

Юлия Владимировна Синягина¹, Иннеса Викторовна Нечушкина²,
Лия Анатольевна Марьина³, Михаил Иванович Нечушкин⁴

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАБДОМИОСАРКОМЫ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ У ДЕТЕЙ

¹ Врач, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² Д. м. н., ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ Профессор, д. м. н., врач, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

⁴ Профессор, д. м. н., заведующий, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Синягина Юлия Владимировна; e-mail: doctor_o@progtch.ru

Цель исследования состояла в повышении эффективности лечения, снижении количества рецидивов путем внедрения внутриместной лучевой терапии в программу комплексной терапии у детей, больных рабдомиосаркомой влагалища и шейки матки. Комплексное лечение с включением внутриместной лучевой терапии проводили 33 девочкам с рабдомиосаркомой влагалища и шейки матки в возрасте от 1 года до 15 лет. Внутриместную лучевую терапию проводили по методике «simple afterloading» (^{60}Co) 25 детям, по методике «remote afterloading» (^{192}Ir) на аппарате «microselectron-HDR» — 8 детям. Клиническая оценка терапевтического эффекта внутриместной лучевой терапии рабдомиосаркомы влагалища и шейки матки с использованием источников различной активности и изотопноэффективного по режимам фракционирования дозы позволила выявить уменьшение числа ранних лучевых повреждений (25%) при использовании ^{192}Ir по методике «remote afterloading» по сравнению с ранее применяемым источником ^{60}Co по методике «simple afterloading» (100%) и поздних лучевых повреждений (12,5%) при использовании ^{192}Ir по методике «remote afterloading» по сравнению с ранее применяемым источником ^{60}Co по методике «simple afterloading» (48,3%). Общая пятилетняя выживаемость детей с рабдомиосаркомой влагалища и шейки матки, которым проводился полный объем комплексного лечения с включением внутриместной лучевой терапии, составила 82,75%. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость при T1a—1b стадии рабдомиосаркомы влагалища и шейки матки составила 94,1%, при T2a стадии — 85,71%, при T2b стадии — 40%. Таким образом, впервые для лечения пациентов в возрасте от 1 года до 15 лет были разработаны и внедрены схемы комплексной терапии с включением внутриместной лучевой терапии, что привело к увеличению эффективности лечения, выживаемости пациентов раннего детского возраста, а также значительно улучшило качество жизни девочек.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, влагалище и шейка матки, внутриместная лучевая терапия, дети.

Одной из особенностей детского возраста является преобладание саркоматозных образований над эпителиальными (в отличие от таковых у взрослых) [1; 2]. Рабдомиосаркома (РМС) наиболее часто встречается среди морфологических вариантов сарком мягких тка-

ней и составляет 15—20% всех опухолевых образований у детей [3]. На долю РМС приходится около 50% всех сарком мягких тканей у детей и более 50—70% встречается в возрасте младше 5 лет [4; 5]. По данным обзора отечественных и зарубежных публикаций, в 12—24% случаев РМС локализуется в мочеполовых органах [6—8]. Наибольшая частота возникновения опухолей влагалища у детей отмечается в возрасте от 3 до 5 лет, а шейки матки у подростков — на втором десятилетии жизни [9—12].

Ранее ведущим методом лечения больных РМС считался только хирургический, но даже при выполнении калечащих операций излечивалось не более 10% больных, а при применении полихимиотерапии (ПХТ) — только 25% [5]. По данным иностранной литературы, в случае опухолей влагалища и шейки матки у детей проводились хирургические вмешательства в объеме экзентерации таза, гистерэктомии, вагинэктомии [12]. Для более эффективного лечения после удаления опухоли использовали ПХТ, что улучшало общие результаты лечения, однако не избавляло от рецидивов [14]. Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) применялась в комбинациях с ПХТ. Для предотвращения лучевой кастрации выполнялась овариопексия, но лучевые повреждения полностью предотвратить не удавалось [15].

Накоплен клинический опыт по использованию внутриполостной лучевой терапии (ВПЛТ) у женщин с опухолями половых органов, описаны различные методики и режимы облучения. В связи с эффективностью лечения данным методом была поставлена задача использовать ВП ЛТ и у детей. ЛТ, основанная на принципе последовательного двухэтапного введения эндостатов и источников излучения, известна в мировой литературе под названием «afterloading».

Эффективность брахитерапии определяется непрерывностью облучения, возможностью создания высокой очаговой дозы с равномерным облучением всей зоны патологического объекта при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани и жизненно важные органы, что позволяет снизить частоту лучевых повреждений и достичь высокой выживаемости больных [16].

