100% (по нашим данным – 99%). Наиболее часто встречается гиподиагностика (7-10%), гипердиагностика составляет 0,5-1%. Ошибки могут быть в рутинной диагностике рака, гистологических форм рака и при трактовке результатов иммуноцитохимического исследования. Ошибки имеют объективный, субъективный характер и бывают техническими.

Основной причиной объективных ошибок является отсутствие патогномоничных цитологических признаков рака. Из-за больших дифференциально-диагностических трудностей между фолликулярной аденомой, фолликулярным раком с минимальной инвазией и фолликулярным типом папиллярного рака используется понятие «фолликулярная опухоль», которая у 15-30% больных после планового гистологического исследования оказывается раком. Использование иммуноцитохимического исследования с антителами к цитokerатину 19, HBME-1, галектину-3 помогает решить эту проблему: при папиллярном раке эти маркеры экспрессируются в 80-100%, 100% и 43-97% соответственно. Однако цитокератин-19 может обнаруживаться в виде неяркого очагового скопления в 5% клеток при коллоидном зобе, хроническом лимфоматозном тиреоидите Хашимото, в 71,4% фолликулярных аденом. Мезотелиальный антиген HBME-1 экспрессируется в 11% при зобе и в 30% при доброкачественных опухолях, Галектин-3 не экспрессируется в фолликулярном варианте папиллярного рака. Необходимо понимать, что при анализе результатов ИЦХ исследования возможна ошибка, так как маркеры, которые с абсолютной точностью позволяют определить малигнизацию эпителия отсутствуют.

Хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото сопровождается образованием сосочковоподобных структур, к оценке которых необходимо подходить осторожно и помнить, что при этом процессе реактивные изменения эпителия можно ошибочно принять за папиллярный РЩЖ. Гистологическая форма РЩЖ диагностируется

в 70-90%. В 10-30% гистологическую форму установить не удается из-за малого количества материала в мазке и необходимости для дифференциальной диагностики использовать ИЦХ исследование. ИЦХ помогает дифференциальной диагностике особенно при редких формах рака, например, онкоцитарный тип папиллярного рака или медуллярный рак, колумнарноклеточный вариант папиллярного рака или метастаз аденокарциномы из желудочно-кишечного тракта, светлоклеточный папиллярный или почечноклеточный рак.

ИЦХ исследование позволяет выявлять диморфные раки, т.е. раки с продукцией и кальцитонина и тиреоглобулина. Вместе с тем, необходимо учитывать, что МР экспрессируют кальцитонин лишь в 80-90% наблюдений, опираясь лишь на анализ кальцитонина можно допустить ошибку в 10-20% наблюдений. Необходимо помнить, что для РЩЖ характерна экспрессия не только цитокератина, но и виментина, чаще всего экспрессирующегося в гистиоидных новообразованиях.

Ошибки, вызываемые субъективными причинами, обусловлены слабой профессиональной подготовкой врача, отсутствием данных клинического исследования, неправильной трактовкой врачом-клиницистом цитологических заключений, неиспользованием современных методов исследования. Для исключения субъективных ошибок морфологической диагностики большое значение имеет четкое указание на характер проведенного лечения, например, прием довольно распространенного антибиотика тетрациклина приводит к накоплению в клетках щитовидной железы бурого пигмента и ошибочному диагнозу меланомы. Прием мерказолила сопровождается резким полиморфизмом фолликулярного эпителия, что служит причиной цитологической гипердиагностики фолликулярного рака.

Ошибки технического характера обуславливаются нарушением процесса получения материала у больных с неправильным приготовлением цитологических препаратов. При ИЦХ исследовании должен четко соблюдаться протокол исследования, выполняться контрольные исследования, желательное использование жидкостной цитологии.

Пути возможного снижения числа ошибок должны предусматривать поиск наиболее информативных сочетаний цитологических признаков с разработкой дифференциально - диагностических критериев, совершенствование методов забора материала, внедрение новых видов микроскопии и применение высокотехнологичных методов уточняющей диагностики.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЩЖ)

Волченко Н.Н., Славнова

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Введение. Эффективность иммуногистохимического (ИГХ) при цитологической диагностике различных гистологических форм РЩЖ изучена недостаточно.

Материал и методы. Цитологически исследованы тонкоигольные биоптаты опухолей 124 больных. Выполнено 367 ИГХ.

Результаты. Медуллярный рак (МРЩЖ) диагностирован цитологически и подтвержден ИГХ у 23 больных. При МРЩЖ наблюдалась положительная экспрессия кальцитонина, хромогранина А и синаптофизина и отсутствовала экспрессия тиреоглобулина. В четырех наблюдениях дифференцировался мелкоклеточный вариант МРЩЖ и лимфома. В 2 наблюдениях выраженная экспрессия CD45, CD30, CD20 и отрицательная CD3, CD15, кальцитонина и тиреоглобулина позволили диагностировать В-клеточную и крупноклеточную лимфому. При сходной цитологической картине опухолевые клетки экспрессировали кальцитонин и не экспрессировали тиреоглобулин и лимфоидные маркеры - диагностирован мелкоклеточного варианта МРЩЖ. Ещё в 2 больных по экспрессии кальцитонина клетками опухоли установлен фолликулярный и онкоцитарный варианты МРЩЖ. Для распространенного папиллярного рака (ПРЩЖ) характерна экспрессия тиреоглобулина и ТТФ-1, цитокератинов, преимущественно высокомолекулярных, особенно ЦК-19. Козэкспрессия НВМЕ-1, ЦК-19 и CD44v6 часто подтверждала ПРЩЖ (соответственно в 78%, 98% и

80%). ПРЩЖ подтвержден ИГХ в 38 наблюдениях, причем в 2 случаях выявлен ПРЩЖ из высоких клеток. В 2 наблюдениях выявлен фолликулярный рак (ФРЩЖ). Его клетки экспрессировали тиреоглобулин и ТТФ-1, низкомолекулярные цитокератины, НВМЕ-1, галектина - 3, Vcl-2, p27. Только проведение ИГХ с коэкспрессией тиреоглобулина и кальцитонина позволило диагностировать у 3 больных диморфный вариант медуллярно-фолликулярного рака. Недифференцированный рак (НРЩЖ) выявлен в 8 исследованиях. Клетки опухоли не экспрессировали ни кальцитонин, ни тиреоглобулин, был резко положителен Tr53, редко ТТФ-1. Цитокератины экспрессировались в 80%, ЭМА - в 30-50%, РЭА - менее 10%. У 4 больных благодаря ИГХ подтверждены метастазы в ЩЖ. Метастазы рака молочной желез (2 наблюдения) не экспрессировали кальцитонин, тиреоглобулин, а - эстрогены, прогестерон; метастаз рака кишки не экспрессировал кальцитонин, тиреоглобулин, ЦК7, а - РЭА, ЦК20, Cdx2; метастаз меланомы экспрессировал НМВ - 45 (меланосомный антиген), мелана А, но не кальцитонин и тиреоглобулин.

Заключение. ИГХ позволило в 95% наблюдений установить гистологическую форму РЩЖ.

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Голубцов А.К.

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Иммуноцитохимическое исследование при раке щитовидной железы помогает в дифференциальной диагностике различных гистологических форм рака, а в некоторых случаях позволяет установить характер патологического процесса в щитовидной железе.

Цель нашего исследования - оценить возможности иммуноцитохимического исследования в цитологической диагностике рака щитовидной железы.

Материалом исследования послужили дооперационные тонкоигольные биоптаты 124 больных, прооперированных в МНИОИ им.П.А. Герцена по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Выполнено 367 иммуноцитохимических исследований.

Медуллярный рак диагностирован цитологически и подтвержден иммуноцитохимически у 23 больных. Для медуллярного рака щитовидной железы наблюдалась положительная экспрессия кальцитонина, хромогранина А и синаптофизина и отсутствовала экспрессия тиреоглобулина. В четырех наблюдениях дифференциальный диагноз проводился между мелкоклеточным вариантом медуллярного рака и лимфомой. В двух наблюдениях выраженная экспрессия CD45, CD30, CD20 и отрицательная CD3, CD15, кальцитонина и тиреоглобулина позволили диагностировать В-клеточную крупноклеточную лимфому. В двух наблюдениях при сходной цитологической картине опухолевые клетки экспрессировали кальцитонин и не экспрессировали тиреоглобулин и лимфоидные маркеры, что позволило установить диагноз мелкоклеточного варианта медуллярного рака. Интересны также два наблюдения, где экспрессия кальцитонина клетками опухоли позволила установить фолликулярный и онкоцитарный варианты медуллярного рака.

Для наиболее распространенного папиллярного рака ЩЖ характерна экспрессия тиреоглобулина и ТТФ-1, цитокератинов, преимущественно высокомолекулярных, особенно ЦК-19. Козэкспрессия НВМЕ-1, ЦК-19 и CD44v6 часто подтверждает злокачественный характер папиллярных эпителиальных образований щитовидной железы. Частота обнаружения их в ПР, по данным нашего исследования, соответственно 78%, 98% и 80%. Нами иммуноцитохимически подтвержден диагноз папиллярного рака в 38 наблюдениях, причем в двух случаях диагностирован один из самых неблагоприятных по клиническому течению вариант папиллярного рака из высоких клеток.

В двух наблюдениях установлен диагноз фолликулярного рака. Опухолевые клетки экспрессировали тиреоглобулин и ТТФ-1, экспрессия кальцитонина отсутствовала. Для ФР характерна экспрессия низкомолекулярных цитокератинов, НВМЕ-1, галектина - 3, Vcl-2, p27.

Только проведение иммуноцитохимии с коэкспрессией тиреоглобулина и кальцитонина позволило диагностировать у 3 больных ди-

морфный вариант медуллярно-фолликулярного рака.

Недифференцированный рак ЩЖ был в 8 исследованиях. Клетки опухоли не экспрессировали ни кальцитонин, ни тиреоглобулин. В анаплазированном раке резко положителен Tr53, редко TTF-1, цитокератины экспрессируются в 80%, ЭМА – в 30-50%, РЭА – менее 10%.

У четверых больных благодаря иммуноцитохимическому исследованию подтвержден метастатический характер поражения щитовидной железы. В двух наблюдениях диагностированы метастазы рака молочной железы: клетки опухоли не экспрессировали ни кальцитонин, ни тиреоглобулин и в тоже время наблюдалась экспрессия эстрогенов, прогестерона. В одном наблюдении установлен метастаз рака кишки: клетки опухоли не экспрессировали кальцитонин, тиреоглобулин, ЦК7, но наблюдалась экспрессия РЭА, ЦК20, Cdx2. В одном наблюдении диагностирован метастаз меланомы: отмечается положительная экспрессия HMB-45 (меланосомный антиген), мелана А, и отсутствие экспрессии кальцитонина и тиреоглобулина.

Проведение цито-гистологических сопоставлений показало, что иммуноцитохимический метод позволяет в 95% случаев установить гистологическую форму рака щитовидной железы.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ

Кондратьева Т.Т.

РОНЦ им. Н.Н.Блохина,
Москва, Россия

В гистологической классификации (ВОЗ, 2004г.) опухолей ЩЖ выделены около 25 типов и более 35 различных морфологических вариантов рака. Основанием для выделения послужили своеобразие морфологического субстрата, в той или иной степени выраженное клиническое своеобразие, особенности иммунофенотипа и генотипа опухолевых клеток. Краеугольным камнем в дифференциации рака остается особая цитоморфология и специфика гистологической структуры, позволяющие условно разделить рак ЩЖ на три морфологические степени злокачественности и по возможности оценить их принадлежность к фолликулярноклеточной, С-клеточной или иной гистогенетической группе. Поскольку фолликулярный и парафолликулярный эпителий при всех заболеваниях ЩЖ, включая опухоли, может подвергаться онкоцитарным изменениям, становится понятно, что онкоцитарные варианты встречаются во всех морфологических гистотипах опухолей ЩЖ.

Среди рака преобладают дифференцированные фолликулярноклеточные опухоли, подавляющее большинство из которых имеет хороший прогноз, однако примерно у 15 пациентов прогноз сомнителен, а у 5% – неблагоприятный. В многочисленных исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов показано, что тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием является важнейшим компонентом комплексного обследования пациентов с тиреоидной патологией, с высокой чувствительностью метода (95%) в выявлении злокачественности процесса. Однако в нашей стране ТАБ, несмотря на свою семидесятилетнюю историю, только последнее десятилетие начала применяться как обязательный, рутинный тест.

Наш 40-летний опыт цитологического исследования пунктатов ЩЖ показал, что информативность метода во многом зависит как от методически правильного забора материала и опыта врача, производящего пункцию, так и от опыта и квалификации цитопатолога, исследующего полученный материал. Интерпретация цитологических данных это не математический алгоритм; анализ морфологических характеристик – это сложный комплексный процесс, который помимо тщательного, иногда целенаправленного поиска определенных морфологических критериев требует максимально полного клинического контекста. Без полной клинической информации одна морфология может вести к ошибочной трактовке выявляемых при микроскопии данных.

Проведенные исследования показали, что гистологические особенности строения большинства вариантов рака ЩЖ находят свое отражение при исследовании пунктата. Цитологическими критериями, позволяющими их идентифицировать, в первую очередь явля-

ются расположение и форма клеток, особенности строения ядра и цитоплазмы, наличие коллоида, амилоида, стромальных элементов. Учитывая неспецифичность отдельных гистологических и цитологических характеристик, для диагноза необходимо использовать совокупность признаков, преимущественно касающихся морфологии опухолевых клеток, особенно их ядер. При цитологическом исследовании естественно невозможно определить инкапсулированный вариант рака или микрокарциному. В литературе встречаются единичные исследователи, анализирующие возможности цитологической диагностики различных вариантов рака. Следует заметить, что диагностировать «злокачественность» процесса или «рак» намного легче, чем классифицировать его, то есть определить различную гистологическую форму, вариант опухоли. Цитологическое исследование пунктата дает возможность не только определить характер процесса в узле (доброкачественный/злокачественный), но и позволяет определить морфологическую форму опухоли и ее вариант (например, фолликулярный вариант папиллярного рака или инсулярный вариант фолликулярного рака).

Точность гистотипической диагностики заболеваний ЩЖ по пунктату различна: при зобе – 65%, тиреоидите – 82%, аденоме – 58%, папиллярном (ПР) – 89%, фолликулярном раке (ФР) – 53%, медуллярном раке (МР) – 86%, лимфоме – 92% (по материалу оперированных в РОНЦ больных).

Представленные данные подтверждают тот факт, что в щитовидной железе, как и в других эндокринных органах, сложно провести различие между гиперпластическим и опухолевым процессом, а также между доброкачественной и злокачественной опухолью, причем первая задача значительно труднее, чем вторая. Введение в практику термина «фолликулярная опухоль», «фолликулярная неоплазия» целиком подтверждает это положение. Отражая существующие объективные морфологические трудности диагностики фолликулярноклеточной пролиферации, использование его должно способствовать уменьшению числа оперированных больных с неопухолевой патологией. Однако приходится констатировать, что в нашей стране этот интегральный термин нашел неоправданно широкое применение, что чаще всего связано с квалификацией практикующих цитологов. Заключение о наличии «фолликулярного образования» по существу не помогает клиницисту оценить морфологический характер изменений в узле с целью выбора адекватного объема оперативного вмешательства. Диагностика малигнизации в таких случаях целиком зависит от нахождения патологом бесспорных признаков инвазии капсулы и сосудов.

Для ПР, включая его варианты, особенности клеток и ядер – являются ведущими в цитологической диагностике.

Для ФР характеристика клеток и ядер также имеет решающее значение. Однако высокая клеточность и выраженная атипия клеток не всегда являются надежными критериями в диагностике фолликулярной пролиферации. В диагностических спорных, сложных случаях существенное значение имеют такие признаки как наличие митозов, в том числе атипических, распространенная ядерная атипия; дополнительную помощь может оказать иммунологическое исследование (галектин-3, HBME-1, фибронектин, CK19, Ki-67 и др).

Решающим в цитологической диагностике МР являются особенности самих опухолевых клеток, их нейрорендокринная природа. Основными морфологическими признаками МР являются необычайная вариабельность морфологической картины в сочетании с многообразием видов клеток и образуемых ими структур, а также наличие амилоида, обнаруживаемого примерно в половине случаев. Для МР цитологическое исследование пунктата опухоли ЩЖ, увеличенных лимфатических узлов шеи или других патологических очагов при скрыто протекающей опухоли (мягкие ткани, кости, легкие) – является практически единственным морфологическим методом дооперационной диагностики, верифицирующим этот клинический диагноз и позволяющим хирургу обследовать пациента на возможную наследственную эндокринопатию. С целью уменьшения вероятности ошибок при распознавании и лечении этой необычайно многоликой формы рака ЩЖ необходимо очертить круг дифференциально-диагностических проблем, возникающих при интерпретации как цитологического, так и гистологического материала на светооптическом уровне.

Выяснение гистологической формы рака (например, столбиковый вариант ПР) у конкретного больного на дооперационном этапе

позволяет клиницисту не только планировать лечебную тактику, но и в значительной мере прогнозировать течение болезни. Исследования последних лет подтверждают значение гистологического варианта и степени дифференцировки опухолевых клеток как одного из основополагающих факторов, имеющих прогностическое значение. Современные данные о молекулярно-генетических изменениях в опухолевых клетках также свидетельствуют о возможных корреляциях с морфологическими особенностями именно клеточных характеристик тиреоидного эпителия.

ПРИМЕНЕНИЕ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Решетов И.В.¹, Волченко Н.Н.¹,
Славнова Е.Н.¹, Сухарев С.С.²

¹ ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
² ФГОУ ИПК ФМБА России,

Москва, Россия

Цель нашего исследования – определить роль Атомно-силовой микроскопии (АСМ) в цитологической диагностике опухолей и опухолеподобных процессов в щитовидной железе (ЩЖ).

Материалы и методы. В работе использовался исследовательский комплекс Интегра производства «ЗАО НТ НДТ» г. Зеленоград, Россия. Исследовали 31 цитологический препарат опухолей щитовидной железы. Методы получения материала: тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ и соскобы с операционного материала.

Результаты исследования. Морфологические параметры клеток ЩЖ, а также соотношения между ними, которые могут иметь дифференциально-диагностическое значение, представлены в таблице.

ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩЖ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ АСМ.					
Клетки	Высота цитоплазмы нм	Высота ядра нм	Соотношение высот ядра и цитоплазмы	Высота ядрышка нм	Отношение высоты ядрышка над ядром к высоте ядра
ПР ЩЖ	266±74	605±103	2,5±1,2	943±224	0,63±0,43
Фолликулярная аденома ЩЖ	277±64	547±151	2,0±0,5	653±195	0,34±0,21
Коллоидный зоб ЩЖ	169±42	315±82	1,9±0,6	0	измерения не проводились

При исследовании папиллярного рака (ПР) ЩЖ методом АСМ обнаруживаются ядрышки в виде локальных возвышений. Одним из важных диагностических признаков является обнаружение внутриядерных включений цитоплазмы (инвагинаций цитоплазмы), глубина которых 290±82 нм. Измерения морфометрических параметров с помощью АСМ при фолликулярной аденоме (ФА) ЩЖ показали, что значения отношения высоты ядрышка к высоте ядра отличаются при ПР ЩЖ и ФА и могут служить объективными критериями дифференциальной диагностики между этими патологическими процессами (для рака 0,63±0,43, для ФА 0,34±0,21, $p < 0,05$). Наши измерения показали, что клетки коллоидного зоба ЩЖ и ПР ЩЖ различаются статистически значимо ($p < 0,05$) по следующим параметрам: высота цитоплазмы, высота ядра, соотношение высот ядра и цитоплазмы (для коллоидного зоба 1,9±0,6, ПР ЩЖ 2,5±1,2).

Заключение. Для ПР ЩЖ установлено достоверное увеличение указанного параметра по сравнению с клетками коллоидного зоба. Обнаружена тенденция к увеличению указанного параметра у клеток ПР ЩЖ по сравнению с фолликулярной аденомой ЩЖ. Установлено, что объективным критерием дифференциальной диагностики между ПР ЩЖ и фолликулярной аденомой может служить отношение высоты ядрышка к высоте ядра.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИРЕОГЛОБУЛИНА И КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВАХ ПУНКТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ (ТАБ), В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Романчишен А.Ф., Гаспарян Э.Г.,
Гостимский А.В., Зайцева И.В.

Кафедра госпитальной хирургии СПбГПМА, Кафедра эндокринологии СПбМАПО,
Санкт-Петербургский Центр эндокринной хирургии и онкологии,
Медицинский центр «Профессор»,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. В течении последних трёх десятилетий во всём мире увеличивается частота заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ). Возможности ТАБ в распознавании РЩЖ и его метастазов ограничены. В клинике апробированы новые возможности выявления метастазов папиллярного и медуллярного РЩЖ в лимфатических узлах шеи с помощью выявления в них нехарактерных белков (тиреоглобулина (ТГ) и кальцитонина (КЦ)).

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента папиллярным раком (24) и медуллярным (8) РЩЖ. Ранее всем больным была выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. В ходе наблюдения при УЗИ-контроле была выявлена шейная лимфаденопатия. Выполнена ТАБ лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием мазков. Кроме этого аспират из лимфоузлов разводился в 2 мл физиологического раствора для исследования в нём уровня ТГ и КЦ.

Результаты. В 1 группу включены 19 больных, где в лимфатических узлах цитологически обнаружены метастазы ПР (14 наблюдений) или МР (5 наблюдений), а в смывах из лимфоузлов выявлены маркеры опухолевой ткани – ТГ и КЦ, соответственно. Пациенты оперированы. Во всех случаях цитологический, радиоиммунологический и гистологический диагнозы совпали. Во 2 группу вошли 5 больных, где при цитологическом исследовании клеток рака не было обнаружено, но в смывах присутствовал ТГ (4 наблюдения) или КЦ (1 наблюдение). Все больные 2 группы тоже оперированы. В ходе гистологического исследования препаратов подтверждено метастатическое поражение лимфоузлов. 3 группа создана из 8 больных, у которых – в смывах из лимфоузлов ТГ и КЦ выявлен в незначительных количествах или не определялся. У 4 из 8 больных 3 группы метастазы папиллярного или медуллярного РЩЖ гистологически не выявлены. Четверо больных папиллярным РЩЖ не оперированы, наблюдаются.

Вывод. Определение маркеров папиллярного и медуллярного РЩЖ в смывах из лимфатических узлов шеи является перспективным методом ранней диагностики метастазов этих форм рака. Эта методика исследования простая и дешёвая и может использоваться при послеоперационном обследовании больных дифференцированным РЩЖ. Её возможности будут уточняться и расширяться по мере накопления клинического опыта.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Guido Fadda

Division of Anatomic Pathology and Histology – Catholic University,
Agostino Gemelli School of Medicine,
Rome, Italy

Узловые новообразования щитовидной железы (ЩЖ), имеющие место примерно в 5% населения, вызывают диагностические проблемы, так как в 10% наблюдений они оказываются раком щитовидной железы (РЩЖ). Это определяет главную задачу, стоящую перед врачами общей практики, эндокринологами, хирургами и патологами – своевременно диагностировать РЩЖ для выбора адекватного лечения. Пункционная биопсия с цитологическим исследованием по-

звояет выявлять РЩЖ и оперировать больных или наблюдать их при доброкачественных изменениях. Цитологическое исследование смывов (ЦИС), полученных при пункционной биопсии (ПБ) – полуавтоматическая методика, позволяющая применять цитологический материал не только для морфологической диагностики, но использовать его для цитометрии, иммуноцитохимических и молекулярно-биологических исследований. Эти исследования применяются, в основном, для изучения папиллярного РЩЖ, так как он наиболее часто встречается. Ген BRAF регулирует дифференциацию и пролиферацию щитовидного протеина. На молекулярном уровне мутация проявляется в трансформации V600E в BRAF с последующей активацией, наблюдающейся, примерно, в 45% больных папиллярным РЩЖ у взрослых, что делает BRAF мутацию наиболее частой генетической трансформацией при РЩЖ. BRAF мутация определяет менее благоприятное течение рака, что требует более агрессивного

лечения. Таким образом, необходим дооперационный мониторинг больных на трансформации V600E в BRAF приобретает роль маркера и важного прогностического фактора. В наше время применение ЦИС ставить под сомнение эффективность использования экстренного интраоперационного гистологического исследования замороженных препаратов. В интраоперационном исследовании обычно нет необходимости, если цитологически диагностирована фолликулярная или Гуртлеклеточная опухоль, так как для уточнения диагноза необходим детальный поиск наличия врастания опухоли в капсулу или сосуды ЩЖ. Интраоперационное цитологическое или гистологическое исследование могут быть отчасти полезными, если предполагается папиллярный РЩЖ. Тем не менее, эти исследования редко меняют выбор объема операции, но они важны для оценки наличия метастазов рака в регионарных лимфоузлах.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЩЖ) В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ

Бондаренко В.О., Дэлэи Т.И., Шапиро Н.А., Зорина С.В.

Курс эндокринной хирургии при кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

Введение. Применение профилактической лимфаденэктомии у больных дифференцированным РЩЖ широко дискутируется.

Материал и методы. Представлен анализ результатов хирургического лечения 5100 больных, оперированных в период с 1995 по 2009 год по поводу различных заболеваний ЩЖ. У 1080 (21,2%) выявлен РЩЖ: папиллярный – у 1002 (92,8%), фолликулярный – у 52 (4,8%), медуллярный – у 16 (1,5%), единичные случаи недифференцированного рака и злокачественной лимфомы. У 680 (63,0%) пациентов рак сочетался с другими заболеваниями ЩЖ. Наиболее часто рак выявлялся на фоне диффузно-узловой формы аутоиммунного тиреоидита. Независимо от стадии и формы РЩЖ всем больным выполняли тиреоидэктомию. До 2000 г. лимфодиссекцию осуществляли лишь при наличии визуально и пальпаторно увеличенных, а также доказанных при срочном интраоперационном цитологическом исследовании метастазов в лимфатических узлах. Наибольшие проблемы при оценке состояния лимфатических узлов возникали у больных с карциномой, развившейся на фоне аутоиммунного тиреоидита, когда увеличенные и плотные лимфатические узлы являются неотъемлемой частью течения хронического воспалительного аутоиммунного процесса. С 2000 года тиреоидэктомию дополняем удалением увеличенных или визуально неизмененных пре-, паратрахеальных, средних и нижних яремных лимфатических узлов на стороне поражения злокачественной опухолью ЩЖ. Проводим обязательное срочное интраоперационное цитологическое исследование всех удаленных лимфатических узлов. При выявлении метастатического поражения хотя-бы в одном из лимфатических узлов проводим дополнительную лимфодиссекцию в объеме удаления, на стороне поражения, верхних яремных и надключичных лимфатических узлов. Выполняем ревизию и, при необходимости, удаление лимфатических узлов верхнего переднего средостения.

