

На правах рукописи

Ходкевич Борис Сергеевич

**ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАКЕ НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

14.00.27 - хирургия

14.00.14 - онкология

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

Томск - 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском
университете и в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН

Научные консультанты:

действительный член РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Зырянов Борис Николаевич

член корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Дамбаев Георгий Цыренович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор
Альперович Борис Ильич;

доктор медицинских наук, профессор Пушкарев Сергей Владимирович;

доктор медицинских наук, профессор Демин Дмитрий Иванович.

Ведущая организация - Российский онкологический научный центр
им.Н.Н.Блохина (г.Москва).

Защита состоится « ____ » _____ 2002г. в « ____ » часов на
заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском
государственном медицинском университете (634050, г.Томск, Московский
тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050,
г.Томск, пр.Ленина, 107).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Бражникова Н.А.

Общая характеристика работы

Успехи в развитии хирургических методов лечения позволили снизить послеоперационную летальность и значительно улучшить непосредственные исходы лечения. Тем не менее отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Причины этого заключаются в недостаточном радикализме оперативных вмешательств. Больные умирают в первые годы после операции в основном в результате рецидивов и регионарных метастазов, т. е. местного прогрессирования болезни. Поэтому совершенно логичным явилось появление комбинированных методов лечения с открытием рентгеновских лучей и комплексных - после разработки эффективных химиопрепаратов. В.И.Чиссов сформулировал современные принципы комбинированного лечения онкологических больных: отказ от противопоставления методов противоопухолевого воздействия и применение их комбинаций, поиск наиболее эффективных схем лечения. Разработка и внедрение в клиническую практику мегавольтных источников ионизирующего излучения, способных генерировать пучок электронов высоких энергий, сделали реальной возможность подведения канцероцидной дозы лучистой энергии к операционной ране – мечту профессора Н.Н.Петрова, считавшего, «что ограждать рану от злокачественных клеток нужно так же последовательно, заботливо и тщательно, как давно уже принято ограждать ее от гноеродных бактерий...». Обнадеживающие результаты интраоперационного облучения быстрыми электронами вызвали повышенный интерес хирургов всего мира, однако широкое внедрение метода в повседневную клиническую практику

затруднялось необходимостью транспортировки больного из операционной в радиологический блок для проведения процедуры облучения с открытой операционной раной и под наркозом. Использование рентгеновской трубки решало эту проблему, однако характеристики ортовольтного облучения значительно уступали возможностям быстрых электронов. Разработанный в НИИ интроскопии при Томском политехническом университете малогабаритный бетатрон хорошо зарекомендовал себя при лечении опухолей поверхностных локализаций на протяжении нескольких лет эксплуатации. Излучатель генерировал пучок быстрых электронов до 7 МэВ, удачно сочетая возможности электронного ускорителя и компактность рентгеновской трубки, что позволило использовать его для проведения интраоперационного облучения, не прибегая к транспортировке больного. Однако при внедрении нового метода возникло много технических, организационных и хирургических проблем, решению которых и посвящено настоящее исследование.

Цель работы

Целью работы является улучшение результатов хирургических вмешательств при злокачественных новообразованиях основных локализаций путем внедрения и совершенствования метода интраоперационного облучения оригинальным отечественным малогабаритным бетатроном.

Задачи работы

1. Разработать совместно с сотрудниками НИИ интроскопии оптимальный вариант модификации малогабаритного бетатрона для целей интраоперационного облучения.
2. Разработать, изготовить и смонтировать специальные приспособления и устройства, обеспечивающие возможность выполнения интраоперационного облучения.
3. Организовать работу операционного блока при проведении интраоперационного облучения.
4. Изучить в эксперименте на животных особенности течения репаративных процессов после пневмонэктомии с интраоперационным облучением.
5. Изучить основные показатели гомеостаза у больных после хирургических вмешательств с интраоперационным облучением.
6. Разработать оптимальные варианты методики выполнения процедуры интраоперационного облучения с использованием малогабаритного бетатрона.
7. Изучить особенности течения послеоперационного периода у больных после хирургических вмешательств с интраоперационным облучением.
8. Разработать меры профилактики послеоперационных осложнений у больных, подвергавшихся интраоперационному облучению.
9. Выявить вклад интраоперационного лучевого воздействия в отдаленный результат лечения.
10. Разработать рекомендации по дальнейшему совершенствованию метода.

Научная новизна.

Новым в работе является внедрение в клиническую практику метода интраоперационной лучевой терапии с использованием оригинального малогабаритного бетатрона МИБ-6Э. Разработаны оптимальные варианты устройства коллиматоров, адаптора и подвески для малогабаритного бетатрона, а также приемы выполнения процедуры облучения малогабаритным бетатроном. Предложен способ защиты критических органов во время облучения, создано оригинальное устройство для экранирования швов во время операции. Впервые изучено в эксперименте течение репаративных процессов после пневмонэктомии с интраоперационным облучением. Изучены особенности течения послеоперационного периода и выработаны рекомендации ведения и пролонгированного дренирования операционной раны. Впервые сделана попытка использования интраоперационного облучения при бронхопластических вмешательствах. На основании изучения отдаленных результатов выявлен вклад интраоперационного облучения в повышение эффективности комбинированного лечения. Показано, что в ряде случаев (рак легкого IIIA стадии, рак желудка III стадии, мягкотканые саркомы конечностей) можно говорить об увеличении общей и безрецидивной выживаемости за счет использования метода. Выявлено также, что эффект лучевого воздействия реализуется в первые 2-4 года после операции, после чего результаты хирургического и комбинированного лечения нивелируются, что диктует необходимость дальнейшего поиска и разработки новых способов адъювантного противоопухолевого воздействия.

Практическая значимость

Разработана и внедрена оригинальная конструкция малогабаритного бетатрона и блока приспособлений, позволившая выполнять процедуру интраоперационного облучения непосредственно в операционном блоке, что исключает необходимость транспортировки больного с открытой раной в радиологическое отделение. Это дало возможность превратить метод интраоперационной лучевой терапии в повседневную, рутинную методику и пролечить свыше 600 больных. Разработанный комплекс удобен в эксплуатации и может быть рекомендован к использованию в клиниках, применяющих интраоперационную лучевую терапию. В процессе эксплуатации бетатрона МИБ-6Э выработаны рекомендации, позволившие усовершенствовать и изготовить в НИИ интроскопии новые модели бетатрона (КМБ-10) и штатива-подвески.

Использованный вариант комбинированного лечения позволяет в ряде случаев улучшить результаты лечения онкологических больных (уменьшить количество рецидивов, увеличить длительность безрецидивного периода и показатели выживаемости), что дает основание рекомендовать его для дальнейших исследований в онкологических институтах и для практического использования в лечебных учреждениях. Интраоперационная лучевая терапия малогабаритным бетатроном способствует интенсификации лечебного процесса, сокращает длительность госпитализации больного и дает определенный экономический эффект.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Малогабаритный бетатрон МИБ-6Э может быть использован для целей интраоперационного облучения во время хирургических вмешательств при раке основных локализаций.

