

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ Ib–IIa СТАДИЙ

Л.Н. Чивчиш, Л.А. Коломиец, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Изучена клиническая эффективность разработанного в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН метода комбинированного лечения больных раком тела матки Ib–IIa стадий с интраоперационной лучевой терапией однократной дозой 10 Гр пучком быстрых электронов средней энергии 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ–6Э и дополнительной дистанционной гамма-терапии в стандартном режиме фракционирования. С помощью модифицированной математической модели ВДФ определена величина курсовой изозффективной дозы для больных раком тела матки Ib–IIa стадии, которая соответствует суммарной дозе радикального курса. Выявлены особенности течения послеоперационного периода у больных раком тела матки Ib–IIa стадий при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ в виде повышенной экссудации отделяемого из влагалища и замедленной регенерации влагалищного рубца. Впервые показано, что комбинированный метод лечения больных раком тела матки Ib–IIa стадий с ИОЛТ и ДГТ достоверно увеличивает двухлетнюю безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартными методами лечения.

NEW APPROACHES TO THE COMBINED MODALITY TREATMENT OF STAGE IB-IIA UTERINE BODY CANCER

L.N. Chivchish, L.A. Kolomiets, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin

Cancer Research Institute of Tomsk Scientific Center, SB RAMS

We studied the clinical efficacy of the combined modality treatment of uterine body cancer using intraoperative radiation therapy (IORT) at a single dose of 10 Gy delivered by the beam of fast electrons with a mean energy of 6 MeV and the conventional external beam radiation therapy (EBRT). The total isoeffective dose for irradiating patients with stage Ib-IIa uterine body cancer was calculated using the modified mathematical model of TDF. Increased exudation of vaginal discharge and delayed regeneration of vaginal scar were observed in postoperative period in patients treated with IORT + EBRT. It was first shown that the combined modality treatment with IORT and EBRT for patients with stage Ib–IIa uterine body cancer significantly increases the 2-year survival as compared to the standard treatment modalities.

Злокачественные опухоли женских половых органов составляют более 17,2 % в структуре онкологической заболеваемости женского населения, из них 6,2 % приходится на рак тела матки (РТМ) [2, 3, 4, 7]. Изменилось традиционное представление о РТМ как о заболевании, отличающемся медленным благоприятным клиническим течением и хорошим прогнозом [5, 7]. Причем 80 % всех неудач лечения составляет первичная неизлечимость. Рецидивы опухоли возникают в 30–40 % случаев у больных раком тела матки при I–II стадиях [3, 6, 8].

Использование в комбинированном лечении рака тела матки послеоперационной дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 40–60 Гр позволяет улучшить пятилетнюю выживаемость и снизить число отдаленных метастазов в 1,5 раза [1, 5, 10]. Несмотря

на это, полученные на сегодняшний день отдаленные результаты комбинированного метода лечения больных указанной локализации не могут считаться удовлетворительными.

В последнее десятилетие в лечении злокачественных опухолей в ведущих исследовательских центрах мира проходит клиническую апробацию метод интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) быстрыми электронами различной энергии. В России впервые клиническое применение метода ИОЛТ при онкогинекологических формах рака осуществлено в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. По данным немногочисленных зарубежных публикаций, применение ИОЛТ в комбинированном лечении рака тела матки в пилотных клинических исследованиях увеличивает

пятилетнюю безрецидивную выживаемость до 67 % [13, 14], а по некоторым данным, – до 73–77 % [15, 16]. Комбинированное лечение с ИОЛТ больных рецидивирующим раком тела матки позволяет во время операции применить высокие однократные дозы облучения на «ложе» удаленной опухоли или зоны наибольшего риска возникновения рецидива, уменьшить лучевые повреждения окружающих нормальных тканей и критических органов путем перемещения их из зоны облучения или экранирования [12, 16, 17].

Целью исследования явилось изучение эффективности комбинированного метода лечения больных раком тела матки Ib – Pa стадий с применением интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии.

Материал и методы

В исследование включены 95 пациенток РТМ Ib–Pa стадий ($T_{1b1}N_xM_0 - T_{2a}N_xM_0$), из них основную группу составили 30 больных, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ и дистанционной гамма-терапией (ДГТ). Контрольную группу составили 65 больных, получивших стандартное комбинированное лечение. В исследование включались больные с морфологически подтвержденным диагнозом.