Результаты. Применение представленной этапной тактики лимфодиссекции позволило при плановом гистологическом исследовании выявлять метастатическое поражение визуально неизмененные лимфатических узлов в 7% наблюдений.

Заключение. Объем лимфодиссекции у больных РЩЖ необходимо определять не первичным расположением и размером опухолей, а с учетом интраоперационных визуальных, пальпаторных и цитологических исследований.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Кузьмичёв А.С., Климшин С.Б.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Бытовавшее ранее мнение о том, что тиреотоксикоз и рак щитовидной железы (РЩЖ) являются взаимоисключающими, к настоящему времени оказалось несостоятельным. По мнению разных исследователей, частота рака на фоне тиреотоксикоза колеблется от 0,3% до 16,6%. Разноречивость сведений о частоте РЩЖ и тиреотоксикоза вряд ли может быть объяснена регионарной принадлежностью авторских наблюдений, а скорее зависит от степени точности методов диагностики. По морфологической структуре встречался чаще папиллярный рак, реже – фолликулярный, имеются сообщения о недифференцированном раке. По мнению некоторых авторов, клиническое течение рака на фоне тиреотоксикоза отличается благоприятными особенностями. Целью данной работы явилось изучение особенностей РЩЖ на фоне токсического зоба у больных пожилого возраста (старше 65 лет).

Материалы и методы. Оперировано 150 пациентов пожилого возраста с токсическими формами зоба. У 47 больных имелась аутоиммунная форма тиреотоксикоза, а у 103 – автономная. Среди них было 19 мужчин и 131 женщина (соотношение 1:7). Средний возраст пациентов составил $69,0 \pm 0,3$ года при колебаниях от 65 до 82 лет.

Результаты. РЩЖ был выявлен в 4 (2,7%) из 150 пациентов с тиреотоксикозом. У 2 (4,3%) больных аутоиммунными формами тиреотоксикоза из 47 были диагностированы дифференцированные формы рака (папиллярная и фолликулярная карциномы) размерами от 1 до 2 см. У 2 (1,9%) из 103 больных автономной формой тиреотоксикоза были выявлены фокусы фолликулярного рака, не прораставшие капсулу ЩЖ, размером не более 1 см. Случаев недифференцированного РЩЖ выявлено не было. Различие частоты возникновения рака при аутоиммунной и автономной формах тиреотоксикоза недостоверно ($p \leq 0,05$). Если рассматривать агрессивность течения РЩЖ на фоне тиреотоксикоза, то ни у одного пациента регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи выявлено не было.

Выводы. Частота выявления рака на фоне тиреотоксикоза у пожилых больных составляет 2,7%. РЩЖ на фоне тиреотоксикоза отличается благоприятным течением. Различие частоты возникновения рака при автономной и аутоиммунной форме тиреотоксикоза у пожилых пациентов незначительно.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАТИРЕОИДНОГО РАКА, СОЗДАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.

**Письменный В.И., Осокин О.В., Кривошеков Е.П.,
Письменная А.Д., Письменный И.В.**

Самарский государственный медицинский университет,
Самарский областной клинический онкологический диспансер,
Самара, Россия

Интерес хирургов, эндокринологов, онкологов занимающимися проблемой диагностики, лечения и реабилитации больных с опухолями щитовидной железы обусловлен торпидным течением опухолевого процесса, происходящим непосредственно в пораженном опухолью органе, что вводит часто в заблуждение к выбору тактики и метода лечения. Особенно сложно выглядят пациенты, у которых диагностирована злокачественная опухоль щитовидной железы с инвазией высокодифференцированного рака распространяющегося на верхние дыхательные пути, сочетающийся с дыхательной недостаточностью и различной степенью дисфагии. Пути разрешения данной клинической ситуации зачастую противоречивы. Одной из составляющих, которая усугубляет клиническую картину, это степень дыхательной недостаточности, за счет прорастания опухолью просвета гортани, трахеи или давление извне опухолевым или метастатическим компонентом. Поражение опухолью ткани трахеи или гортани ставит задачу, какой объем вмешательства на первичном органе пораженной опухолью и окружающих тканях будет адекватно соответствовать радикальной операции, не нарушая принципы онкологии. Используя максимально возможный перечень инструментальных методов исследования и рентгенологических, последнее слово в решении направленном на принятие окончательно верного шага для утверждения плана лечения остается за клиническим разбором. Анализ результатов компьютерных, рентгенологических исследований позволяет сделать вывод об ошибках в сторону гипердиагностики и завышения распространенности опухолевого и метастатического процессов не в пользу больного и эта цифра приближается к трети неверных заключений. Злокачественная высокодифференцированная опухоль, соответствующая символу Т-4 составили у 71 (3,27%) пациента. Больным выполнены расширенные и расширенно-комбинированные операции с резекцией пораженных отделов верхних дыхательных путей, пищевода и глотки. Близость нахождения пищевода, глотки, трахеи и гортани при распространенном раке щитовидной железы, возникает необходимость выполнения блоковой операции, тем самым преследуется цель радикального онкологического результата.

Делать окончательные выводы по диагностике и выбору метода лечения распространенного рака щитовидной железы, преждевременно. Требуется детальная разработка хирургических вмешательств при лечении первичной опухоли и пораженных окружающих тканей дыхательных и пищевода путей, способы первичной и отсроченной реконструктивных и восстановительных вмешательств. Необходимо создать или подготовить специалистов способных адекватно провести весь спектр лечебных мероприятий направленных на выздоровление больных при распространенном злокачественном процессе щитовидной железы, располагая клиническими базами с высокой степенью технической оснащенности. Целесообразность расширенных операций при дифференцированных карциномах щитовидной железы не вызывает сомнений.

ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗИРОВАТЬ ПЕРВИЧНУЮ ОПУХОЛЬ В ТКАНИ ЖЕЛЕЗЫ

Рачинский С.В.¹, Куканов М.А.², Цветкова Е.В.¹

¹ СПбГМА им. И.И. Мечникова, кафедра хирургических болезней №1.

² «Городской клинический онкологический диспансер»
Санкт-Петербург, Россия

Активное использование УЗИ дополненного ТАБ при узловых образованиях щитовидной железы увеличило выявляемость РЩЖ, но

и сократило число хирургических вмешательств по поводу узлового зоба. При цитологической картине карциномы или «фолликулярной опухоли» больным рекомендуется хирургическое лечение. Но у ряда пациентов, РЩЖ диагностируется после обследования измененных лимфатических узлов или при биопсии образований других органов и тканей. Таким образом метастазирование в этих случаях можно считать манифестацией РЩЖ. За период работы с 2005 по 2009 года в СПб «ГКОД» пролечено более 250 больных с РЩЖ на различных стадиях заболевания. Из них 13 пациентов были госпитализированы «ГКОД» с метастазами без первично выявленного очага. При обследовании этих больных первоначально были выявлены метастазы РЩЖ в лимфатических узлах, костях или легких. У 8 пациентов удалось выявить при УЗИ и верифицировать с помощью ТАБ первичную опухоль в щитовидной железе. Интерес заслуживают 5 больных с метастазами РЩЖ, у которых при обследовании, по данным УЗИ и КТ шеи, первичная опухоль в щитовидной железе не определялась. У 4 больных первично были выявлены метастазы РЩЖ в лимфатических узлах шеи и у 1 больной – метастаз в нижней челюсти. Всем больным было проведено хирургическое вмешательство. Во время операции при ревизии щитовидной железы у всех 5 больных обнаружены образования в виде звездчатого вдавления на капсуле железы, размером около 2-3 мм в диаметре, без четких границ. На разрезе микрокарциномы располагались поверхностно и не имели капсулы. В 4 случаях первичный очаг локализовался в щитовидной железе на стороне пораженных лимфатических узлов, а у 1 больной имелось двустороннее поражение лимфатических узлов шеи. Больным были выполнены тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией и фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. У 1 больной лимфодиссекция шеи выполнялась с двух сторон. Морфологически превалировал папиллярный РЩЖ – он диагностирован у 4 больных и 1 фолликулярный РЩЖ. Всем больным после хирургического лечения рекомендовалось проведение радиоiodотерапии с последующей супрессивной гормонотерапией. Представленные случаи подтверждают мнение специалистов о том, что при прорастании капсулы щитовидной железы увеличивается риск метастазирования и данных больных надо относить к группе высокого риска. Эту особенность можно связать с данными лимфографии и ангиографии шеи, которые показывают более активный лимфоотток и богатое кровоснабжение у капсулы железы.

Мы придерживаемся тактике хирургического вмешательства на щитовидной железе у больных с верифицированными цитологически или гистологически метастазами РЩЖ, даже при отсутствии визуализации первичной опухоли в ткани щитовидной железы. При этом таких больных надо относить к группе высокого риска.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАГРУДИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е.

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Цель: определить показания к хирургическому доступу к лимфоузлам передне-верхнего средостения при лимфаденопатии по поводу рака щитовидной железы: малоинвазивный через верхнюю грудную апертуру, либо стернотомия. Проанализировать осложнения, ближайшие и отдаленные результаты.

Материалы и методы: с 2002г. в отделении микрохирургии выполнено 66 видеоассистированных хирургических вмешательств. Операция выполняется при подтвержденном раке щитовидной железы и метастазах в лимфатические узлы передне-верхнего средостения, а также при лимфаденопатии выявленной при обследовании. После хирургического вмешательства на щитовидной железе - тиреоидэктомия, из того же доступа, через яремную вырезку, ретростернально вводится телескоп, с помощью эндоскопических инструментов производится блоковое удаление пре- и паратрахеальной клетчатки на шее с обеих сторон, и в передне-верхнем средостении под видеоконтролем возвратных гортанных нервов, структур средостения, что сводит к минимуму возможные интраоперационные осложнения. Однако, в связи с дооперационной недооценкой опухолевого процесса в

средостении, дважды проводилась конверсия в стернотомию и удаление метастазов в средостение с резекцией окружающих структур.

Результаты: при плановом морфологическом исследовании у 47 (71,2%) больных выявлены метастазы рака щитовидной железы: папиллярной формы у 38 больных, папиллярно-фолликулярной формы у 3 больных, медуллярной формы в 5 случаях, малодифференцированной фолликулярной формы у 1 больного. У 19 (28,2%) пациентов метастазов рака щитовидной железы выявлено не было. Количество удаленных лимфатических узлов в среднем 8,9, максимально 26. Размеры узлов максимально до 3,5см. Время операции по сравнению со стернотомией сократилось в два раза. По данным 7 летних наблюдений из 66 больных в 4 случаях выявлено прогрессирование опухолевого процесса, в 1 случае возник рецидив метастазов рака щитовидной железы, в 42 случаях при комплексном обследовании рецидива метастазов в средостении выявлено не было. Осложнений связанных с выполнением данной операции не отмечено.

Заключение: применение видеоассистированной методики лимфодиссекции в передне-верхнем средостении при метастазах рака щитовидной железы, можно считать адекватной и радикальной. Данный вид хирургического вмешательства уменьшает операционную травму по сравнению со стернотомией, и обладает лучшим косметическим эффектом. При указаниях на дооперационном обследовании наличия метастазов в средостении больше 3,5см, а также признаки прорастания метастазов в окружающие структуры необходимо сразу выполнять стернотомию.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ТЕХНИКИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Решетов И.В., Голубцов А.К.,
Севрюков Ф.Е., Крехно О.П.**

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Цель: на основании анализа основных онкогенных мутаций B-Raf и K-Ras генов в биологических образцах пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы применить методику выполнения видеоассистированных хирургических вмешательств из малоинвазивного доступа с биопсией сторожевого лимфатического узла.

Материалы и методы: в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены видеоассистированные операции на щитовидной железе из малоинвазивного бокового доступа с помощью эндовидеоскопической техники, при высокодифференцированной аденокарциноме щитовидной железы T1-T2NxM0 – 27 пациентам с биопсией сторожевого лимфатического узла после предварительной лимфографии. Наличие мутаций B-Raf и K-Ras генов позволило определить степень злокачественности опухоли и ее потенцию к метастазированию. Исследовались «горячие точки» генов B-Raf (15-й экзон) и K-Ras (2-й экзон).

Результаты: у 2 (7,4%) пациентов выявлены генетические мутации. Длительность видеоассистированной операции на щитовидной железе с биопсией сторожевого лимфатического узла составила 60 минут. Интраоперационных осложнений не было. Результаты планового морфологического исследования сторожевых лимфатических узлов – микрометастазы папиллярного рака щитовидной железы в сторожевых лимфатических узлах были найдены у 2 (7,4%) больных, у которых выявлены мутации генов B-Raf (15-й экзон) и K-Ras (2-й экзон). В этих случаях была выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия с паратрахеальной лимфаденэктомией.

Выводы: при выявлении мутации генов B-Raf и K-Ras можно говорить о большой вероятности выявления метастазов и лимфатических узлов шеи. Определение сторожевого лимфатического узла позволяет выявить начальную фазу лимфогенного метастазирования. Малоинвазивный доступ позволяет выполнить любой радикальный объем хирургических вмешательств на щитовидной железе. Видеоассистированные операции на щитовидной железе при высокодифференцированном раке I стадии (T1-T2NxM0) не ухудшают онкологических результатов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

**Решетов И.В., Филоненко Е.В., Голубцов А.К.,
Севрюков Ф.Е., Маканин М.А., Яникова А.Г.**

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Цель: изучить возможность применения флюоресцентной диагностики паращитовидных желез при хирургическом лечении злокачественных новообразований щитовидной железы.

Материалы и методы: в группу исследуемых, которым проводится интраоперационная флюоресцентная диагностика паращитовидных желез, входят 15 пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы, с распространенностью опухолевого процесса T1-2N0-1M0. Для определения паращитовидных желез пациенты до хирургического вмешательства получали через рот водный раствор препарата «Аласенс». Операция проводилась из стандартного доступа. После выделения щитовидной железы, через 3-4 часа после приема препарата «Аласенс» проводилась интраоперационная флюоресцентная диагностика паращитовидных желез в операционном поле. Использовался диодный источник излучения. Для визуализации флюоресценции паращитовидных желез использовались очки со светофильтрами. Фиксация флюоресценции производилась с помощью флюоресцентной камеры.

Результаты: у всех пациентов были выявлены паращитовидные железы. Регистрировалось розовое свечение в лучах поляризованного зеленого света. Свечения других окружающих тканей не отмечено. Гистологически было подтверждено наличие ткани паращитовидной железы во флюоресцирующих фрагментах.

Выводы: интраоперационная флюоресцентная диагностика позволяет выявить паращитовидные железы во время хирургических вмешательств на щитовидной железе.

МЕСТНО-ИВАЗИВНЫЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О.

Кафедра госпитальной хирургии СПбГПМА
и Санкт-Петербургский центр хирургии и онкологии органов эндокринной системы
Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время небольшое количество публикаций посвящено проблеме лечения больных «запущенным» раком щитовидной железы. Однако единой хирургической тактики лечения этой тяжелой категории больных нет. Решению этой проблемы посвящен анализ соответствующего опыта нашего Центра.

Материал и методы. В период между 1973 и 2008 годами в клинике оперировано 2337 больных дифференцированным РЩЖ. В 487 (20,8%) больных имело место широкое распространение карцином за пределы ЩЖ (T4). В связи с этим была выполнена 279 (46,2%) комбинированных операций (КО) с резекцией или удалением соседних органов шеи или средостения, 246 (40,7%) расширенных операции (РО) с двухсторонним удалением шейных и/или медиастинальных лимфоузлов и 137 (22,7%) паллиативных операций (ПО). Всего таких операций было 604, в том числе, в 140 (24,1%) наблюдениях они носили расширенно-комбинированный характер.

Результаты. Среди оперированных было 94 (19,3%) мужчин и 393 (80,7%) женщин (1:4,2), их средний возраст – 57,7±2,6 года. Эти показатели значительно отличались от таковых в общей группе больных РЩЖ (1:7,4; 51,6±1,7, соответственно). Морфологическая структура опухолей была следующей: папиллярный РЩЖ выявлен у 63,0%, фолликулярный – в 24,7% и медуллярный – в 12,3% наблюдении. Карцинома распространялась на мышцы шеи и гортани (73,8%), возвратный нерв (37,9%), трахею

(35,2%), гортань и пищевод (23,8%), крупные сосуды (21,9%). Полностью опухоль была удалена при 199 (76,7%) из 256 КО, 243 (97,5%) из 246 РО. Трансцервикальный доступ был применен при 31 (5,3%) операции. Суммарно ПО была выполнена в 25,1 % наблюдений. Этот показатель уменьшен на протяжении последних 5 лет до 7,8%. После 435 КО и РО умерло 7 (1,5%) больных. При разделении 97 обширных операций на 2 этапа летальных исходов не было. Неожиданные специфические осложнения наблюдались в 6,1%. Девять (6,2%) из 146 ПО были завершены трахеостомией. Отдаленные результаты (в среднем 9,7±1,9г.) были изучены у 84,9% больных. Прожили 5 и более лет 82,1%, 10 и более лет – 71,3% после КО; 86,9% и 70,7% – после РО; 40,7% и 29,1% больных после ПО. Рецидивы «запущенного» РЩЖ после «бреющих» и боковых резекций трахеи, гортани, пищевода встречались лишь несколько чаще, чем после циркулярных резекций этих органов (9,8% и 3,5%). Но качество жизни было определено лучшим, так же как 5 (81,1% против 35,7%) и 10 летняя (76,0% против 7,1%) выживаемость. До – и послеоперационные отдаленные метастазы РЩЖ были обнаружены в 11,5% наблюдений.

Заключение. Комбинированные, расширенные и паллиативные операции при местно-распространенных карциномах ЩЖ обеспечивали выздоровление или продление жизни большинства больных папиллярным, фолликулярным и медуллярным РЩЖ, многие из которых считались инкурабельными.

ПЕРВИЧНЫЕ И ПОВТОРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЩЖ) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Романчишен А.Ф.¹, Демидчик Ю.Е.², Поляков В.Г.³, Гостимский А.В.¹, Привалов В.А.⁴, Агеев И.С.⁵, Комиссаренко И.В.⁶

¹ Санкт-Петербург, Россия

² Минск, Белоруссия

³ Москва, Россия

⁴ Челябинск, Россия

⁵ Архангельск, Россия

⁶ Киев, Украина

Введение. Чернобыльская катастрофа оказала значительное влияние на эпидемиологию и клинические проявления РЩЖ. Целью исследования стало изучение особенностей РЩЖ у детей и подростков в различных регионах бывшего Советского Союза после аварии на Чернобыльской АЭС на основе опыта специализированных клиник Санкт-Петербурга, Минска, Москвы, Челябинска, Архангельска, Киева для выработки оптимальной программы лечения этой группы пациентов

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ клинических проявлений и результатов хирургического лечения РЩЖ у 1955 детей и подростков, в том числе: 105 – из клиники госпитальной хирургии Санкт-Петербургской ГПМА (спорадический РЩЖ); 160 – из клиники общей хирургии Челябинской ГМА и 30 – из клиники онкологии Архангельского ГМУ (рак из областей йодной эндемии); 1301 – из клиники Белорусского ГУ, 346 – из Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 43 – повторно оперированных в НИИ детской онкологии ГУ РОНЦ (радиоиндуцированный РЩЖ).

Результаты. Органосохранительные операции были выполнены в 54,2 % наблюдений в Санкт-Петербурге; 87,2 % больных – в Челябинске и 93,3 % пациентов – в Архангельске; 35,0 % случаев – в Минске, 13,9 % больных – в Киеве и 44,2 % пациентов – в Москве. В остальных наблюдениях предпринята тиреоидэктомия. У пациентов в клиниках Санкт-Петербурга и Челябинска рецидивов опухоли не отмечено. В Архангельске у 1 больного – рецидив РЩЖ в противоположной доле после гемитиреоидэктомии. У больных радиоиндуцированным РЩЖ (Беларусь, Украина) рецидив после органосохраняющей операции – 2,3%, тиреоидэктомии – 0,7%. Повторные вмешательства на ЩЖ у детей, оперированных в Москве составили 23,6%.

Метастазы в лимфатические узлы в послеоперационном периоде были выявлены во всех группах больных. В Санкт-Петербурге регионарные метастазы выявлены в 8,4% случаях, в Челябинске – 4,7%.

Повторные метастазы в лимфатические узлы у больных радиоиндуцированным РЩЖ составили 10,3% случаев в Минске и 7,0% – в Киеве. В Москве 7 (16,3%) детей с радииндуцированным РЩЖ оперированы повторно.

Выводы. Агрессивное течение радиоиндуцированного РЩЖ у детей и подростков диктует необходимость применения тиреоидэктомии в качестве операции выбора и, при необходимости, радиойодтерапии. Дети и подростки, страдающие РЩЖ, должны быть оперированы в специализированных центрах.

СОЧЕТАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Романчишен А.Ф., Матвеева З.С., Карпатский И.В.

Кафедра Госпитальной хирургии с курсом травматологии ВПХ Санкт-Петербургской Педиатрической Медицинской Академии, Санкт-Петербургский Центр эндокринной хирургии и онкологии Санкт-Петербург, Россия

Введение. Сочетание заболеваний щитовидной (ЩЖ) и околощитовидных желез (ОЩЖ) в практике эндокринного хирурга встречается не часто.

Материал и методы. В 1973-2009 гг. в Центре эндокринной хирургии и онкологии г. Санкт-Петербурга оперировано 23979 пациентов по поводу различных заболеваний ЩЖ, тимуса, поджелудочной железы, надпочечников. Среди них было 182 (0,76%) пациента с новообразованиями ОЩЖ с различными клиническими формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Средний возраст их составил 46,3±1,5 года. Соотношение мужчин и женщин было 1:15,2.

У 99 больных (54,4%), включенных в исследование, опухоли ОЩЖ сочетались с доброкачественными или злокачественными заболеваниями ЩЖ. Папиллярные карциномы были выявлены в 16 наблюдениях (8,7%) или 0,07% от всех оперированных больных.

Результаты. У всех 99 больных имелись сочетания опухолей ОЩЖ и ЩЖ, потребовавшие хирургического лечения. У 56 (56,6%) больных патология ЩЖ была представлена узловыми формами эутиреоидного зоба, включая 4 пациентов, повторно оперированных по поводу рецидивного зоба. В 22 (22,2%) случаях был выявлен рак ЩЖ (в 16 наблюдениях папиллярный, в 6 – фолликулярный), в 7 (7,1%) – диффузный токсический зоб, в 8 (8,1%) – аутоиммунный тиреоидит, в 6 (6,0%) – полинодозный токсический зоб. У всех больных папиллярным раком стадия опухоли была T1N0M0.

Операцией выбора для больных папиллярной карциномой ЩЖ, учитывая стадию, была гемитиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией и удаление аденомы ОЩЖ.

У 63 из 99 пациентов показаниями к хирургическому лечению были различные заболевания ЩЖ. Клинические и лабораторные проявления ПГПТ отсутствовали. Показатели кальция крови и паратгормона соответствовали нормальным. Отсутствие клинических и биохимических признаков заболевания позволило отнести эти опухоли к инцидентомам. У 36 пациента опухоли ОЩЖ были обнаружены случайно при гистологическом исследовании.

Период послеоперационного наблюдения составил 8 лет. За этот период рецидив ПГПТ произошел у одного больного через год после операции. Пациентка была повторно оперирована. Восстановление плотности костной ткани у больных с сочетаниями заболеваний ЩЖ и ОЩЖ после хирургического вмешательства происходило в сроки 6-18 мес.

Выводы

1. В ходе хирургических вмешательств по поводу заболеваний ЩЖ необходима последовательная интраоперационная ревизия всех эпителиальных телец, зон их возможного расположения, а также сохраняемой тиреоидной ткани с целью выявления паратиреоидных ОЩЖ.

2. Большинству (58%) больных ПГПТ одновременно с вмешательством на эпителиальных тельцах требуется удаление тиреоидной ткани, а каждому пятому – паратрахеальная лимфаденэктомия.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ (ЦЛАЭ): ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

**Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А.,
Матвеева З.С., Карпатский И.В.**

Кафедра госпитальной хирургии Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии,
Санкт-Петербургский Центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Принято считать, что ЦЛАЭ имеет ряд преимуществ и недостатков. К первым относят снижение частоты рецидивов и продолженного роста РЩЖ в 6 гр. шейных лимфоузлов, возможность избежать повторных операций в этой зоне, уточнение степени распространения РЩЖ. К возможным недостаткам ЦЛАЭ причисляют рост риска травмы возвратных нервов и увеличение частоты послеоперационного гипопаратиреоза.

Материал и методы. В 1973-2009 гг. в Центре оперировано 23979 человек с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), в т.ч. по поводу рака – 3336 (13,9%). В исследование включено 1568 пациентов дифференцированным РЩЖ, которым выполнена ЦЛАЭ. Женщин было 1254 (80,0%), мужчин 314 (20%). Средний возраст – 48,4±2,3 г.

Результаты. В 1973-1998 гг. лечебная ЦЛАЭ была выполнена 183 пациентам, что составило 16% от 1133 оперированных по поводу РЩЖ. Вмешательство выполнялось в ходе модифицированной радикальной шейной диссекции. В 1998-2009 гг. ЦЛАЭ производилась одномоментно с первичным вмешательством на ЩЖ и была выполнена еще 1385 пациентам, что составило 73,7% от числа первичных операций по поводу РЩЖ. Это позволило выявить метастазы РЩЖ в 582 (42,0%) наблюдениях. В ходе второго этапа (14,9%) хирургического лечения (боковая шейная лимфаденэктомия) необходимость работать в зоне возвратных нервов отпала. После 1998г количество односторонних парезов мышц гортани, вслед за выполнением ЦЛАЭ, снизилось с 1,6% до 0,22%, двусторонних – не было. Число пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом сохранялось на прежнем уровне (0,5%), также как и количество послеоперационных кровотечений (0,5-0,4%). В 2002-2009 гг. при выполнении ЦЛАЭ осложнений зарегистрировано не было. Количество рецидивов РЩЖ после 1998г. снизилось с 0,5% до 0,27%, что значительно меньше, чем при операциях по поводу РЩЖ, не сопровождавшихся ЦЛАЭ (1,4%).