2. Интраоперационное облучение нарушает естественное течение репаративных процессов в ране, что диктует необходимость обязательного соблюдения выработанных рекомендаций для профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде.
3. Швы полых органов должны обязательно экранироваться или исключаться из поля облучения во время вмешательства.
4. Эффект интраоперационного облучения может быть реализован в ряде случаев на протяжении 2-4 лет после операции.
5. Необходимо дальнейшее совершенствование метода, включающее создание более совершенных приборов, поиск новых схем комплексного лечения, изучение перспектив интраоперационного облучения при расширенных, комбинированных и органосохранных операциях.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, включая 10 статей в центральных профильных отечественных журналах. Получено авторское свидетельство на полезную модель и положительное решение на изобретение.

Основные разделы работы доложены на всесоюзных, всероссийских, межрегиональных и региональных конференциях и симпозиумах, на заседаниях областных научных обществ онкологов и хирургов г.Томска: на всесоюзной конференции «Быстрые нейтроны в лучевой терапии злокачественных опухолей» (Томск,1991); на всесоюзной конференции «Органосохраняющие и реконструктивные операции в онкологии» (Томск, 1991); на всесоюзной конференции «Нетрадиционные методы в онкологии» (Ростов-наДону,1991); на 2-м международном симпозиуме «Комплексное

лечение рака» (Владивосток,1994); на межрегиональной конференции «Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии в Сибири» (Томск,1994); на конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Челябинской области (Челябинск,1998); на юбилейной конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (Томск,1999); на конференции «Высокие технологии лучевой терапии злокачественных опухолей» (Ростов-на-Дону,1999); на межрегиональной конференции «Опухоли головы и шеи. Диагностика. Лечение» (Барнаул,1999); на первой межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье человека XXI век» (Томск,2000); на юбилейной научно-практической конференции СГМУ (Томск,2001); на межрегиональной конференции «50 лет онкологической службы Республики Тыва» (Кызыл, 2001); на конференции СГМУ к 150-летию проф.А.С.Догеля (Томск, 2002); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака легких» (Кемерово, 2002).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, приложений, списка сокращений и указателя литературы. Работа изложена на 300 страницах, иллюстрирована 48 таблицами и 61 рисунком. Список литературы содержит 424 наименования источников, в том числе 180 отечественных и 244 зарубежных авторов.

Содержание работы.

До настоящего времени наиболее частым компонентом комбинированного лечения в онкологии является хирургическое вмешательство. Достаточно полно разработаны методические и технические аспекты операций, изучены

вопросы анестезии, интенсивной терапии, профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Все это позволило снизить риск операции и заметно улучшить ее непосредственные результаты. Отдаленные же результаты, особенно при наиболее часто встречающейся III стадии заболевания, малоутешительны, несмотря на дополнение хирургического вмешательства пред- и послеоперационной лучевой терапией. Это объясняет ренессанс метода интраоперационной лучевой терапии, наблюдающийся в последние десятилетия после сообщения Mitsujuki Abe о перспективности использования с этой целью пучка быстрых электронов.

В клиниках НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН первая операция с интраоперационным облучением выполнена по поводу рака желудка в 1989 году. Этому событию предшествовала длительная кропотливая работа в НИИ интроскопии при Томском политехническом университете по совершенствованию и адаптации к работе в условиях операционной малогабаритного бетатрона МИБ-6Э, генерирующего пучок быстрых электронов с энергией 6 МэВ. Был разработан комплекс мероприятий и устройств по коллимированию и выведению пучка, защите персонала и больного от облучения. Выполнены тщательные дозиметрические исследования. Разработан и изготовлен штатив-подвеска, позволяющий монтировать излучатель в операционной у потолка и обеспечивающий три степени свободы передвижений. Экспериментальным путем подобраны и рассчитаны размеры и форма коллиматоров с учетом возможностей излучателя и потребностей хирургов. Разработан и изготовлен оригинальный адаптер, сочетающий конструктивные особенности цангового и байонетного замков, позволяющий одним движением

стыковать коллиматор, установленный в операционной ране, с излучателем бетатрона.

Материал и методы

Эксперимент

В качестве подопытных животных для проведения эксперимента были выбраны собаки. Всего в хроническом эксперименте прооперировано 17 собак. В исследование включались взрослые, клинически здоровые беспородные животные весом от 15 до 32 кг. Интраоперационное облучение произведено 12 животным, у 5 собак, составивших контрольную группу, облучение не производилось. Всем собакам в стерильных условиях выполнялась левосторонняя пневмонэктомия. Операции производились под гексеналовым наркозом с премедикацией раствором морфия. У животных контрольной группы вмешательство на этом завершалось и грудная клетка ушивалась. Животным основной группы выполнялось интраоперационное облучение корня легкого и средостения, для чего было необходимо транспортировать их в помещение бетатронной лаборатории. В поле облучения включались корень легкого с культиями сосудов и главного бронха, клетчатка средостения, частично пищевод и грудной отдел аорты.

В послеоперационном периоде проводилось динамическое клиническое наблюдение. Собаки усыплялись в сроки 10, 20, 30 дней, 2, 3, 4, 5 и 6 месяцев введением тиопентала натрия. Изучалось состояние органов грудной клетки и средостения, а также культя бронха. Производились посмертная бронхография и контрастирование артериальной сети средостения. Препарат культя бронха иссекался и фотографировался, а затем заливался в парафин. Изготовленные срезы стенки культя бронха окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Клинический раздел

В исследование включены результаты лечения 265 больных, оперированных в клиниках НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН в основном с 1989 по 1995 год, у которых методом адьювантного воздействия явилось интраоперационное облучение. Для установления диагноза, определения локализации, гистологического строения и степени распространенности процесса наряду с клиническим осмотром использовались стандартные лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые исследования, компьютерная томография, по показаниям- ЯМР-томография, эндоскопия с биопсией, диагностические пункции, радиоизотопные исследования и др.

Методика интраоперационного облучения была следующая: после завершения оргоаноуносящего этапа операции к ложу опухоли, в зону наиболее вероятного рецидивирования, устанавливался коллиматор соответствующей формы и размера. Затем проводился визуальный контроль ложа опухоли через коллиматор с целью исключения возможности облучения соседних органов. После стыковки коллиматора с излучателем производилась дополнительная фиксация коллиматора в ране полотенцами и бригада хирургов покидала операционную. Контроль за состоянием больного и наркозной аппаратуры осуществлялся с помощью телевизионной камеры и кардиомонитора. Время облучения составляло, как правило, 7-10 минут в зависимости от использованной дозы. По завершении облучения бригада возвращалась в операционную и завершала хирургическое вмешательство по обычному плану.

На основании анализа литературы и результатов эксперимента было решено на первых этапах клинических исследований использовать дозу интраоперационного облучения в пределах 10-20 Гр.

Для оценки состояния кроветворения осуществляли забор крови до операции, а также в 1,2,3,5,7 и 10-е сутки после лечения. Определяли количество лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, подсчитывали лейкоцитарную формулу. С целью изучения функционального состояния клеток белой крови проводилось цитохимическое определение содержания гликогена, пероксидазы и липидов в нейтрофильных лейкоцитах. Для оценки состояния костномозгового кроветворения у обследуемых больных перед операцией и в один из сроков наблюдения делали забор костного мозга путем стерильной пункции. Из пунктата готовили мазок для определения морфологического состава костного мозга и подсчитывали общую клеточность.

Уровень свободно-радикального окисления в сыворотке крови определяли по содержанию малонового диальдегида (МАД), а антирадикальную активность (АРА) – хемилюминесцентным методом по ингибированию люминал зависимой хемилюминесценции. Также о степени антиоксидантной защиты судили по активности супероксиддисмутазы (СОД). Обследование больных проводили до операции и 1,3 и 7-е сутки после оперативного вмешательства.

