

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ^{192}Ir ДЛЯ КОНТАКТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, Ю.В. Андреева, Н.А. Пирогова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

RESULTS OF ^{192}Ir CONTACT RADIATION THERAPY FOR CERVIX UTERI CANCER

O.A. Kravets, L.A. Maryina, M.I. Nechushkin, Yu.V. Andreyeva, N.A. Pirogova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of treatment for locally advanced cervix uteri cancer, by applying a ^{192}Ir radioactive source for contact radiation. Three- and five-year overall and relapse-free survival rates have been obtained for stages: 82.5 and 82.5%; 78.4 and 78.4% for Stage IIb; 57 and 52.3%; 41.6 and 41.6 for IIIb; 53.3 and 47.3%; 42.4 and 37.7% for IVb, respectively.

Key words: radiotherapy, cervix uteri cancer, contact radiation, survival

В настоящее время отечественные клиники оснащаются современной аппаратурой для проведения контактной лучевой терапии (ЛТ) методом remote afterloading (дистанционное последовательное введение источников).

Ввиду того что применение ЛТ в лечении рака шейки матки (РШМ) занимает приоритетное место в арсенале специализированных методов лечения онкогинекологических больных как в России, так и за рубежом поиск путей повышения ее эффективности сегодня по-прежнему сохраняет свою актуальность.

На данном этапе в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина лечение больных РШМ проводится на γ -терапевтическом аппарате MicroSelectron высокой мощности дозы (HDR) с использованием источника ^{192}Ir или на аналогичном γ -терапевтическом комплексе GammaMed Plus.

MicroSelectron (HDR) или новая версия MicroSelectron V3 (HDR) — 18-канальный аппарат, а также GammaMed Plus (HDR) — 24-канальный аппарат представляют современные устройства, предназначенные для радиационного облучения с применением источника ^{192}Ir высокой активности 10 Ci ($T_{1/2} = 74$ дня).

Источник последовательно перемещается по интрастатам с шагом 2,5, 5 или 10 мм. Максимальное число активных позиций в эндостате составляет 48 (MicroSelectron) или 60 (GammaMed Plus), что позволяет широко варьировать размеры облучаемой мишени с проведением дальнейшего дозиметрического планирования и оптимизацией дозного распределения в условиях фракционированного облучения.

В комплексах аппаратов представлены различные усовершенствованные типы эндостатов — комбинации кольпостатов с метростатами. Современные версии аппаратов дополнены набором ап-

пликаторов, изготовленных из специального пластика, не дающего артефактов на изображениях компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы

В исследование включены 132 больные РШМ II—IV стадий, которым проводился курс сочетанной ЛТ в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1991 по 2008 г.

РШМ IIb стадии (T2bN0M0) выявлен у 33 (25,1%) больных, IIIb (T1—3bN0—1M0) — у 78 (58,7%), IVb (T1—3bN0—1M1) — у 21 (16%). Подавляющее большинство пациенток изучаемой группы составили больные с III стадией распространенности опухолевого процесса, из которых у 20 (35,7%) выявлены метастазы в подвздошные лимфатические узлы (ЛУ).

Средний возраст больных составил $51,6 \pm 1,1$ года (22—76).

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования. В большинстве случаев диагностирован плоскоклеточный рак, из них в 22% наблюдений — умеренной или низкой дифференцировки; аденокарцинома обнаружена у 2 больных, железисто-плоскоклеточный рак — у 2.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались сердечно-сосудистые (9,9%), заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (7,6%), мочевыделительной системы (3%).

При проведении больным курса сочетанной ЛТ с использованием радиоактивного источника ^{192}Ir руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями.

В ходе нашего исследования применялась дистанционная ЛТ (ДЛТ) на γ -терапевтическом аппарате РОКУС или линейном ускорителе 6—18 MeV. В 75% случаев проводился полный курс лечения, у остальных пациенток — расщепленный.

Общее время лечения в 53,1% наблюдений составило < 8 ; в 13,7% — ≥ 8 , но < 9 ; в 6,8% — ≥ 10 , < 11 ; в 16% — ≥ 11 нед.