Выводы. Профилактическая и лечебная ЦЛАЭ под визуальным контролем возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез предотвращает повторные операции по поводу метастазов дифференцированного РЩЖ в 6 гр. лимфоузлов шеи, снижает количество повреждений нижних гортанных нервов и частоту послеоперационного гипопаратиреоза.

ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Ким И.Ю.

Кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургской Педиатрической Медицинской Академии,
Санкт-Петербургский Центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Причинами смерти в раннем послеоперационном периоде при вмешательствах на щитовидной железе (ЩЖ) могут быть двустороннее повреждение возвратных нервов (ВН) или послеоперационное кровотечение в ложе ЩЖ. Тем не менее, в литературе мало сведений о причинах и профилактике этих видов осложнений.

Материалы. За период с 1973 по 2009 год в Центре хирургии органов эндокринной системы г. Санкт-Петербурга оперированы 24942 пациента с заболеваниями ЩЖ. Среди них больные диффузным токсическим зобом (ДТЗ), узловым токсическим зобом (УТЗ), узловым эутиреоидным зобом (УЭЗ), раком ЩЖ (РЩЖ), рецидивным зобом составили соответственно 12,2%, 6,3%, 58,8%, 13,1%, 5,5%. Топографо-анатомическое исследование связочного аппарата ЩЖ, ВН, наружных ветвей верхних гортанных нервов было проведено на 31 органокомплексах трупов и в ходе хирургического лечения 1221

больного с периодическим использованием аппарата «Nerve Integrity Monitor-2TM».

Результаты. Послеоперационное кровотечение и гематома в ложе ЩЖ имели место у 131 пациента (0,52%), 7 (0,03% / 5,3%) из них умерло. Наиболее часто послеоперационные кровотечения наблюдались у больных ДТЗ (1,07%), рецидивом ДТЗ (0,94%) и РЩЖ (0,82%). Признаками кровотечения были: беспокойство, удушье, чувство страха смерти, осиплость голоса, цианоз, холодный пот, припухлость в области шеи, контурированность грудино-ключичных мышц, скопление в вакуумном дренаже более 150 мл крови. В большинстве наблюдений (65%) кровотечение возникало в первые 6 часов после операции. При возникновении признаков кровотечения мы немедленно разводили края раны, проводилась интубация трахеи, ревизия, гемостаз и дренирование раны. Основными источниками кровотечения были нижняя (40,38%) и верхняя (17,30%) щитовидные артерии. В 13,35% источник кровотечения не был выявлен. Профилактика кровотечения заключалась в следующем: тщательном гемостазе с контролем при заполнении раны раствором фурацилина, перевязке нижней щитовидной артерии в сомнительных случаях, 12-часовое послеоперационное наблюдение.

Двустороннее повреждение ВН были отмечены у 88 (0,37%) пациентов, наиболее часто с рецидивом ДТЗ (1,70%) и ДТЗ (1,56%). Благодаря нашей технике выделения ВН в ходе операции на ЩЖ при РЩЖ двустороннее повреждение ВН было всего в 0,31%. Анатомические и клинические исследования выявили наилучшие места для обнаружения ВН – надключичная область. Лучшее направление для его диссекции – снизу-вверх. В 94,9% случаях ВН пересекают кровеносные сосуды до входа в гортань. Профилактика повреждения ВН включает следующее: начинать мобилизацию щитовидной железы с бессосудистой зоны, резекция ЩЖ под визуальным контролем и использованием аппарата «Nerve Integrity Monitor -2TM» в сложных случаях. Наша техника тиреоидэктомии позволила найти и сохранить 15 (0,37%) невозвратных гортанных нервов в 4070 операции и привела к уменьшению смертности, односторонних и двусторонних повреждениях ВН в 10 раз. В случаях двустороннего повреждения ВН наша тактика следующая: повторная интубация трахеи, ревизия и восстановление непрерывности ВН или же ларингопластика с или без временной трахеостомии. Восстановление функции голосовых складок наблюдались в 13 (68,8%) из 19 случаях.

Заключение. Хирургия ЩЖ требует знания анатомии основания черепа, шеи и средостения, безопасной резекции ЩЖ и ОЩЖ можно достичь визуальным контролем ВН, тщательного гемостаза и внимательным наблюдением послеоперационных больных.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ДИССЕКЦИИ ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОИДНЫМ РАКОМ

Черенько С.М.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии МЗ Украины,
Киев, Украина

Введение. Основой лечения больных раком щитовидной железы (РЩЖ) является своевременное и радикальное хирургическое лечение. Технология удаления щитовидной железы претерпела значительные усовершенствования, а тиреоидэктомия является операцией выбора при всех доказанных случаях РЩЖ. Целесообразность профилактической диссекции 6 группы шейных лимфоузлов остаётся дискуссионным в силу высокого риска специфических осложнений (до 50%). Цель работы – анализ целесообразности и рисков центральной шейной диссекции у больных папиллярным РЩЖ.

Материалы и методы. Среди общего числа больных РЩЖ (3104), оперированных с 1996 по 2009 гг. в клинике, были отобраны 3 группы по 50 человек, страдавших папиллярным РЩЖ T1-2N0M0 (клинически), наблюдавшихся 5 и более лет после операции. Пациентам первой группы выполнена тиреоидэктомия без центральной диссекции шеи, но удалены лишь макроскопически измененные лимфоузлы; вторая – кроме тиреоидэктомии предпринята диссекция VI уровня лимфоузлов; третья – тиреоидэктомия дополнялась центральной диссекцией в объеме, определяемом по результатам стандартизированной экспрес-

биопсии предгортанных, претрахеальных и отдельных паратрахеальных лимфоузлов. Ретроспективно анализированы результаты лечения с учетом частоты выявленных регионарных метастазов, рецидивов, парезов мышц гортани и транзитного гипопаратиреоза.

Результаты. Систематическая центральная лимфодиссекция значительно увеличила частоту выявляемых метастазов РЩЖ – с 9% до 21%. Количество рецидивов во второй (3,6%) и третьей (4%) группах после центральной диссекции значительно уменьшилось в сравнении с первой (8%). Частота парезов (преимущественно транзитных) мышц гортани увеличилась с 3% (в первой группе) до 3,9% и 3,2% – во второй и третьей, соответственно ($P>0,05$), а гипопаратиреоза (временного) – с 8% до 28% и 14% ($P<0,05$).

Выводы. Профилактическая центральная лимфодиссекция значительно увеличивает обнаружение регионарных метастазов РЩЖ. Профилактика травмы гортанных нервов и околощитовидных желез (с обоснованной аутоотрансплантацией), использование стандартизированной экспресс-биопсии для обоснования «агрессивности» вмешательства позволяют снизить риск операции при одинаковой онкологической эффективности.

ПРЕДЕЛЫ ОПЕРАбельНОСТИ БОЛЬНЫХ И РЕЗЕКТАбельНОСТИ ОПУХОЛИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ашोक Р. Шаха А.Р.

Head and Neck Service of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Наиболее важный прогностический фактор для пациентов высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) – это экстрагортанное распространение и степень инвазивности первичной опухоли. Опухоль может прорасти в окружающие ткани: мышцы шеи, возвратный гортанный нерв (ВГН), трахею, гортань или пищевод. Важную роль играет дооперационная оценка состояния гортани, голосовых складок и стадии заболевания. Для лучшей оценки степени распространения карциномы может потребоваться компьютерная томография с контрастированием. Хирург должен быть уверен, что карцинома не вросла в слизистую оболочку трахеи и нет необходимости в резекции трахеи и её реконструкции. В большинстве случаев распространение опухоли на мышцы шеи может быть легко ликвидировано путём резекции части мышц шеи. Инвазирование ВГН опухолью требует технически более сложного решения. Резекция ВГН вполне оправдана, если есть уверенность, что удастся сохранить аналогичный нерв с другой стороны для избежания проблем с дыханием. Можно рассмотреть разные варианты восстановления целостности нерва. При вовлечении в опухолевый процесс стенки трахеи очень важно определить глубину инвазии с целью решения вопроса – можно ли выполнить «сбрасывание» опухоли или необходима боковая или циркулярная резекция трахеи. При врастании опухоли в пищевод обычно хватает резекции его мышц. Слизистая пищевода очень редко вовлекается в опухолевый процесс. Большинство таких пациентов – это пожилые мужчины, у которых произошла трансформация высокодифференцированного РЩЖ в менее дифференцированный. В последующем этим пациентам требуется лечение радиоактивным йодом и, в некоторых случаях, при низкодифференцированном РЩЖ, дистанционная лучевая терапия. Полное удаление опухоли – главный фактор, определяющий отдалённые результаты. Если опухоль не полностью удалена, как правило, возникают рецидивы. Молодые пациенты после резекции всех поражённых структур имеют благоприятные отдалённые результаты.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ашोक Р. Шаха, Джатин П. Шах

Head and Neck Service of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

В последние годы вопрос о необходимости выполнения центральной лимфаденэктомии (ЦЛАЭ) при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ) стал горячо обсуждаемым. В 2006 году American Thyroid Association опубликовала рекомендации по лечению больных РЩЖ, где они показали, что ЦЛАЭ должна выполняться у больных ДРЩЖ. Это вызвало значительное количество публикации, ретроспективных исследований, анализа данных в отдельных медицинских учреждениях. Основная задача ЦЛАЭ – удалить паратрахеальные лимфатические узлы с целью профилактики рецидива заболевания. Однако, наличие метастазов ДРЩЖ в лимфоузлах не влияет на отдалённые результаты лечения. Скорее всего, «рутинная» ЦЛАЭ приведет к увеличению числа транзитных и постоянных гипопаратиреозов, повреждений возвратного гортанного нерва. По этой причине мы обычно рекомендуем надлежащую оценку паратрахеальных и верхних медиастинальных лимфатических узлов у каждого больного ДРЩЖ. При подозрении или очевидном поражении лимфоузлов необходимо выполнить паратрахеальную (одностороннюю или двустороннюю) ЦЛАЭ. Если нет признаков поражения лимфоузлов, мы не рекомендуем делать ЦЛАЭ, за исключением у пациентов с большими размерами опухоли, неблагоприятными результатами гистологического исследования или при подозрении на наличие метастазов в лимфоузлы во время операции. У больных, которым выполняется ЦЛАЭ, особое внимание должно быть уделено сохранности нижних околощитовидных желёз и их кровоснабжения. Если околощитовидную железу сохранить невозможно, то в ходе операции необходимо выполнить её аутоотрансплантацию. Отдалённые результаты не показали каких-либо серьёзных изменений у пациентов с ДРЩЖ, которым выполнялась ЦЛАЭ.

Последние данные Мичиганского Университета показали что результаты лечения после операции и уровень тиреоглобулина был одинаков как с ЦЛАЭ, так и без. Исследования Monchik говорят о том, что только у 2% больных возникают повторные метастазы в паратрахеальной клетчатке, которым не была выполнена ЦЛАЭ, и их можно легко повторно прооперировать. American Thyroid Association в 2009 году изменила рекомендации в отношении ЦЛАЭ, советуя выполнять ЦЛАЭ только у пациентов с высоким риском РЩЖ.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПАРАЛИЧЕ МЫШЦ ГОРТАНИ В ХОДЕ ОПЕРАЦИИ НА ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЕ ШЕИ

Радун Миаи

John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom

Повреждение возвратных гортанных нервов (ВГН) может случиться: при врастании в них опухоли (признаки чего могут наблюдаться до операции); в ходе удаления запущенной карциномы и её метастазов «en bloke» с резекцией ВГН (когда ВГН окружён опухолью или её метастазами и им жертвуют с целью полного удаления карциномы); случайно в ходе операции, когда ВГН макроскопически был интактным. Если больной с односторонним повреждением нерва нуждается в повторном хирургическом вмешательстве, необходимо предпринять фиброларингоскопию для выяснения состояния функции голосовых связок (восстановление их подвижности может произойти на протяжении 12 месяцев, если ВГН в конце первой операции казался интактным). Перечная магнитно-резонансная томография позволяет уточнить сторону и протяжённость рецидивной опухоли, метастазов в ложе ЩЖ (6 группа), а также в боковых отделах шеи (2-5 группа лимфоузлов шеи). Если имеются подозрения на распространение карциномы на трахею, гортань, необходимо применить фиброларингоскопию или фиброbronхоскопию. Диагностическое сканирование (SPECT) тела радиоактивным йодом позволяет выявить отдалённые метастазы рака. Целью повторных операций может быть полное удаление рецидивной опухоли или только уменьшение её размеров в надежде на дальнейший эффект повторных сеансов терапии 131 йодом. Необходимо помнить о появляющейся возможности альтернативного лечения ингибиторами тирозинкиназ больных медуллярным РЩЖ и пациентов папиллярным раком с BRAF+ve. Эти варианты должны рассматриваться перед реоперациями, которые

могут заканчиваться двухсторонним повреждением ВГН. Если возможно, мы применяем интраоперационный мониторинг (ИМ) ВГН, особенно в представленных клинических ситуациях. ИМ облегчает обнаружение и сохранение ВГН. Кроме того, ИМ даёт информацию о функции ВГН в момент завершения операции: если ВГН функционируют нормально, пациент может быть экстубирован; если имеет место 2-х стороннее повреждение ВГН, больной остаётся на продлённой интубации. Реконструкция ВГН, разработанная японскими хирургами, применяется

редко и без особого успеха. Высокие дозы глюкокортикоидов могут уменьшить проявления нарушений проводимости ВГН. Манжетка интубационной трубки должна быть расслаблена через 24-48 часов для оценки поступления воздуха вокруг трубки. Если есть подозрения о 2-х сторонней травме ВГН, методами выбора являются: трахеостомия, иссечение голосовой связки, чрескожная латерофиксация одной связки. Преимущество отдаётся методу, опыт использования которого есть у докторов клиники.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПОЛЬЗА И РИСКИ РАДИОЙОДТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гарбузов П.И.

Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, Россия

Общепринято, что комбинированное лечение дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), включающее хирургию, гормонотерапию, радиоiodотерапию показано пациентам из группы высокого риска. Радиоiodотерапия (РИТ) – вид лучевой терапии, основанный на использовании I-131 избирательно накапливающегося в клетках ДРЩЖ и его метастазов. Успешное разрушение метастазов ДРЩЖ отмечается при дозах 80-140 Гр. Не наблюдается эффекта при поглощенной дозе менее 35 Гр. Повторное введение I-131 с интервалом 3-6 месяцев проводится при выявлении очагов гиперфиксации радиоiodа для и до их полного исчезновения. Пятилетняя выживаемость больных, у которых метастазы способны накапливать йод-131 составляет 96%, 10 летняя – 93%. В то время как, при отсутствии ремиссии 5 летняя выживаемость не превышает 37%, 10 летняя – 14%. Среди негативных эффектов РИТ наблюдаются: транзиторные лейкопения, тромбоцитопения, анемия. После введения активностей до 80-100мКи только у 8% больных выявлена гематотоксическая реакция I степени. Временное угнетение клеточной активности природных киллеров, может предполагать снижение иммунных функций, однако не зарегистрировано значительного увеличения заболеваемости инфекционными болезнями. Через 3 – 6 месяцев после лечения клеточная активность лейкоцитов полностью восстанавливается. Влияние на функцию гонад у женщин первые 2 месяца может приводить к нарушению менструального цикла, у мужчин – к олигоспермии. Спустя 6 месяцев после лечения женщин вредного влияния на фертильность, массу тела плода, частоту врожденных пороков и преждевременных родов не отмечено. Наиболее подвержены лучевому воздействию слюнные железы. Дисфункция слюнных и слезных желез, временное снижение аппетита и тошнота у большинства носит транзиторный характер и требует лишь симптоматической терапии. Отечность, болезненность на шее, связанные с развитием лучевого тиреоидита при значительном объеме остаточной тиреоидной ткани требует назначения короткого курса лечения противовоспалительными препаратами. Существует вероятность развития лучевого фиброза легких при диффузном метастатическом поражении. Риск развития лейкемии, второго рака возрастает только при высокой суммарной активности (>600-700 мКи). Таким образом, РИТ у больных ДРЩЖ из группы высокого риска в результате разрушения остатков опухоли оказывает положительное влияние на прогноз, является методом выбора для лечения отдаленных метастазов и не вызывает серьезных осложнений при использовании низких активностей (<100 мКи).

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ В ВЕРХНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Дейнеко И.В., Тымчук С.Н., Ковтуненко А.В., Кравченко В.А.

Днепропетровска областная клиническая больница им. И.И. Мечникова,
Днепропетровск, Украина

Введение. Неблагоприятным прогностическим признаком рака щитовидной железы (РЩЖ) является ларинготрахеальная инвазия опухоли, которая диагностируется в 5-14% наблюдений. Цель работы – улучшить результаты лечения таких больных с помощью применения резекции верхних дыхательных путей с последующей их пластикой местными тканями для функциональной реабилитации пациентов.

Материал и методы. В отделении эндокринной хирургии и в лор-онкологическом отделении проведено комбинированное лечение 35 больных РЩЖ с прорастанием опухоли в трахею в 23 (65.7%), в трахею и гортань – в 12 (34.3%) случаях. У всех пациентов с помощью фиброларинготрахеоскопии, компьютерной томографии определялось прорастание опухоли в стенку трахеи на протяжении от 1 до 8 см. У 12 больных отмечено распространение карциномы на структурные элементы гортани. Комбинированное лечение включало тиреоидэктомию и модифицированные варианты диссекции шеи. В 11 (31.4%) больных с передне-боковым поражением трахеи проведена передне-боковая резекция трахеи. Дефекты верхних дыхательных путей замещались аутоотрансплантатом из кожно-жирового лоскута с трахеопексией и формированием стойкой трахеостомы. 5 (14.3%) пациентам с полуциркулярным или циркулярным поражением до 3 колец трахеи выполнена циркулярная резекция верхних отделов трахеи и наложен гортанно-трахеальный или трахео-трахеальный анастомоз конец в конец с формированием микротрахеостомы. У 7 (20.0%) пациентов, с циркулярно-боковым поражением трахеи, длиною более 3 колец была выполнена комбинированная, циркулярно-боковая резекция трахеи с наложением частичного анастомоза конец в конец, трахеопексия с замещением бокового дефекта трахеи смещенным аутоотрансплантатом из кожно-жирового лоскута и формирование стойкой трахеостомы. В 8 (22.8%) случаях поражения не только трахеи, но и структурных элементов гортани, выполнена комбинированная резекция трахеи с субтотальной ларингэктомией и наложением частичного анастомоза конец в конец, трахеопексией, и замещением бокового дефекта трахеи и гортани смещенным аутоотрансплантатом из кожно-жирового лоскута и формированием стойкой трахеоларингостомы. В 4 (11.4%) больных с инвазией трахеи и субтотальным или тотальным поражением гортани проведена ларингэктомия с формированием постоянной трахеостомы и наложением трахео-фарингеального шунта. У 15 (42.8%) больных предприняли латерофиксацию неподвижной голосовой складки (со стороны инвазии верхних дыхательных путей) для предотвращения паралитического стеноза гортани. В течение 5 месяцев, пациентам было проведено одномоментное или поэтапное пластическое закрытие трахеостомы или трахеоларингостомы местными тканями. У этих больных компенсирована или субкомпенсирована голосовая функция. У 5 (16.1%) больных оставлены микротрахеостомы ввиду временной послеоперационной недостаточности распределительной функции и небольшого времени после операции. Исключения составили 4 больных перенесшие ларингэктомию.

Результаты. Предложенные виды хирургических вмешательств у больных РЩЖ с ларинготрахеальной инвазией позволили повысить эффективность лечения. Показатель выживаемости больных составил 77.1%. 8 (22.9%) пациентов умерли от пролонгации и генерализации заболевания. Рецидивы заболевания имели место в 22.8%

случаев. Эти пациенты были повторно оперированы. Эта тактика лечения позволила также функционально реабилитировать пациентов – голосовая функция была частично или полностью восстановлена у 100% пациентов, дыхание через естественные пути – у 83,9% больных.

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Привалов В.А., Кулаев И.А.

Челябинская медицинская академия,
Челябинск, Россия

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является наиболее злокачественной опухолью у человека и отличается крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В международной классификации (TNM) он относится к IV стадии заболевания в независимости от распространенности процесса. Частота АРЩЖ составляет от 3,7 до 25,8% всех новообразований ЩЖ, при этом гематогенная диссеминация колеблется от 29,9 до 56,5%.

Морфологически АРЩЖ неоднороден: в его структуре можно видеть изолированные клетки различной величины и формы с одним или несколькими ядрами, обычные митозы наблюдаются редко; преобладают картины «амитоза», резко отличающиеся от нормы. Особенно выражены процессы фагоцитоза раковых клеток раковыми, преобладает явление некробиоза. Встречаются необычные объединения-агрегаты большого количества раковых клеток. Стромальные элементы слабо выражены. Постоянно обнаруживается выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Отмечается резкая «дедифференциация» клеток и тканей, «здесь все «поломано»: изменены формы и размеры клеток, (К.Н. Сидельман, 1972). Нередко при изучении препаратов видна длительно существовавшая опухоль в капсуле, окруженная новой неукротимо растущей тканью недифференцированной карциномы. Эти гистологические данные наводят на мысль, что в течении злокачественных опухолей имеется критический переход от вначале дифференцированного рака ЩЖ к дедифференцированному анапластическому. Такой период аналогичен «бластному кризу» при гемобластозах. Он характеризуется внезапностью, срочностью и катастрофичностью. Формируется истинно «бластные» формы опухоли, именуемые анапластическим РЩЖ. Выделяют 3 гистологических варианта: веретенноклеточный, гигантоклеточный и мелкоклеточный.

В клинической картине, помимо быстрого увеличения опухоли, преобладают прогрессирующее ухудшение общего состояния и появление метастазов во внутренних органах, нетипичных для РЩЖ, катастрофически нарастают местные изменения, связанные с обтурационным синдромом, которые быстро приводят к смерти. АРЩЖ отличается чрезвычайно агрессивным ростом и в силу этого радикальность оперативного вмешательства всегда сомнительна. В настоящее время не имеется радикальных методов лечения АРЩЖ, включая хирургический, лучевой, химиотерапевтический и их комбинации. Продолжительность жизни больных с момента клинической манифестации составляет от 6 до 12 месяцев в независимости от характера лечебных мероприятий. Вследствие этого АРЩЖ является фатальным заболеванием.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е. Стражев С.В.

ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Росмедтехнологий»,
Москва, Россия

Цель. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком щитовидной железы.

Материалы и методы. В отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена выполняется радиочастотная термоабляция опухолей щитовидной железы, как при первичной опухоли, так и при регионарных и отдаленных метастазах. Радиочастотная термоабляция выполняется при морфологически подтвержденном раке, как в самостоятельном

лечении, так и интраоперационном варианте, при невозможности выполнить резекцию пораженного раковой опухолью органа. Операция выполняется с использованием отечественного прибора «Метатом-2», как в моно- так и в биполярном режиме.

Результаты. Метод радиочастотной термоабляции применен у 20 больных, у части больных процедура выполнена многократно. Осложнений связанных с выполнением данной операции не отмечено.

Заключение. Применение радиочастотной термоабляции при раке щитовидной железы позволяет улучшить онкологическое результаты, продлить и улучшить качество жизни пациентов.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

Решетов И.В., Давыдов Д.В., Комаров А.В.

ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава,
Кафедра госпитальной и хирургической стоматологии МГМСУ,
Кафедра онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ИПК ФМБА,
Москва, Россия

Цель. Разработка методики местного применения кортикостероидов и изучение ее эффективности в лечении ранних стадий развития эндокринной офтальмопатии.

Материалы и методы. В ходе первичной диагностики были обследованы 19 пациентов с диагнозом эндокринной офтальмопатии (18 женщин, 1 мужчина) в возрасте от 17 до 70 лет. По предшествующему функциональному состоянию щитовидной железы у 16 пациентов наблюдалась гиперфункция, у 3 – послеоперационный гипотиреоз. Основную группу составили 12 пациентов с эндокринной офтальмопатией в стадии компенсации (N=5) и субкомпенсации (N=7). Контрольную группу составили 7 пациентов с эндокринной офтальмопатией в стадии компенсации (N=4) и субкомпенсации (N=3). По форме заболевания у всех 19 пациентов как в основной, так и в контрольной группах диагностировали отечный экзофтальм. Учитывая опасность осложнений при системной кортикостероидной терапии медикаментозное лечение в основной группе проводили через установление непосредственно в ткани орбиты подconjunctivalного катетера однократного применения «Луер» (Россия) с внутренним диаметром 0,6 мм (ТУ 64-3-115-86). Дробно через каждые 3 часа 5 раз в день по трубке вводили лекарственные вещества (дексаметазон + гентамицин). Курс лечения составлял 10 дней. Пациентам из контрольной группы назначали таблетированный дексаметазон в дозе 1 мг на 1 кг массы тела на 7-10 приемов через день для стимуляции работы надпочечников с плавным снижением дозы в течении 3 месяцев под контролем АД, общего анализа крови, ТТГ, Т3, Т4, титра антител к МСФ и глюкозы крови (через 3 месяца проводили полную отмену дексаметазона).

Результаты. Клинический эффект применяемого медикаментозного лечения в основной группе проявился в регрессе клинической симптоматики у всех (7) пациентов с субкомпенсированной формой отечного экзофтальма и в отсутствии прогрессирования симптоматики у всех (5) пациентов с компенсированной формой отечного экзофтальма. Таким образом, по результатам лечения можно отметить медикаментозную компенсацию (по клинической картине) отечного экзофтальма в основной группе. В контрольной группе при отсутствии отрицательной динамики на фоне лечения, отмечали отсутствие компенсации у 2 пациентов, в целом можно отметить меньшую выраженность регресса клинической симптоматики. На 10 день от начала лечения по ультразвуковому контролю в основной группе отмечалась выраженная положительная динамика. В ходе консервативного лечения первыми реагировали на интенсивную местную терапию внутренняя и нижняя прямые мышцы. Отечность ретробульбарной клетчатки уменьшалась через 3-4 недели после окончания лечения. Полученные данные приведены при состоянии компенсации гормонального статуса и снижения титра антител к тиреоглобулину. В контрольной группе при отсутствии отрицательной динамики на фоне лечения было отмечено меньшая выраженность регресса ультрасонографических признаков заболевания.