Исследовались показатели гуморального (иммуноглобулины) и клеточного (Т- и В- лимфоциты) иммунитета.

Для оценки отдаленных результатов анализировались истории болезни, амбулаторные карты, запрашивались онкологические диспансеры и органы ЗАГС по месту жительства пациентов. Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Для каждого вариационного ряда

определяли среднюю арифметическую, среднее квадратичное отклонение, среднюю ошибку средней арифметической величины. Достоверность различий средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента достоверности (t) и числа степеней свободы (n). На основании критерия «t» по таблице Стьюдента определялась вероятность различия. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

Для расчета скорректированной выживаемости использован интервальный метод построения таблиц дожития. Оценка достоверности различий показателей выживаемости в исследуемых группах больных проводилась с использованием обобщенного показателя χ^2 .

С интраоперационным облучением по поводу рака легкого прооперировано 75 больных. Операции на желудке произведены 35 пациентам. Больных с саркомами мягких тканей было 34 и костей – 53. При опухолях орофарингеальной зоны интраоперационное облучение выполнено у 68 пациентов (табл.1).

Для оценки эффективности лечения были сформированы группы исторического контроля, сопоставимые по полу, возрасту, гистологическому строению и форме роста опухоли, а также по распространенности процесса.

Во всех группах преобладали больные мужского пола, возраст больных варьировал от 17 до 78 лет, составляя в среднем 53-55 лет.

Таблица 1

Краткая характеристика больных, оперированных с интраоперационным облучением

Патология	Стадия	К-во больных	Операции	К-во
Рак легкого	IB-III T ₃₋₄ -N ₁₋₃	75	Лоб- и билобэктомии	38
			То же с бронхопластикой	10
			Пневмонэктомии	27
Рак желудка	II-III T ₃₋₄ -N ₁₋₃	35	Гастрэктомия	18
			Проксимальная резекция желудка	1
			Дистальная резекция желудка	16
Саркомы мягких тканей		34	Широкое иссечение опухоли	32
			Экзартикуляция	2
Саркомы костей	IA-III	53	Резекция кости	42
			Межлопаточно-грудная ампутация	5
			Межподвздошно-брюшное вычленение	6
Опухоли орофарингеальной зоны	T ₂₋₄ -N _{0,2}	68	Иссечение опухоли с резекцией н.челюсти с сохранением ее непрерывности	64
			То же без сохранения непрерывности	4

Результат

Эксперимент

Исследования показали, что облученная культя бронха не заживает первичным натяжением. Во всех экспериментах отмечена различная степень прорезывания швов и расхождения стенок культи бронха. Герметичность ее обеспечивалась за счет формирования спайки перибронхиальных тканей и медиастинальной плевры, сшитых над культей. На макроскопических срезах культи, сделанных перпендикулярно линии шва, можно было видеть формирование прикультевой полости дистальнее линии шва, образованной стенками культи и перибронхиальной фиброзной тканью.

Через 2 месяца после операции на первый план выступали явления уплотнения, фиброза клетчатки средостения. У животных контрольной группы культя бронха всегда заживала первичным натяжением, фиброза клетчатки средостения не наблюдалось. Посмертные ангиографические исследования выявили резкое обогащение артериальной сети средостения, которое совпадало по времени с развитием фиброза и сопровождало его на протяжении всего периода наблюдения. При гистологическом исследовании через 2 месяца после операции у дна культи образовывалась уже мощная соединительнотканная перемычка. В то же время можно было видеть образование фиброзных капсул вокруг сосудов. По линии соприкосновения стенок культи бронха в большинстве опытов дистальнее скрепочного шва наблюдались щелевидные или округлые полости, выстланные многоядным мерцательным эпителием. Полная эпителизация дна культи наступила лишь на 5-м месяце после операции.

По литературным данным, в обычных условиях эпителизация дна культи бронха происходит через 3-4 недели, что и было подтверждено контрольной группой экспериментов. Задержка эпителизации до 4-5 месяцев, зарегистрированная после интраоперационного облучения, может послужить предрасполагающим фактором к развитию бронхоплевральных осложнений в послеоперационном периоде.

Постлучевой фиброз соединительной ткани является типичной реакцией на облучение вследствие усиленной продукции коллагена и даже служит мерой количественной оценки степени лучевого повреждения тканей, но вот зарегистрированное существенное обогащение сети артериальных сосудов средостения было неожиданным. По-видимому, оно связано с гипертензией на почве повреждающего действия излучения на эндотелий капилляров и основную мембрану, которое описали V.Kobajashi и K.Araki (1998), проведя электронно-микроскопическое исследование ложа опухоли после интраоперационного облучения.

В целом можно говорить о выраженных нарушениях течения репаративных процессов в облученной культе бронха, причина которого кроется в острых расстройствах микроциркуляции, вызывающих ишемию тканей. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений, посвященных описанию течения репаративных процессов в культе бронха после пневмонэктомии с интраоперационным облучением в эксперименте.

Клинический раздел

При исследовании показателей гомеостаза выявлены существенные отличия миелограмм обследованных больных со злокачественными новообразованиями по сравнению с показателями костномозгового кроветворения здоровых лиц. Исходная клеточность костного мозга

варьировала от $(66,5 \times 10^9$ до $308,2) \times 10^9$ г/л, составляя в среднем $131,08 \pm 21,96 \times 10^9$ г/л. Изучение морфологического состава костного мозга показывает, что падение общей клеточности обусловлено, как правило, снижением содержания клеточных элементов всех ростков кроветворения. Увеличение числа миелокарицитов, отмеченное у 3 больных, происходило в основном за счет нейтрофильного роста гемопоэза. Показатели недифференцированных бластов, нейтрофилов, лимфоидных и эритроидных клеток, а также количество митозов у больных после интраоперационного облучения не отличались достоверно от фоновых значений.

Особое постоянство было характерно для цитохимических показателей нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Хирургическое вмешательство с интраоперационным облучением практически не влияло на содержание гликогена, пероксидазы и липидов на протяжении периода наблюдения. Содержание гликогена до операции составляло в среднем $280,9 \pm 2,6$ и колебалось от $278,2 \pm 1,9$ до $280,2 \pm 2,6$ после операции, количество липидов - $285 \pm 1,9$. Диапазон изменений в первые 10 дней составлял от $267,4 \pm 15,9$ до $285,5 \pm 2,2$. Содержание пероксидазы колебалось от $286,7 \pm 1,8$ до $290,1 \pm 1,8$, при исходных показателях $284,5 \pm 2,3$ (показатели даны в условных единицах).

У больных, подвергавшихся хирургическому удалению опухоли и интраоперационному облучению, обнаружены определенные изменения в картине периферической крови на протяжении 10 суток после вмешательства. В ближайшие сроки после операции отмечены незначительное снижение количества эритроцитов и лейкоцитов и постепенное повышение количества ретикулоцитов к 10-му дню. Относительное содержание Т-лимфоцитов в крови после операции составило $61, \pm 2,1\%$ у больных основной группы и $58,7 \pm 2,0\%$ в контрольной.