Распределение больных по стадиям проводилось в соответствии с международной клинической классификацией рака тела матки TNM и FIGO, гистологической классификацией (ВОЗ, 1992 г.). Средний возраст больных в основной группе составил – $57 \pm 2,5$ года (33–74 года), в контрольной группе – $56,3 \pm 1,9$ года (39–72 года). Преобладали больные с аденокарциномой железисто-солидного строения умеренной и низкой степени дифференцировки, которые составили 73,3 % и 92,3 % соответственно. Удельный вес больных с сопутствующей патологией составил 96,7 %, в основном выявлялось сочетание ожирения, чаще II–III степени, гипертонической болезни II–III степени, сахарного диабета. У 35 % больных РТМ хирургический риск оценивался как II степень, а у 65 % – III степень.

Несмотря на различные соматические заболевания, всем 30 больным РТМ после соответствующей коррекции на первом этапе лечения был выполнен хирургический этап лечения с проведением ИОЛТ 10 Гр на культю влагалища. Интервал между проведением оперативного лечения с ИОЛТ и началом

ДГТ составил в среднем $17 \pm 2,6$ дня (от 12 до 30 дней). Вторым этапом, в послеоперационном периоде, проведена дистанционная лучевая терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2,0 Гр, 5 фракций в нед, СОД 44–46 Гр на область параметрия. Курсовая суммарная доза с учетом ИОЛТ 10 Гр и длительности перерыва в лечении после операции соответствовала 60–64 Гр по изоэффекту.

Контрольную группу РТМ составили 65 пациенток. Всем больным на первом этапе была проведена экстирпация матки с придатками. Второй этап лечения включал послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии в СОД 40–46 Гр на область параметрия у 30 пациенток. У 35 пациенток, учитывая наличие факторов неблагоприятного прогноза, проводился курс сочетанной лучевой терапии.

Для интраоперационного облучения в НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН применяли малогабаритный бетатрон МИБ–6Э с выведенным пучком быстрых электронов средней энергией 6 МэВ. Для проведения ИОЛТ использовали тубусный вариант облучения. При этом использовали коллиматор с размером поля облучения 4x6 см, который выполнен из специального алюминиевого сплава (рис. 1).



Рис. 1. Коллиматор со скошенным торцом

Съемный коллиматор со скошенным концом устанавливался в операционной ране под контролем зрения через обычный ниже-срединный лапаротомный разрез. После выполнения экстирпации мат-

ки с придатками коллиматор вводился в рану для проведения ИОЛТ, зоной облучения являлась культя влагалища, которая фиксировалась на держалки (рис. 2). Площадь зоны облучения составляла 24 см². Однократная доза ИОЛТ составляла 10 Гр, что по изоэффекту соответствовало ~24,8 Гр стандартного курса облучения. Выполнение интраоперационной лучевой терапии являлось несложной и легко выполнимой манипуляцией, которая не увеличивала времени операционного вмешательства и анестезиологического пособия. На проведение сеанса ИОЛТ в разовой дозе 10 Гр затрачивалось не более 12–15 мин.

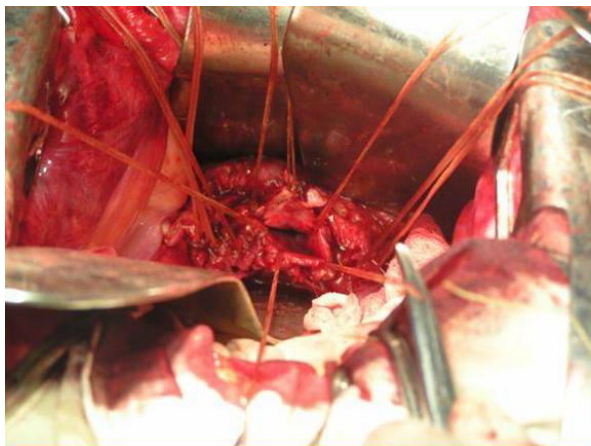


Рис. 2. Культя влагалища, фиксированная на держалках

Предлучевая подготовка больных раком тела матки проводилась во время операции. Зона облучения формировалась с предварительным экранированием критических органов (рис. 3).

При этом проводилась маркировка поля ИОЛТ, для чего использовались гранулы из немагнитных сплавов – пористого никелида титана, размером 100–2000 мкм. Гранулированная структура данного материала позволяла достаточно точно и легко контурировать область культи влагалища и параметрия (рис. 4).

Данная маркировка служила ориентиром для определения центра планируемых полей при последующем проведении ДГТ (рис. 5).

После выполнения этапа комбинированного лечения с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр на область

культи влагалища, через 2–3 нед после операции назначался курс ДГТ на аппарате Рокус-М. Дистанционная гамма-терапия проводилась подвижным методом с двух центров качания, угол качания 180°, расстояние между центрами качания 6–8 см. Размеры полей облучения на оси качания (6–8) см х (16–18) см. Режим облучения стандартный: РОД 2 Гр, 5 фракций в нед до СОД 40–44 Гр.



