

## Сравнительная оценка методов брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки с расщеплением дозы во времени

*И.А. Переслегин, О.В. Макаров, В.Ф. Семко, Н.Н. Соков*

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

Рак шейки матки продолжает занимать одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований женской половой сферы [1]. В последние годы отмечается тенденция к росту показателя запущенности рака данной локализации. Так, частота рака шейки матки III стадии среди основных форм гинекологического рака в 1996 г. составила 40% [2].

Лучевая терапия остается базисным методом в арсенале специализированных средств лечения рака шейки матки [3, 4]. Поэтому дальнейшее улучшение результатов терапии зависит во многом от разработки и освоения новых методик лучевой терапии. В последние десятилетия появились различные аппараты для внутрисполостной лучевой терапии, основанной на использовании гамма-нейтронного излучения радионуклидов  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  в условиях высокой (HDR) и средней (MDR) мощностей дозы излучения [5]. Широко внедряются варианты расщепленного курса сочетанной лучевой терапии у больных местнораспространенным раком шейки матки с различными особенностями роста опухоли и в зависимости от общего состояния больных [6].

Нами проведена сравнительная оценка клинической эффективности методов брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки с расщеплением дозы во времени с использованием как “традиционных” радионуклидов ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ), так и находящего все более широкое применение  $^{192}\text{Ir}$  [7, 8].

Материалом исследования явились результаты наблюдений за 148 больными раком шейки матки III стадии распространенности опухолевого процесса, которым проводили сочетанную лучевую терапию в отделении радиологии ГКБ № 57 и ОКД № 1 с 1995 по 1998 г.

Исследования проводили в трех рандомизированных группах. Первую из них составили 46 больных раком шейки матки, которым проведен курс сочетанной лучевой терапии с использованием для внутрисполостной гамма-терапии аппарата “АГАТ-ВУ” высокой мощности дозы (источник – кобальт-60). Во вторую

группу вошли 64 женщины, которым проведен курс сочетанной лучевой терапии с использованием для внутрисполостной гамма-терапии аппарата “Селектрон” LDR/MDR (источник – цезий-137). В третью группу включено 38 больных, у которых брахитерапия проведена на аппарате “Микроселектрон” HDR (источник – иридий-192).

Клиническая характеристика групп наблюдений представлена в табл. 1.

Дистанционное облучение осуществляли в статическом режиме на гамма-терапевтических аппаратах “РОКУС”, “АГАТ-С” или “АГАТ-Р”. Для равномерного облучения всей анатомической зоны роста опухоли (первичный очаг, область опухолевых инфильтратов в тканях параметрия и зона регионарного метастазирования) использовали два противоположных поля (надлобковое и крестцовое) размерами от  $16 \cdot 16$  до  $20 \cdot 20$  см). Разовая очаговая доза в точках А и В – 2 Гр, режим облучения – ежедневно 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза – 16–20 Гр, далее методом подвижного двухосевого маятниковочного качания с расстоянием между осями качания – 6–8 см; размеры осевого поля 6–8 · 16 · 18 см, РОД 2 Гр до СОД в точках А и В 30–40 Гр.

После 2–3-недельного перерыва приступали ко второму этапу “расщепленной” программы. Дистанционную гамма-терапию продолжали с четырех противоположных полей размерами 6 · 16–6 · 18 см. Разовые поглощенные дозы за сеанс составляли 2 Гр, суммарные – 50–60 Гр в точках В. Облучение проводили ежедневно 5 раз в неделю или путем чередования с сеансами внутрисполостной гамма-терапии 4 раза в неделю.

Брахитерапия осуществлялась в трех вариантах. В первой группе (аппарат “АГАТ ВУ”) разовая очаговая доза составила 10 Гр в точке А, режим облучения 1 раз в 5 дней, суммарная очаговая доза в точке А 40 Гр. У больных второй группы, где лечение выполняли на аппарате “Селектрон”, РОД в точке А составила 10 Гр при режиме облучения 1 раз в неделю,

СОД в точке А – 40–50 Гр. В третьей группе (аппарат “Микроселектрон”) РОД в точке А – 8 Гр, режим облучения 1 раз в неделю, СОД в точке А – 40 Гр.