Статистически достоверных различий по сравнению с дооперационным уровнем Т-лимфоцитов ($55,9 \pm 1,4\%$) не выявлено ($p > 0,05$). В то же время после оперативного вмешательства уровень Т-активных лимфоцитов у больных, перенесших комбинированное лечение ($43,5 \pm 2,1\%$), был достоверно выше фонового показателя ($31,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$). При хирургическом лечении без облучения количество Т-активных лимфоцитов практически не изменялось ($31,3 \pm 1,8\%$). Относительный уровень В-лимфоцитов в крови почти не изменялся у больных обеих групп по сравнению с фоновыми значениями и не различался в зависимости от вида лечения.

У больных наблюдались сдвиги основных биохимических показателей, проявлявшиеся гиперальбуминемией, увеличением трансаминаз АЛТ и АСТ и снижением способности печени к конъюгации билирубина. Однако у пациентов, получивших интраоперационное облучение, не было выявлено достоверных отличий биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, от результатов больных, перенесших только хирургическое вмешательство. В обеих группах происходило увеличение содержания в сыворотке мочевины и креатинина.

В целом значимых отклонений в гомеостазе у больных, подвергнутых интраоперационному облучению, по сравнению с больными, пролеченными хирургическим методом, выявлено не было. Это окончательно подтвердило выводы дозиметрических наблюдений о безопасности эксплуатации бетатрона.

Проведение интраоперационного облучения во время внутригрудных операций по поводу рака легкого заставило вновь вернуться к рассмотрению характеристик операционной раны. Однако нужно подчеркнуть, что даже в глубокой торакотомной ране, характеризующейся

наличием нескольких осей операционного действия, степень свободы перемещения излучателя позволяла в подавляющем большинстве случаев выполнить облучение ложа опухоли из стандартного доступа, а разработанные коллиматоры обеспечивали асептичность манипуляций и заданные характеристики пучка электронов. Типовые вмешательства (лоб-, билоб- и пневмонэктомии) выполнены 65 больным. К сожалению, мы вынуждены констатировать достоверное увеличение количества послеоперационных пневмоний после парциальных резекций легких ($13,1 \pm 5,5$ против $3,8 \pm 3,8\%$) (табл.2).

Таблица 2

Осложнения после резекции легкого

Осложнение	ИОЛТ (n=38)	Контроль (n=26)	Всего (n=64)
Пневмония	5 ($13,1 \pm 5,5\%$)	1 ($3,8 \pm 3,8\%$)	6 ($9,4 \pm 3,6\%$)
Нагноение раны	1 ($2,6 \pm 2,6\%$)	2 ($7,7 \pm 5,2\%$)	3 ($4,7 \pm 2,6\%$)
Остаточная полость	-	1 ($3,8 \pm 3,8\%$)	1 ($1,6 \pm 1,5\%$)
Всего	6 ($15,8 \pm 5,9\%$)	4 ($15,4 \pm 7\%$)	10 ($15,6 \pm 4,5\%$)

Однако сосудистый стаз, отек и инфильтрация в корне оставшейся доли после массивного лучевого воздействия следует считать естественной реакцией на интраоперационное облучение, хотя рентгенологически и клинически эти изменения могут трактоваться как пневмония. Тем не менее очевидна необходимость повышенного внимания к профилактике и лечению этого осложнения. Нельзя признать приемлемым количество бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомии ($14,8 \pm 6,8\%$) даже с учетом того, что получено оно на небольшой группе больных (табл.3). Этот

показатель в ведущих клиниках составляет 6-8%. Структура послеоперационной летальности не претерпела изменений с внедрением

Таблица 3

Структура осложнений после пневмонэктомии

Осложнение	ИОЛГ (n=27)	Контроль (n=25)	Всего (n=51)
Пневмония	-	1(4±3,9%)	1(2±1,9%)
Эмпиема плевры	2(7,4±5%)	1(4±3,9%)	3(5,9±3,3%)
Бронхиальный свищ	4(14,8±6,8%)	4(16±7,3%)	8(15,7±5%)
Свернувшийся гемоторакс	2(7,4±5%)	-	2(3,9±2,7%)
Кровотечение	2(7,4±5%)	3(12±6,5%)	5(9,8±4,2%)
Нагноение раны	4(14,8±6,8%)	3(12±6,5%)	7(13,7±4,8%)
Всего	14(51,8±9,6%)	12(48±10%)	26(51±7%)

метода интраоперационной лучевой терапии.

При наблюдении за больными в отдаленном периоде не удалось выявить достоверного увеличения показателей общей кумулятивной выживаемости у пациентов, получивших интраоперационное облучение. Однако при анализе выживаемости в зависимости от распространенности процесса оказалось, что у больных с IIIA стадией этот показатель достоверно выше в исследуемой группе. 3-летняя выживаемость составила 54,3±8,4%, 5-летняя кумулятивная выживаемость - 35,03±8,3% в группе пациентов, получивших интраоперационное облучение. В контрольной группе 3- и 5-летняя выживаемость составила 45,5±10 и 24,2±9,7% соответственно. Разница статистически достоверна ($\chi^2=13,3$, $p<0,05$), что позволяет говорить об эффективности интраоперационного лучевого воздействия у данной группы больных.

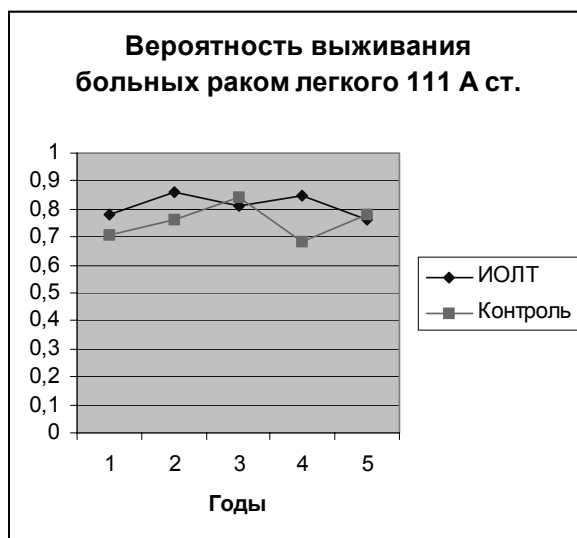


Рис.1

Анализ вероятности выживания по годам (рис.1) позволяет сделать вывод, что эффект лучевого воздействия реализуется в течение 2-го и 4-го года наблюдения, несмотря на то, что показатели кумулятивной выживаемости в группе больных с интраоперационным облучением превышали таковые в контрольной группе за каждый год. К 5-му году разница в вероятности выживания в зависимости от проведенного лечения нивелируется.

Немаловажно также, что в группе больных IIIA стадии, получивших комбинированное лечение, количество рецидивов существенно ниже по сравнению с контролем ($9,8 \pm 4,4$ против $28,6 \pm 8,6\%$). В то же время какого-либо изменения сроков развития рецидивов в зависимости от метода проведенного лечения не произошло.

Таким образом, сложилась сложная ситуация. С одной стороны, эффект от использования интраоперационной лучевой терапии получен у пациентов с ША стадией процесса. С другой стороны, при этой распространенности заболевания наиболее часто выполняется хирургическое вмешательство в объеме пневмонэктомии, при котором возрастает риск таких грозных осложнений, как недостаточность шва бронха. Нам видится два пути решения этой проблемы:

1. Необходимость обязательного выведения из поля облучения шва бронха (культы бронха, межбронхиального анастомоза), как наиболее важного критического органа. Нужно исключить саму мысль о том, что профилактика рецидива рака в бронхе может быть обеспечена методом интраоперационного облучения. Эту проблему следует решать хирургическим путем. Только адекватный объем резекции позволит предотвратить развитие местного рецидива в зоне шва бронха. Разработанные нами защитное устройство и способ защиты критических органов и тканей являются вариантом реализации этого направления и служат мерой, повышающей безопасность хирургического вмешательства.