Необходимо отметить следующие достоинства ВПЛТ: достаточно высокая эффективность лечения; сокращение длительности сеансов облучения до нескольких минут; обеспечение условий оптимального облучения первичного очага за счет сохранения постоянного положения источников ввиду жесткой фиксации эндостатов; возможность визуального рентгенологического, дозиметрического контроля, что позволяет точно воспроизводить выбранные параметры облучения [17—19]; сведение до минимума лучевых нагрузок на медицинский персонал. У взрослых благодаря применению данного метода достигнуто улучшение результатов лечения, выживаемость (при раке влагалища и шейки матки) увеличилась на 20—30% [20].

Отмеченные у взрослых данные о снижении частоты развития осложнений и лучевых повреждений после применения ВПЛТ делают этот метод привлекательным и альтернативным для использования у детей.

Целью настоящего исследования явились повышение эффективности лечения, снижение частоты развития рецидивов путем внедрения ВПЛТ в программу комплексной терапии детей с РМС влагалища и шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные клинических наблюдений 33 девочек с РМС влагалища и шейки матки в возрасте от 1 года до 15 лет, которым проводилось комплексное лечение с использованием ВПЛТ по методике «simple afterloading» (^{60}Co) и «remote

afterloading» (^{192}Ir) на аппарате высокой мощности дозы «MicroSelectron-HDR».

Средний возраст детей с РМС влагалища и шейки матки составил $3,2 \pm 0,6$ года. В 75,8% случаев опухоль локализовалась во влагалище, в 24,2% — на шейке матки. Средний возраст детей с поражением влагалища составил $2,7 \pm 0,6$ года, средний возраст девочек с поражением шейки матки — $4,7 \pm 2,1$ года. Диагноз эмбриональной РМС установлен у 100% больных, из них ботриоидный вариант эмбриональной РМС — у 57,6%.

При поступлении в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН предъявлялись следующие жалобы: выделения из половых путей различного характера (78,8%), болевой синдром (18,2%), нарушение мочеиспускания (33,3%), инфекции мочеполового тракта в виде вульвовагинитов и циститов (33,3%). Для установления диагноза проводили вагиноскопию и ректальное исследование всем больным, биопсию экзифитной части опухоли. Успешная первичная биопсия была у 64% больных, у остальных проводили повторные биопсии. Для определения распространенности процесса использовали ультразвуковое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию.

Средние размеры опухоли составили $4,32 \pm 2,23$ см. У большинства детей выявлены стадии заболевания T1a (48,5%) и T2a (24,2%). Стадия T2b определена у 15,2% больных. Опухоль исходила из передней стенки влагалища в 40% случаев, из задней стенки — в 32% и у 48% пациенток занимала всю длину влагалища. Учитывая такой характер распространения опухоли по стенкам влагалища и его длине, можно предполагать не только экзифитный, но и инфильтративный рост опухоли у большинства детей с поражением влагалища и шейки матки.

Поражение влагалищной части шейки матки выявлено в 75% случаев, тогда как рост из цервикального канала — в 25%. При поражении шейки матки у 75% больных отмечено распространение опухоли на своды влагалища.

Даже при наличии благоприятной T1a стадии локализация опухоли на передней стенке влагалища отмечена в 43,75% случаев, у 31,25% больных поражала более $\frac{2}{3}$ длины влагалища и у 31,25% занимала всю длину влагалища.

Ввиду анатомических особенностей детского возраста, расположения уретры непосредственно на передней стенке влагалища по всей ее длине удаление опухоли без калечащего характера хирургического вмешательства выполнить невозможно.

При анализе клинических историй болезни отмечено, что у 30,3% больных по месту жительства диагноз не был верифицирован и только у 21,2% предположено опухолевое поражение половых органов. Средние сроки установления диагноза по месту жительства составили $8,27 \pm 1,75$ мес.

После морфологического подтверждения опухолевого поражения влагалища и шейки матки 33 больным в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено комплексное лечение с включением ВПЛТ.

Всем детям с диагнозом РМС влагалища после проведения биопсии и получения результатов гистологического исследования на первом этапе лечения проводили

2 курса ПХТ для сокращения размеров экзофитной части опухоли. Большинство больных получали ПХТ по схеме: винкристин + циклофосфамид + дактиномицин (VAC), затем химиотерапия была видоизменена, и использована схема винкристин + ифосфамид + дактиномицин. В схемах комплексного лечения РМС влагалища и шейки матки у обследованных детей на заключительном этапе использовали 6—8 курсов ПХТ данными препаратами.

После сокращения размеров опухоли ее экзофитную часть во влагалище удаляли. При поражении шейки матки на первых этапах исследования удаляли матку без придатков. Однако было выявлено прогрессирование в области маточной трубы, поэтому объем операции был расширен. При поражении шейки матки стали выполнять экстирпацию матки с маточными трубами и верхней третью влагалища. Такой объем хирургического вмешательства определяли в связи с возможным риском подслизистого роста опухоли, который невозможно контролировать при клиническом осмотре, с помощью дополнительных методов обследования.