Суммарные очаговые дозы от двух этапов сочетанной лучевой терапии в первом варианте, при использовании радионуклида <sup>60</sup>Со, составили в точке А – 80 Гр, в точке В – 50–58 Гр; во втором варианте, при использовании радионуклида <sup>137</sup>Cs, они составили в точке А – 80–100 Гр, в точке В – 60–64 Гр; в третьем варианте, при использовании источника <sup>192</sup>Ir, 74–80 Гр в точке А и 58–60 Гр в точке В. На основе выполненных расчетов биологической изоэффективности фактор ВДФ от контактного облучения у больных в трех группах соответствовал в точке А – 120–140 ед., в точке В – 15–18,5 ед. От расщепленного курса сочетанной лучевой терапии фактор ВДФ составил: в точке А – 155–182 ед., в точке В – 74–90 ед.

Оценку терапевтической эффективности проводили во всех трех группах больных по непосредственным результатам лечения на основе клинических данных, анализа ближайших и отдаленных результатов, изучения характера и частоты лучевых реакций и осложнений. Непосредственные результаты лечения – регрессию опухоли шейки матки – определяли на основании клинического исследования, включающего визуальное наблюдение, бимануальное и ректовагинальное исследование.

По завершении курса сочетанной лучевой терапии отмечено, что при использовании источников <sup>60</sup>Со и <sup>192</sup>Ir при внутриволостной лучевой терапии регрессия первичной опухоли и ее параметрального распространения обычно наблюдалась к концу внутриволостного лечения при поглощенных дозах в точке А 40 Гр. При использовании <sup>137</sup>Cs отмечали более плавную регрессию опухоли с уменьшением ее размеров до 45–50% после третьего сеанса лечения (СОД в точке А – 30 Гр). Неполная регрессия первичной опухоли в 1-й группе составила 8,6%, во 2-й – 6,7%, в 3-й – 5,3%. Учитывая отсроченность регрессии, больных обследовали через 1–2 мес после лечения. Неизлеченность первичной опухоли отмечена у 4,3% больных в первой группе, 3,1% во второй группе и 2,6% в третьей. Наибольший процент неизлеченности составили процессы в параметрии.

Анализ лучевых реакций, имевших место у больных в изучаемых группах, представлен в табл. 2. Как видно из табл. 2, лучевые реакции имели сочетанный характер у больных первой группы в 47,8% случаев (22). У больных второй

Таблица 1

Признаки	Группы		
	первая (АГАТ ВУ)	вторая (Selektron)	третья (Mikro-selektron)
Распространение опухоли: стадия III	46	64	34
Варианты распространения опухоли			
влагалищный	2 (4,3%)	–	–
влагалищно-параметральный	5 (10,8%)	11 (17,1%)	9 (23,6%)
параметральный	36 (78,2%)	45 (70,3%)	25 (65,7%)
влагалищно-параметрально-маточный	3 (6,7%)	8 (12,6%)	4 (10,7%)
Клинические формы опухоли			
экзофитная	7 (15,2%)	4 (6,2%)	4 (10,6%)
эндофитная	5 (10,8%)	8 (12,5%)	7 (18,4%)
смешанная	34 (74%)	52 (81,3%)	27 (71%)
Гистологическая структура			
Плоскоклеточный рак			
ороговевающий	11 (23,9%)	14 (21,2%)	7 (18,4%)
неороговевающий	23 (50%)	30 (46,8%)	13 (34,2%)
недифференцированный, малодифференцированный	12 (26,1%)	20 (31,4%)	18 (47,4%)
Экстрагенитальная патология	91,5%	82,3%	86,4%

Таблица 2

Группы больных	Число больных	Вид лучевых реакций							
		эпителиит		цистит		ректит		колиты и энтероколиты	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая группа	46	43	93,4	9	19,5	11	23,9	5	10,8
Вторая группа	64	52	81,2	9	14	10	15,6	6	9,3
Третья группа	38	30	78,9	4	10,5	5	13,1	3	7,8

группы они составили 19,1% (13), тогда как в третьей – 15,7% (6).