2. Максимально широкое внедрение бронхопластических вмешательств, в первую очередь лобэктомий, с циркулярной резекцией главного бронха при центральном раке легкого с целью замены потенциально опасных и калечащих пневмонэктомий на органосохранные лоб- и билобэктомии. Из 35 бронхопластических вмешательств, выполненных в клинике в последние годы, 10 операций сопровождалось выполнением интраоперационного облучения. Небольшое количество наблюдений не позволило провести статистическую обработку и сравнительную характеристику метода интраоперационного облучения при бронхопластических операциях, однако определенные впечатления сложились уже сегодня. Дополнение

бронхопластических вмешательств интраоперационным облучением не сопровождалось изменением структуры и количества послеоперационных осложнений. Не было случаев развития рецидива, когда процесс ограничивался устьем сегментарных бронхов, а также при выполнении верхней билобэктомии справа с циркулярной резекцией главного бронха.

Можно высказаться и в пользу расширения объема циркулярной резекции главного бронха при распространении процесса проксимальнее устьев сегментарных бронхов.

В целом можно заключить, что при соблюдении соответствующих условий выполнение интраоперационного облучения в дозах 10-15 Гр во время радикальных операций на легких допустимо и способно улучшить показатели выживаемости у больных раком легкого IIIA стадии процесса.

Наиболее удачным вариантом использования интраоперационной лучевой терапии представляются вмешательства по поводу рака желудка III стадии. В качестве самостоятельного метода адьювантного воздействия она выполнена у 35 пациентов во время стандартных хирургических вмешательств – гастрэктомий и субтотальных резекций желудка с объемом лимфодиссекции D 1-2. Доза однократного облучения составила 10 Гр. При выполнении операций из верхнесрединного лапаротомного доступа процедура установки коллиматора в ране проблем не представляла. Интраоперационное облучение больных раком желудка по использованной методике не создает дополнительных трудностей при выполнении хирургических вмешательств. Послеоперационная летальность составила $8,57 \pm 4,77$ и $10,44 \pm 4,16\%$ соответственно. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что операции при местнораспространенном раке желудка характеризуются высоким риском. Несмотря на совершенствование методов оперирования и

обезболивания, послеоперационная смертность до настоящего времени достигает 10-14%.

Показатели послеоперационной летальности в сравниваемых группах статистически достоверно одинаковы, таким образом, интраоперационное облучение не ведет к повышению частоты летальных исходов при комбинированном лечении местнораспространенного рака желудка. Наиболее частой причиной смерти больных в сравниваемых группах был послеоперационный перитонит. Первопричинами этого осложнения в контрольной группе чаще всего являлись недостаточность швов анастомоза (4 больных) и послеоперационный панкреатит тяжелой степени (3 больных). В то же время в группе больных, получавших интраоперационное облучение, несостоятельности швов анастомоза не отмечено, а панкреанекроз послужил причиной летального исхода у 2 больных, как и в контрольной группе.

Мы уже указывали на повышенное образование тканевого транссудата в зоне интраоперационного облучения после пневмонэктомии, что расценивалось как ответ на значительное однократное лучевое повреждение. При операциях на желудке с применением интраоперационного облучения не отмечено увеличения количества раневого отделяемого, что может быть связано с большой поверхностью брюшины в сочетании с ее высокой резорбтивной способностью.

При комбинированном лечении наблюдалось достоверное снижение осложнений гнойно-воспалительного характера, однако зафиксировано умеренное увеличение количества послеоперационных панкреатитов (табл.4). Повышение частоты послеоперационного панкреатита по сравнению с контрольной группой может быть связано как с

Таблица 4

Структура послеоперационных осложнений при вмешательствах на желудке

Осложнение	ИОЛТ (n=35)			ОПЕРАЦИЯ (n=67)			Z
	Количество	%	Доверительный интервал	Количество	%	Доверительный интервал	
Перитонит	2	5,71	0-0,86	6	8,95	0-0,45	0,58
Острый панкреатит	3	8,57	0,03-0,22	4	5,97	0,02-0,14	0,49
Нагноение раны	1	2,86	0,005-0,14	4	5,97	0,02-0,014	0,69
Абсцесс бр.полости	-	-	0-0,1	2	2,99	0,01-0,1	1,03
Спаечная непроходимость	1	2,86	0,005-0,15	1	1,49	0,003-0,08	0,47
Пневмония	2	5,71	0,02-0,2	5	7,46	0,03-0,16	0,33
Острая с/с недостаточность	1	2,86	0,005-0,15	1	1,49	0,003-0,08	0,47
Всего осложнений	10	28,6±5,9	0,16-0,45	23	34,3±5,1	0,24-0,46	0,59
Больных с осложн.	9	25,7±5,3	0,14-0,42	21	31,3±4,9	0,21-0,43	0,59

непосредственно лучевым воздействием на поджелудочную железу при включении ее ткани в поле облучения, так и с механической травмой этого органа при установке коллиматора в брюшной полости, чего, однако, явно зарегистрировано не было. Все три случая послеоперационного панкреатита возникли в начале нашей работы, когда проводилась клиническая отработка методики интраоперационной лучевой терапии. Обязательное экранирование поджелудочной железы во время облучения позволило избегать этих осложнений. Интересно, что В.Ю.Скоропад с соавт.(1998) отметили снижение количества послеоперационных панкреатитов у больных, получавших интраоперационное облучение при вмешательствах на желудке. Правда, они проводили предварительное предоперационное облучение опухоли. Привело это к снижению частоты панкреатитов или сыграло свою роль влияние малых выборок, покажут дальнейшие наблюдения.

В неосложненных случаях интраоперационное облучение не вызывает серьезных функциональных нарушений со стороны поджелудочной железы. В обеих группах отмечена транзиторная гипермилаземия в 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Не наблюдалось нарушений углеводного обмена и случаев сахарного диабета у больных, получивших интраоперационное облучение.

Рецидивы и метастазы при раке желудка выявлены у 34 больных ($56,7 \pm 6,4\%$), из которых 31 пациент умер. Отмечается статистически достоверное увеличение числа больных без признаков прогрессирования заболевания при применении интраоперационной лучевой терапии по сравнению с хирургическим методом. Кроме того, наблюдается достоверное уменьшение количества развившихся за этот же период

времени случаев рецидивов и отдаленных метастазов при комбинированном лечении. При сочетании радикальной операции с интраоперационным облучением 3- и 5-летняя выживаемость составили $75,4 \pm 8,3$ и $52,2 \pm 15,6\%$ соответственно. В контрольной группе эти показатели были равны $34,8 \pm 6,1$ и $26,1 \pm 5,7\%$, что говорит о достоверном повышении выживаемости при применении интраоперационной лучевой терапии.