Анализ результатов операций у детей с опухолями влагалища и шейки матки показал, что иссечение опухоли после химиотерапии как подготовки к проведению ЛТ выполнено у 72% детей с опухолевыми поражениями влагалища. Хирургическое вмешательство не проводилось у 28% больных в связи с сокращением размеров экзофитной части опухоли после ПХТ. Экстирпация матки без придатков с верхней третью влагалища выполнена у 25% девочек, экстирпация матки с маточными трубами и верхней третью влагалища — у 75,0% детей с опухолевым поражением шейки матки. Учитывая необходимость проведения ЛТ, у 16% больных провели овариопексию для предупреждения лучевой кастрации.

Таким образом, целью химиотерапевтического лечения явилось сокращение размеров опухоли до 50% и более в зависимости от первичного размера. Это создавало условия для определения локализации процесса и выработки дальнейшей тактики лечения. Удаление экзофитной части опухоли — необходимое условие для проведения брахитерапии — современного метода ЛТ.

Дистанционная ЛТ включена в схему комплексного лечения РМС шейки матки после двух курсов ПХТ у девочек. В 75% случаев проведен этап дистанционного облучения малого таза. В 25% случаев после операции проводили ВПЛТ без использования предоперационной дистанционной ЛТ в связи с регрессией опухоли после ПХТ.

ВПЛТ у детей была впервые применена при лечении опухолей влагалища, а затем и шейки матки. Методика «simple afterloading» (^{60}Co) применена у 72% детей с 1982 по 1990 г., «remote afterloading» (^{192}Ir) — у 28% детей с 1990 по 2005 г. с диагнозом РМС влагалища. ВПЛТ при РМС шейки матки применена после дистанционной ЛТ и удаления опухоли. Методика «simple afterloading» (^{60}Co) проведена в 87,5% случаев, «remote afterloading» (^{192}Ir) — в 12,5% случаев с РМС шейки матки.

Методики лечения

Контактное облучение влагалища осуществляли с применением ^{60}Co по методике «simple afterloading» или ^{192}Ir по методике «remote afterloading». Для ВПЛТ исполь-

зовали специально изготовленный влагалищный линейный жестко фиксированный аппликатор из органического стекла для облучения стенок влагалища и культы влагалища.

Радиоактивный источник ^{60}Co по методике «simple afterloading» использовали активностью 12,5—21,6 мГ/экв. Сеансы проводили 1 раз в 2—3 нед влагалищным аппликатором с применением источника кобальта общей длиной 65 или 45 мм и дозированием на глубину 5 мм от слизистой оболочки влагалища из расчета по 85% изодозе. Мощность дозы в точке дозирования находилась в пределах 37,9—92,6 сГр/ч. Длительность одной укладки колебалась от 20 до 30 ч. Разовая очаговая доза (РОД) составила 20—25 иГр по 2—3 фракции до суммарной очаговой дозы (СОД) 50—60 иГр.

По методике «remote afterloading» использовали радиоактивный источник ^{192}Ir с номинальной активностью 10 Ки. Общая продолжительность лечения в зависимости от активности составляла несколько минут. Сеансы проводили 2—3 раза в неделю с использованием влагалищных аппликаторов с одним или тремя проводниками на аппарате «MicroSelectron-HDR», РОД = 5 Гр, количество фракций 6—7 до СОД 50 иГр. Программу облучения рассчитывали предварительно на компьютерной системе планирования.

При поражении шейки матки проводили предоперационное наружное облучение малого таза. Дистанционная ЛТ первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования (параметрий, наружные, внутренние и общие подвздошные лимфатические узлы) проводилась на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус-46», «ЛУЭВ-15М» (15—18 МэВ), размеры полей составляли 4×10 и 12×16 см. Использованы стандартные методики, применяемые в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН: режим фракционирования — РОД 1,8—2,0 Гр, режим облучения — ежедневно с интервалом между фракциями 24 ч 5 раз в неделю, СОД 20 Гр. Длительность дистанционного лучевого лечения составляла от 12 до 15 дней. Затем использовали ВПЛТ методиками «simple afterloading» (^{60}Co) и «remote afterloading» (^{192}Ir). Облучали культю влагалища. Применяли такие же режимы облучения, как и при локализации опухоли в области влагалища.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническую оценку терапевтического эффекта комплексного лечения с включением ВПЛТ радиоизотопами ^{60}Co и ^{192}Ir и изоэффективной по режимам фракционирования дозы выполняли по следующим критериям: оценивали результаты общей выживаемости в сроках от 5 до 20 лет в зависимости от локализации, стадии, используемых методик, СОД, а также степень ранних и поздних лучевых повреждений.