На I этапе проводилась ДЛТ малого таза статическим или ротационным способом, средняя суммарная очаговая доза (СОД) составила $34,4 \pm 0,5$ (20—40) Гр. На II этапе осуществляли внутриволостную γ -терапию на аппарате MicroSelectron или GammaMed Plus HDR с активностью 10 Ci; разовая доза в т. А составила 7,5 Гр в режиме 1 раз в 6 дней, 4 фракции до СОД в т. А 30 Гр. В дни, свободные от внутриволостной ЛТ, проводили ДЛТ параметральной клетчатки и тазовых ЛУ до средней СОД $18,9 \pm 0,4$ (4—30) Гр. При поражении регионарных ЛУ осуществляли соответствующую ДЛТ до оптимальных доз.

Результаты и обсуждение

Эффективность применения сочетанной ЛТ у больных местно-распространенным РШМ анализировали с учетом темпов регрессии опухоли, наличия у пациенток лучевых реакций и осложнений, возникающих в процессе лечения и после его завершения, а также показателей выживаемости в сроках до 5 лет.

Динамика регрессии экзофитного компонента и инфильтративных изменений первичных опухолей в условиях высокой мощности дозы наступала, как правило, к концу курса внутриволостной ЛТ на уровне доз 30 Гр.

Лучевые реакции слизистой шейки матки и влагалища у большинства больных характеризовались слабой или умеренной степенью выраженности и проявлялись в виде гиперемии слизистой или ограниченного некроэпителиита у наружного зева шейки матки. В процессе наблюдения за больными после окончания курса ЛТ характерные изменения слизистой сохранялись в течение 2—4 мес, что требовало от пациенток проведения длительных жировых обработок влагалища.

Частота возникновения ранних лучевых реакций в значительной мере зависела от вида применяемой ДЛТ. Так, при лечении больных на γ -терапевтической установке РОКУС ранние лучевые реакции во время проведения или к концу курса лечения развились в 53 (40,1%) случаях, тогда как при терапии на линейном ускорителе — в 29 (21,9%). Основное число ранних лучевых реакций отмечено со стороны органов ЖКТ (энтероколит, ректит); при лечении на линейном ускорителе этот показатель оказался существенно ниже по сравнению с таковым на аппарате РОКУС (20,4% против 37,8%).

Поздние лучевые повреждения зафиксированы в 24 (18,1%) случаях. Из них лучевые ректиты возникли у 9 (6,8%) больных, циститы — у 7

(5,3%), энтероколиты — у 3 (2,2%). У 5 (3,7%) пациенток отмечено повреждение слизистой шейки матки в виде некротического эпителиита. Такие осложнения, как ректо- или везико-вагинальные свищи, не выявлены.

Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания составила: при IIb стадии — $82,5 \pm 9,2$ и $82,5 \pm 9,2\%$, при IIIb — $57 \pm 9,4$ и $52,3 \pm 9,7\%$, при IVb — $53,3 \pm 15,1$ и $47,3 \pm 15,7\%$ соответственно.

Трех- и 5-летняя выживаемость без признаков рецидива и метастазов при IIb стадии составила $78,4 \pm 8,6$ и $78,4 \pm 8,6\%$, при IIIb — $41,6 \pm 8,1$ и $41,6 \pm 8,1\%$, при IVb — $42,4 \pm 11,6$ и $37,7 \pm 12,5\%$ соответственно.

Распространенность опухолевого процесса у больных с III—IV стадиями явилась причиной быстрого прогрессирования заболевания: в среднем от 3 до 6 мес наблюдался продолженный рост опухолевого процесса в области шейки матки и/или параметральной клетчатки в 8 (6%) случаях. У 5 (3,7%) пациенток местное прогрессирование заболевания сочеталось с появлением отдаленных метастазов. Генерализация опухолевого процесса зафиксирована в 14 (10,6%) случаях. Преимущественно выявлены метастазы в подвздошные, парааортальные и/или надключичные ЛУ, у отдельных больных — метастазы в печень, кости, легкие.

Развитие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов имело место в 16 (12,1%) случаях в основном в сроке до 1 года.

Таким образом, местно-распространенный РШМ является трудно излечимой при сочетанной ЛТ формой заболевания с достаточно агрессивным прогрессированием. В мировой литературе активно обсуждаются вопросы внедрения современных подходов к ЛТ, особенно при терапии больных с III стадией заболевания [1—3].