Лучевая реакция со стороны влагалища, проявлявшаяся как в виде отека тканей и гиперемии слизистой, так и пленчатым эпителиитом, отмечена у 93,4% (43) больных первой

Таблица 3

Группы больных	Цистит			Ректит			Энтероколит	Свищи
	ката- ральный	геморра- гический	язвен- ный	ката- ральный	геморра- гический	язвен- ный		
Первая группа	4 (8,6%)	3 (6,5%)	2 (4,3%)	3 (6,5%)	3 (6,5%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
Вторая группа	5 (7,8%)	4 (6,2%)	2 (3,1%)	4 (6,2%)	2 (3,1%)	1 (1,5%)	—	2 (3,1%)
Третья группа	2 (5,2%)	1 (2,1%)	—	2 (5,2%)	1 (2,1%)	—	1 (2,1%)	—

группы, у 81,2% (52) больных второй группы и 78,9% (30) в третьей группе. Лучевые реакции мочевого пузыря наблюдались у больных первой группы в 19,5%, во второй — у 14%, в третьей — у 10,5%. Лучевой ректит различной степени выраженности имел место в первой группе у 10,8% больных, во второй группе — у 9,3%, и в третьей — у 7,8%.

Одной из важнейших задач лучевой терапии является снижение постлучевых повреждений смежных органов. Сроки возникновения лучевых осложнений в трех группах различались незначительно: в первой группе —  $16,4 \pm 3,4$  мес, во второй группе —  $19,8 \pm 4,6$  мес, в третьей —  $17,5 \pm 3,8$  мес ( $p > 0,05$ ). В табл. 3 показана частота поздних лучевых реакций и осложнений. Достоверных различий в частоте возникновения осложнений в группах установлено не было. Но в третьей группе не выявлено язвенных циститов, ректитов, а также лучевых фистул.

Статистического различия продолжительности жизни ( $p > 0,05$ ) в трех группах не отмечено. Из 46 больных первой группы 23 умерли от основного заболевания. Из 64 больных второй группы от основного заболевания умерли 36. В третьей группе продолжительность жизни составила  $86,8 \pm 9,3$ ;  $73,6 \pm 10,2$ ;  $60,5 \pm 9,3$  года. Из 38 пациенток 15 умерли также от основного заболевания. Средняя продолжительность жизни умерших в первой группе составила 2,9 года, во второй группе — 3,36 и в третьей группе — 3,7 года.

Анализ отдаленных результатов пятилетней продолжительности жизни больных трех сравниваемых клинических групп не дал статистических различий в частоте возникновения рецидивов и метастазов.

### Заключение

Аппараты, имеющие различные конструктивные решения и радиоактивные источники, дают возможность индивидуального подхода к планированию и реализации программ лучевой терапии рака шейки матки в зависимости

от степени распространенности опухоли и особенностей ее анатомического роста.

Применение гамма-терапевтического аппарата “Микроселектрон” является предпочтительным, так как небольшой диаметр эндостатов (3 мм) и различные их модификации упрощают оперативную технику и позволяют получить оптимальный дозиметрический градиент. При этом за счет сокращения длительности сеансов облучения создается высокая комфортность лечения.

Сочетанное лучевое лечение рака шейки матки с расщеплением дозы во времени источником высокой активности  $^{192}\text{Ir}$  позволяет эффективно излечивать местнораспространенные опухоли с меньшим количеством поздних лучевых осложнений, получая относительно удовлетворительные результаты 5-летней продолжительности жизни больных.

### Список литературы

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1994 г. (статистические материалы). [www.mednet.ru/stat/stat94](http://www.mednet.ru/stat/stat94)
2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году. М.: ОНЦ РАМН, 1997. 192 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 212 с.
4. Thipgen T, Vance R.B., Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions // Semin. Oncol. 1994. V. 21. V. 2. Suppl. 2. P. 43–54.
5. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. Сравнительная клиническая оценка использования источника  $\text{Ir-192}$  и источников  $\text{Cs-137}$  для брахитерапии рака шейки матки // Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения. М., 1996. С. 130–132.
6. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Комплексная терапия больных раком шейки матки с неблагоприятными прогностическими признаками: Метод. рекомендации. Минск, 1999. 16 с.
7. Костромина К.Н., Разумова Е.Л., Хетеев М.В., Фадеева М.А. Первый клинический опыт применения аппарата “АГАТ-ВТ” в лучевом лечении больных раком шейки матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Обнинск, 2002. С. 110.
8. Кравец О.А., Марьина Л.А., Чеходанский В.Н., Русанов А.О. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Обнинск, 2002. С. 112.