Заключение. Предложенный способ местной терапии в рамках комплексного медикаментозного лечения ранних стадий отечного эк-

зофтальма позволяет избежать назначения системной терапии, и может быть использован как метод выбора в лечении компенсированных и субкомпенсированных форм отечного экзофтальма при коротком анамнезе заболевания, а также при наличии противопоказаний к проведению системной кортикостероидной терапии.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ: АРГУМЕНТЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Родичев А.А.

Медицинский радиологический научный центр РАМН,
Обнинск, Россия

Многие годы не утихают споры о показаниях к радиоiodтерапии (РЙТ) при дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ). Её целесообразность при поздних стадиях заболевания сомнения не вызывает. Наибольшие разногласия в необходимости радиоiodабляции (РЙА) остаточной ткани после тиреоидэктомии. При начальных стадиях ДРЩЖ имеет исключительно благоприятный прогноз, что заставляет прибегать к РЙА только после тщательной оценки всех прогностических факторов, включая пол и возраст пациента, размеры, локализацию, распространенность и дифференцировку опухоли. Потенциальная польза РЙА включает: определение уровня тиреоглобулина в последующем наблюдении в качестве маркера заболевания, возможность идентифицировать скрытые очаги опухоли, повышение чувствительности последующего сканирования всего тела с изотопами йода для обнаружения рецидивов и/или метастатической болезни, повышение терапевтического эффекта РЙТ при последующем лечении. Нет однозначного мнения о влиянии РЙА на уменьшение общего числа рецидивов заболевания и снижение специфической смертности при ранних стадиях заболевания. Проведение РЙА достоверно уменьшает риск рецидивов и отдаленных метастазов при местно-распространенных стадиях ДРЩЖ. Целями РЙТ являются: адъювантная терапия при широкоинвазивных вариантах опухоли; адъювантная терапия потенциальных скрытых очагов ДРЩЖ, не выявляемых иными методами исследования, особенно при начальном высоком уровне тиреоглобулина; лечение рецидивных опухолей при их нерезектабельности и/или высоком операционном риске, лечение множественных отдаленных метастазов ДРЩЖ. Риск развития побочных реакций и долгосрочных осложнений РЙА относительно низкий. При использовании активности I-131 менее 100мКи большинство побочных эффектов РЙТ клинически не выражены, временны, не требуют дополнительной интенсивной терапии. Не выявлено долгосрочного влияния РЙТ на увеличение частоты бесплодия, нарушений течения беременности (выкидыши, преждевременные роды), массу тела плода, частоты эмбриональных уродств. Повышение риска второго рака после РЙТ статистически достоверно (наиболее выражен риск лейкемии). Вероятность второй опухоли возрастает при увеличении суммарной активности I-131 (пороговое значение 0,7 – 1Ки). Необходимо тщательно оценивать цели и риск проведения РЙТ для каждого больного, принимать во внимание мнение и предпочтения самого пациента. Тактика лечения может весьма отличаться в зависимости от оценки степени риска для достижения целей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АРЩЖ)

Романчишен А.Ф., Залмовер Е.А., Богатиков А.А.

ГОУ ВПО Санкт – Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербургский центр эндокринной хирургии и онкологии,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. лечение больных АРЩЖ остается самой трудной проблемой. A. Yoshida et al. (1989) в опыте на тимэктомированных мышках доказал очень быстрый рост опухоли с периодом удвоения клеток 117,5 часов. До сих пор, все случаи АРЩЖ относятся к 4 стадии рака.

Как правило, продолжительность жизни после постановки диагноза составляет несколько месяцев.

Материал и методы. 3330 больных раком ЩЖ (РЩЖ) были оперированы в нашем Центре (1973-2009), среди них – 249 (7,5%) случаев АРЩЖ. Женщин было 207 (83,1%), мужчин – 42 (16,9%), соотношение – 4,9:1,0. Основная группа пациентов (237/95,2%) была в возрасте старше 60 лет и только 5 больных были моложе 50 лет.

Результаты. средний возраст пациентов на момент поступления – 70,7±0,7 лет. Более половины пациентов (144/57,8%) до диагностики АРЩЖ, в среднем, в течение 16 лет, наблюдались по поводу различной патологии щитовидной: узлового зутиреоидного зоба (103/48,4%), диффузного токсического зоба (8/3,2%, аутоиммунного тиреоидита (10/4,0%), эндемического зоба (7/3,0%). Время роста опухоли составило в среднем 3 месяца. У каждого четвертого больного при гистологическом исследовании были выявлены фокусы дифференцированного рака. Самые частые проявления АРЩЖ были вызваны увеличением размеров шеи и сдавлением органов шеи и средостения, вплоть до асфиксии и нарушения проходимости пищевода и крупных сосудов. Хирургическое лечение было проведено 233 (93,6%) больным: симптоматическая резекция опухоли, трахеостомия – 21/9,0%, паллиативная декомпрессивная резекция опухоли – 71/30,6%, субтотальная паллиативная резекция опухоли – 85/36,5%, субрадикальное удаление опухоли ЩЖ – 55/24,0%. Почти 75% операций были завершены трахеостомией. Причиной неотложных операций у 127/51% больных было нарушение проходимости дыхательных путей. Послеоперационная летальность после экстренных, срочных и плановых операций составила соответственно 30,0 %, 7,6 %, 2,6 % соответственно. Повторные операции были выполнены 22/8,8% пациентам: 10 – трахеостомия в раннем послеоперационном периоде до лучевой терапии, 7 – симультанные трахеостомия и гастростомия из-за прогрессирования компрессии трахеи и пищевода. Модифицированная трахеостомия через нижний лоскут раны, уменьшающая риск нагноительных заболеваний до 10,9%, выполнена в 125 (55,8%) случаях. Адъювантную лучевую терапию (АЛТ) получили 86 (36,9%) пациентов в первые 7-10 дней после операции. Остальным больным АЛТ не проводилась в связи с сопутствующей патологией. Продолжительность жизни только после хирургического лечения составила 3,0±0,20 месяца, после хирургического лечения в сочетании с АЛТ – 7,9±0,91 месяца. Наибольшая продолжительность жизни (15,3±2,11 месяца) наблюдалась после субрадикального удаления опухоли и АЛТ составила. 13 больных прожили более 12 месяцев.

Вывод. раннее хирургическое лечение с максимально возможным удалением опухоли и последующей АЛТ значительно улучшает прогноз и качество жизни больных АРЩЖ.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чойнзонав Е.Л., Дубский С.В.

НИИ онкологии СО РАМН,
Томск, Россия

Цель исследования. Разработать способ комбинированного лечения с использованием интраоперационной лучевой терапии рецидивного и нерадикально оперированного дифференцированного рака щитовидной железы.

Материалы и методы. В наших исследованиях больные дифференцированным раком щитовидной железы после нерадикально выполненной операции на первичном очаге по поводу предполагаемого зоба и с рецидивами рака, получали комбинированное лечение. Для оценки эффективности лечения с использованием ИОЛТ анализ результатов проведен в 2 группах. В первой группе проводилась операция с ИОЛТ и послеоперационным курсом ДГТ (32 пациента), во второй группе (контроль) – больные РЩЖ с хирургическим этапом лечения и послеоперационным курсом ДГТ (34 пациента). В исследуемой группе во время операции сразу после удаления запланированного объема тканей и проведения тщательного гемостаза на зону мишени – «ложа»

удаленной опухоли проводилась ИОЛТ разовой дозой 8,0 Гр.

Результаты. По полученным результатам показатели одногодичной, 3- и 5-летней выживаемости выше в группе пациентов, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению различных показателей в группах с увеличением времени, прошедшего после окончания комбинированного лечения. Статистически достоверные различия в группах получены по результатам 3- и 5-летней выживаемости, составляя 100% и 90,0% у больных с ИОЛТ и 84,6% и 72,8% в группе контроля, соответственно.

Показатели безрецидивной выживаемости в группе больных, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ выше, но статистически достоверные различия с группой контроля получены по 5-летней безрецидивной выживаемости и составили 90,2% у пациентов, получивших ИОЛТ и 70,9% в группе контроля ($p \leq 0,05$).

Выводы. Комбинированное лечение и применением интраоперационной лучевой терапией у первично нерадикально оперированных больных с рецидивами дифференцированного рака щитовидной железы достоверно увеличивает общую трех- и пятилетнюю выживаемость.

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩЖ: МЕТОДЫ, ОБЪЕМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, И АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ashok R. Shaha, MD, FACS, Professor of Surgery Jatin P. Shah

Chair in Head and Neck Surgery
Head and Neck Service Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, USA

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ), это самый агрессивный рак щитовидной железы, при котором смертность составляет 90-95%. Средняя продолжительность жизни составляет от 3-6 месяцев. У большинства пациентов с местно-распространенным раком щитовидной железы в процесс вовлечены окружающие мягкие ткани, а регионарные и отдаленные метастазы выявляются более чем у 30% пациентов. Классический крупноклеточный рак технически неоперабелен, однако, должна быть выполнена соответствующая оценка, для определения резектабельности опухоли. Большинство оперированных пациентов, с АРЩЖ имеют длительный дифференцированный рак щитовидной железы с превращением его в анапластическую карциному или случайный очаг АРЩЖ на фоне дифференцированного рака. Тем не менее, хирургическое лечение должно быть рассмотрено у отдельных пациентов с локализованной формой болезни. В большинстве случаев, однако, тотальное удаление опухоли практически невозможно. Если это технически возможно, то по возможности, должны быть выполнены тиреоидэктомия и шейная лимфодиссекция. Выявление и сохранение возвратного нерва имеет решающее значение у этих пациентов, однако нерв на стороне поражения, может быть поврежден еще до операции. Предоперационная биопсия опухоли весьма полезна для гистологической оценки. Дыхание всегда серьезная проблема у пациентов с АРЩЖ, так как у этих пациентов может иметь место прорастание опухоли в гортань и/или трахею, и что важно, вовлечение обоих возвратных нервов. Пациентам с острой дыхательной недостаточностью показана трахеостомия, что является исключительно паллиативной помощью. Трахеостомия должна обсуждаться с пациентом и его семьей. Опухоль всегда распространяется через трахеостому и продолжительность жизни таких больных, как правило, измеряется в несколько недель или месяцев. Большинство пациентов лучше лечить с помощью комбинации химио- и лучевой терапии. IMRT показало лучшие результаты, наряду с химиотерапией. Традиционным химиотерапевтическим препаратом был адриамицин, однако в последнее время было проведено несколько испытаний с таксолом или цисплатиной. Имеется значительный интерес в лечении этих больных с помощью таргетной терапии или новейшего препарата, такого как Самбритастатин. Некоторые проспективные исследования были проведены в различных учреждениях, однако ни одно из них, не дает многообещающих результатов на данный момент. Подробное обсуждение с пациентом и его семьей о степени прогноза заболевания должно проводиться после постановки диагноза АРЩЖ. Большинство усилий должны быть направлено на поддерживающее лечение и уменьшение соответствующих симптомов.

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ С ПАРАЛИЧОМ МЫШЦ ПРОТИВОПОЛОЖНОЙ СТОРОНЫ ГОРТАНИ

José L. Novelli*, Nilton T. Herter, Luis S. Díaz***, Natalia P. Palmieri******

* Centro de Tiroides, Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Argentina,
** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil.

*** Hospital DIPRECA. Santiago. Chile. **** Centro de Tiroides, Rosario, Argentina

Если больному с односторонним параличом мышц гортани предстоит удаление противоположной доли щитовидной железы (ЩЖ), для хирурга возникает довольно напряженно напряженная ситуация. Повреждение второго возвратного нерва (ВН) может привести к трахеостомии. Непременная ларингоскопия до – и после операции позволяет иметь необходимую информацию о подвижности голосовых связок. Это особенно важно при повторных операциях по поводу большого рецидивного зоба, распространенного первичного и рецидивного рака. Необходимо точное знание особенностей топографической анатомии возвратных и невозвратных гортанных нервов, варианты их перекреста с нижней щитовидной артерией и ветвления перед входом в мышцы гортани. Повреждение ВН наиболее вероятно в ходе 3 моментов тиреоидэктомии: при рассечении связки Берри, лигировании ветвей и ствола нижней щитовидной артерии и мобилизации нижнего полюса ЩЖ. Нервы должны визуализироваться, но не мобилизоваться и скелетироваться, так как это повышает вероятность их травмирования. Защитить ВН помогает его электрофизиологический мониторинг. Однако он не заменяет поиск и визуализацию этого нерва. Мы должны не только найти, проследить ход и защитить ВН с помощью тщательной хирургической техники, но и установить функционирует он или нет.

ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ВАРИАНТЫ НЕОТЛОЖНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПРОФИЛАКТИКА

Luis Soto Díaz*, Nilton Tabajara Herter, José Luis Novelli*****

* Hospital DIPRECA. Santiago. Chile,

** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil,

*** Centro de Tiroides, Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Опасными для жизни осложнениями в раннем периоде после тиреоидэктомии являются двухсторонний паралич мышц гортани и гематома ложа щитовидной железы (ЩЖ). При первом осложнении необходима неотложная реинтубация трахеи с последующим лечением глюкокортикоидами и попыткой удаления интубационной трубки через 48-72 часа. Двухсторонний паралич мышц гортани – это редкое осложнение, встречающееся, по данным Розатто, в 0,4% наблюдений.

Послеоперационная или «асфиксическая гематома» требует повторного операционного вмешательства в 0,1-1,5% наблюдений. Для неё характерен респираторный дистрессиндром, боли и чувство давления в области шеи, дисфагия и больше, чем обычно, количество крови по дренажу. Периперационных факторы риска возникновения этих опасных для жизни осложнений не известны. Высокий профессионализм хирурга, дренирование ран частоту послеоперационных гематом не снижает. Следовательно, ключ к решению этой проблемы лежит в знании анатомии и обеспечении тщательного гемостаза. В большинстве (80%) наблюдений проявления кровотечений в ложе ЩЖ возникают между 6 и 12 часами после операций. Послеоперационный гипопаратиреоз обычно временный. Постоянная гипокальциемия отмечается, примерно, в 1,0% наблюдений. Причинами этого осложнения являются повреждение, деваскуляризация или непреднамеренное удаление околощитовидных желёз. При появлении признаков гипокальциемии, таких как парестезии, онемение, судороги рекомендуется пероральный приём 2-8г карбоната или лактата кальция в день, а также кальциферола или дигидротрахистерола. При выраженных симптомах гипокальциемии предлагается ежесуточное внутривенное введение глюконата кальция.

Раневая инфекция после операций на ЩЖ наблюдается в 0,3-0,8% и лечится по общим правилам. Тщательная техника выполнения операций и большой опыт в тиреоидной хирургии являются наилучшей гарантией безопасности в послеоперационном периоде.

ЛИМФОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Fabio d'Ajello*, Filippo Calzolari, Sergio Galasse***, Roberta Lucchini**, Michele d'Ajello**, Nicola Avenia***

* Университет Перуджи, Италия

** Госпиталь Тернии, Италия

*** Narni Hospital, Италия

При обследовании щитовидной железы (ЩЖ) всегда необходимо помнить о первичной лимфоме, потому что для выявления и лечения лимфомы необходимы специфические подходы. Заболеваемость лимфомой щитовидной железы (ЛЩЖ) увеличивается: с 0,5% в 60-х годах и до 1-5% в настоящее время. Рост заболеваемости ЛЩЖ идёт параллельно с ростом числа больных тиреоидитом Хашимото. ЛЩЖ чаще встречается у женщин, впрочем, как и тиреоидит Хашимото. У 83% больных ЛЩЖ имеется тиреоидит Хашимото. ЛЩЖ излечима при условии своевременного выявления и правильной терапии. Продолжительности жизни больных IE-IIIE стадиями ЛЩЖ не увеличилась после хирургических вмешательств. Поэтому некоторые хирурги никогда не применяют хирургическое лечение больных ЛЩЖ. Другие предлагают выполнять тиреоидэктомию при IE стадии с последующей радиотерапией, но перед операцией трудно исключить инвазию капсулы ЩЖ. Мы получили наилучшие результаты при лечении MALT-лимфом. Тиреоидэктомия у больных лимфомой приводила к увеличению количества осложнений. Причиной этого явились выраженный перикапсулярный отёк, который препятствовал выделению анатомических структур. В таких ситуациях самыми частыми осложнениями явились кровотечение, повреждение околощитовидных желёз и возвратных нервов. Согласно рекомендациям NCCN (Национальная Всеобъемлющая Раковая Сеть), хирургическое лечение больных лимфомами приемлемо только в стадии IE и не имеет лучшего прогноза по сравнению с радио-химиотерапией. Мы поддерживаем мнение ряда авторов и считаем, что ЛЩЖ требует мультидисциплинарного подхода с целью определения оптимального лечебного плана.

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АРЩЖ): ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И АДЬЮВАННОЙ ТЕРАПИИ

Nilton T. Herter*, José L. Novelli, Luis S. Diaz****

* Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil,

** Centro de Tiroides, Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

*** Hospital DIPRECA. Santiago. Chile. ***Centro de Tiroides, Rosario, Argentina

ОРГАНИЗАЦИЯ

ГОЛОСОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ПЕРЕЗАХ И ПАРАЛИЧАХ ГОРТАНИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Балацкая Л.Н., Чойнзоном, Красавина Е.А.

НИИ онкологии СО РАМН г.,
Томск, Россия

Новые подходы в исследованиях

Via	Agent or action
Ras	mRNA antisense, tyrosinokinase inhibition
Inhibition of the farnesil transferase	Especific Inhibition
Raf	mRNA antisense, inhibition of the Raf kinase
Inhibition of the MEK	Fosforilation Inhibition
Tyrosinokinase	Inhibition of GFER and GFEV
Anti-body	Against GFER and GFEV or Her2/neu
Angiogenesis	Inhibition and tubuline protein ligants
Apoptosis	Inhibition of the Bcl-2
Inhibition of the cyclooxygenase-2	Inhibition of the angiogenesis
Shock heating 90 protein	Inhibition
Hystona desacetilase	Inhibition

Введение. АРЩЖ – самая злокачественная опухоль человеческого организма, увеличение которой можно наблюдать ото дня ко дню и которая приводит к быстрой гибели больного. Счастью, это редкое заболевание – оно наблюдается в 1-3% больных опухолями ЩЖ. Однако в эндемичных по зобу местностях его частота достигает 5-15%.

Клиническое течение и стадирование опухолей. Все АРЩЖ выявляются в IV стадии заболевания. Пациенты жалуются на боли в области шеи со стороны опухоли, охриплость голоса, дисфагию, одышку и все умирают в пределах 6 месяцев после появления этих симптомов.

Диагностика. Для выявления АРЩЖ обычно хватает использования УЗИ, ларингоскопии. Пункционная биопсия недостаточно информативна. Поэтому необходимо гистологическое и иммуногистохимическое исследования после удаления доли ЩЖ, занятой опухолью для дифференциальной диагностики с лимфомой или острым тиреоидитом.

Хирургическая техника. Выполнить только трахеостомию не удаётся из-за больших размеров опухоли. Если возможно, лучше выполнить тиреоидэктомию. Несмотря на то, что у большинства больных имеется распространение карциномы на окружающие органы и ткани, выполнять резекцию гортани, трахеи и пищевода у таких больных не следует. Это не цивилизованный подход, тем более, что обычно у них имеются отдалённые метастазы опухоли в лёгкие и мозг. Опухоль желательно удалить для выполнения трахеостомии, так как эти больные, в основном, погибают от дыхательной недостаточности.

Комбинированное лечение. Операция, химио – и радиотерапия могут несколько улучшить выживаемость больных, несмотря на токсичность препаратов. Можно применять гиперфракционированную радиотерапию в сочетании с доксирубицином, плаксителом, блеомицином, 5-Фторурацилом, циклофосфамидом, но результаты остаются очень плохими. Для снижения ангиогенеза в опухоли можно применить манумицин, который улучшает ответ на доксорубин, так же как и ассоциация с rh TSH.

Заключение. Несмотря на плохие показатели выживаемости больных АРЩЖ, лучшие результаты даёт комбинация хирургического лечения с радио-химиотерапией.

Наиболее частым осложнением при операциях на щитовидной железе является повреждение возвратных нервов, травматизация которых влечет за собой парезы и параличи гортани. Проблема восстановления голоса у данной группы больных остается актуальной, так как длительно существующие расстройства иннервации могут привести к инвалидности пациентов, работа которых связана с повышенной голосовой нагрузкой.

Цель исследования разработать методику голосовой реабилитации при парезах и параличах гортани после хирургического лечения

рака щитовидной железы с целью улучшения качества жизни.

Материалы и методы. В исследование были включены 167 больных с парезами и параличами гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы. Женщин было 159 человек (95%), мужчин – 8 (5%) в возрасте от 14 до 70 лет. Односторонний парез гортани наблюдался у 68% пациентов, двухсторонний – у 24%, односторонний паралич – у 8%. У всех больных отмечалось нарушение голосовой и дыхательной функций, речевая одышка при голосовой и эмоциональной нагрузках.

Результаты. Голосовая реабилитация проводилась в ранний послеоперационный период, для предупреждения фиксации навыка патологического голосообразования. Разработанная нами методика включает в себя следующие этапы: а) рациональную психотерапию; б) коррекцию физиологического и фонационного дыхания; в) активизацию нервно-мышечного аппарата наружных и внутренних мышц гортани; г) координацию голосового аппарата фонетическими упражнениями; д) автоматизацию правильной фонации. Логовосстановительная терапия проводилась в зависимости от объема выполненной операции, степени нарушения голосовой и дыхательной функций, сроков начала заболевания и этапа реабилитации. Положительный результат восстановления голосовой функции получен у всех больных. Голос 112 пациентов (67%) достиг нормы при полном смыкании голосовых складок. У 37 пациентов (21%) голосовая функция восстановилась за счет компенсации здоровой половины гортани. 18 человек (12%) отмечали улучшение звучания голоса, исчезла утомляемость, но сохранялась небольшая охриплость. Продолжительность курса логовосстановительной терапии составила в среднем 4 недели.

Таким образом, голосовая реабилитация при парезах и параличах гортани должна быть комплексной, дифференцированной в зависимости от объема выполненной операции, степени нарушения голосовой и дыхательной функций, сроков начала заболевания и проводиться в ранний послеоперационный период.

ЧАСТОТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ УЗЛОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЭТОГО ОРГАНА (ПО ДАННЫМ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО СКРИНИНГА)

Надь Ю.Г.

ЗАО «Поликлинический комплекс»,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность проблемы. Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) остается актуальной в связи с тем, что узловой зоб встречается более чем у 4% населения и более чем в 90% случаев РЩЖ при обследовании выявляется как аденома (L. DeGroot, 1995). Цель исследования: Оценить частоту выявления злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) в поликлинических условиях.

Материалы и методы. Обследовано 456 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ по данным УЗИ. Пациентам проводили тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) с последующей цитологической оценкой, уровня гормонов (ТТГ, FT4). Данные исследования обрабатывались с помощью STATISTICA for Windows (версия 5.11).

Результаты исследования. Цитологически были выявлены: фолликулярная опухоль (8,1%), папиллярный (3,9%), медуллярный

(0,6%) и недифференцированный РЩЖ (1,3%). Уровень ТТГ составил $1,1 \pm 0,4$ mIU/ml, T4 своб. $13,4 \pm 0,8$ pmol/l. Пациенты были направлены для хирургического лечения (тиреоидэктомия), радиойодтерапии (80 mCi). В дальнейшем назначали супрессивную терапию L-тироксином (в дозе $137,5 \pm 25$ мкг).

Выводы: 1. В поликлинических условиях злокачественные новообразования ЩЖ были выявлены в 5,8% наблюдений в структуре узловых образований размером в диаметре более 1,0 см.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чойнзонов Е.Л., Дубский С.В., Куприянова И.Е., Балацкая Л.Н.

НИИ онкологии СО РАМН,
Томск, Россия

Цель исследования. Разработка методики психологической реабилитации больных раком щитовидной железы после проведенного хирургического и комбинированного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены результаты психологической реабилитации 52 больных дифференцированным раком щитовидной железы в возрасте от 25 до 69 лет, получивших радикальное хирургическое и комбинированное лечение.

Результаты. Отмечен высокий уровень тревоги по шкале Гамильтона, который составил 15,4 балла, при этом у 28,2% обследованных уровень тревоги 20 и более баллов.

Показано, что у больных РЩЖ очень высокий уровень психической и нейровегетативной тревоги, которая в значительной степени ухудшает общее состояние. Особенно беспокоила пациентов собственно тревога, чувство напряжения, бессонница, снижение интеллектуального потенциала, ощущения общего соматического недомогания и широкий комплекс нейровегетативных реакций (дистальный гипергидроз, цефалгия, головокружение, кожные проявления).

На основании полученных данных нами выделены 3 группы больных РЩЖ по степени психологической реабилитации:

1. Психологически компенсированная группа – 51% (высокий или низкий уровень образования, высокий социальный статус, зрелый возраст, семья с психологической поддержкой). Больные нуждаются только в ранней психологической реабилитации с образовательным уклоном.

2. Психологически неустойчивая группа – 27% (средний уровень образования, средний возраст, неустойчивые семьи, низкий уровень материальной обеспеченности). Больные нуждаются в длительной социально-психологической коррекции 1-2 года.

3. Психологически дезадаптированная группа – 22% (незаконченное образование, молодой возраст, отсутствие семьи, материальные проблемы, наличие психических расстройств до заболевания: неврозы, психопатии). Нуждаются в специализированном психиатрическом лечении.

Выводы. Таким образом, с учетом выделенных групп реабилитации и характера, выявляемых при исследовании нарушений, подтверждена обоснованность индивидуальных программ для психотерапевтической помощи пациентам раком щитовидной железы после проведенного хирургического и комбинированного лечения.