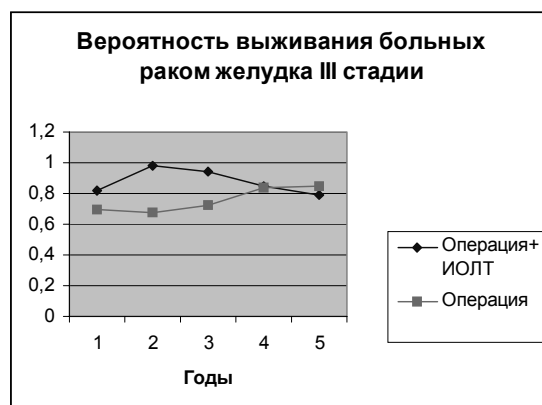


Рис.2

Однако анализ вероятности выживания и смерти в интервалах по годам (рис.2) показывает, что тенденция эта носит временный характер. Вероятность выживания в группе больных, которые получили интраоперационное облучение, в течение первых трех лет после вмешательства превышала таковую у пациентов с чисто хирургическим лечением. К 4-му году разница практически нивелировалась, и к 5-му году вероятность выживания после одной только операции превысила показатели исследуемой группы.

Полученные результаты не противоречат данным литературы об отдаленной выживаемости больных раком желудка III стадии, получивших только хирургическое лечение. Что же касается роли облучения, то, по всей видимости, биологический эффект интраоперационного лучевого воздействия проявляется в первые три – четыре года после лечения, а затем берет верх естественное течение процесса. Таким образом, нам не удалось повторить результаты японских исследователей, несмотря на выявленное увеличение показателей кумулятивной выживаемости. Может быть, это связано с использованием меньшей дозы однократного воздействия (10 Гр против 30, использованных М.Абе), может быть, сыграли роль размеры поля облучения или энергия электронов. Наш результат больше согласуется с точкой зрения, согласно которой интраоперационное облучение продлевает безрецидивный период и не влияет достоверно на выживаемость. Сегодня, когда уже накоплен опыт использования малогабаритного бетатрона для интраоперационного облучения во время обширных и травматичных вмешательств на желудке и разработаны меры профилактики послеоперационных осложнений, можно говорить об эскалации дозы в клинических условиях. Однако процесс этот требует большой осторожности в реализации и форсирован быть не может.

В целом можно сказать, что наши наблюдения диктуют необходимость разработки новых методов адъювантного лечения с целью пролонгирования эффекта лучевого воздействия или потенцирования его за счет использования других методов лечения. Следует признать оправданной постановку вопроса об изучении целесообразности использования интраоперационного облучения во время расширенных вмешательств по поводу рака желудка.

Гораздо более доступным направлением использования интраоперационной лучевой терапии явились хирургические вмешательства при внеполостных злокачественных новообразованиях. Возможности лучевой терапии при этих опухолях значительно шире. Небольшая глубина операционной раны и доступность ложа опухоли не создавали проблем при проведении процедуры облучения и экранировании критических структур. Однако с целью наиболее эффективного и безопасного проведения процедуры облучения использовался ряд хирургических приемов: широкие операционные разрезы с целью свободной установки коллиматора, тщательный гемостаз, выведение из поля облучения критических органов и тканей, новокаиновая блокада нервных стволов, попадающих в поле облучения, промывание операционной раны после облучения стерильным физиологическим раствором для удаления сгустков крови, фибрина, продуктов распада, тщательное ушивание и длительное дренирование операционной раны. Послеоперационная летальность, составлявшая 1,9-2,9% в зависимости от группы пациентов, не могла быть увязана с процедурой облучения. Однако у всех пациентов этих групп отмечена тенденция к увеличению количества осложнений послеоперационного периода воспалительного плана (супурация раны, формирование свищей и т.д.), которое при вмешательствах по поводу опухолей орофарингеальной зоны (табл. 5) достигало статистически достоверного уровня ($89,7 \pm 3,6$ против $40 \pm 8,9\%$). Разработанный комплекс мероприятий по их предотвращению, по сути, сводится к принципам лечения первично инфицированной раны, но позволяет использовать первичного глухого шва в условиях адекватного дренирования. Такой подход В.Г.Гавриленко с соавт.(2001) называли «закрытым» методом лечения ран.

Таблица 5

Структура осложнений при вмешательствах на орофарингеальной зоне

Осложнение	ИОЛТ(n=68)	Контроль(n=30)	Всего(n=98)
Супурация	26(38,2±5,9%)	5(16,7±6,8%)	31(31,6±4,7%)
Оро-, фарингосвищ	6(8,8±3,5%)	1(3,3±3,3%)	7(7,1±2,6%)
Оро-, фарингостома	13(19,1±4,7%)	3(10±5,5%)	16(16,3±3,7%)
Кровотечение	1(1,5±1,5%)	-	1(1±1%)
Трахеобронхит	8(11,8±3,9%)	2(6,7±4,5%)	10(10,2±3%)
Пневмония	7(10,3±3,6%)	1(3,3±3,3%)	8(8,2±2,8%)
Всего	61(89,7±3,6%)	12(40±8,9%)	73(74,5±4,4%)

Сравнение сроков пребывания в стационаре больных, получивших интраоперационное облучение, с группой пациентов, облучавшихся в послеоперационном периоде, естественно, демонстрирует значительное, более чем в три раза, сокращение сроков лечения в условиях однократного облучения.

Можно говорить о тенденции к увеличению 2- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости после применения интраоперационного облучения у больных саркомами мягких тканей, хотя достоверного различия в исследуемых группах не получено.

Увеличение 2-летней безрецидивной выживаемости при локализации опухолей на конечностях (81±8,6 против 53±12,1%) вполне может быть увязано с меньшими размерами опухолей и более ранними сроками их выявления по сравнению с саркомами туловища.

Несмотря на отчетливо выявляющуюся тенденцию зависимости результатов лечения больных костными саркомами с использованием интраоперационной лучевой терапии от стадии процесса, статистически

достоверных различий между анализируемыми группами больных по показателю общей выживаемости выявить не удалось. Анализ особенностей опухолевой прогрессии в отдаленном периоде показывает, что чаще всего возврат заболевания наблюдается в виде продолженного роста опухоли (рецидив в течение первого года после операции) при III стадии заболевания. Не удалось выявить даже паллиативного эффекта от интраоперационного облучения во время операций с оставлением макроскопических остатков опухоли при саркомах тазового кольца. Очевидно, что энергия электронов 6 МэВ не обеспечивает полноценного облучения резидуальной опухоли и целесообразность интраоперационного облучения в этих случаях может рассматриваться лишь при планировании дистанционного облучения.

Использование интраоперационного облучения в качестве дополнительного метода воздействия не улучшило показателей 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости у больных раком орофарингеальной зоны. Результаты лечения опухолей орофарингеальной локализации имеют определенные особенности. В частности, подавляющее большинство рецидивов и метастазов (90-94%) возникает в течение первых двух лет. В нашем исследовании у пациентов после интраоперационного облучения пик прогрессирования заболевания приходится на вторую половину 3-го года наблюдения. Этот результат согласуется с литературными данными. Большинство авторов, применявших интраоперационное облучение при лечении распространенного орофарингеального рака, наблюдали продление безрецидивного периода и увеличение выживаемости в течение 1-го и 2-го года после окончания лечения. Начиная с 3-го года наблюдения различий выявить не удавалось.