В течение первого года после лечения выявлены рецидивы у 10,3% детей. Прогрессирование в виде метастазирования в лимфатические узлы и маточные трубы отмечено у 6,7% больных. Прогрессирование опухолевого процесса отмечалось спустя 8 мес при поражении подвздошных лимфатических узлов и спустя 1 год при прогрессировании по маточной трубе. У всех детей (17,25%), умерших спустя 2—2,5 года после лечения, имелись рецидивы или метастазы.

Общая 5- и 10-летняя выживаемость детей с РМС влагалища и шейки матки, которым проводился полный объем комплексного лечения с включением ВПАТ, составила 82,75% (рис. 1). Важно отметить, что у детей с РМС влагалища и шейки матки рецидивы и прогрессирование отмечены в течение 2 лет.

Так, в группе больных с локализацией опухоли в области влагалища живы в течение 5 и 10 лет 85,70%. В отличие от группы больных с поражением шейки матки, выживаемость в течение 5 лет составляет 75% (рис. 2).

Нами проанализирована выживаемость в зависимости от стадии опухолевого процесса. Согласно полученным данным, 5-летняя выживаемость неуклонно снижалась по мере увеличения степени распространенности опухолевого процесса. Общая выживаемость в группе T1a—1b составила 94,1%, при T2a — 85,71%, при T2b — 60% (рис. 3).

В группе больных, которым проведено лечение по методике «simple afterloading» (^{60}Co), 5-летняя выживаемость составляет 80%, в отличие от группы больных, лечившихся по методике «remote afterloading» (^{192}Ir), у которых данный показатель составляет 100% (рис. 4). Отмечена тенденция к уменьшению продолжительности жизни у больных, получивших ЛТ по методике «simple afterloading» (^{60}Co).

При получении СОД от 40 до 49 иГр 5—10-десятилетняя выживаемость составила 76,55%, при СОД от 50 до 60 иГр — 87,5% и осталась на том же уровне в течение 10 и более лет (рис. 5). Выживаемость больных детей в зависимости от СОД значительно хуже при СОД менее 49 иГр.

Частоту и степень проявления ранних и поздних лучевых повреждений оценивали согласно классификации радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской радиотерапевтической онкологической группой по исследованию и лечению рака EORTC/ RTOG.

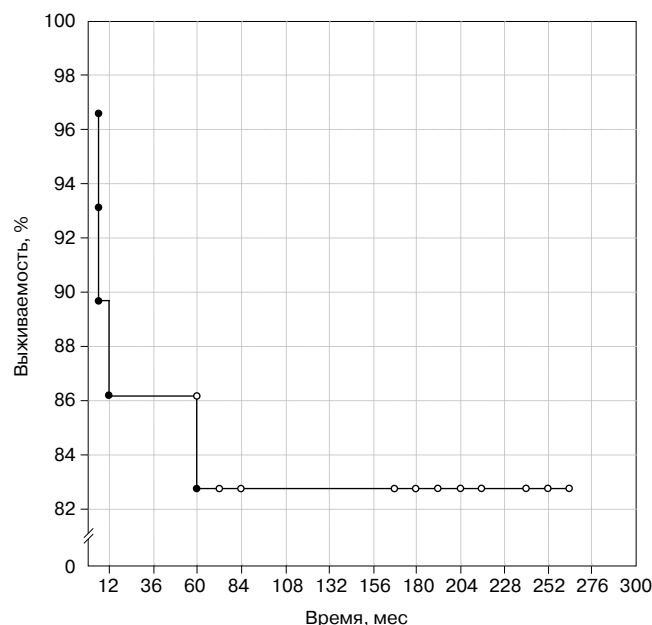


Рисунок 1. Общая выживаемость детей с РМС влагалища и шейки матки. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные.

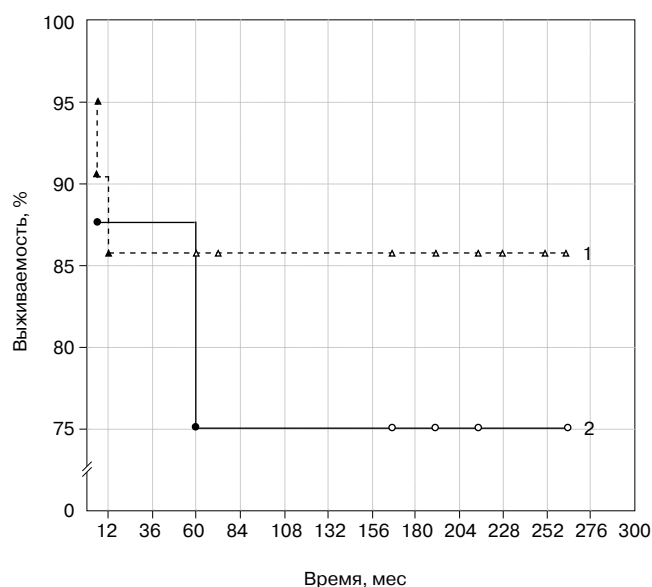


Рисунок 2. Выживаемость больных в зависимости от локализации поражения (n = 29) (p > 0,05). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — РМС влагалища; 2 — РМС шейки матки.