RUSSIAN PARTNERSHIP OF HEAD AND NECK ONCOLOGY SPECIALISTS

ACTUAL PROBLEMS OF DIAGNOSTICS
AND TREATMENT OF THYROID CANCER

ABSTRACTS

OCTOBER 9, 2010, ST.PETERSBURG, RUSSIA

HISTORYHISTORY OF THYROID CANCER RESEARCH
Romanchishen A.F., Vabalayte K.V. 106CONGRATULATIONS WITH 150 ANNIVERSARY
OF SIR J.BERRY CELEBRATION
Romanchishen A.F., Vabalayte K.V. 106**DIAGNOSTICS**PROTEOLYSIS-CONTROLLING GENES AS A PROGNOSTIC FACTOR
IN PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS
Bogatikov A.A., Romanchishen A.F.,
Kuzmichev A.S., Chukhlovina A.B. 107CHALLENGING ISSUES IN THYROID CANCER DIAGNOSIS
Guido Fadda 107CYTOLOGIC AND HISTOLOGIC CORRELATION IN THE DIAGNOSIS
OF THYROID CANCER AND ITS MORPHOLOGICAL VARIANTS
Kondratieva T.T. 107APPLICATION OF ATOMIC-FORCE MICROSCOPY
IN CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID DISEASES
Reshetov I.V., Volchenko N.N., Slavnov E.N., Sukharev S.S. 108THYROGLOBULIN AND CALCITONIN MEASUREMENT
IN WASH-OUT FLUID FROM FINE NEEDLE ASPIRATION (FNA)
FOR DIAGNOSING METASTASES OF THYROID CANCER
Romanchishen A.F., Gasparyan E.G.,
Gostimskiy A.V., Zaitseva I.V. 108ERRORS CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID CANCER
Volchenko N.N. 109THE ADVANTAGE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES
FOR THYROID CANCER (TC) DETECTION
Volchenko N.N., Slavnova E.N. 109IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDIES
IN THE THYROID CANCER
Volchenko N.N., Slavnov E.N., Golubtsov A.K. 110**SURGICAL APPROACHES**JUSTIFICATION OF LYMPHADENECTOMY
FOR THYROID CANCER (TC) PATIENTS
Bondarenko V.O., Depyui T.I.,
Shapiro N.A., Zorina S.V. 110ADVANTAGES AND PITFALLS OF CENTRAL NECK DISSECTION
IN THYROID CARCINOMA PATIENTS
Cherenko S. 110THYROID CANCER IN A CASE OF THYROTOXICOSIS
IN ELDERLY PATIENTS
Kuzmichiov A.S., Klimshin S.B. 111SURGICAL TREATMENT FOR EXTRATHYROID CANCER,
CREATING OF OPTIMAL SETTINGS FOR REHABILITATION.
Pismenniy V.I., Osokin O.V., Krivoschekov E.P.,
Pismennaya A.D., Pismenny E.V. 111TACTICS IN PATIENTS WITH METASTATIC THYROID CANCER
WITH NO PRIMARY TUMOR IN THE THYROID GLAND
Rachinsky S.V., Kukanov M.A., Tsvetkova E.V. 111REMOTE RESULTS LYMPHADENECTOMY
RETROSTERNAL THYROID CANCER
Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E. 112FURTHER DEVELOPMENT
OF TECHNOLOGY MINIMALLY INVASIVE RESECTION
OF THYROID GLAND
Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E., Krekhno O.L. 112IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS
IN THE SURGICAL TREATMENT
OF THYROID CANCER METHOD FLUORESCENCE
Reshetov I.V., Filonenko E.V., Golubtsov A.K.,
Sevryukov F.E., Makanin M.A., Janikowo A.G. 112LOCALLY-INVASIVE DIFFERENTIATION THYROID CANCER:
CHOICE OF RATIONAL VOLUME OF SURGERY
Romanchishen A.F., Bagaturia G.O. 112PRIMARY AND SECONDARY OPERATIONS
IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH THYROID CANCER
FROM EN-DEMIC, NONENDEMIC REGIONS
AND AREAS OF NUCLEAR CONTAMINATION
Romanchishen A.F., Yu.E.Demidchik Yu.E.,
Polyakov V.G., Gostimskii A.V., Privalov V.A.,
Ageev I.S., Komissarenko I.V. 113COMBINATION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA
AND PARATHYROID TUMORS
Romanchishen A.F., Matveeva Z.S., Karpatsky I.V. 113PREVENTIVE CENTRAL LYMPHADENECTOMY
IN THYROID CANCER PATIENTS:
ADVANTAGES AND DISADVANTAGES
Romanchishen A.F., Matveeva Z.S.,
Romanchishen F.A., Karpatsky I.V. 113DANGEROUS EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS
AFTER THYROID AND PARATHYROID SURGERY:
CLINICAL IMPLICATIONS, PREVENTION AND TREATMENT
Romanchishen A.F., Romanchishen F.A., Kim I.J. 114LIMITS OF PATIENTS' OPERABILITY AND TUMOR
RESECTABILITY IN ADVANCED THYROID CANCER CASES
Shaha A.R. 114MANAGEMENT OF THE CENTRAL COMPARTMENT IN WELL
DIFFERENTIATED THYROID CANCER
Shaha A.R., Shah J.P. 114

COMBINED MODALITY TREATMENT

ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: TECHNIQUES, VALUE OF SURGICAL INTERVENTION, AND ADJUVANT THERAPIES Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah	115
PRIMITIVE THYROID LYMPHOMAS Fabio d'Ajello, F. Calzolari, Sergio Galasse, Lucchini R., d'Ajello M., Avenia N.	115
ANAPLASTIC THYROID CANCER Privalov V.A. , Kulaev I.A.	115
INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR THYROID CANCER Choyznzonov E.L., Dubski S.V.	115
PRELIMINARY RESULTS OF LOCAL THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY Reshetov I.V., Davydov D.V., Komarov A.V.	115
FIRST EXPERIENCE WITH THE USE RADIOFREQUENCY TERMOABLATSII LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC THYROID CANCER. Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E.	115
EFFECTIVENESS OF TRADITIONAL TREATMENT OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA (APTC) PATIENTS Romanchishen A.F., Zalmover E.A., Bogatikov A.A.	116

ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA (ATC): TECHNIQUE, VALUE OF SURGICAL INTERVENTIONS AND ADJUVANT THERAPIES Nilton T. Herter, José L. Novelli, Luis S. Diaz	116
INTRAOPERATIVE CHOICE OF SURGICAL TACTIC IN CASE OF UNILATERAL LARYNGEAL MUSCLE PARALYSIS AFTER PREVIOUS INTERVENTION José L. Novelli, Nilton T. Herter, Luis S. Diaz, Natalia P. Palmieri	116
LIFE DANGER COMPLICATIONS OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD: CLINICAL IMPLICATIONS, VARIANTS OF EMERGENCY SURGERY, PREVENTION Luis Soto Díaz, Nilton Tabajara Herter, José Luis Novelli	117
HEALTH ORGANIZATION	
VOCAL REHABILITATION OF THYROID CANCER PATIENTS WITH PARESIS AND PARALYSIS AFTER SURGICAL TREATMENT Balatskaya L.N., Choyznzonov E.L., Krasavina E.A.	117
FREQUENCY OF MALIGNANT THYROID NEOPLASMS IN PATIENTS WITH NODAL GOITER (ACCORDING TO RESULTS OF POLYCLINIC SCREENING) Nad J.G.	118
PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF THYROID CANCER PATIENTS Choyznzonov E.L., Dubski S.V., Kupriyanova I.E., Balatskaya L.N.	118

HISTORY

HISTORY OF THYROID CANCER RESEARCH

Romanchishen A.F., Vabalayte K.V.

Department of Hospital Surgery of St-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
St-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology,
St-Petersburg, Russia

A. Burns (1811) described Thyroid Cancer (TC) at first. M.J. Chetwain (1822) reported dissemination of TC to neighboring structures. In 1855 T. Billroth advised a case of TC with associated enlargement of neck lymph nodes which had the same variation in morphology as TC. In 1887 H. Butlin reviewed 50 cases of TC. But 60% of patients died, only one patient surviving four years, none being cured. J. Berry (1901) elucidated that TC usually developed after the age of 40 and described it in children. TC was determined late when it invaded thyroid capsule, TC became visible and knobby, dysphagia and vocal cords appeared, penetration of the trachea and esophagus, attachment to great vessels and nerves. Complete removal of TC was rarely possible. Distant metastases appeared in bones and lungs. Few patients survived for more than 18 months, suffocation was the commonest cause of death. By 1901 operative mortality was 34%. T. Kocher performed thyroidectomy with resection of adherent muscles, portions of trachea and esophagus, great vessels and nerves in case of advanced TC (wounds failed to heal in 1/3 of patients). When effective operation was not possible, he performed tracheostomy, if necessary through the growth. One of his patient lived for 11 years after operation. Papillary TC was considered less malignant like nowadays. J. Berry mentioned one TC patient, she had tumor 8 year before operation. She lived for 10 years after operation. In 1894 A. Eiselsberg reported TC with sternum metastasis patient, whom was operated by T. Billroth. This case allowed to suppose functional activity of TC and its metastases. A. Graham (1925) separated three types of TC. Some postulate of this classification is actual today also. T.P. Dunhill performed radical excision, in sometimes with splitting sternum in cases of advanced TC. He used radiotherapy in 14 patients during 1925-1935 (10 patients were alive, 2 of them survived 7 years, 3 patients had not responded). «Lateral aberrant thyroid tumor» was much disused at that time. It was regional metastases of papillary TC. In 1942 W. King and J. Pemberton discovered, that minute TC (sometimes 1 mm) were able to have regional and distant metastases. They recommended to perform thyroid resection and block dissection. T. Kocher described «cachexia strumipriva» like condition in cases of cretinism in childhood and myxedema in adults after thyroidectomy. G. Murrey (1881) started to inject thyroid extract for myxedema patients. T. P. Dunhill (1937) applied substitutive thyroid hormone therapy by thyroid extract. G. Crile used thyroid extract for 39 TC patients and concluded that hypothyroidism led to TC growth and adequate substitutive hormone therapy – TC regress. Thyroid surgery had 2 main complications (especially in TC): palsy of larynx muscles and hypoparathyroidism. K. Klein (1820) described consequence of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury after thyroid surgery. F. Lahey (1938) began to routine dissection of RLN and postoperative palsy of larynx muscles decreased to 0.3%. A. Wolfner (1879) reported about case of tetany following T. Billroth's thyroidectomy. Later was clarified by Welsh, Biedli, Halsted: tetany is result of parathyroid glands removing. Radioiodine therapy introduced in 1942 in USA and than in Great Britain. N.W. Thompson (1973) noted: «To the beginning of XX century, with the help of general anesthesia proposed in 1846, modernization of local anesthesia, discovering of aseptic in 1867 and antiseptic, new surgical retractors in 1870 and new forcipes (1874), development of operation technique postoperative mortality shapely decreased. The next step of Thyroid Surgery development is postoperative complication rates decreasing.»

CONGRATULATIONS WITH 150 ANNIVERSARY OF SIR J.BERRY CELEBRATION

Romanchishen A.F., Vabalayte K.V.

Department of Hospital Surgery of St-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
St-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology,
St-Petersburg, Russia

The year of 2010 marks 150th anniversary of the prominent British Surgeon – Sir James Berry. Dr. J. Berry was a former President of the Medical Society of London, a member of the Council of the Royal College of Surgeons, a President of the Royal Society of Medicine. He also was a known supporter of Slavic Nations and took part in the 1st World War on the Russian side. Sir James Berry was born in Kingston, Canada in February 4, 1860. When he was a child, his family moved to Great Britain, where he grew up. Despite physical defects – cleft lip, cleft palate, right foot deformity due to poliomyelitis in his childhood – J. Berry was an excellent student, knew many languages, and managed to keep himself physically fit. J. Berry graduated from Whitgift School, Croydon, and continued his studies at St. Bartholomew's Hospital. Since 1882, he worked as a Chief Surgeon. In 1885, J. Berry triumphed passing his Bachelor of Surgery test. In 1888 J. Berry was appointed Assistant Surgeon to the Royal Free Hospital and became full Surgeon two years later. In addition to his surgical duties he gave lectures in the Women Medical School of London, and worked in an infirmary for children with musculoskeletal disorders. Dr. J. Berry was famous in London as a General Surgeon, specializing in correction of upper lip and palate abnormalities, and also in surgical treatment of thyroid gland. J. Berry became the author of the fundamental publications on treatment of the thyroid gland diseases. Among them are «The Pathology, Diagnosis, and Surgical Treatment of Diseases of the Thyroid Gland» (1886), and «Diseases of the Thyroid Gland and their Surgical Treatment» (1901). By 1901 James Berry had performed 126 operations on thyroid, the major indication for which was breath problems. He was among the first to describe patients with malignant tumors of thyroid and their surgical treatment, suggested the pathogenic mechanisms of endemic goiter and thyrotoxic crisis. He was the first to describe the suspending ligament of the thyroid (Berry's ligament, ligamentum thyroideum laterale). In addition, J. Berry made a major contribution in writing the chapter on «Malignant Diseases of the Thyroid» in Henry Butlin's book «Operative Surgery of Malignant Diseases» (1900). Moreover, Dr. J. Berry published «A Manual of Surgical Diagnosis» (1904) and later, a book «Hare lip and Cleft Palate with special reference to the Operative Treatment and its results» (1912). One of the prominent events in Dr. J. Berry's life was his appointment as the Head of the British – Serbian Hospital (1915) during the 1st World War. In 1916-1917, he and his wife took part in the Red Cross operations in Romania and Russia. When the war was over, J. Berry was awarded the Order of St. Sava in Serbia, the Order of St. Anne in Russia, and a medal in Romania. Sir J. Berry and his wife were the founders of a fellowship that allowed Yugoslavian female students to study in London. After the War, J. Berry was occupying prominent positions in the Surgical Associations of Great Britain: he was the president of the London Medical Society (1921-1922), a member of Council for the Kings College of Surgeons (1923-1929), and the President of Kings Medical Society (1926-1928). In 1934 J. Berry's wife died. In 1935 he married, for the second time, to Mabel Marian Ingram. Sir James Berry died on March 17, 1946, at the age of 86. His widow founded an award in Kings College of Surgeons named after J. Berry to support the best publications in Surgery. We remember Dr. J. Berry as a person who lived his life full of strong will, devotion, teamwork, and humanism.

DIAGNOSTICS

PROTEOLYSIS-CONTROLLING GENES AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS

*Bogatikov A.A., Romanchishen A.F.,
Kuzmichev A.S., Chukhlov A.B.*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Hospital surgery department.
Saint-Petersburg centre of endocrine surgery and oncology.
Saint-Petersburg, Russia

Background. Matrix metalloproteinases (MMPs) are known to control tissue remodeling and neoangiogenesis that is crucial to accelerated tumor growth, whereas plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and angiotensin-converting enzyme (ACE-1) play a role in posttranslational activation of MMPs.

Objectives. The aim of this study was to assess certain functional gene variants MMPs as an additional prognostic factor in patients with papillary thyroid cancer (PTC).

Methods. The study included 109 (PTC) patients (94 female, 15 male median age 52 years). DNA was extracted, amplified by polymerase chain reaction. Genotyping was performed for promoter alleles of MMP-1 (1G/2G-1607), MMP-3 (5A/6A-600), PAI-1 (4G/5G-675), I/D polymorphism of ACE-1 using allele-specific PCR approach.

Results. In our study, was found association between earlier age of disease, and 5A allele of gene MMP-3. The mean age of PTC manifestation was 48 vs 59 years for the patients, resp., with and without MMP3 5A genotype ($p < 0.01$). Hyperactive variant 2G of MMP-1 gene is associated with decreased risk of metastases (59% among 2G-positive cases vs. 82% of 2G-negative patients) the patients of all ages included in the study. In the group of aged patients (more than 70 years), hyperactive variant DD of ACE-I gene is associated with increased risk of regional metastases PTC ($p = 0.01$).

Conclusions. Further study of hyperactive variant of the 2G MMP-1, 5A and MMP3 hyperactive variant of the DD ACE-I gene in PTC patients will be used as additional prognostic factors for disease outcome.

CHALLENGING ISSUES IN THYROID CANCER DIAGNOSIS

Guido Fadda

Division of Anatomic Pathology and Histology - Catholic University,
Agostino Gemelli School of Medicine,
Rome, Italy

Nodular lesions represent a very common problem for the clinicians as well as a diagnostic challenge for the pathologists as up to 5% of the general population has a palpable thyroid nodule. However, less than 10% of these clinically apparent thyroid nodules actually harbour a malignancy. The real challenge facing general practitioners, endocrinologists, surgeons and pathologists is to make the most accurate preoperative diagnosis of malignancy which can provide the most appropriate treatment for the patient. FNAB (fine-needle aspiration biopsy) is the only technique that can provide a definitive preoperative diagnosis of malignancy and it is regarded as the most accurate method for selecting patients with thyroid nodules either for surgery or for the 'wait-and-see' management. Liquid-based cytology (LBC) is a semi-automated method of FNA processing for diagnosing thyroid nodules. It appears to be a valuable investment as it enables the use of the cytologic material not only for the morphologic diagnosis but also for the application of additional techniques such as flow-cytometry, immunocytochemistry and molecular biology. An innovative diagnostic approach includes the application of molecular techniques on cytologic specimens. As good quality nucleic acid can be extracted from thyroid cells processed

by LBC, molecular studies are being undertaken for refining the management of patients with suspected thyroid neoplasms. Considering that the most common thyroid malignancy is papillary carcinoma (PC), the cytologic evaluation of a nodule is, therefore, primarily a search for PC. Although PC is typically an indolent disease, recurrence is common (15%-30% of patients), even in early-stage disease. The BRAF gene is a regulator of thyroid-specific protein expression (i.e., differentiation and proliferation). At the molecular level, mutations resulting in a V600E substitution in BRAF with consequent activation occur in approximately 45% of PCs in adults, making the BRAF mutation the most common genetic abnormality in thyroid cancers. The presence of a BRAF mutation has been associated with a less favorable clinical course so that a more aggressive therapy and monitoring should be planned for these patients. Therefore, the detection of the BRAF V600E mutation on LBC-processed FNABs could assume a pivotal prognostic role.

In the modern era of FNA evaluation of thyroid nodules, the use of frozen section (FS) in the management of surgical patients is controversial. In most cases, the cytologic diagnosis is definitive and guide the specific surgical procedure. FS is used mainly to determine the extent of the operation, especially when FNA is equivocal, reducing the chance of a second surgery. The intra-operative examination is not needed when a FNA is either diagnostic of carcinoma or classified as «follicular neoplasm» or «Hürthle cell neoplasm» because the characterization of these lesions requires a detailed histologic examination for capsular and/or vascular invasion. Intra-operative consultation including FS and intra-operative cytologic examination is particularly useful in those cases that are diagnosed as suspicious for PC on cytology as the intra-operative detection of papillary structures and psammoma bodies is possible in more than 50% of cases of PC. In patients with an adequate cytology the FS examination seldom changes the surgical strategy, but it can be very useful for the evaluation of nodal involvement. Though FS can provide in some instances diagnostic information, FNA remains the most accurate diagnostic test to define the most appropriate surgical approach.

CYTOLOGIC AND HISTOLOGIC CORRELATION IN THE DIAGNOSIS OF THYROID CANCER AND ITS MORPHOLOGICAL VARIANTS

Kondratieva T.T.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Moscow, Russia

Histological classification of thyroid tumors (WHO 2004) includes approximately 25 types and more than 35 pathological variants. This division is based upon peculiarities of tissue pathology, clinical findings, tumor cell immunophenotype and genotypes. Characteristic features of cytological and histological structures still remain the cornerstone of thyroid cancer diagnosis. These tools are helpful in the assessment of tumor grade and its belonging to certain thyroid cancer histotype (follicular carcinoma, C-cell carcinoma, etc.). So far as oncocyctic changes of the follicular and parafollicular epithelial cells are common findings in most thyroid lesions, oncocyctic variants can be found in all thyroid cancer histotypes.

Follicular carcinomas are one of the most common thyroid cancers with a good prognosis. Nevertheless, prognosis of nearly 15% of the patients is uncertain, and of 5% is even bad.

Numerous foreign and Russian studies have shown that fine needle aspiration cytology (FNAC) has sensitivity of 95% and can be considered the gold standard diagnostic test for thyroid lesions. Although FNAC in Russia has been performed for 70 years already, it is used routinely only in the last two decade. According to our knowledge based on the forty-years experience in thyroid aspiration cytology, the informative value of this meth-

od depends heavily both on the proficiency of the specialist performing FNA and on the experience of the pathologist performing cytological examination. Interpretation of the cytological data is not just simple analysis of morphological features. It is a rather complicated process that involves not only target search of morphological criteria but also requires appropriate clinical context. If morphological features are assessed separately without consideration of full clinical data, microscopic results could be assessed incorrectly.

Some studies have shown that the key features of most thyroid cancer variants could be found during histological examination of the aspirate. The main cytological criteria helpful in their identification are site and cell type, specific features of cytoplasm and nuclear structure, presence of colloid, amyloid, stoma structures. With due regard to the fact that separate cytological and histological features are of low specificity, they should be assessed as a whole. There is no doubt that cytological examination is impossible in the diagnosis of encapsulated follicular tumors or microcarcinoma. Only a few studies are aimed to analyze the possibility of cytology as a diagnostic test for confirmation of the tumor variant. It should be mentioned that it is easier to state that we deal with malignant tumor than to classify cancer, which means to define its histological type and variant. Cytological examination of the aspirate allows to differentiate between benign and malignant thyroid nodules, but it also helps to define morphologic type and variant of tumor (e.g., follicular variant of papillary carcinoma or encapsulated type of follicular cancer).

Accuracy of histologic diagnosis in different thyroid lesions is as follows: in case of the goiter it is 65%, thyroiditis - 82%, thyroid adenoma - 58%, papillary carcinoma - 89%, follicular carcinoma - 53%, medullary carcinoma - 86%, lymphoma - 92% (based on the materials of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center).

This data confirms the evidence of the fact that in thyroid gland, like in the other organs of endocrine system, it is very difficult to differentiate between hyperplasia and neoplasia, and between benign neoplasm and cancer. And the first point is even more difficult. Introduction of the new term «follicular tumor», «follicular neoplasia» to the common practice is its direct confirmation. The usage of this term will help to avoid unreasonable surgery on patients with non-neoplastic lesions. Unfortunately in our country we have to admit that this integrative term is used unreasonably often and in most cases it depends on qualification of the pathologists. The cytopathologic diagnosis «follicular lesion» is rather useless in treatment choice and surgical extent. In such cases the diagnosis of malignant transformation fully depends on pathological findings of capsule and/or vessel invasion.

In case of papillary carcinoma, including all its variants, peculiarities of cells and nucleus are the leading diagnostic features.

Concerning follicular carcinoma these characteristics are also of crucial importance. But high cellularity and cell atypia are not always reliable criteria in follicular proliferation diagnosis. In controversial cases from diagnostic point of view, mitosis, especially atypical ones, could be crucial. Immunological tests, such as galectin-3, HBME-1, fibronectin, CK-19 and Ki-67 are also helpful.

What determines the diagnosis of medullary carcinoma is neuroendocrine origin of tumor cells. The leading pathological feature of medullary carcinoma is morphological heterogeneity which is present simultaneously with a wide variety of cell types and amyloid. Amyloid is found in 50% of all the cases. Concerning medullary carcinoma, cytology of thyroid tumor aspirate, enlarged lymphnodes or any other pathological lesions in case of latent carcinoma (soft tissue, bones, lungs) is almost the only diagnostic tool that could be performed before surgery. It helps to verify clinical diagnosis and gives the surgeon an opportunity to perform additional testing aimed to exclude hereditary endocrinopathy. In order to reduce the likelihood of diagnostic and treatment mistakes, it is necessary to point out the main problems in differential diagnostics that could occur in light-optical microscopy histology and cytology data interpretation.

Confirmation of tumor histotype (thyroid papillary carcinoma of columnar cell type, for instance) in the preoperative period helps the multidisciplinary team to plan the treatment and to predict the course of disease. Results of the recent studies confirm the evidence of the role of histotype and tumor grade as the main predictive factors. Our present understanding of molecular genetics proves the correlation between immune-, genotype and morphophenotype of different thyroid epithelial cells.

APPLICATION OF ATOMIC-FORCE MICROSCOPY IN CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID DISEASES

Reshetov I.V.¹, Volchenko N.N.¹, Slavnov E.N.¹, Sukharev S.S.²

¹ FGU MNIIOI im.P.A.Gertsena Rosmedtechnology,

² FSEI PKI FMBA, Moscow, Russia

The aim of our study – to determine the role of atomic force microscopy (AFM) in the cytological diagnosis of tumors and tumor-like processes in the thyroid gland (TG).

Materials and methods. We used a research complex Integra production ZAO NT BAT “Zelenograd, Russia. We studied 31 cytologic preparations of thyroid tumors. Methods of obtaining material: fine needle aspiration biopsy under ultrasound control and scrapings from the surgical specimens.

The results of the study. Morphological parameters of thyroid cells, as well as relations between them, which may have differential diagnostic value, are presented in Table 1.

Параметры папиллярных клеток рака щитовидной железы и нормальных клеток, полученных методом АФМ					
Cells	height cytoplasm nm	height of the kernel nm	Value heights nucleus and cytoplasm	Height nucleolus nm	Ratio of the height of the nucleolus to the height of the nucleus
OL TG	266±74	605±103	2.5±1.2	943±224	0.63±0.43
Follicular adenoma of thyroid	277±64	547±151	2.0±0.5	653±195	0.34±0.21
Colloid goiter thyroid	169±42	315±82	1.9±0.6	0	measurements were not performed

In the study of papillary carcinoma (PR), thyroid AFM revealed nucleoli in the form of local elevations. One of the important diagnostic features is the detection of intranuclear inclusions of cytoplasm (cytoplasmic invaginations), depth is 290 82 nm. Measurements of morphometric parameters by means of AFM in follicular adenoma (FA) of the thyroid showed that the ratio of height to the height of the nucleolus nucleus differ in the OL TG and FA, and may serve as objective criteria for differential diagnosis between these pathological processes (for cancer of 0.63, 0.43, 0.21 and 0.34 for FA, $p<0.05$). Our measurements showed that the cells of the thyroid colloid goiter and thyroid OL differ statistically significantly ($p<0.05$) on the following parameters: the height of the cytoplasm, the height of the nucleus, the ratio of heights of the nucleus and cytoplasm (for colloid goiter 1.9 0.6 2.5 1.2 OL TG).

Conclusion. For PR thyroid found a significant increase in this parameter compared with the cells of colloid goiter. The trend to increase this parameter in thyroid cells OL compared with follicular thyroid adenoma. It is established that an objective criterion for differential diagnosis between PR and follicular thyroid adenoma may serve as a ratio of height to the height of the nucleolus of the nucleus.