Рис. 3. Пластины из дюралюминия, формирующие поле облучения



Рис. 4. Маркировка зоны облучения и параметрия порошком из никелида титана во время операции



Рис. 5. Маркировка зоны облучения и параметрия порошком из никелида титана на рентгенограмме

Для расчета курсовой дозы ИОЛТ и ДГТ при комбинированном лечении рака шейки матки применялась модифицированная математическая модель ВДФ. При этом величина суммарной курсовой дозы при использовании комбинированного лечения с ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр и ДГТ на область параметрия в режиме стандартного курса фракционирования дозы 40–46 Гр составляла 60–65 Гр (100–120 усл. ед. ВДФ).

Характер ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений в основной и контрольной группах оценивался по шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995). Оценка общей и безрецидивной выживаемости больных в исследуемых группах за двухлетний период проводилась методом построения таблиц дожития “Life table” по методу Каплан – Майера. Достоверность различий полученных результатов между основной и контрольной группами по показателям выживаемости и осложнений подтверждена методами вариационной статистики с применением критерия ч-квадрат.

Результаты и обсуждение

Анализ течения послеоперационного периода выявил, что у больных РТМ основной группы с 1-х сут после операции наблюдали выраженное отделяемое из влагалища в виде серозных белей, без запаха. Бактериологическое и микроскопическое исследование отделяемого из влагалища не выявило наличие патогенной микрофлоры. При анализе клеточного состава белей в них было выявлено большое ко-

личество лейкоцитов, которое сохранялось на протяжении двух-трех нед. Снижение количества лейкоцитов в отделяемом из влагалища до уровня 10–25 клеток в поле зрения происходило к 30-м сут. Выявленные особенности были обусловлены проявлением реактивного воспаления слизистой культи влагалища, на которую воздействовали ИОЛТ однократной дозой 10 Гр. Проведение лечебных мероприятий, усиливающих регенерацию тканей, с использованием раствора Тантум – Роза (CSC, Италия), раствора куриозина, метилурациловой мази не удлиняло сроки начала ДГТ.

В сравниваемых группах наиболее частым послеоперационным осложнением было нагноение послеоперационной раны, частота которого в обоих случаях составила 20 % и в основном была отмечена у больных РТМ, с сопутствующей патологией: ожирение, сахарный диабет, гипертония. По структуре и частоте возникновения послеоперационных осложнений у больных РТМ в основной и контрольной группах статистических различий не отмечалось. Однако при использовании ИОЛТ у больных РТМ наблюдалась замедленная регенерация влагалищного рубца. Длительность заживления культи влагалища составила 23–40 дня. Средний период эпителизации влагалищного рубца в основной группе составил $25,2 \pm 3,7$ дня. В контрольной группе замедленной регенерации влагалищного рубца не было отмечено. Ни в одном случае проводимого исследования после комбинированного метода лечения с ИОЛТ 10 Гр не было отмечено некроза культи влагалища. Тогда как по данным С.А. Тер-Арутюнянц с соавт. (2003), применявших большие однократные дозы ИОЛТ (20–25 Гр) при лечении рака шейки матки, отмечался выраженный некроз в культе влагалища в $12,7 \pm 4,5$ % случаев [9, 12]. Подобные тяжелые осложнения отмечали и другие авторы [14, 17]. Таким образом, проведенный анализ полученных результатов показал, что наиболее часто встречающимся осложнением при использовании ИОЛТ в комбинированном лечении РТМ явилась замедленная регенерация влагалищного рубца.

Наиболее частыми ранними лучевыми реакциями у больных РТМ в сравниваемых группах были лучевые циститы и эпителииты. Ранние лучевые реакции в основной группе зафиксированы в 12,6 % случаев. В контрольной группе ранние лучевые реакции наблюдались в 31,5 % случаев. Поздние лучевые повреждения наблюдались у больных РТМ ос-

новой группы в 1% случаев и у 8,4% больных в контрольной. Различия статистически не достоверны. Ректиты были отмечены только в контрольной группе в 9,3 % случаев. В одном случае в контрольной группе возникла язва влажной (1,5 %). В основной группе за двухлетний срок динамического наблюдения появления лучевых язв во влажной не наблюдали. Таким образом, при сравнении частоты ранних и поздних лучевых повреждений у больных РТМ в зависимости от метода не было выявлено статистически достоверных различий.

Период динамического наблюдения у больных РТМ после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ составил от 16 до 48 мес, средний срок равнялся $18,46 \pm 3,2$ мес. При этом 22 (73,3 %) больные находятся под наблюдением более 30 мес. Двухлетние результаты прослежены у всех 30 больных, получивших оперативное лечение с ИОЛТ и ДГТ. В контрольной группе двухлетние результаты прослежены у 60 из 65 больных, 5 пациенток выбыли из-под наблюдения в связи с переездом.