ской группой по исследованию и лечению рака EORTC/ RTOG.

При лечении по методике «simple afterloading» (^{60}Co) эпителиит влагалища I степени развился в 92% случаев, II степени — в 8%. Катаральный цистит отмечен у 56% больных, ректит — у 16%. При лечении по методике «remote afterloading» (^{192}Ir) отмечалось развитие эпителиита влагалища I степени только в 25% случаях, катарального ци-

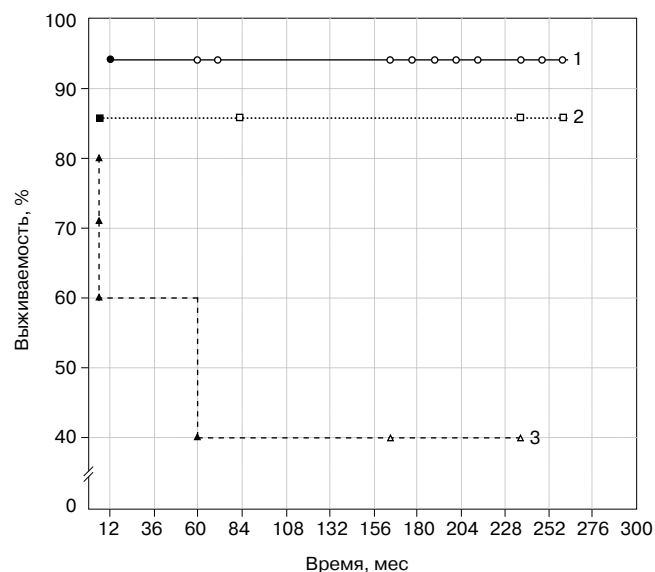


Рисунок 3. Выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания (p = 0,02102 по сравнению с опухолями T1a—1b). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — T1a—1b; 2 — T2a; 3 — T2b.

Таблица 1

Ранние лучевые повреждения в зависимости от методик контактного облучения (n = 33), абс.^a

Лучевое повреждение	I степень (катаральная форма)		II степень (эрозивно-десквамативная форма)		III степень (язвенно-некротическая форма)	
	⁶⁰ Co	¹⁹² Ir	⁶⁰ Co	¹⁹² Ir	⁶⁰ Co	¹⁹² Ir
Эпителиит влагалища	23 (92) ^б	2 (25) ^б	2 (8,0)	—	—	—
Циститы	14 (56) ^б	1 (12,5) ^б	—	—	—	—
Ректиты	4 (16) ^б	—	—	—	—	—

^a В скобках указаны проценты.^б Частота развития лучевых повреждений достоверно выше при лечении ⁶⁰Co «simple afterloading» по сравнению с лечением ¹⁹²Ir «remote afterloading» (p < 0,05).

стита — в 12,5%. Осложнений не было у 62,5% больных (табл. 1).

Таким образом, наиболее выраженные ранние лучевые повреждения отмечены в группе больных, у которых контактное облучение проведено по методике «simple afterloading» (⁶⁰Co), в отличие от детей, получавших лечение по методике «remote afterloading» (¹⁹²Ir), у которых данные виды осложнений практически отсутствуют.

Все поздние повреждения возникли при использовании ВПЛТ по методике «simple afterloading» (⁶⁰Co) в период начала ее применения с 1982 г.

Поздние лучевые повреждения отмечены в виде стриктур влагалища у 48,3% детей. Стриктуры уретры отмечались у 21,4% и стриктура кишки у 7,1% девочек. При локализации опухоли в нижней трети влагалища развились стриктуры данной области у 57,1%, у остальных 43,0% детей со стриктурой влагалища опухоль за-

нимала totally все влагалище. Из 14 (48,3%) больных детей после ВПЛТ по методике «simple afterloading» 6 потребовались реконструктивно-пластические операции: у 3 детей с заращениями влагалища проводили рассечения рубцовых сужений нижней трети влагалища для оттока менструальной крови, у 2 пластика влагалища и уретры, у одной — кишки.