THYROGLOBULIN AND CALCITONIN MEASUREMENT IN WASH-OUT FLUID FROM FINE NEEDLE ASPIRATION (FNA) FOR DIAGNOSING METASTASES OF THYROID CANCER

Romantchichen A.F., Gasparyan E.G., Gostimskiy A.V., Zaitseva I.V.

Department of Hospital Surgery of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy, Saint-Department of Endocrinology of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology, Medical Centre “Professor”, Saint-Petersburg, Russia

Introduction. Frequency of thyroid carcinoma (TC) case increased during last three decades significantly. Abilities of fine needle aspiration biopsy (FNAB) of TC and its metastases is restricted. New possibility for

detection of TC has exposure of untypical proteins (thyroglobulin (TG) and calcitonin (CT) in neck lymphatic nodules.

Material and methods. 32 pts were included in that research: 24 papillary TC pts and 8 – medullary TC pts. All patients were underwent thyroidectomy and central lymphadenectomy previously. Neck lymphadenopathy was found during follow up US-examination. FNAB of cervical lymph nodes with cytology examination was performed. Additionally aspirates of lymphatic nodules were diluted by 2 ml of physiological salt solution and searched for TG and CT.

Results. There were 3 groups of patients. In 1 group were included 19 pts with cytologically approved lymph nodes papillary (14 pts) and medullary (5 pts) TC metastases. Besides TG and CT was found in lymphatic node wash-out aspirate of 14 papillary and 5 medullary TC patients accordingly. All those patients were operated on. Cytological, radioimmunological and histological examinations has found papillary or medullary TC. In 2 group were included 5 pts. There were no detect of TC cells during cytological examination but TG was found in wash-out from FNA in 4 pts, CT – in 1 pts. All patients were operated on also. Lymph nodes metastases were confirmed during histological examination. In 3 group were included 8 pts. TG and CT in wash-out from FNA were determined in insignificant amount or were absent. Metastases of TC were no exposed in 4 papillary TC pts and 4 medullary TC. 4 papillary TC pts were no operated on repeatedly and now they are under medical observation.

Conclusion. Detection of papillary and medullary TC markers in wash-out from FNA of neck lymph nodes is perspective modality of early local spreading of papillary and medullary TC detection. That method is simple, inexpensive and can be use for differential TC pts postoperative examination. Its possibility will be accurate and extended as clinical experience will be accumulate.

ERRORS CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

Volchenko N.N.

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology
Moscow, Russia

The main purpose of cytological examination of thyroid tumors is to reduce the number of diagnostic surgical intervention. Extensive use of aspiration biopsy has reduced their number by 33-57%. However, the pre-operative cytological diagnosis of thyroid cancer (TC) is rather complicated and inevitably accompanied by errors: sensitivity is 57-98% (according to our data 89-93%), specificity 71-100% (according to our data – 99%). The most common gipodiagnostika (7-10%), overdiagnosis is 0.5-1%. Errors can be in a routine diagnosis of cancer, histological forms of cancer and in treating the results of immunocytochemical studies. Mistakes are objective, subjective and there are technical. The main reason is the lack of objective errors pathognomonic cytological signs of cancer. Because – for the large differential-diagnostic difficulties between follicular adenoma, follicular carcinoma with minimal invasion and follicular type of papillary carcinoma using the concept of «follicular neoplasm», which in 15-30% of patients after routine histological examination is cancer. Using immunocytochemical studies with antibodies to cytokeratin 19, NVME-1, galektin-3 helps to solve this problem: with papillary carcinoma these markers are expressed in 80-100%, 100% and 43-97%, respectively. However, cytokeratin-19 can be detected in the form of pale focal accumulations of 5% of cells in colloid goiter, chronic limfomatoznom Hashimoto's thyroiditis, in 71.4% of follicular adenomas. Mesothelial antigen NMVE-1 is expressed in 11% with goiter and 30% in benign tumors, Galektin-3 is not expressed in the follicular variant of papillary carcinoma. It should be understood that when analyzing the results ITSH study may fail because the markers that with absolute accuracy can identify malignant epithelium are absent.

Chronic autoimmune thyroiditis, Hashimoto, accompanied by the formation sosochkovopodobnyh structures, to assess which should be approached with caution and remember that when this process reactive epithelial changes can be mistaken for papillary thyroid cancer. Histological form of thyroid cancer diagnosed in the 70-90%. In 10-30% histological form can not be established because of the small amount of material in the smear and the need for differential diagnosis using ITSH study.

ITSH helps differential diagnosis especially in rare forms of cancer, for example, onkotsitarny type of papillary carcinoma or medullary carcinoma, kolumnarokletochny variant of papillary carcinoma or metastasis of adenocarcinoma of the gastro-intestinal tract, clear cell papillary renal cell carcinoma or. ITSH study identifies dimorphic crabs, ie crayfish with products and calcitonin and thyroglobulin. However, please be aware that MP express calcitonin only 80-90% of cases, relying only on the analysis of calcitonin may be a mistake in 10-20% of cases. It must be remembered that for thyroid cancer is characterized by the expression of not only cytokeratin but vimentin, often expressed in histoid neoplasms. The errors caused by subjective reasons, due to lack of training of doctors, lack of clinical trial data, incorrect interpretation of the hand of the clinician cytological findings, non-use of modern methods of research. To eliminate human error morphological diagnosis is of great importance clear indication of the nature of the treatment, for example, receive fairly widespread antibiotic tetracycline leads to the accumulation in the cells of the thyroid gland of brown pigment and the erroneous diagnosis of melanoma. Receiving mercasolil accompanied by a sharp polymorphism follicular epithelium, which causes cytological overdiagnosing follicular cancer. Technical error results in a disturbed process of obtaining material of patients with incorrect preparation of cytological preparations. When ITSH study should clearly observed study protocol, performed control studies, preferably using liquid cytology.

Ways to reduce the number of possible errors should include searching for the most informative combinations of cytologic features with development – differential diagnostic criteria, improved methods for sampling the material, the introduction of new types of microscopy and the use of high-tech method of improved diagnostics.

THE ADVANTAGE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES FOR THYROID CANCER (TC) DETECTION

Volchenko N.N., Slavnova E.N.

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology
Moscow, Russia

Introduction. Value of immunohistochemical examination (IGHE) for cytological diagnosis of different TC histological types is poorly studied.

Material and methods. Tumor cytological examinations were performed in 124 patients after fine needle aspirations (FNA). Totally 367 IGHE were performed. Medullary thyroid carcinomas (MTC) were cytologically detected and confirmed by IGHI in 23 patients. Positive expressions of calcitonin, chromogranin A and synaptophysin were observed in MTC cases, but thyroglobulin expression was absent. Small cell variant of MTC and lymphoma were identified in 4 patients. Positive expression of CD45, CD30, CD20 and negative CD3, CD15, calcitonin and thyroglobulin revealed 2 cases of B-cell and large cell lymphoma. Small cell variant of MTC has expressed calcitonin and thyroglobulin and did not express the lymphoid markers. Expression of calcitonin revealed follicular and oncocytic variant of MTC in 2 patients. Papillary carcinoma (PTC) was characterizes by the expression of thyroglobulin and TTF-1, cytokeratins, and CC-19. Co-expression of HBME-1, CC-19 and CD44v6 often confirmed PTC (in 78%, 98% and 80% respectively). PTC were confirmed in 38 patients, and in 2 cases were revealed the high cell PTC. Follicular thyroid cancer (FTC) was detected in 2 patients. Follicular cancer cells expressed the thyroglobulin, TTF-1, low molecular weight cytokeratins, HBME-1, galektina-3, Bcl-2, and P27. Only coexpression of thyroglobulin and calcitonin revealed medullary-follicular variant of cancer in 3 patients. Anaplastic thyroid cancer was detected in 8 cases. Tumor cells did not express the calcitonin, thyroglobulin was strongly positive Tp53, rarely TTF-1. Cytokeratin were expressed in 80%, UAE – 30-50%, CEA – less 10%. Metastases of different organs cancers in the thyroid gland were diagnosed in 4 patients. Breast cancer (2 patients) did not express calcitonin, thyroglobulin, but has expressed estrogen, progesterone. Colon cancer metastasis to the thyroid did not express calcitonin, thyroglobulin, TSK7 and – REA TSK20, Cdx2, melanoma metastasis – expressed the HMB-45 (melanosomy antigen), melan A, but not calcitonin and thyroglobulin.

Conclusion. Immunohistochemical study of FNA has revealed histological type of TC in 95% of cases.

IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDIES IN THE THYROID CANCER

Volchenko N.N., Slavnov E.N., Golubtsov A.K.

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology
Moscow, Russia

Immunocytochemical study of thyroid cancer helps in differential diagnosis of various histological forms of cancer, and in some cases can establish the nature of the pathological process in the thyroid gland.

The aim of our study - to evaluate the possibility of immunocytochemical studies in the cytological diagnosis of thyroid cancer.

Of this research served as a preoperative fine-needle biopsies of 124 patients who were operated on in MNIOL im.P.A.Gertsena about various diseases of the thyroid gland. Completed 367 immunocytochemical studies.

Medullary cancer diagnosed cytologically and confirmed by immunocytochemical in 23 patients. For medullary thyroid cancer observed positive expression of calcitonin, chromogranin A and synaptophysin and absent expression of thyroglobulin. The four observations differential diagnosis is between small cell variant of medullary carcinoma and lymphoma. In two observations marked expression of CD45, CD30, CD20 and negative CD3, CD15, calcitonin and tireoglobulina allowed to diagnose B-cell lymphoma MAGNOCELLULAR. Two patients with similar cytological picture of tumor cells expressed calcitonin and thyroglobulin and did not express the lymphoid markers, which allowed to diagnose small cell variant of medullary cancer. Also of interest are two observations, where the expression

of calcitonin cells of the tumor allowed to establish and onkotsitarny follicular variants of medullary cancer.

For most prevalent papillary thyroid cancer is characterized by the expression of thyroglobulin and TTF-1, cytokeratins, mainly high, especially the CC-19. Co-expression of HBME-1, CC-19 and CD44v6 often confirms the malignant nature of papillary epithelial thyroid tumors. The frequency of detection of a POW, according to our study, 78%, 98% and 80%. We immunocytochemical confirmed the diagnosis of papillary carcinoma in 38 observations, and in two cases diagnosed in one of the toughest on the clinical course variant of papillary carcinoma of the tall cells.

Two patients were diagnosed as follicular cancer. Tumor cells expressed thyroglobulin and TTF-1 expression of calcitonin absent. For the DF is characterized by expression of low molecular weight cytokeratins, HBME-1, galektina-3, Bcl-2, P27.

Only the holding of immunocytochemistry with coexpression of thyroglobulin and calcitonin allowed to diagnose 3 patients dimorphic neural-variant of follicular cancer.

Undifferentiated thyroid cancer was in the 8 studies. Tumour cells did not express either calcitonin or thyroglobulin. In anaplazirovannom cancer dramatically positive Tp53, rarely TTF-1, cytokeratins are expressed in 80%, UAE – 30-50%, CEA – less than 10%.

In four patients by immunocytochemical studies confirmed the nature of metastatic lesions of the thyroid gland. Two patients diagnosed with metastases of breast cancer: tumor cells did not express either calcitonin or thyroglobulin and at the same time observed the expression of estrogen, progesterone. In one case set metastasis of intestinal cancer: tumor cells did not express calcitonin, tireoglobuli, TSK7, but observed the expression of CEA, TSK20, Cdx2. In one case diagnosed with metastasized melanoma: there is positive expression of HMB-45 (melanosomny antigen), Melan A, and the lack of expression of calcitonin and thyroglobulin.

Implementation of cyto-histological comparisons showed that immunocytochemical method allows 95% of the set histological form of thyroid cancer.

SURGICAL APPROACHES

JUSTIFICATION OF LYMPHADENECTOMY FOR THYROID CANCER (TC) PATIENTS

Bondarenko V.O., Depyui T.J., Shapiro N.A., Zorina S.V.

Course of Endocrine Surgery at the Department of Endocrinology and Diabetology,
Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Moscow, Russia

Introduction. Necessity, effectiveness and execution time of neck lymphadenectomy during TC operations is widely discussed up to now.

Material and methods. Among 5100 Thyroid patients (1995-2009) were operated on 1080 (21.2%) TC cases. Papillary TC were found in 1002 (92.8%), follicular – in 52 (4.8%), medullary – in 16 (1.5%) patients. TC co-existed with other benign thyroid diseases in 680 (63.0%) cases. Thyroid carcinomas were detected on autoimmune thyroiditis ground more often than on other one. Before 2000 neck and mediastinal lymphodissection has carry out in cases of clinical and cytological proved regional lymphatic metastases presence. After 2000 thyroidectomy with ipsilateral prophylactic central compartment lymphodissection and subsequent intraoperative cytologic examination we have performed in every TC patients. In case of lymphatic metastases were detected we added surgical intervention by lateral neck dissection with upper mediastinal nodes examination.

Results. Mention above many staged tactic of lymphatic node examination and dissection has allowed histologically detected TC metastases in 7.0% of clinically unchanged neck and mediastinal lymphatic nodes.

Conclusion. Lymphadenectomy volume in TC patients should be depended on clinical and intraoperative cytologic examination of regional lymphatic nodes but not of location and sizes of tumors.

ADVANTAGES AND PITFALLS OF CENTRAL NECK DISSECTION IN THYROID CARCINOMA PATIENTS

S. Cherenko

Ukrainian Research Center of Endocrine Surgery,
Kyiv, Ukraine.

Background: Radical surgery remains the basement of treatment of thyroid carcinoma (TC). Modern approach to monitoring of differentiated or medullary TC patients relies on biochemical control of specific serum protein markers (thyroglobulin or calcitonin). State of the art technology of thyroid operations is much safer now than earlier. Thus, total thyroidectomy is the operation of choice in every proven of TC case. Extension of neck dissection remains debatable issue (particularly – the expediency of prophylactic dissection) considering high risk of specific complication rates (up to 50% of temporary hypoparathyroidism). Objective of research was to study advantages and pitfalls of central neck dissection in differentiate papillary TC patients.

Material and methods: Three papillary T1-2N0M0 TC (clinically groups (50 persons each) were selected of 3104 operated (1996-2009) TC patients. Mean follow up periods were similar in each group and always exceed 5 years. 1st group comprises cases of thyroidectomy without systematic central neck dissection (only “berry picking” if enlarged lymph nodes detected); 2nd – thyroidectomy + systematic central neck dissection (VI level); 3rd – thyroidectomy + central neck dissection in extension depending on results of standardized biopsy and frozen section of prelaryngeal, pretracheal and selected paratracheal lymph nodes. Results of treatment were analyzed including rates of detected metastases, neck recurrences, laryngeal pareses and temporary hypoparathyroidism.

Results: Systematic central neck dissection significantly increased rate of detected VI level metastases from 9% to 21%. Rate of local recurrences after central neck dissection dropped twice in comparison with 1st group from 8% to 3.6% (in 2nd) and 4% (in 3rd). Frequency of paresis (including temporary) of laryngeal nerves rose from 3% to 3.9% and 3.2% correspondingly ($P>0.05$), and rate of transitory hypoparathyroidism – from 8% to 28% and 14% correspondingly ($P<0.05$).

Conclusion: Prophylactic central neck dissection significantly increases detection of VI level metastases. Attempting of recurrent laryngeal nerves damage avoidance (could be diminished by obligate nerve visualization and neuromonitoring) and parathyroid glands ischemia (keep in mind autotransplantation), using standardized biopsy and frozen section for encouraging the aggressive central dissection lead to diminishing of complications not increasing the rate of recurrences.

THYROID CANCER IN A CASE OF THYROTOXICOSIS IN ELDERLY PATIENTS.

Kuzmichiov A.S., Klimshin S.B.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Hospital surgery department,
Saint-Petersburg centre of surgery and oncology of endocrine system organs,
Saint-Petersburg, Russia

Introduction recently there was the opinion that thyrotoxicosis and thyroid cancer are mutually exclusive. That hypothesis was confirmed with the range of articles which highlighted increased rate of thyroid cancer in thyrotoxicosis patients. In different investigators opinion the rate of thyroid cancer in thyrotoxicosis patients was vary from 0.3% to 16.6%. The differences of view depend on the accuracy of diagnostic methods. The papillary thyroid cancer was more common form; another form is follicular thyroid cancer. There are some reports about anaplastic thyroid cancer. Some authors suppose that a clinical course of thyroid cancer in thyrotoxicosis has favourable peculiarities.

Purpose: is to investigate the features of thyroid cancer in a case of thyrotoxicosis in elderly patients.

Materials and methods: the 150 elderly patients with toxic goiter were treated. Besides 47 patients had autoimmune form of thyrotoxicosis and 103 had suffered form of thyrotoxicosis. Among patients there were 19 males and 131 females (1:7). Mean age 69.0 ± 0.3 years old (from 65 to 82 years).

Results: the thyroid cancer was revealed in 4 (2.7%) patients among 150 patients. In autoimmune form of thyrotoxicosis the differentiated thyroid cancer was revealed in 2 (4.3%) from 47 patients: 1 papillary and 1 follicular cancer with the size of tumor from 1 cm to 2 cm. In autonomic form of thyrotoxicosis the follicular thyroid cancer with the size of tumor about 1 cm was revealed in 2 (1.9%) from 103 patients. There were not revealed any cases of anaplastic thyroid cancer. The difference in cancer rate in both form of thyrotoxicosis is not significant ($p>0.05$). In all cases of thyroid cancer there was not revealed any infiltration of thyroid gland capsule and metastases in neck lymphatic nodes.

Resume: the thyroid cancer rate in elderly patients with toxic goiter is 2.7%. The thyroid cancer in thyrotoxicosis has favourable clinical course. The difference of thyroid cancer rate in elderly patient is not significant ($p>0.05$).

SURGICAL TREATMENT FOR EXTRATHYROID CANCER, CREATING OF OPTIMAL SETTINGS FOR REHABILITATION.

*Pismennyi V.I., Osokin O.V., Krivoschekov E.P.,
Pismennaya A.D., Pismenny E.V.*

Samara state medical university
Samara regional clinic oncologic dispensary
Samara, Russia.

The interest of surgeons, endocrinologists, oncologists who take up the problem of diagnosis, treatment and rehabilitation in patients with thyroid

tumors, is attributable to torpid tumor process occurring immediately in the affected organ, usually it causes mistakes in the choice of treatment approach. Patients with malignant thyroid tumors with high differentiated cancer spreading to upper respiratory tracts associated with respiratory failure and different degrees of dysphagia appears to be the most complex. The ways to resolve this clinical situation are often controversial. One of the conditions worsening the clinical picture is respiratory failure due to tumor penetration into lumen of larynx, trachea or due to external pressure of tumor or metastatic component. For the involvement of trachea or larynx the problem is what extension of operation on the primary organ is appropriate for surgical radicality not violating oncological principles. Using all instrumental and X-ray methods clinical discussion is crucial in determining of treatment plan. The evaluation of computer and X-ray diagnostics results allows a conclusion about mistakes by overdiagnosis and overstatement of tumor and metastasis advancing to the disfavor of the patient; the last is accounted up to one third of false inferences. Malignant high differentiated tumor with T4 symbol was in 71 (3.27%) patients. The patients underwent extended and combined surgical treatment with resection of involved upper respiratory tracts, esophagus and pharynx.

It is premature to make a conclusion about diagnostics and treatment approach for advanced thyroid cancer. Elaboration of surgical treatment for the primary tumor and involved adjacent tissues of respiratory and alimentary tracts, methods of immediate and delayed reconstructive approaches is required. It is necessary to train specialists who are able to realize the whole range of treatment measures to cure patients with advanced malignant thyroid tumors, disposing with highly equipped clinical. The feasibility of extended surgery for differentiated thyroid carcinomas is certain.

TACTICS IN PATIENTS WITH METASTATIC THYROID CANCER WITH NO PRIMARY TUMOR IN THE THYROID GLAND

Rachinsky S.V.¹, Kukanov M.A.², Tcvetkova E.V.¹

¹ St-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov,
Surgical department,

² St-Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (CCOD),
Saint-Petersburg, Russia

Introduction. Frequent use of ultrasound and FNA increased the thyroid cancer (TC) rate, but reduced the nodular goiter unnecessary operations. There is a group of patients when TC diagnosed after a lymph nodes biopsy. Thus, metastasis can be considered as manifestation of TC.

Material and methods. From 2005 to 2009 in St. Petersburg «CCOD» were treated 250 TC patients. The 13 patients had metastases with obscure location of primary tumors. Those patients had TC cervical lymph nodes (4 cases), bones (in mandible) or lungs metastases.

Results. Ultrasound guided FNAB has found primary tumor in the thyroid gland in 8 patients. In other 5 patients metastases to thyroid gland had place from other organs. All of the patients were operated on. Tumors (size of 2-3 mm) were located superficially under the thyroid gland capsule, invaded it and had no clear boundaries in 5 patients. Microcarcinomas had no capsule and were located superficially. Lymph node metastases had ipsilateral location in 4 cases, and bilateral – in 1 patient. Thyroidectomy with central lymph node dissection and lateral neck dissection were performed. In 1 patient the lateral neck dissection was performed upon both sides. Papillary TC was diagnosed in 4 and follicular TC – in 1 patients. All patients received radioiodine and suppressive hormonal therapy.

Conclusion. The presented cases confirm expert opinion - tumor spreading through the thyroid gland capsule could increase the risk of local and distant metastases. Patients like those should be referred to the high risk group. It could be explain by active lymph and blood flow around the thyroid gland capsule that good demonstrated neck lymphography and angiography. We recommend performing thyroidectomy and lymphadenectomy to every patient with TC neck lymphatic metastases without primary tumor in the thyroid gland was discovered.

REMOTE RESULTS LYMPHADENECTOMY RETROSTERNAL THYROID CANCER

Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E.

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology,
Moscow, Russia

Objective: To determine indications for surgical access to the lymph nodes anterior-superior mediastinal lymphadenopathy in for cancer of the thyroid gland: a less invasive through the upper thoracic aperture, or sternotomy. To analyze the complications, immediate and remote results.

Materials and Methods: since 2002. in the department of microsurgery performed 66 videoassistirovannyh surgery. The operation is performed with confirmed thyroid cancer and metastases in lymph nodes of the anterior-upper mediastinum, as well as lymphadenopathy detected during examination. After surgery on the thyroid gland – thyroidectomy, from the same access, through the jugular cut, retrosternal entered the telescope, using endoscopic instruments is a block removal of the pre- and paratracheal tissue in the neck on both sides, and in the anterior-superior mediastinal under video control recurrent laryngeal nerve, mediastinal structures, thus minimizing the possible intraoperative complications. However, in connection with the preoperative underestimation of tumor in the mediastinum, two performed the conversion to sternotomy and removal of metastases in the mediastinum with resection of surrounding structures.

Results: during scheduled morphological study in 47 cases (71.2%) patients with metastases of thyroid cancer: papillary form in 38 patients, papillary-follicular forms in 3 patients, the medullary form in 5 cases, follicular undifferentiated form in 1 patient. In 19 (28.2%) patients had metastases of thyroid cancer were detected. The number of excised lymph nodes on average 8.9, maximum 26. The size of nodes to a maximum of 3.5 cm Operation time, compared to sternotomy decreased twice. According to 7 years of observations of the 66 patients in 4 cases revealed the progression of tumor, 1 case of recurrence of metastasis of thyroid cancer in 42 cases, complex examination of recurrence of metastases in the mediastinum were found. Complications related to the implementation of this operation were observed.

Conclusion: The use of techniques videoassistirovannyh lymph node dissection in the anterior-superior mediastinal metastases of thyroid cancer, can be considered adequate and radical. This type of surgery reduces the operational trauma compared with sternotomy, and has a better cosmetic effect. When referring to the preoperative examination the presence of metastases in the mediastinum more 3,5 cm, as well as signs of germination of metastases in the surrounding structures must immediately comply sternotomy.

FURTHER DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY MINIMALLY INVASIVE RESECTION OF THYROID GLAND

*Reshetov I.V., Golubtsov A.K.,
Sevryukov F.E., Krekhno O.I.*

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology,
Moscow, Russia

Objective: Based on analysis of key oncogenic mutations of B-Raf and K-Ras genes in biological samples of patients with differentiated thyroid cancer use the technique of making videoassistirovannyh of minimally invasive surgical access to the biopsy of sentinel lymph node.

Materials and methods: in the department of microsurgery MNIOI them. PA Herzen videoassistirovannyh performed surgery on the thyroid gland of minimally invasive lateral access through endovideoskopicheskoy technology, with highly differentiated adenocarcinoma of the thyroid gland T1-T2N0M0 – 27 patients with biopsy sentinel lymph nodes after pre-lymphography. The presence of mutations in B-Raf and K-Ras genes allowed to determine the degree of malignancy of the tumor and its potency to metastasize. We investigated the «hot spots» of genes B-Raf (15 exon) and K-Ras (2-exon).

Results: 2 patients (7.4%) patients had genetic mutations. Duration

videoassistirovannyh thyroid surgery with sentinel lymph node biopsy was 60 minutes. Intraoperative complications. Results of routine morphological studies patrol I \ node – micrometastases papillary thyroid cancer in the sentinel lymph nodes were found in 2 (7.4%) patients who had identified mutations in the genes B-Raf (15 exon) and K-Ras (2-exon). In these cases, was performed extrafascial thyroidectomy with paratracheal lymphadenectomy.

Conclusion: the detection of mutations in the genes B-Raf and K-Ras can talk about a high probability of detection of metastases and cervical lymph nodes. Determination of sentinel lymph node allows you to identify the initial phase of lymphogenous metastasis. Minimally invasive access allows you to make any drastic volume of surgical interventions on the thyroid gland. Videoassistirovannyh operations with highly differentiated thyroid cancer stage I (T1-T2N0M0) do not affect cancer outcome.

IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS IN THE SURGICAL TREATMENT OF THYROID CANCER METHOD FLOURESCENCE

*Reshetov I.V., Filonenko E.V., Golubtsov A.K.,
Sevryukov F.E., Makanin M.A., Janikowo A.G.*

Federal Moscow Research Oncological Institute. Gertsen Rosmedtechnology,
Moscow, Russia

Objective: To explore the feasibility of fluorescence diagnosis of parathyroid glands in the surgical treatment of malignant neoplasms of the thyroid gland.