Таким образом, в целом интраоперационное облучение малогабаритным бетатроном в использованных дозах позволяет улучшить результаты хирургического вмешательства за счет повышения кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости на протяжении 2–4-го года наблюдения. К 5-му году это преимущество нивелируется при всех локализациях. Такой результат хорошо согласуется с представлениями радиобиологов о механизмах противоопухолевого действия ионизирующего излучения. Лучевая терапия может существенно повлиять на эффективность хирургического вмешательства лишь при условии подведения адекватной дозы. Учитывая невозможность определения степени деления клеток опухоли в процессе лечения, следует стремиться подвести лечебную дозу как можно быстрее, поскольку эта скорость совместима с толерантностью соединительной ткани и толерантностью больного. Интраоперационное облучение как нельзя лучше отвечает этому требованию. Тем не менее даже использование высоких доз, по литературным данным, может привести к гибели лишь 90-95% субклинических очагов опухолевого роста. Следовательно, подведение канцероцидной дозы может рассматриваться лишь как недостижимая цель, к которой нужно стремиться, а полученный эмпирически результат отражает процесс репарации и роста сублетально поврежденных или не попавших в зону облучения субклинических очагов опухоли. В связи с этим нужно с большой осторожностью относиться к оценке публикаций, сообщающих о значительном увеличении выживаемости пациентов после хирургических вмешательств с интраоперационным облучением, даже дополненным другими видами адьювантного лечения.

Возможности лучевого воздействия при лечении онкологических больных неодинаковы при различных локализациях. Радиологи добились больших

успехов в лечении рака легкого, молочной железы, опухолей головы и шеи, сарком конечностей. Эффект интраоперационного облучения при этих локализациях трудно доказуем, чего не скажешь о новообразованиях брюшной полости и забрюшинного пространства, при которых возможность лучевого повреждения критических органов значительно повышается. Нам представляется, что в дальнейшей работе при использовании метода интраоперационной лучевой терапии акцент должен быть сделан на полостных вмешательствах.

ВЫВОДЫ

1. Малогабаритный бетатрон МИБ-6Э может быть использован для выполнения процедуры интраоперационного облучения во время хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований различных локализаций.
2. Использование малогабаритного бетатрона в операционном блоке исключает необходимость транспортировки больного под наркозом с открытой операционной раной в радиологический блок с целью проведения облучения.
3. Разработанные приспособления: штатив, адаптор, коллиматоры, система телемониторинга и др. - позволяют свободно осуществлять процедуру облучения, что сделало ее рутинной методикой, давшей возможность пролечить сотни больных.
4. Наиболее целесообразным направлением использования бетатрона МИБ-6Э является интраоперационное облучение ложа опухоли после ее удаления.
5. Энергия пучка электронов до 6 МэВ и размеры полей, формируемых излучателем, не позволяют проводить интраоперационное облучение

больших резидуальных опухолей, так как не обеспечивают даже паллиативного эффекта.

6. Результаты эксперимента показали, что культя бронха, подвергнутая интраоперационному облучению, не заживает первичным натяжением и швы прорезаются. Окончательная эпителизация дна культи завершается через 4-5 месяцев.
7. Динамика изменений артериальной сети бронхиального дерева после вмешательства с интраоперационным облучением определяется степенью развития фиброза клетчатки средостения.
8. Интраоперационное облучение способно увеличить количество послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах, что диктует необходимость соблюдения мер их профилактики.
9. Критические органы (кишечник, поджелудочная железа, печень), швы и анастомозы полых органов должны обязательно удаляться из поля облучения или экранироваться во время операции.
10. Интраоперационное облучение способно увеличить кумулятивную общую и безрецидивную выживаемость при раке желудка III стадии, раке легкого IIIA стадии, мягкотканых саркомах конечностей, продлить безрецидивный период при раке орофарингеальной зоны.
11. Лечебный эффект интраоперационного облучения реализуется на протяжении 2-4-го года наблюдения. На 5-м году разница нивелируется.
12. Необходимо форсировать внедрение нового бетатрона КМБ-10, генерирующего пучок быстрых электронов до 10 МэВ, что позволит расширить возможности интраоперационного облучения за счет паллиативного облучения неудалимых опухолей.

Список работ по теме диссертации

1. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Анисеня И.И., Макаркин Н.А., Мусабаева Л.И., Кабаненко Е.В. Интраоперационная лучевая терапия малогабаритным бетатроном // Материалы Всесоюзной конф. «Органосохраняющие и реконструктивные операции в онкологии».-Томск,1991.-С.69-71.
2. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С., Тихонов В.И., Анисеня И.И. Первый опыт применения малогабаритного бетатрона МИБ-6Э для интраоперационного облучения // Актуальные вопросы современной онкологии.-Томск,1991.- Вып.9.-С.131-135.
3. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Анисеня И.И., Лисин В.А., Макаркин Н.А., Мусабаева Л.И., Кабаненко Е.В. Интраоперационная лучевая терапия малогабаритным бетатроном // Материалы конф. «Нетрадиционные методы в онкологии».-Ростов-на-Дону,1991.-С.28-29.
4. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Агафонов В.И. Гемопоз при интраоперационной лучевой терапии // Труды Всесоюз.конф. «Быстрые нейтроны в лучевой терапии злокачественных опухолей».-Томск,1992.-С.52-59.
5. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С., Анисеня И.И. Интраоперационное облучение опухолей // Вопр.онкол.-1992.-Т.38.-№5.-С.585-591.
6. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Афанасьев С.Г., Мусабаева Л.И., Завьялов А.А. Течение послеоперационного периода у больных местнораспространенным раком желудка при комбинированном

лечении с применением ИОЛТ// Тез.межреспубликанской конф.-СПб, 1992.-С.79

7. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Афанасьев С.Г., Мусабаява Л.И., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия при раке желудка малогабаритным бетатроном // Актуальные вопросы гастроэнтерологии.-Томск,1993.-С.69.
8. Zyryanov B.N., Makarkin N.A., Khodkevich B.S., Zavjalov A.A., Avhimenko V.A. Intraoperative radiation therapy of lung cancer.// The 2nd Far-Eastern International Symposium Multimodality Treatment of cancer.- Vladivostok, Russia,1994.-P.117.
9. Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Макаркин Н.А., Афанасьев С.Г. Особенности течения послеоперационного периода после интраоперационного облучения больных раком легкого, перенесших пневмонэктомию // Материалы конф. «Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии в Сибири».-Томск,1994.-С.141-143.
10. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Ходкевич Б.С., Антипов С.А. Возможности и перспективы интраоперационной лучевой терапии при раке желудка // Актуальные вопросы современной лучевой диагностики.-Томск,1995.-С.60-63.
11. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Шишкин А.А., Ходкевич Б.С. Комбинированное лечение рака полости рта с применением ИОЛТ// Онкология 98: Сборник научных трудов, посвященный 60-летию онкологической службы Челябинской области.-Челябинск,1998.- С.245.
12. Попович В.И., Ходкевич Б.С., Демочко В.Б. ИОЛТ в комбинированном лечении рака орофарингеальной области //

Материалы юбилейной конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН «Проблемы современной онкологии». -Томск,1999.-С.257-258.