Свищи возникли в 3 (10,3%) случаях. На фоне воспалительных изменений и без противовоспалительной терапии по месту жительства больным проводили бужирование уретры, осложнившееся формированием в 2 случаях уретровлагинального, в одном случае сочетанием влагалищно-прямокишечного и пузырно-влагинального свищей (табл. 2).

Таким образом, из 14 девочек с развившимися осложнениями в виде стриктур влагалища только у одной возникла стриктура нижней трети влагалища после лечения

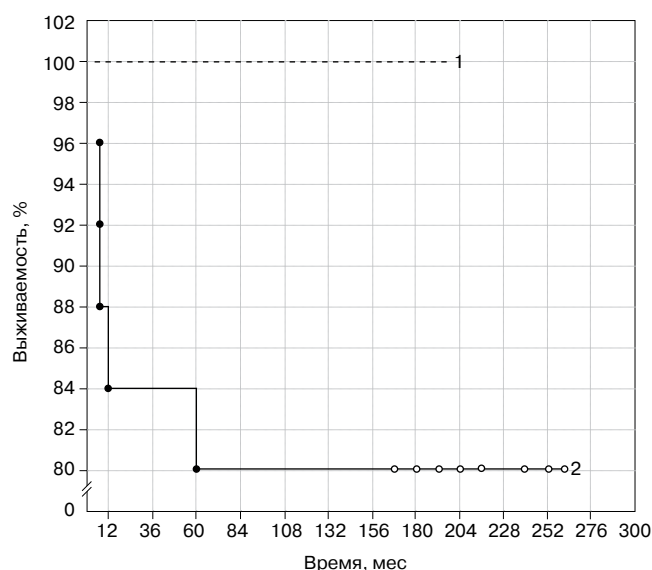


Рисунок 4. Выживаемость в зависимости от используемых радиоизотопов и методик ВПЛТ (n = 29) (p > 0,05). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — ¹⁹²Ir; 2 — ⁶⁰Co.

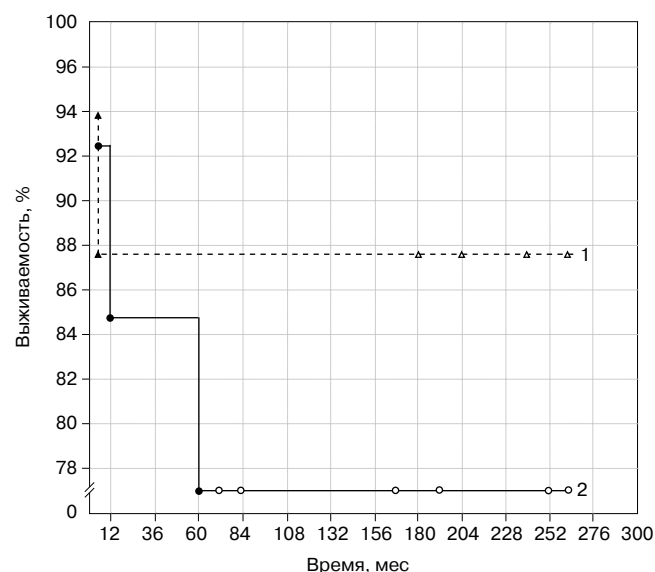


Рисунок 5. Выживаемость больных детей в зависимости от СОД двух методик ВПЛТ (p = 0,28464). Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — до 50 иГр; 2 — 50–60 иГр.

Таблица 2

Поздние лучевые повреждения после ВПЛТ

Поздние лучевые реакции	Число больных	
	абс.	%
Стриктура влагалища	14 ^a	48,3
Стриктура уретры	3	10,3
Стриктура кишки	1	3,5
Заращения влагалища	6	20,7

^a Отмечалась в одном случае при применении методики «remote afterloading».

по методике «remote afterloading» (¹⁹²Ir). Остальным 13 девочкам со стриктурами влагалища проводили лечение по методике «simple afterloading» (⁶⁰Co), в том числе уретры — у 3, кишки — у одной, заращения влагалища — у 6.

При наблюдении наших пациенток в подростковом периоде у всех отмечено формирование женского фенотипа. Вторичные половые признаки у детей этой группы развивались правильно и в соответствии со сроками полового развития. Развитие вторичных половых признаков (молочные железы, подмышечное и лобковое оволосение), а также скачок роста наблюдались у всех детей соответственно возрасту. У девочек, получавших лечение с использованием контактного облучения, менархе соответствовало возрастным промежуткам у здоровых детей. Только у одной девочки с женским фенотипом и правильным развитием вторичных половых признаков после реконструктивно-пластических операций по поводу заращения влагалища и стриктуры уретры отсутствовала менструация. У одного ребенка менструация отмечена даже на 8 мес раньше, чем у ее сестры однойцевой близнеца.