Materials and Methods: In study group, which conducted intraoperative fluorescence diagnosis of parathyroid glands, composed of 15 patients with highly differentiated thyroid cancer, with a prevalence of tumor T1-2N0-1M0. To determine the parathyroid patients prior to surgery received through your mouth water solution «Alasens». The operation was conducted from the standard access. After separation of the thyroid gland, 3-4 hours after taking the drug «Alasens» held intraoperative fluorescence diagnosis of parathyroid glands in the operating field. We used a diode source of radiation. For fluorescence imaging of parathyroid glands used glasses with optical filters. Fixing the fluorescence produced by fluorescent cells.

Results: All patients were identified parathyroid gland. Recorded with a pink glow in the rays of polarized green light. Glow other surrounding tissues were observed. Histology confirmed the presence of parathyroid tissue during fluorescent fragments.

Conclusions: Intraoperative fluorescent diagnosis reveals Parathyroid gland during surgery on the thyroid gland.

LOCALLY-INVASIVE DIFFERENTIATION THYROID CANCER: CHOICE OF RATIONAL VOLUME OF SURGERY

Romanchishen A.F., Bagaturia G.O.

Department of Hospital Surgery of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy6
Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology6
Saint-Petersburg6 Russia

Background. Limited papers exist regarding results of surgical treatment for the management of advanced thyroid cancer (TC). In the current report we present experience of our Center.

Methods. A total of 2337 patients were operated for differentiative TC between 1973 and 2008. Wide extrathyroid TC spread (T4) was found in 487 (21.9%) cases. We performed 279 (46.2%) combined thyroid gland with adjacent organ resections, 246 (40.7%) extended neck and mediastinum lymphadenectomy and 137 (22.7%) palliative operations were performed. Totally were carry out 604 such operation including 140 (24.1%) combined-extended surgical interventional at 487 patients.

Results. There were 94 (19.3%) males and 393 (80.7%) females (1:4.2). Average age made 57.7±2.6 years. Those parameters compare with common TC patients group (1:7.4; 51.6±1.7) were significantly differ (P>0.05) Morphological study of thyroid tumors has shown papillary - in 62.9%, follicular – in 24.8% and medullary cancer – in 12.3%. TC extension

on muscles of neck and larynx (73.8%), RLN (37.9%), trachea (35.2%), pharynx and esophagus (23.8%), main neck or mediastinal vessels (21.9%) were found. Tumors were deleted completely at 199 (76.7%) and near totally – at 60 (23.4%) of 279 cases after combined thyroid and adjacent organs resection.

TC and metastases were removal either from neck and mediastinum or from neck bilaterally completely at 243 (97.5%) after 246 extended operations. Finally palliative volume of operations appeared to be on 146 (25.1%) of 138 cases after combined, extended and initially palliative interventions. Last 5 years that date was decreased to 7.8%. Seven (1.6%) patients dead after 435 combined and extended operations. No lethal outcomes happened of 97 patients operated on into two stages. Unexpected specific postoperative complications observed at 6.1% of cases. 9 (6.2%) of 146 palliative operations were completed by tracheostomy. Follow up results (median 9.7+1.9 years) were investigated in 84.9%. The 5-year survival rate made 82.1% and 10-year – 71.3% after combined and 86.9% and 70.7% (accordingly) – after extended operations. The local failure-free rate after subradical «shaving» neck organ resections were not significantly worse than after of those circular resections (9.8% end 3.5%). But quality of life, 5 and 10 years survival rates after organ-sparing («shave» and «wage» resection) were much better then after «sleeve» resection (81.1% and 35.7% compared to 76.0% and 7.1%). 5-year follow-up results after palliative operations made 40.7% for patients with extended papillary and follicular TC and 17.1% – in cases with advanced medullary carcinoma. 29.1% of differentiated TC patients were alive after palliative operations, radioiodine and chemotherapies during 10 and more years.

Conclusion. Combined, extended and palliative operations provided recovery or significant prolongation of majority patients' life. «Shave» excision, «wedge» resection procedures together with adjuvant therapies in cases of I-III and some times IV degree of TC aerodigestive organ invasions have produced better results then «sleeve» resection for recovery and improving of quality of operated patients life.

PRIMARY AND SECONDARY OPERATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH THYROID CANCER FROM EN-DEMIC, NONENDEMIC REGIONS AND AREAS OF NUCLEAR CONTAMINATION

*Romanchishen A.F.¹, Yu.E.Demidchik Yu.E.², Polyakov V.G.³,
Gostimskii A.V.¹, Privalov V.A.⁴, Ageev I.S.⁵, Komissarenko I.V.⁶*

¹ Saint-Petersburg, Russia,

² Minsk, Belarus,

³ Moscow, Russia

⁴ Chelyabinsk, Russia,

⁵ Archangelsk, Russia,

⁶ Kiev, Ukraine

Introduction. In order to compare features of Thyroid Cancer (TC) in children from different re-gions after Chernobyl disaster and find optimal volume of Surgery we compared the experience ac-cumulated in treatment of patients of the child and adolescents age groups in different clinics of Russian Federation, Ukraine and Belarus.

Patients and methods: clinic of hospital surgery of St.-Petersburg pediatric medical academy - 95 patients (sporadic thyroid carcinomas (TC)); surgical clinic of Chelyabinsk (iodine deficit with the technical contamination region) - 149; oncological clinic of Archangelsk (endemic zone) - 30; Bye-lorussian state university - 1301 patients (radioinduced TC); surgical department of Institute of En-docrinology and metabolism n.a. V.P.Komissarenko - 346 (radioinduced TC); scientific research institute of children's oncology n.a. N.N.Blohinina of Russian Academy of Medical Science - 43 chil-dren from the nuclear polluted areas of Russia.

Results. In the clinics of Saint Petersburg, Chelyabinsk and Archangelsk thyroid tissue was left in 54.2%, 87.2% and 93.3% of cases. Organ-saving interventions in irradiated patients (Minsk, Kiev) were executed in 35.0% and 13.9% accordingly. In children, operated in Moscow, thyroid tissue was left in 44.2%. In patients of Saint Petersburg and Chelyabinsk clinics were not local relapses of disease. In 1 case in Archangelsk relapse after hemithyroidectomy was in contralateral thyroid lobe. In patients with

radioinduced TC (Belarus, Ukraine) local relapses after organ-saving interventions and thyroidectomy was in 2.3% and 0.7% of cases, that has demanded secondary operations. Re-peated interventions on thyroid in irradiated children in Moscow were performed in 23.6%. Metas-tases to lymph nodes in postoperative period were marked at patients of all groups. In St. Petersburg frequency of revealing was 8.4%, in Chelyabinsk – 4.7%. Repeated metastases to lymph nodes at patients with radioinduced TC were in 10.3% of cases in Minsk and in 7.0% - in Kiev. In Moscow 7 (16.3%) children with radioinduced TC were operated repeatedly.

Conclusion. Radioinduced TC in children and adolescents proceeds more aggressively, that dictates necessity of thyroidectomy at this group of patients and radioiodine therapy more often then always. Children and adolescents with TC should be operated on at specialized clinics.

COMBINATION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND PARATHYROID TUMORS

Romanchishen A.F., Matveeva Z.S., Karpatsky I.V.

Department of hospital surgery of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy,
Saint-Petersburg Center of endocrine surgery and oncology,
Saint-Petersburg, Russia

Introduction. The combination of diseases of thyroid and parathyroid glands meets not often in practice of the endocrine surgeon. In some cases parathyroid adenomas could be combined with papillary thyroid cancer. On the other hand, during operations concerning of parathyroid tumors thyroid gland diseases are found out often enough.

Methods. 23979 Endocrine Surgical patients were operated on in our Center during 1973-2009 years. Primary hyperparathyroidism was reason for surgeries in 182 (0.76%) cases. 99 (54.4%) patients have parathyroid and thyroid gland tumors simultaneously. Parathyroid adenomas, as cause for surgical treatment, and papillary thyroid carcinomas were observed in 16 (8.7%) cases or 0.07% of 22857 operated on patients. Age of the patients in average achieved 46.3±1.5 yrs. The male to female ratio made 1:15.2.

Results. Different thyroid gland diseases were reason for surgery in 63 (63.6%) of 99 patients. Clinical and laboratory primary hyperparathyroidism manifestations were absent at those patients and parathyroid adenomas were found accidentally during 27 operations or 36 morphological research of surgical specimens. Other 36 persons were operated on because primary hyperparathyroidism expressed clinical picture took place and thyroid gland disease was concomitant condition only. Eventually 99 surgical patients have parathyroid adenomas and 52 initial or 4 recurrent euthyroid nodular goiter (56.6%), thyroid cancer (in 16 cases papillary, in 6 – follicular) (22.2%), diffuse toxic goiter (7.1%), autoimmune thyroiditis (8.1%) and nodular toxic goiter (6.0%). All papillary thyroid carcinoma patients have T1N0M0 tumors and underwent hemithyroidectomy and ipsilateral central neck dissection together with removal of parathyroid adenomas. Follow-up observation (1-8 years) of 99 patients have revealed 1 recurrence of primary hyperparathyroidism within 1 year after operation. The patient was successfully operated on repeatedly. Restoration of patients osteal mineral density have occurred in the same period compare to those with parathyroid diseases only (from 6 up to 18 months).

Conclusion. Revision of all parathyroid glands and sites of their possible localization should be performed during every thyroid surgery with the purpose of parathyroid incidentalomas revealing and removing. In the majority of primary hyperparathyroidism cases (58.0%) thyroid resection up to thyroidectomy with central neck dissection could required because different concomitant conditions may be found.

PREVENTIVE CENTRAL LYMPHADENECTOMY IN THYROID CANCER PATIENTS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

A.F. Romanchishen, Z.S.Matveeva, Romanchishen F.A., Karpatsky I.V.

Department of Hospital Surgery of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy,
Saint-Petersburg Center of endocrine surgery and oncology,
Saint-Petersburg, Russia

Introduction. It is known that central neck dissection (CND) has some advantages and disadvantages. Reduction of recurrent metastases rate in the VI group of neck lymphatic nodes, help in staging of thyroid carcinoma and decreasing need in repeated operations on the central neck compartment are the main advantages of procedure. Disadvantages includes probably rising level of recurrent laryngeal nerve injuries, increase (according to some investigations) level of postoperative hypoparathyroidism. Objective of investigation is to evaluate advantages and disadvantages of preventive CND.

Methods. In 1977-2009 years 23979 thyroid patients were operated on in the Center. Among them were 3336 (13.9%) TC cases. During those period TC rate has increased of 6.7 to 24.8% among general number of patients operated per one year. 1568 differentiated TC patients with CND were included in the research group. There were 1254 (80.0%) female, 314 (20.0%) male patients. Mean age – 48.4±2.3 yrs.

Results. In 1973-1998 curable CND was performed in 183 (16.0%) of 1133 TC pts. The intervention was carried out during modified radical neck dissection. In 1998-2009 CND was performed in 1385 (73.7% of primary TC operations). It has allowed revealing TC metastases in 582 (42.0%) cases. During the second stage of surgical treatment (lateral neck dissection) undertaken in 14.9% of cases, necessity to work in a recurrent nerves areas has disappeared. After the 1998 year unilateral laryngeal injuries during CND has decreased of 1.6 to 0.22%. There were no bilateral laryngeal paralyses revealed. The postoperative hypoparathyroidism rate didn't changed (0.5%), as well as the postoperative bleeding rate (0.4-0.5%). There were no complications after CND performed in 2002-2007yy. The TC relapses and regional metastases rates has decreased of 0.5 to 0.27% after the 1998. It is much less, than after TC operations without CND (1.4%).

Conclusion. Prophylactic and curative CND performed under recurrent laryngeal nerves and parathyroid glands the visual control has prevented repeated operations concerning differentiated TC metastases in 6th neck lymphatic nodes group, reduced recurrent laryngeal nerves injuries and postoperative hypoparathyroidism rates.

DANGEROUS EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER THYROID AND PARATHYROID SURGERY: CLINICAL IMPLICATIONS, PREVENTION AND TREATMENT

A.F. Romanchishen, F.A. Romanchishen, I.J. Kim

Department of Hospital Surgery of State Pediatric Medical Academy,
Saint-Petersburg Centre of Endocrine Surgery and Oncology.
Saint-Petersburg, Russia

Background. In early postoperative period after Thyroid Surgery bilateral recurrent laryngeal nerve injure (BRLNI) or postoperative bleeding (PB) in thyroid bed can be cause of death. Nevertheless reasons and prevention of those complications rare consider in literature.

Material. 24942 Thyroid patients were operated on during 1973-2009. Among them diffuse toxic goiter (DTG), nodular toxic goiter (NTG), nodular euthyroid goiter (NEG), thyroid cancer (TC), recurrent goiter (RG) patients made 12.2%, 6.3%, 58.8%, 13.1%, 5.5% accordingly. Anatomic and clinical investigation of thyroid ligaments, RLN, EBSLN structural and topographic features have undertaken at 31 corpses and 1221 clinical cases with periodical intraoperative using of Nerve Integrity Monitor (NIM).

Results. PB and thyroid bad hematomas were found in 131 (0.52%) patients and 7 (0.03%/5.3%) of (24942/131) they have dead. Most often PB happened in initial and recurrent DTG (1.07%, 0.94%), TC (0.82%) patients. Signs of PB: patient restlessness, suffocation, fear of death; hoarseness voice; cyanosis, moisturizing of skin; bulging of jugular hollow; strong outlines sternocleidomastoid muscles; discharging 150 or more ml of blood to drainage. In most (65.5%) of cases PB began during the first 6 hours. In case of PB we parted wound edges anywhere, intubated repeatedly trachea, inspected wound; performed hemostasis and drained wound. Main sources of PB was inferior (40.38%) or superior (17.30%) thyroid artery. Source was not found in 13.35%. PB prevention included: careful hemostasis with control lavage of the wound; ligation of inferior thyroid artery in doubtful cases; 12 ours postop supervision of the patients by experienced personal. Postoperative BRLNI were revealed in

88 (0.37%) patients, most often with recurrent DTG (1.70%) and DTG (1.56%). Only 0.31% TC patients had BRLNI despite or due to regular RLN dissection. Anatomic and clinical researches have shown the best place for RLNs revealing – supraclavicular region. The best direction for it's dissection is bottom-up. In 94.9% of cases RLN crossed by the blood vessels before entering the larynx. RLNI prophylactics includes: thyroid dissection beginning of avascular point, thyroid removal under RLN visual control with NIM using in doubtful cases. Our thyroidectomy technique allowed to find and save 15 (0.37%) Nonrecurrent Laryngeal Nerves during 4070 operations and provided decreasing of the mortality, unilateral and BRLNI in 10 times. In case or BRLNI our surgical tactic assumes: reintubation, renarcosis, revision and restoration of RLNs, different way of laryngoplastics with or without temporary tracheostomy. Vocal cords function restoration we observed in 13 (68.4%) of 19 cases.

Conclusion. Thyroid Surgery needs precise knowledge of skull base, neck and mediastinum anatomy, safety resection of thyroid, parathyroid under visual RLN control, thorough hemostasis and closely postoperative watching of patients .

LIMITS OF PATIENTS' OPERABILITY AND TUMOR RESECTABILITY IN ADVANCED THYROID CANCER CASES

Shaha A.R.

Head and Neck Service of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

The most important prognostic factor in patients with well differentiated thyroid cancer is extrathyroidal extension and the locally advanced nature of the primary tumor. The tumor may invade the surrounding soft tissues, such as strap muscles, the recurrent laryngeal nerve, trachea, larynx, or esophagus. Preoperative evaluation of the larynx, vocal cords, and extent of the disease is crucial. A CT scan with contrast may be required for better evaluation of the extent of the disease. The surgeon should make sure that there is no intraluminal tracheal disease which will require sleeve resection of the trachea and reconstruction. The majority of anterior extensions can be easily resected with sacrifice of the strap muscles, however tumor involving the recurrent laryngeal nerve is a technical challenge. Appropriate sacrifice of the recurrent laryngeal nerve is essential and every effort should be made to preserve the opposite recurrent laryngeal nerve to avoid airway-related problems. Nerve repair or graft may be considered.

If the tumor is adherent to the tracheal wall, appropriate evaluation of the extent of the disease is crucial preoperatively to see whether the tumor can be shaved off the trachea or whether there is need for resection of the tracheal wall or segment of trachea. If the tumor is adherent to the esophagus, esophageal musculature can easily be resected. The mucosa of the esophagus is rarely involved in thyroid cancer. A majority of these patients are generally older males with a longstanding thyroid cancer or there may have been transformation of well differentiated thyroid cancer into poorly differentiated thyroid cancer. These patients invariably will require postoperative adjuvant therapy in the form of radioactive iodine and in select circumstances, especially with poorly differentiated thyroid cancer external radiation therapy.

All gross resection of the tumor is the key in the management of these patients for satisfactory long term outcome. If the tumor cannot be completely resected, local recurrence is almost a certainty with a generally guarded prognosis. In the young patient with complete resection of all extrathyroidal disease will have an essentially normal long term prognosis.

MANAGEMENT OF THE CENTRAL COMPARTMENT IN WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Shaha A.R., Shah J.P.

Head and Neck Service of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Introduction. In recent years, the subject of management of the central compartment in well differentiated thyroid cancer has become a hotly debated issue. The genesis of the controversy stems from the

2006 published guidelines on Management of Thyroid Cancer from the American Thyroid Association, where they indicated that elective central compartment nodal dissection should be considered in patients with well differentiated thyroid cancer. This has generated considerable literature, retrospective studies and prospective review of individual institutions' data. The major reason for elective nodal dissection in the central compartment is to remove any paratracheal lymph nodes to avoid future recurrence in the central compartment. However, the presence of nodal metastasis in well differentiated thyroid cancer has very little impact on long term outcome. The routine elective central compartment nodal dissection is more likely to lead to increased incidence of temporary and permanent hypoparathyroidism and recurrent laryngeal nerve injury. For this reason, we generally recommend appropriate evaluation of the paratracheal and superior mediastinal lymph nodes in every patient with well differentiated thyroid cancer. If there are suspicious or clinically apparent lymph nodes, appropriate paratracheal clearance (ipsilateral or bilateral) should be undertaken. However, if there are no suspicious lymph nodes, we do not routinely recommend extensive central compartment dissection except in patients with large primary tumors, adverse histology, or intraoperative

concern about paratracheal lymph nodes. In patients undergoing central compartment dissection, appropriate attention should be paid to preserve the inferior parathyroid glands with their blood supply. However if the parathyroids cannot be preserved, autotransplantation of the parathyroids should be performed at the time of initial surgery. The data from the large series has not shown any major impact in the long term outcome of patients with well differentiated thyroid cancer by elective nodal dissection. Bilateral elective nodal dissection is generally not recommended for fear of high incidence of parathyroid issues. The recent data from the University of Michigan revealed the postoperative outcome and thyroglobulin level to be the same with elective nodal dissection or no nodal dissection. Monchik's data showed only 2% of patients with central compartment recurrence without elective nodal dissection, and these patients could easily be salvaged with further surgery. The American Thyroid Association, having given considerable thought to the subject of elective nodal dissection, changed their guidelines in 2009 to recommend elective nodal dissection be performed only in patients with high risk thyroid cancer.

COMBINED MODALITY TREATMENT

ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: TECHNIQUES, VALUE OF SURGICAL INTERVENTION, AND ADJUVANT THERAPIES

Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York,

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is the most dreaded thyroid cancer, with a mortality of 90-95%. The average survival ranges from 3-6 months. A majority of patients present with locally advanced thyroid cancer with involvement of the surrounding soft tissues, nodal metastasis and distant metastasis in more than 30% of the patients. The classic giant and spindle cell tumors are technically unresectable, however appropriate evaluation should be performed to see if the surgical resectability is possible. Most patients who are surgical candidates with ATC have longstanding well differentiated thyroid cancers with transformation into anaplastic carcinoma or a well localized incidental ATC. Debulking procedures are generally not recommended. However, surgical exploration may be considered in selected patients with localized disease. Most of the time, however, total resection of the tumor is almost impossible. If technically feasible, total thyroidectomy and appropriate neck dissection should be considered. Identification and preservation of the recurrent laryngeal nerve is crucial in these patients, however the ipsilateral nerve may be paralyzed preoperatively. Preoperative core biopsy is quite helpful to evaluate the histopathology. The airway is always a major issue in patients with ATC, as the patient may have infiltration of the tumor into the larynx or trachea, or more importantly, the involvement of both recurrent laryngeal nerves. If the patient is in acute airway distress, a tracheostomy may be considered, however this is exclusively a palliative effort. Appropriate discussion should be entertained with the patient and the family regarding the role of a tracheostomy. The tumor invariably fungates through the tracheostomy and the lifespan of these patients is usually measured in weeks or months. Most patients are best treated with a combination of chemotherapy and radiation therapy. IMRT has been shown to have better results, along with chemotherapy. The traditional chemotherapeutic agent has been Adriamycin, however recently several trials have been undertaken with Taxol or cisplatin-based chemotherapy. There is considerable interest in treating these patients with targeted therapies or newer therapies such as Cambritastatin. Several prospective trials have been undertaken through various institutions, however none of them appear to be showing

promising results at this time. A detailed discussion with the patient and the family about the guarded prognosis should take place once the diagnosis of ATC is made. Most of the effort should be toward the best supportive care and appropriate palliation of symptoms.

PRIMITIVE THYROID LYMPHOMAS

Fabio d'Ajello, F. Calzolari, Sergio Galasse, R. Lucchini, M. d'Ajello, N. Avenia

University of Perugia,
Terni Hospital,
Narni Hospital,
Italy

Primitive thyroid lymphomas, must always be considered in the study of thyroid masses, due to the specific diagnostic and therapeutic approach.

The incidence of lymphomas is increasing, from 0.5% of the sixties to 1-5% of all thyroid neoplasms. The increase in incidence of such disease paralleled the increase of Hashimoto's thyroiditis; thyroid lymphomas are more frequent in women, the gender that presents a greater incidence in Hashimoto's thyroiditis.

In 83% of patients with PTL Hashimoto's Thyroiditis coexists.

PTLs are easily curable if diagnosed early and correctly treated.

No significant advantage in survival has been demonstrated in patients at IE-IIIE stage submitted to radical surgery; some surgeons never take the surgical option in presence of PTL. Others propose treating only stage IE with total thyroidectomy followed by radiotherapy, in preoperatively it is very difficult to individuate the cases presenting thyroid capsule invasion. The best results after thyroidectomy have been obtained in the treatment of MALT lymphomas.

Thyroidectomy performed in patients affected by lymphoma presents a higher incidence of complications; the reason is the important pericapsular edema that hampers the correct individuation of anatomical structures. In such cases the most frequent complications are bleeding, parathyroid ablation and recurrent laryngeal nerve injury.

According to the NCCN Guidelines surgery embodies only one of the therapeutic options for stage IE, and does not afford a better prognosis if compared to radio- and/or chemotherapy. In accord with literature we can affirm that PTLs require multidisciplinary approach, to choose the appropriate therapeutic approach.

ANAPLASTIC THYROID CANCER**Privalov V.A., Kulaev I.A.**Chelyabinsk Medical State Academy,
Chelyabinsk, Russia

Anaplastic thyroid cancer (ATC) is considered as most malignant human's tumor. It is utterly aggressive and had very poor prediction. In the TNM classification it is considered like IV stage without dependence of spreading of tumor. Rate of ATC is 3,7-25,8% from all thyroid tumors, and the hematic dissemination may be in 29,9-56,5%.

From morphology point of view ATC isn't homogeneous: in its structure may be seen isolated cells of different size and form with one or several nucleuses. Picture of casual mitosis is rare, so called «amitosis» is more and more often. The phagocytosis of tumor cells by another tumor cells is nearly always observed. Necrobiosis is very common. Unusual conglomerates of tumor cells may be noticed, otherwise stromal elements are rare. Infiltration by leukocytes is always seen. Dedifferentiation of cells is always noticed – everything, especially form and size of cells, are «broken». Quite often may be seen preexist tumor in capsule, surrounded by new tissues of undifferentiated carcinoma.

This histological dates make the opinion that in «history» of malignant tumors there is «point of break» from firstly well-differentiated thyroid cancer to undifferentiated carcinoma. This moment is analogous to blast crisis by leukemia. It's characterized with suddenness and disaster. There are formed really «blast» forms of cancer called ATC. Three form of ATC are known: spindle shaped cell, gigantic cell and small cell.

Clinically, besides of fast extension of tumor, obstruction of breath way is noticed, what fast leads to death. ATC has very aggressive way of growth, therefore the radicalism of surgery is always questionable. Unfortunately neither surgery, nor radiation therapy and chemotherapy aren't radical nowadays. Survival is only 6-12 months from first clinical appearances, without dependence of way of treatment. Therefore ATC is really fatal illness.

**INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY
IN COMBINED MODALITY TREATMENT
FOR THYROID CANCER****Choyznzonov E.L., Dubski S.V.**Cancer Research Institute, SB RAMS,
Tomsk, Russia

The purpose of the study is to evaluate the method of combined modality treatment using intraoperative radiation therapy (IORT) for recurrent and non-radically operated differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. The combined modality treatment was given to patients with differentiated thyroid cancer after non-radical surgery for thyroid goiter and thyroid cancer recurrence. All thyroid cancer patients were divided into 2 groups. Group 1 included 32 patients who underwent surgery with IORT followed by external beam radiation therapy (EBRT). Group 2 comprised 34 patients (control group) who underwent surgery and postoperative EBRT. Group 1 patients received IORT at a single dose of 8.0 Gy delivered to the bed of the removed tumor.

Results. The 1-, 3-, and 5-year survival rates were significantly higher in group 1 patients who received the combined modality treatment with IORT than in the control group. The 3- and 5-year survival rates in IORT-treated patients were 100% and 90.0%, respectively. In the control group patients the 3- and 5-year survival rates were 84.6% and 72.8%, respectively.

The 5-year recurrence-free survival rate was significantly higher in group 1 patients treated with IORT than in the control group patients, being 90.2% versus 70.9% ($p \leq 0.05$).

Conclusion. The combined modality treatment including IORT results in significant increase in overall 3- and 5-year survival rates in non-radically operated patients and in patients with differentiated thyroid cancer recurrence.

**PRELIMINARY RESULTS OF LOCAL THERAPY IN COMPLEX
TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY****Reshetov I.V., Davydov D.V., Komarov A.V.**The P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institution,
Department of Hospital and Surgical Dentistry MGMSU,
Department of Oncology, with the rate
of reconstructive-plastic surgery IUC FMBA Russia
Moscow, Russia

Purpose: To develop methods of local use of corticosteroids and study its effectiveness in treating early stages of endocrine ophthalmopathy.