При динамическом наблюдении выявлено, что у 1 (3,3%) больной РТМ на стадии из 30 пациенток, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ, был выявлен рецидив в области культи влажной с наличием метастазов в подвздошные лимфатические узлы справа и отдаленных метастазов в печени. Прогрессирование процесса диагностировано через 11 мес после окончания первичного лечения.

Анализ двухлетней общей и безрецидивной выживаемости в изучаемых группах показал, что показатель двухлетней безрецидивной выживаемости у больных РТМ, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ Гр и ДГТ, составил – 97,7 %, что статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, в которой использовались стандартные методы лечения – 77% ($p < 0,05$) (рис. 6). Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах статистически значимых различий не имели.

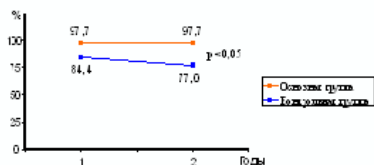


Рис. 6. Показатель двухлетней безрецидивной выживаемости больных раком тела матки в исследуемых группах

Таким образом, комбинированный метод лечения с ИОЛТ однократной дозой 10 Гр у больных РТМ не влиял на ход проведения операции, не увеличивал ее продолжительность и объем кровопотери. В условиях комбинированного лечения, когда достаточно травматичное оперативное вмешательство дополняется однократным лучевым воздействием в дозе 10 Гр, были выявлены особенности течения послеоперационного периода, выражающиеся в повышенной экссудации из влажной и замедленной регенерации влажностного рубца. По уровню ранних лучевых реакций у больных РТМ после комбинированного лечения с ИОЛТ по сравнению с контрольной группой не имелось статистически достоверных различий. В сравниваемых группах частота поздних лучевых повреждений, которые по шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC оценивались I–II степенью выраженности, также была одинаковой. Анализ результатов безрецидивной выживаемости в основной группе выявил статистически достоверное увеличение числа больных раком тела матки, переживших двухлетний период наблюдения без признаков рецидива заболевания, по сравнению с группой контроля, в то время, как показатели двухлетней общей выживаемости больных РТМ в исследуемых группах не имели статистически значимых различий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барinov В.В., Козаченко В.П., Бокина Л.И. и др. Значение лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении рака тела матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии: Сб. материалов науч.-практ. конф. Обнинск, 2002. С. 33–34.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с.
3. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Минск, 2002. С. 88–179.
4. Давыдов И.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002. С. 14.
5. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практ. онкол. 2004. Т. 5, № 1. С. 33–40.
6. Колосов А.Е., Столярова И.В. Рак тела матки. Новый метод лечения. СПб.; Киров, 2000. 128 с.
7. Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Хирургическое лечение рака тела матки // Практ. онкол. 2004. Т. 5, № 1. С. 25–32.
8. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия. Клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение. Обнинск, 2002. С. 104.
9. Тер-Арутюнянц С.А. Интраоперационная лучевая терапия в лечении резектабельных форм рака шейки матки: осо-

бенности течения послеоперационного периода // Акт. вопр. клин. и эксп. онкологии: Материалы IV Всерос. конф. молодых ученых. М., 2003. С. 152–153.

10. Харитонова Т.В. Рак тела матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Соврем. онкол. 2000. Т. 2, № 2. С. 44–48.

11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. и др. // Российский онкологический журнал. 1999. № 4. С. 4–14.

12. Boiko A.V., Chernichenko A.V., Chisov V.I. et al. IORT and ovarian transposition in the treatment of cervix cancer // Revista de Medicina de la Universidad de Navarra Extraordinario. 1998. P. 54.

13. Garton G.R., Gunderson L.L., Webb M.J. et al. Intraoperative radiotherapy in gynecologic cancer: update of the experience at a single institution // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 37, № 4. P. 839–843.

14. Garton G.R., Gunderson L.L., Webb M.J. et al. Intraoperative radiotherapy in gynecologic cancer: the Mayo // Gynecol. Oncol. 1993. Vol. 48, № 3. P. 328–332.

15. Jurado M. Intraoperative radiotherapy (IORT) in Locally advanced and Recurrent cervical cancer // Revista de Medicina de la Universidad de Navarra Extraordinario. 1998. P. 54.

16. Mahe M.A., Gerard J.P., Dubois J.B. et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterin cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996. Vol. 34, № 1. P. 21–26.

17. Marcela G., del Carmen M.D., James F. et al. Intraoperative radiation therapy in the treatment of pelvic gynecologic malignancies: A Review of Fifteen Cases // Gynecol. Oncol. 2000. Vol. 79. P. 457–462.

Поступила 5.02.06