В подростковом возрасте из-за стенозов влагалища возникли осложнения в виде гематометры у 3 пациенток, которым было проведено рассечение рубцов. В нашем наблюдении отмечено наступление беременности у женщины, в детстве перенесшей РМС влагалища. Беременность протекала без осложнений, родился здоровый ребенок путем кесарева сечения. Рождение ребенка женщиной, которой проведено лечение по поводу РМС влагалища в детстве, подтверждает, что детородная функция у больных этой категории сохранена.

ВЫВОДЫ

Разработан и внедрен метод ВПЛТ в схемы комплексного лечения РМС влагалища и шейки матки у детей. Изготовлены индивидуальные детские аппликаторы, позволяющие провести контактное облучение. Лечение проведено у 75,8% детей с РМС влагалища и у 24,2% с поражением шейки матки. Оптимальная разовая доза за фракцию составляет 5 Гр в режиме 2—3 раза в неделю до СОД 50 иГр. При сравнении двух методик констатированы преимущества методики «remote afterloading» (¹⁹²Ir):

сокращение общей продолжительности облучения до нескольких минут, отсутствие необходимости длительной седации и иммобилизации ребенка, снижение частоты развития лучевых повреждений. Применение методики «remote afterloading» (¹⁹²Ir) по сравнению с методикой «simple afterloading» (⁶⁰Co) позволило снизить частоту развития ранних лучевых повреждений: эпителиита влагалища со 100 до 25%, цистита с 56 до 12,5%.

Поздние лучевые повреждения отмечены в основном при использовании ВПЛТ по методике «simple afterloading» (⁶⁰Co) в виде стриктуры влагалища в 48,3%, стриктуры уретры — в 21,4%, стриктуры кишки — в 7,1% случаев. Общая и безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость детей, получивших полный объем комплексного лечения с включением метода ВПЛТ, составила 82,75%: при стадии T1a—1b — 94,1%, при стадии T2a — 85,71%, при стадии T2b — 40%. У детей с локализацией опухоли во влагалище 5- и 10-летняя выживаемость составляет 85,70%, при опухоли шейки матки — 75%. В группе больных, которым проведено лечение ⁶⁰Co по методике «simple afterloading», 5- и 10-летняя выживаемость составляет 80%, по сравнению с группой больных, лечившихся ¹⁹²Ir по методике «remote afterloading», у которых данный показатель составил 100%. Выживаемость при получении СОД от 40 до 49 иГр в течение 5 лет составила 76,55%, в течение 10 лет и более — 76,55%. При использовании СОД от 50 до 60 иГр выживаемость в течение 5—10 лет составила 87,5%. Рецидивы отмечены в 10,3% случаев.

Отсутствие признаков лучевой кастрации, правильное развитие вторичных половых признаков, возможность сохранения детородной функции и полученные результаты лечения позволяют рекомендовать данный метод ЛТ к широкому использованию в специализированных учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучевая терапия в детской онкологии. Пер. с англ. / Гальперин Э. К., Констайн Л. С., Тарбел Н. Дж., Канн Л. Е. — М.: Медицина, 1999. — 748 с.
2. Шароев Т. А. Рабдомиосаркома // Клинические лекции по детской онкологии / Под ред. акад. РАМН Л. А. Дурнова — М.: МИА, 2004. — С. 185—226.
3. Magne N., Haie-Meder C. Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls: technical aspects, reports, and perspectives // Lancet Oncol. — 2007. — Vol. 8, N 8. — P. 725—729.
4. Hayes-Jordan A., Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children // Curr. Opin. Pediatr. — 2009. — Vol. 21, N 3. — P. 373—378.
5. Мышанова Н. М. Лучевая терапия в комплексном лечении рабдомиосарком у детей: Дис... канд. мед. наук. — М, 1986. — 175 с.
6. Шароев Т. А. Рабдомиосаркома у детей (клиника, диагностика, лечение): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 236 с.
7. Ланцковский Ф. Рабдомиосаркомы и другие саркомы мягких тканей // Ланцковский Ф. Детская онкология и гематология. Пер. с англ. — М.: Лори, 2005. — С. 518—544.
8. Karakas Z., Agaoglu L., Biner B. Results of rhabdomyosarcoma treatment in a developing country // Acta. Med. Okayama. — 2000. — Vol. 54, N 4. — P. 173—177.
9. Нечушкина И. В. Опухоли половых органов // Руководство по детской онкологии / Под ред. Л. А. Дурнова, Т. А. Шароева. — М.: Миклош, 2003. — С. 448—462.
10. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix / Koukourakis G. V., Kouloulas V., Zacharias G., Maravelis G., Papadimitriou C., Platoni K., Gouliamos A. // Clin. Transl. Oncol. — 2009. — Vol. 11, N 6. — P. 399—402.
11. Sarcoma botryoides of the female genital tract / Copeland L. J., Gershenson D. M., Saul P. B., Sneige N., Stringer C. A., Edwards C. L. //

Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 66, N 2. — P. 262—266.