Materials and methods: During the primary diagnosis were examined 19 patients with the diagnosis of endocrine ophthalmopathy (18 women, 1 man) aged 17 to 70. In previous functional state of thyroid gland in 16 patients showed hyperfunction, in 3 - post-operative hypothyroidism. The main group consisted of 12 patients with endocrine ophthalmopathy in the compensation stage (N=5) and subcompensation (N=7). The control group consisted of 7 patients with endocrine ophthalmopathy in the compensation stage (N=4) and subcompensation (N=3). The form of the disease in all 19 patients in both study and control groups, diagnosed edematous exophthalmos. Given the risk of complications during systemic corticosteroid therapy medications in the study group was done through the establishment directly into the tissue of the orbit subclavian catheter for single use «Luer» (Russia) with an inner diameter of 0.6 mm (N64-3-115-86). Fractional every 3 hours 5 times a day the tube was injected drugs (dexamethasone + gentamicin). The course of treatment was 10 days. Patients in the control group was administered tablet dexamethasone at a dose of 1 unit per 1 kg body weight for 7-10 tricks a day for the stimulation of the adrenal gland with a continuous decrease in dose for 3 months under the control of blood pressure, total blood count, TSH, T3, T4, antibody titer to ISF and blood glucose (after 3 months was performed for the total abolition of dexamethasone).

Results: The clinical effect of medication used in the study group was reflected in regression of clinical symptoms in all (7) patients with subcompensated form edematous exophthalmos in the absence of progression of symptoms in all (5) patients with compensated form of edematous exophthalmos. Thus, the results of treatment can be noted drug compensation (the clinical picture) edematous exophthalmos in the main group. In the control group in the absence of negative dynamics on the background of treatment, noted the absence of compensation in 2 patients, in general, it can be noted less severe regression of clinical symptoms. At 10 days after treatment for ultrasonic examination in the study group was observed pronounced positive dynamics. In the course of conservative treatment of the first to respond to intensive local treatment of the inner and lower rectus. Retrobulbar tissue swelling decreased 3-4 weeks after treatment. The results are shown in the state of compensation of hormonal status and reduce the titer of antibodies to thyroglobulin. In the control group in the absence of negative dynamics during therapy was noted less expressed recourse ultrasonographic signs of disease.

Conclusion: The proposed method of local therapy as part of comprehensive drug treatment of early stages of edematous exophthalmos avoids systemic therapy appointments, and can be used as a method of choice in treatment of compensated and subcompensated forms edematous exophthalmos with a short history of the disease, as well as contraindications for the systemic corticosteroid therapy.

**FIRST EXPERIENCE WITH THE USE RADIOFREQUENCY
TERMOABLATSII LOCALLY ADVANCED
AND METASTATIC THYROID CANCER.****Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Sevryukov F.E.**Federal Moscow Research Oncological Institute P. Gertsen Rosmedtechnology
Moscow, Russia

Objective: To improve treatment outcomes in patients with locally advanced and metastatic thyroid cancer.

Materials and methods: in the department of microsurgery MNIOT them.

PA Herzen performed radiofrequency termoablatsiya thyroid tumors, as in the primary tumor, and at regional and distant metastases. Radiofrequency termoablatsiya satisfied with morphologically confirmed cancer as a single treatment, and intraoperative version, if it is impossible to perform resection of the affected organ cancer. The operation is performed with the use of domestic appliance «Metatom-2», both in mono- and bipolar mode.

Results: The method of radio frequency termoablatsii used in 20 patients, some patients the procedure is executed repeatedly. Complications related to the implementation of this operation were observed.

Conclusion: The use of radio frequency termoablatsii thyroid cancer improves the oncological results, to extend and improve the quality of life of patients.

EFFECTIVENESS OF TRADITIONAL TREATMENT OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA (APTC) PATIENTS

Romanchishen A.F., Zalmover E.A., Bogatikov A.A.

Department of Hospital Surgery of Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy,
Saint-Petersburg Center of Endocrine Surgery and Oncology,
Saint-Petersburg Russia

Background. The most difficult problem in thyroid surgery remains APTC. In experiments with thymusctomed mice A.Yoshida et al. (1989) has shown extreme possibility of these tumors for proliferation with potential time of tumor volume doubling in 117.5 hours. Until now, all the cases of this thyroid malignancy are classified as Stage IV. As a rule, mean survival time of the patients after being diagnosed with APTC is measured by several months.

Material and methods. During 36 years (since 1973 to 2009) there had been operated on 3330 TC P, among them – 249 (7.5%) APTC cases. There were 42 (16.9%) males and 207 (83.1%) females, yielding a ratio of 1:4.9. The main group was comprised of 237 (95.2%) patients (P) of 60 years of age and older. Only 5 P were less than 50 years of age.

Results. A mean age at P presentation made 70.7±0.7 years. Different thyroid disorders have been diagnosed in 144 (57.8%) P before the signs of APTC appearance. There were: nodular euthyroid goiter (103/48.4%) during in average 16 years; diffuse toxic goiters (8/3.2%) treated by drugs up to 30 years; autoimmune thyroiditis (10/4.0%); endemic goitre (7/3.0%). Time of APTC fast growth in average made 3 ms. Focuses of differentiated TC growths were histological found in each fourth case. The most complaints of APTC P was resulted with fast arise of neck and mediastinum organs compression - up to the condition of asphyxia and the disorder esophagus and vessels patency. Surgical intervention has been undertaken in 233 (93.6%) P: symptomatic tumor resection, tracheostomy – 21/9.0%, palliative decompress tumor resection – 71/30.6%, subtotal palliative tumor resection – 85/36.5%, subradical thyroid tumor removal – 55/24.0%. About 75% of operations were completed by tracheostomy. Heavy obstruction of an upper respiratory ways was the reason for 127/51% emergent and urgent operations because serious respiratory frustrations observed. The postoperative lethality rate after emergency, urgent and scheduled operations has made 30 %, 7.6 %, 2.6 % accordingly. Repeated operations were performed in 22/8.8% P: 10 – tracheostomies in early postoperative period before the X-ray therapy, 7 – simultaneous tracheostomies and gastrostomies in view of compression of trachea and esophagus increasing. Modified lower-flap tracheostomy, which decreased purulent complications rate up to 10.9%, was performed in 125 (55.8%) cases. Adjuvant therapy (AT) was applied in 86 (36.9%) P 7-10 days after surgery. Others didn't receive it because of miscellaneous reasons. After only surgical treatment mean survival rate made 3.0±0.20 ms, if surgery followed by AT – 7.9±0.91 ms. The best survival rate was achieved after subradical tumor removal followed by AT – 15.3±2.11 months. 13 patients survived the point of 12 months.

Conclusion. Well-timed surgery with maximally possible tumor removal followed by early postoperative AT can significantly improve the mean survival time and life quality of APTC patients.

ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA (ATC): TECHNIQUE, VALUE OF SURGICAL INTERVENTIONS AND ADJUVANT THERAPIES

Nilton T. Herter, José L. Novelli,
Luis S. Diaz

Introduction: ATC is one of the most aggressive tumor in humans, and we can see, each day, the growing of the tumor just with the worst life of the patient and finally her death. It is a rare tumor, around 1-3 % of thyroid tumors, but it has higher incidence in endemic areas of goiter, range from 5 to 15%.

Clinical course and staging: All patients are in stage IV. Patients begin with pain in the neck, following by enlarging of the thyroid region, hoarseness, dysphagia, respiratory distress and death up to six months.

Diagnosis: Do not delay waiting for much complementary lab or images, but US, laryngoscopy and TC are usually enough to give elements for diagnostic suspicion.

Pathologic diagnosis: FNAB usually is not conclusive, so a large amount of specimen must be excised, with preference for thyroid lobectomy followed by histological and immunohistochemical research for differential diagnosis with lymphoma or acute thyroiditis.

Surgical technique: In general, due to great volume of the tumor, just a single tracheostomy may be difficult. If possible, in early diagnosis, a Total Thyroidectomy is the best thing to do, however most of the patients have extra-thyroid spread and enlarged resections, including larynx or cervical esophagus are not indicated, since the patient usually has lung or brain metastases. Personally I think that these enlarged resections with great disability of the patient must be considered as non civilized surgery at the present time. Tracheostomy is mandatory, since the patient will dye with respiratory obstruction.

Combined treatment: Surgery, chemotherapy and radiotherapy can give two or three more of survival, in despite of a high toxicity. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy, associated to doxorubicin with plaxitel or bleomycin or other cytotoxic drugs as 5-Fluoruracil or cyclophosphamide may be used but the results are very poor (Pacini & Schlumberg). In order to reduce the angiogenesis, the use of manumicin may improve the response to doxorubicin, as well one association with rh TSH.

Conclusion: in despite of poor survival, the best treatment is a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy.

New aproachs in investigation

Via	Agent or action
Ras	mRNA <i>antisense</i> , thyrosinokinase inhibition
Inhibition of the farnesil transferase	Especific Inhibition
Raf	mRNA <i>antisense</i> , inhibition of the Raf quinase
Inhibition of the MEK	Fosforilation Inhibition
Thyrosinoquinase	Inhibition of GFER and GFEV
Anti-body	Against GFER and GFEV or Her2/neu
Angiogenesis	Inhibition and tubuline protein ligants
Apoptosis	Inhibition of the Bcl-2
Inhibition of the cyclooxygenase-2	Inhibition of the angiogenesis
Shock heating 90 protein	Inhibition
Hystona desacetilase	Inhibition

INTRAOPERATIVE CHOICE OF SURGICAL TACTIC IN CASE OF UNILATERAL LARYNGEAL MUSCLE PARALYSIS AFTER PREVIOUS INTERVENTION

José L. Novelli, Nilton T. Herter,
Luis S. Diaz, Natalia P. Palmieri

When a patient must be reoperated for completion thyroidectomy, knowing the existence of recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy in the contralateral side due to the previous surgery, the choice of the surgical tactic is a stressful situation for the surgeon. All patients being considered for surgical treatment must undergo routine preoperative evaluation with

laryngoscopy, which should be repeated postoperatively. In patients with previous surgery this is a fundamental concept. During thyroid surgery, there are moments of risk for the integrity of the RLN, and risk increases in special cases, such as large goiters, hyperthyroid patients with markedly hyperplastic gland, thyroid cancer recurrence of thyroid cancer. The surgeon must be perfectly aware of the risk moments when the nerve can be injured, and perform a careful, bloodless technique, with good visualization of the nerve, avoiding its clamping, traction, section, or ligation. Analyzing the course of the RLN, it is important to know the possibility of anatomical variants, which are infrequent. One of them is a nonrecurrent nerve, usually on the right side; other cases relate to situs inversus viscera. One anatomical variant that must be identified is the branching of the RLN shortly before its passage by the Berry's ligament. It should also be known that on the right the nerve is more anterior and lateral than on the left. Considering the course of the nerves, we see that there are three specific moments when they are more exposed to injury: during the liberation of Berry's ligament, ligation of the inferior thyroid artery and liberation of the lower pole of the thyroid gland, in the upper part of the thorax. Nerves must be visualized, not dissected. Shaving the nerve close to a thyroid tumor or to a metastatic lymph node multiplies the possibility of nerve injury. New technologies are being used to localize the nerve before visualizing it, and also to monitor nervous conduction throughout the intervention. One such technique is to connect the vocal muscle to an electromyographical monitor by means of implanted or surface electrodes. The direct physical touch of the motor elements in the RLN is needed to produce a contraction in the vocal cord. We believe that intraoperative nervous monitoring cannot substitute or replace any surgical technique. We must not just individualize and protect the RLN with a careful surgical technique, but we also must know whether the nerve is functioning well.

LIFE DANGER COMPLICATIONS OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD: CLINICAL IMPLICATIONS, VARIANTS OF EMERGENCY SURGERY, PREVENTION

Luis Soto Díaz, Nilton Tabajara Herter, José Luis Novelli

During the immediate postoperative period, the main complications are bilateral vocal cord palsy and hematomas.

Airway obstruction after surgery. Bilateral vocal cord palsy due to injury of both recurrent laryngeal nerves during total thyroidectomy makes it mandatory to reintubate the patient. It is an emergency. Glucocorticoids

are indicated, and an attempt to remove the endotracheal tube is made 48-72 hours later. This serious situation is very rare (0.4% in a large series reported by Rosato et al [1]).

Post-surgical hemorrhage - asphyctic hematoma. The incidence of symptomatic hemorrhage requiring reintervention amounts to 0.1-1.5% [1,2]. Postoperative bleeding will characteristically be preceded by respiratory distress, pain, or cervical pressure, dysphagia, and increased blood drainage.

No specific perioperative risk factors that would allow identification of the high-risk patient population for this potentially lethal complication are known. High surgical volume does not reduce the incidence of hematoma formation. Consequently, the key issue for prevention is attention to anatomic detail and careful hemostasis during surgery. Routine use of suction drains does not prevent postoperative cervical bleeding. In the majority of patients (80%), symptomatic hemorrhage occurs between 6 and 12 hours post-operation.

Post-operative hypoparathyroidism. While the majority of instances of postoperative hypocalcemia are transient, permanent hypoparathyroidism is decidedly unusual and should amount to less than 1%.

Although the pathogenesis of postthyroidectomy hypocalcemia is multifactorial, damage to the parathyroid glands in the form of direct injury, unrecognized inadvertent removal, or indirectly by devascularization of the gland are the most common causes. (Figure A)

Knowledge of the specific anatomic details and meticulous surgical technique are prerequisite conditions for successful restriction of the risk of hypocalcemia.

We would recommend measurement of serum calcium levels routinely in every patient prior to and after bilateral thyroid surgery.

Patients exhibiting clinical signs of hypocalcemia, such as circumoral or acral paresthesia, muscle cramps, or numbness of the hands and feet may be treated with oral calcium carbonate or calcium lactate in divided doses up to a total of 2-8 g per day. Additionally, calciferol or dihydrotachysterol may be required in order to enhance calcium absorption.

Severe symptoms require immediate intravenous therapy with calcium gluconate and subsequent continuous infusion calcium gluconate per 24 hours.

Wound infections. Wound infections, usually caused by *Staphylococcus* or *Streptococcus* species are considered to be rare events, occurring from 0.3% [1] to 0.8% [3] of cases. Antibiotic prophylaxis is recommended only in immunocompromised patients or in those with valvular cardiac disorders.

Abscesses require rapid incision and evacuation.

HEALTH ORGANIZATION

VOCAL REHABILITATION OF THYROID CANCER PATIENTS WITH PARESIS AND PARALYSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

L.N. Balatskaya, E.L. Choyzonov, E.A. Krasavina
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk, Russia

Recurrent nerve injury resulting in laryngeal paresis and paralysis is the most common complication of surgery on the thyroid gland. Vocal rehabilitation in these patients is a topical problem because long lasting innervation disturbance can result in patients' disability.

The purpose of the study is to devise the method of vocal rehabilitation for thyroid cancer patients with paresis and paralysis after surgical treatment in order to improve the life quality.

Materials and methods. The study comprised 167 patients with laryngeal paresis and paralysis after surgical treatment for thyroid cancer. There were 159 women (95%) and 8 men (5%) aged from 14 to 70 years. Unilateral laryngeal paresis was observed in 68% of patients, bilateral paresis in 24% and unilateral paralysis was observed in 8% of patients. All patients had disturbance of vocal and breathing functions and speech dyspnea during vocal and emotional loading.

Results. Vocal rehabilitation was performed in early postoperative period. The devised method includes the following stages: a) rational psychotherapy; b) correction of physiological and phonatory breathing; c) activation of neuromuscular apparatus of external and internal laryngeal muscles; d) coordination of vocal apparatus with phonopedic exercises; e) automation of correct phonation. Vocal function recovery was performed depending on the extent of surgery, degree of disturbance of vocal and breathing functions, time to onset of the disease and rehabilitation stage. Positive result of vocal function recovery was obtained in all patients. The voice of 112 patients (67%) reached normal values with complete closing of vocal cords. In 37 patients (21%) vocal function was restored due to compensation of normal part of the larynx. Improvement of phonation was observed in 18 patients (12%), fatigability had disappeared but slight hoarseness maintained. The duration of vocal rehabilitation was about 4 weeks.

Conclusion. Vocal rehabilitation in patients with laryngeal paresis and paralysis should be performed in early postoperative period. It should be comprehensive and differentiated depending on the extent of surgery performed, degree of disturbance of vocal and breathing functions and time to onset of the disease

FREQUENCY OF MALIGNANT THYROID NEOPLASMS IN PATIENTS WITH NODAL GOITER (ACCORDING TO RESULTS OF POLYCLINIC SCREENING)

Nad J.G.

«Polyclinic complex», St.-Petersburg

Background. More than 4% of Saint-Petersburg population have nodular goiter. But about 90% of TC cases could be initially diagnosed as an adenoma (L. DeGroot, 1995). That is why TC early recognition is unsolved problem especially for out patients. The aim of this research was to estimate frequency of TC among nodular euthyroid goiter out patients (NEGOP).

Material and methods. All recruit 456 NEGOP were underwent USG examination, fine needle aspiration biopsy (FNA) with subsequent cytological estimation. Also serum levels of TSH and T4 were investigated. Research data were processed with STATISTICA for Windows (version 5.11).

Results of research. Cytological conclusions included: follicular tumor (8.1%), papillary carcinoma (3.9%), medullary carcinoma (0.6%) and undifferentiated TC (1.3%). TSH level has made 1.1 ± 0.4 mIU/ml, free T4 - 13.4 ± 0.8 pmol/l. TC patients were refer for surgical treatment (thyroidectomy) and radioiodine therapy (80 mCu) according to ATA 2009 guidelines. Suppressive therapy with thyroxin was administered in the course of further patient's treatment (average dose 137.5 ± 25 mkg).

Conclusion: Probability of T1 TC revealing in Saint-Petersburg NEGOP cohort made 5.8%.

PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF THYROID CANCER PATIENTS

E.L. Choyznzonov, S.V. Dubski, I.E. Kupriyanova, L.N. Balatskaya

Cancer Resaerch Institute, SB RAMS, Tomsk, Russia

Purpose: To devise the method of psychological rehabilitation of thyroid cancer patients who underwent surgery and combined modality treatment

Patients and methods: The study included results of psychological rehabilitation of 52 patients with differentiated thyroid cancer at the age ranging from 25 to 69 years who underwent radical surgery and combined modality treatment.

Results: According to the Hamilton's Rating Scale, the anxiety score was high (15.4), and in 28.2% of patients it was ≥ 20 .

Thyroid cancer patients were shown to have a very high level of psychic and neurovegetative anxieties resulting in worsening of general state of the patients. Most patients experienced anxiety, emotional tension, insomnia, decrease in intellectual potential, general somatic disorder and neurovegetative symptoms (distal hyperhidrosis, cephalgia, vertigo and skin reactions).

The patients with thyroid cancer were divided into 3 groups with respect to psychological rehabilitation:

1. Psychologically compensated group: 51% (high or low education level, high social status, mature age, family with psychological support). The patients need only early psychological rehabilitation with educational bias.
2. Psychologically changeable group: 27% (secondary education, middle age, unstable families, low level of wealth). The patients need long social-psychological correction for 1-2 years.
3. Psychologically deconditioning group: 22% (incomplete education, young age, no family, financial problems, presence of psychic disorders before disease: neuroses, psychopathy). The patients need special psychiatric treatment.

Conclusion: Taking into account the rehabilitation groups mentioned above, it is necessary to develop individual programs for psychopharmacotherapeutical assistance to thyroid cancer patients after surgical and combined treatment.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Статья должна быть напечатана в 2-х экземплярах через 2 интервала, не более 30 строк на страницу. Размеры полей: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 20 мм.

Изложение материала должно быть лаконичным и не превышать 10 страниц машинописного текста. Представляя рукопись в электронном виде, авторы должны: а) записать на носитель только конечную версию рукописи; б) обязательно приложить распечатанную версию статьи и иллюстраций; в) дать файлу понятное название; г) указать на наклейке дискеты формат и название файла, авторов статьи, тип компьютера и программное обеспечение.

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: **Титульная страница, Реферат, Вступление, Материал и методы, Результаты исследования, Обсуждение, Литература** согласно общепринятым международным правилам. Каждый раздел начинается с новой страницы.

На титульной странице вначале пишут заголовок статьи, фамилии и инициалы авторов, указывают полное название учреждения, из которого вышла работа, а также название отделения, кафедры или лаборатории, затем город и страна. Далее обязательно должны быть полностью указаны полный адрес с почтовым индексом для корреспонденции, а также номер телефона, факса, электронная почта. Титульная страница должна иметь подписи всех авторов.

Реферат должен отражать в сжатой форме материал и методы исследования, содержание работы, выводы. На основании реферата необходимо указать ключевые слова. Рекомендуется использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Список можно получить через компьютерную сеть NLM (<http://www.nlm.nih.gov>). **Обязательно прилагается авторский перевод реферата на английский язык.**

Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы и в тексте статьи даются в строгом соответствии с приставленным списком литературы в квадратных скобках. При этом следует придерживаться сквозной нумерации.

Названия журналов приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в Index Medicus. В качестве примеров: Формат для журнальных статей:

Козлов В.Л., Акчури Р.С., Лепилин М.Г. Диагностика дисфункций электрокардиостимулятора. Кардиология. 1997; 37: 8: 44-48.

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann. Intern. Med. 1996; 124:980-983.

Формат для книг, монографий:
Дубровский В.И. Лечебный массаж. М.: Медицина. 1995; 208.

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M. Editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press. 1995; 465.

Иллюстрации и подписи. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) в 2-х экземплярах должны быть контрастными, рисунки — четкими. На оборотной стороне каждого рисунка ставится его номер, фамилия первого автора и название статьи.

Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение.

Таблицы должны дополнять, а не дублировать текст. Нумерация таблиц в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название. Используемые в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Нумерация страниц в статье начинается с титульной.
К статье прилагается письмо — направление от учреждения, где проводилось исследование.
Плата за публикацию статей с аспирантов и соискателей не взимается.

Редакция оставляет за собой право рецензирования и редактирования статьи.

REQUIREMENTS FOR SUBMISSIONS TO THE JOURNAL

Requirements for submissions to the Journal are in accordance with the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals» elaborated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The data presented in a manuscript are to be original. Manuscripts published in or sent for publication to any other publisher house earlier are not admitted for publication in the Journal.

A manuscript should be typed in double-space, no more than 30 lines on each page, and submitted in 2 copies. Margins' sizes are to be: top and bottom — 20 mm, left — 30 mm, right — 20 mm.

Manuscripts are to be laconic, not exceeding 10 typewritten pages. Submitting a manuscript in electronic view, authors should: a) present only a final CD-version of a manuscript; b) enclose a typed version of a manuscript and illustrations; c) be accurate with the title of the file; d) point the file's format, manuscript's title and authors on the CD-label, the computer's type and program software.

An original manuscript should be written in accordance with the common international requirements and contain the following components: **Title page, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References.** Each component should be written on a new page.

Title page should contain the title of a manuscript, names and initials of the authors, department, chair or laboratory of the establishment, city and country. Finally, the name and initials of the author for correspondence, including city code, telephone and fax numbers, E-mail address. Title page should be signed with all manuscript's authors.

Abstract should clearly but shortly (no more than 80 lines) state materials and methods, manuscript's content, its conclusions in order to make the topic of a manuscript more clear for readers.

At the end of the abstract key words are necessary. Terms from the Medical Subject Headings listed in Index Medicus are recommended. The List can be received through Internet: <http://www.nlm.nih.gov>.

References should be listed consecutively as they are cited in the text. References to articles in press must not be listed. References to theses, abstracts, conferences' materials are not admitted. Bibliographic references should be numbered and are given in strict accordance with the article's list of references in square brackets. Moreover, through numbering beginning from number 1 should be kept.

Abbreviate journal names according to the Index Medicus. Examples follow:
Format for journal articles:
Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann. Intern. Med. 1996; 124: 980-983.

Format for books, monographies:
Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., Editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press. 1995; 465.

Illustrations and figure legends. Illustrations (photos, pictures, graphs, diagrams) in 2 copies should be contrast, pictures — clear, graphs and diagrams — performed on Whatman. In case of necessity, any remark should be done on the second copy of a photo or on its xerocopy. The first copy of a picture should be without any patch or remark. Reverse side of each picture is to be numbered; the name of the first author, the manuscript's title, top and bottom of the picture should be pencilled too. Illustrations of the same type should be identical in size, scale and type of data presentation. Color illustrations are accepted.

Figure legends should be presented on a separate page (2 copies with the name of the first author and manuscript's title). Figure legends to microphotos should be provided with the information of the painting method and magnification.

Tables should supplement, not duplicate, the text. Number them in Arab numerals according to their order of citation in the text. Each table should be provided with a brief caption. Abbreviations used in the table should be explained in a footnote.

Manuscript page numbering should be started from the title page. Pages numbers are printed in the top or bottom corner of each page.

Editors reserve the right to a manuscript's reviewing and editing.

Дорогие друзья и коллеги!

Мы предлагаем Вам подписаться на 1-4 № № журнала 2011 году.

На 2011 год стоимость годовой подписки составит (включая НДС):

для организаций — 1800 руб.; для индивидуальных подписчиков — 1000 руб.;

для членов Ассоциации онкологов России — 800 руб.

В связи с удорожанием почтовых расходов сумма годовой подписки увеличивается в зависимости от страны:

на 300 руб. — для Белоруссии, Эстонии, на 700 руб. — для Украины, Молдовы, Латвии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана;

на 1100 руб. (авиа) — для подписчиков Таджикистана, Грузии, Армении, Азербайджана.

Просьба заполнить талон на печатной машинке или печатными буквами от руки.

Талон и копию платежного документа о перечислении денег нужно выслать по адресу:

Издательство ООО «ИНФОМЕДИА ПАБЛИШЕРЗ»
115208, Москва, Россия
Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-77 8-915-356-03-07
Факс: (495) 221-11-73
E-mail: oncosurgery@mail.ru
www.oncology.ru

ОТРЕЗНОЙ ТАЛОН ДЛЯ ПОДПИСКИ

Ф.И.О. (полностью) _____

Место работы, должность _____

Адрес _____

Служебный телефон _____ **факс** _____

E-mail _____

Домашний адрес, телефон _____

Подписка на _____ **год** _____ **Сумма** _____