Современные компьютерные планирующие системы позволяют индивидуально для каждой больной создавать планы контактного облучения, проводить вычисления в реальных условиях взаимного расположения источников излучения и органов в теле пациентки, оптимизировать дозное распределение с помощью пошагового продвижения источника при контактном облучении с целью подведения максимальной терапевтической дозы к объему-мишени. При больших объемах опухоли шейки матки возможно планирование проведения внутриволостной ЛТ на основе развития трехмерного изображения. Это позволяет повысить терапевтическую эффективность сочетанной ЛТ РШМ с использованием радиоактивного источника ^{192}Ir , а также уменьшить количество лучевых повреждений на критические органы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik I.F., Phuoc D.H. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiat Oncol* 2000;54(3):221—8.
2. Nag S., Cardenes H., Chang S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1160—72.
3. Stewart A.J., Viswanathan A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107(5):908—15.

СТАНДАРТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, Н.С. Кержковская

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

MANAGEMENT IN EARLY OVARIAN CANCER: STANDARDS AND UNSOLVED PROBLEMS

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, N.S. Kerzhkovskaya

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The appropriate management of early-stage ovarian carcinoma is controversial. The literature has been analyzed to find answers to the following questions: how to make an early diagnosis of ovarian cancer and to minimize the treatment in order to avoid complications and toxicity without any harm to health and to increase therapeutic effectiveness. The use of the current noninvasive techniques (positron emission tomography, magnetic resonance imaging) is shown to considerably improve the diagnostic estimation of the extent of a tumor. This fact and deeper knowledge of prognostic factors will allow us to optimize and individualize treatment.

Key words: Stage I—II ovarian cancer, screening, diagnosis, treatment

По стандартизованным показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2006 г. рак яичников (РЯ) занимает 8-е место и составляет 11 на 100 000 женщин, а по смертности — 4-е место (6 на 100 000). Заболеваемость за последние 5 лет увеличилась на 6,5%, из них на 1,1% — в связи с изменениями численности и возрастной структуры населения; а на 5,4% — за счет риска заболеть. В 10,4% случаев заболевание выявлено при профилактическом осмотре. У 33% пациенток диагностирована I—II стадия заболевания [1].

По классификации Международной ассоциации гинекологии и акушерства (FIGO) к раннему РЯ относят Ia—c, IIa стадии. По гистологическому строению до 80% случаев приходится на эпителиальные злокачественные опухоли, которые подразделяют на серозные, муцинозные, эндометриодные, светлоклеточные, опухоль Бреннера, недифференцированные и смешанные формы. Благоприятными факторами прогноза, согласно данным многофакторных исследований, при начальных формах РЯ являются высокая степень дифференцировки, отсутствие плотных сращений опухоли с окружающими тканями, гистотип опухоли (за исключением светлоклеточного); более низкая стадия; отсутствие асцита и разрыва опухоли [2]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при сочетании этих факторов может приближаться к 98% [3]. Основным путем прогрессирования РЯ является имплантационный — внутрибрюшинная диссеминация. Лимфогенное, гематогенное метаста-

зирование чаще наблюдается при поздних стадиях. Стандартом лечения, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Национального института рака (NCI), FIGO, является оперативное вмешательство с процедурой полного хирургического стадирования и проведением последующей адъювантной химиотерапии (ХТ) у больных ранним РЯ с неблагоприятными прогностическими факторами. При хорошо дифференцированных неслетлоклеточных опухолях Ia—b стадий оперативное вмешательство является достаточным (уровень доказательности IA).

Несмотря на наличие стандартов лечения с высоким уровнем доказательности, выявление и адекватное лечение больных ранними стадиями РЯ остается предметом дискуссий до настоящего времени. Идеальной является ситуация, когда больная ранним РЯ оперируется опытным онкогинекологом, который, получив полную информацию об опухолевом процессе в соответствии с изученными факторами прогноза, принимает решение о целесообразности назначения пациентке адъювантной ХТ. В реальной жизни возникает ряд вопросов:

- как осуществить раннюю диагностику РЯ?
- как минимизировать лечение с точки зрения развития осложнений и токсичности без ущерба для эффективности?

Нами была сделана попытка ответить на эти вопросы на основании проведенного анализа доступной литературы.