12. Sarcoma botryoides of the uterine cervix in a young women / Atlante M., Dionisi B., Cioni M., Di Ruzza D., Sedati P., Mariani L. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2000. — Vol. 21, N 5. — P. 504—506.

13. Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M., Ghasemi M. Lower genital tract rhabdomyosarcoma: case series and literature review // Arch. Gynecol. Obstet. — 2008. — Vol. 278, N 1. — P. 65—69.

14. Rhabdomyosarcoma in Karachi 1998—2002 / Bhurgri Y., Bhurgri A., Puri R., Ashraf S., Qidwai A., Ashraf K., Ahmed N., Mazhar A., Bhurgri H., Usman A., Faridi N., Malik J., Ahmed R., Muzaffar S., Kayani N., Pervez S., Hasan S. H. // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2004. — Vol. 5, N 3. — P. 284—290.

15. Bergeron C., Ranchere-Vince D., Berard-Marec P. Update on rhabdomyosarcoma in children // Bull. Cancer. — 2002. — Vol. 89, N 1. — P. 108—112.

16. Роль лучевой терапии в комплексном лечении рабдомиосаркомы влагалища и шейки матки у девочек / Нечушкина И. В.,

Нечушкин М. И., Харитонова Т. В., Батулин Н. А. // V Всерос. съезд онкологов, г. Казань, 4—7 октября 2000 г. — Т. 3. — С. 233—234.

17. Кравец О. А., Марьина Л. А., Нечушкин М. И. Результаты лучевой терапии рака шейки матки // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — Т. 21, № 1. — 2010. — С. 58—64.

18. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием ^{252}Cf , ^{60}Co , ^{137}Cs / Марьина Л. И., Чехонадский В. Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В. — М.: Вентана-Граф, 2004. — 430 с.

19. Inverse planning approach for 3D MRI based pulse-dose rate intracavitary brachytherapy in cervix cancer / Chajon E., Dumas I., Touleimat M., Magné N., Coulot J., Verstraet R., Lefkopoulos D., Haie-Meder C. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2007. — Vol. 69. — N 3. — P. 955—961.

20. Гранов А. М., Винокуров В. Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб: Фолиант, 2002. — 352 с.

Поступила 15.03.2011

*Yulia Vladimirovna Synyagina¹, Innesa Viktorovna Nechushkina²,
Lia Anatolievna Maryina³, Mikhail Ivanovich Nechushkin⁴*

OUTCOMES OF INTRACAVITARY RADIOTHERAPY IN MULTIMODALITY TREATMENT OF CHILDREN WITH VAGINAL OR CERVICAL RHABDOMYOSARCOMA

¹ Physician, Outpatient Diagnosis and Treatment Department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, DSc, Scientific Secretary, Leading Researcher, General Oncology Department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Physician, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Synyagina Yulia Vladimirovna, Outpatient Diagnosis and Treatment Department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: doctor_o@progtch.ru

The purpose of this study was to improve treatment efficacy and to reduce recurrence via introduction of intracavitary radiotherapy into multimodality treatment programs for children with vaginal or cervical rhabdomyosarcoma. Multimodality treatment including intracavitary radiotherapy was given to 33 girls with vaginal or cervical rhabdomyosarcoma aged 1 to 15 years. The intracavitary irradiation was carried out by a simple afterloading approach with ^{60}Co to 25 and by remote afterloading with ^{192}Ir using a *Microselectron-HDR* to 8 patients. Clinical assessment of response to intracavitary irradiation with different activity sources and isoeffective by dose fractionation in children with vaginal or cervical rhabdomyosarcoma demonstrated that the use of ^{192}Ir in the remote afterloading mode was associated with a lower rate (25%) of early radiation morbidity as compared to previously applied ^{60}Co in the simple afterloading mode (100%) and a lower rate (12.5%) of late radiation complications as compared to previously applied ^{60}Co in the simple afterloading mode (48.3%). Overall 5-year survival of children with vaginal or cervical rhabdomyosarcoma completing multimodality treatment programs with intracavitary irradiation was 82.75%. Overall and disease-free survival was 94.1% in stage T1a—1b, 85.71% in stage T2a and 40% in stage T2b vaginal or cervical rhabdomyosarcoma. So, it was the first experience of development and application of multimodality treatment regimens including intracavitary irradiation in the treatment of children 1 to 15 years of age that resulted in improvement of treatment efficacy, survival and quality of life of early childhood patients.

Key words: rhabdomyosarcoma, vagina and uterine cervix, intracavitary radiotherapy, children.