13. Коломиец С.А., Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Миллер С.В. Бронхопластические операции при раке легкого с интраоперационным облучением // Высокие технологии лучевой терапии злокачественных опухолей.-Ростов-на-Дону,1999.-С.84-86.
14. Попович В.И., Демочко В.Б., Ходкевич Б.С. Лечение рака орофарингеальной локализации с применением ИОЛТ// Актуальные проблемы клинической онкологии.-Улан-Удэ,1999.-С.239-240.
15. Попович В.И., Фролов В.Н., Мусабаева Л.И., Ходкевич Б.С. Влияние ИОЛТ на течение послеоперационного периода // Актуальные проблемы клинической онкологии.-Улан-Удэ,1999.-С.217-218.
16. Коломиец С.А., Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Миллер С.В. Бронхопластические операции у больных раком легкого с интраоперационным облучением // Избранные вопросы онкологии.-Барнаул,1999.-С.267-269.
17. Попович В.И., Ходкевич Б.С., Демочко В.Б. Рак орофарингеальной области. Результаты комбинированного лечения с ИОЛТ// Опухоли головы и шеи.Диагностика. Лечение.-Барнаул,1999.-С.160-161.
18. Коломиец С.А., Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Миллер С.В., Тахауов Р.М. Реконструктивные операции у больных раком легкого с интраоперационной лучевой терапией // Материалы юбилейной конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН «Проблемы современной онкологии». -Томск,1999.-С.167-168.
19. Жеравин А.А., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Ходкевич Б.С., Рябова Л.М. Перспективы комбинированного лечения сарком конечностей //

- Материалы первой межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье человека XXI век».-Томск,2000.-С.31-33.
20. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Ходкевич Б.С. Интраоперационное облучение в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта // Российский онкологический журнал.-2000.-№6.-С.7-9.
 21. Зырянов Б.Н., Ходкевич Б.С., Коломиец С.А., Миллер С.В. Интраоперационная лучевая терапия при реконструктивных операциях по поводу рака легкого // Вопросы онкологии.-2000.-Т.46.-№2.-С.211-214.
 22. Зырянов Б.Н., Коломиец С.А., Миллер С.В., Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Филимонов А.А. Защитное устройство при интраоперационном облучении // Изобретения и полезные модели.-2000.-№33(Пч).-С.360.
 23. Ходкевич Б.С., Тюкалов Ю.И. Возможности интраоперационного облучения в лечении сарком // Сборник докладов юбилейной научно-практической конференции СГМУ.-Томск,2001.-С.168-173.
 24. Попович В.И., Ходкевич Б.С., Нечитайло М.Н. Влияние числа полей ИОЛТ на выживаемость больных раком орофарингеальной области // Материалы межрегиональной конференции «50 лет онкологической службы Республики Тыва».- Кызыл,2001.-С.73-75.
 25. Афанасьев С.Г., Ходкевич Б.С. Вероятность выживания при комбинированном лечении рака желудка // Материалы межрегиональной конференции «50 лет онкологической службы Республики Тыва».- Кызыл,2001.-С.100-102.
 26. Зырянов Б.Н., Завьялов А.А., Ходкевич Б.С., Коломиец С.А., Миллер С.В. Перспективы комплексного лечения немелкоклеточного рака легкого с использованием ИОЛТ // Материалы межрегиональной

конференции «50 лет онкологической службы Республики Тыва».- Кызыл,2001.-С.78-80.

27. Ходкевич Б.С., Коломиец С.А., Миллер С.В. Способ защиты критических органов и тканей от облучения во время хирургического вмешательства // Изобретения и полезные модели.-2001.-№23(ч.1).- С.15-16.
28. Ходкевич Б.С. Динамика морфологических изменений в культуре бронха после пневмонэктомии с интраоперационным облучением// Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии Материалы конф., посвященной 150-летию проф.А.С.Догеля.-Вып. 2.- Томск,2002.-С.183-184.
29. Зырянов Б.Н., Миллер С.В., Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Коломиец С.А., Рудык Ю.В. Осложнения послеоперационной химиолучевой терапии у больных раком легкого, оперированных с использованием интраоперационного облучения // Материалы научно-практ.конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака легких».- Кемерово,2002.-С.12-13.
30. Ходкевич Б.С., Миллер С.В., Завьялов А.А., Коломиец С.А., Тропин С.В. Профилактика послеоперационных осложнений у больных раком легкого, оперированных с использованием интраоперационной лучевой терапии// Материалы научно-практ.конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака легких».-Кемерово,2002.-С.34-35.
31. Ходкевич Б.С., Коломиец С.А.,Завьялов А.А., Миллер С.В. Поздние рецидивы после бронхопластических операций // Материалы научно-практ.конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака легких».-Кемерово,2002.-С.36-37.

32. Зырянов Б.Н., Коломиец С.А., Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Миллер С.В. Использование «Защитного устройства при интраоперационном облучении» у больных раком легкого // Медицинская радиология.-2002.-№4.-С.63-66.
33. Ходкевич Б.С., Афанасьев С.Г. Интраоперационная лучевая терапия: альтернатива или дополнение к расширенной лимфодиссекции при раке желудка // Российский онкологический журнал.-2002.-№5.-С.45-48.
34. Ходкевич Б.С. Пневмонэктомия с интраоперационным облучением в эксперименте// Бюллетень сибирской медицины.-2002.-№3.-С.50-55.
35. Ходкевич Б.С., Штейн М.М., Сорокин В.Б. Коллиматоры пучка быстрых электронов для интраоперационного облучения// Сб.тр. областной клинической больницы. Томск,2002.-Вып.9.-С.81-82.
36. Зырянов Б.Н., Чахлов В.Л., Ходкевич Б.С., Штейн М.М., Филимонов А.А., Касьянов В.А., Сорокин В.Б. Совершенствование процесса интраоперационного облучения // Бюллетень сибирской медицины.-2002.-№3.-С.13-16.
37. Ходкевич Б.С. Артериальная сеть облученного средостения// Сб.тр. областной клинической больницы.-Томск,2002.-Вып.9.-С.82-83.
38. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Гольдберг В.Е., Завьялов А.А., Ходкевич Б.С.,Коломиец С.А., Миллер С.В. Способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого 111 стадии // Изобретения и полезные модели.-2002.-№2(ч.1).-С.36.

Изобретения.

1. Зырянов Б.Н., Коломиец С.А., Миллер С.В., Ходкевич Б.С., Завьялов А.А., Филимонов А.А. Защитное устройство при интраоперационном

облучении // Свидетельство на полезную модель №15957 от 27.11.2000г.

2. Ходкевич Б.С., Коломиец С.А., Миллер С.В., Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Способ защиты критических органов и тканей от облучения во время хирургического вмешательства // Положительное решение на изобретение №99126338/14 от 21.08.2002г.

Практические рекомендации

1. Метод интраоперационного облучения малогабаритным бетатроном может быть внедрен в практику работы онкологических диспансеров как этап комбинированного лечения.
2. Во время процедуры интраоперационного облучения целесообразно использовать разработанные способ и устройство экранирования критических органов и тканей с целью профилактики послеоперационных осложнений.
3. Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе в рамках цикла постдипломной подготовки онкологов хирургического профиля, а также в пределах программы цикла онкологии студентов врачебных факультетов 5-6-го годов обучения.

Автор приносит искреннюю благодарность профессорам Л.И.Мусабаевой и З.Д.Кицманюку, а также научным сотрудникам НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН И.И.Анисене, Ю.И.Тюкалову, С.Г.Афанасьеву и А.А.Завьялову, активное участие и помощь которых сделали возможным проведение исследования.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СГМУ
Заказ № 369. Тираж 100 экз.