

Ольга Александровна Кравец¹, Лия Анатольевна Марьина²,
Михаил Иванович Нечушкин³

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

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

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Кравец Ольга Александровна;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

Цель исследования состояла в оценке клинических результатов сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки в зависимости от вида радиоактивного источника, применяемого для внутриполостного облучения. Представлены отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии 551 больной раком шейки матки II, III и IV стадий. Дистанционная лучевая терапия была одинаковой у всех больных, внутриволостную лучевую терапию проводили с использованием источников средней (MDR) и высокой (HDR) активности. В первую группу вошли 277 пациенток, которым внутриволостная лучевая терапия проводилась на аппарате «Агат-В» HDR (^{60}Co); во вторую — 136 больных с применением ^{137}Cs (аппарат «Селектрон» MDR); в третью — 138 больных с применением ^{192}Ir (аппарат «МикроСелектрон» или «ГаммаМед плюс» HDR). Клиническая оценка терапевтического эффекта сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием источников различной активности и изотопов по режимам фракционирования дозы позволила выявить уменьшение числа поздних лучевых (13,0%) повреждений при использовании ^{192}Ir по сравнению с ранее применяемыми источниками ^{60}Co (28,8%) и ^{137}Cs (14,7%). Безрецидивная 5-летняя выживаемость при II стадии рака шейки матки в группе с использованием ^{60}Co и ^{192}Ir была достоверно выше и составила $71,8 \pm 4,5$ и $74,2 \pm 9,3\%$ соответственно по сравнению с показателями в группе использования источников средней активности (^{137}Cs) — $54,8 \pm 7,5\%$. При анализе безрецидивной 5-летней выживаемости при III стадии рака шейки матки достоверных различий в группах не выявлено: в группе ^{60}Co — $41,5 \pm 4,7\%$, в группе ^{137}Cs — $43,2 \pm 6,3\%$, в группе ^{192}Ir — $45,2 \pm 7,4\%$. Общая выживаемость больных раком шейки матки IV стадии оказалась достоверно выше при использовании источников высокой активности в группе ^{192}Ir ($49,2 \pm 15,6\%$) по сравнению с группой ^{60}Co — $30,0 \pm 11,0\%$ и группой ^{137}Cs — 0. Таким образом, использование современных компьютерных технологий в планировании лучевой терапии с использованием ^{192}Ir позволяет сократить количество лучевых повреждений при сопоставимой выживаемости больных раком шейки матки II—IV стадий.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, внутриволостная лучевая терапия.

Применение лучевой терапии (ЛТ) при 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 в настоящее время по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Модернизация аппаратуры для контактного облучения, производства радионуклидов различной активности, таких, как ^{60}Co , ^{137}Cs , а в последние десятилетия — ^{192}Ir , позволила шире использовать метод автоматизированного

последовательного введения радиоактивных источников (**remote afterloading**) с подведением высоких доз к ограниченному объему ткани за предельно короткое время.

В современной мировой научной литературе активно обсуждаются вопросы о преимуществах использования метода внутриволостного облучения с низкой/средней или высокой мощностью дозы, т. е. оцениваются результаты клинической эффективности лечения больных с использованием радиоактивных источников средней активности, таких, как ^{137}Cs , и высокой активности, таких, как ^{60}Co или ^{192}Ir .

В качестве источника высокой активности в нашей стране на протяжении десятков лет зарекомендовал себя

радиоактивный ^{60}Co . В большинстве клиник принят режим среднего фракционирования при внутриволостном облучении данным источником, т. е. в режиме 5 Гр в точке А, 2 раза в неделю до суммарной дозы в точке А 50 Гр [1—5].

В клинике РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 70-х гг. XX века под руководством В. Н. Киселевой (1976) внедрена методика внутриволостного облучения больных РШМ в режиме крупного фракционирования при использовании радиоактивного ^{60}Co (на аппарате «Агат-В» с очаговой дозой 10 Гр в точке А, 1 раз в неделю до суммарной дозы 40 Гр), которая считается оптимальной [6]. Позднее, с 80-х гг., разрабатываемая методика крупного фракционирования продолжена для использования источника ^{137}Cs под руководством профессора Л. А. Марьиной на аппарате «Селектрон» средней мощности дозы (MDR) [7].

С 1999 г. лечение больных РШМ проводится на гамма-терапевтическом аппарате «МикроСелектрон» высокой мощности дозы (HDR) с использованием источника ^{192}Ir , а позднее (с 2006 г.) — на аналогичном гамма-терапевтическом комплексе «ГаммаМед плюс». Выбор схемы фракционирования проведен с помощью математических расчетов с использованием модели Теймса—Дейла, которая лучше всего подходит для учета эффекта мощности дозы при внутриволостном фракционированном облучении [8; 9]. Приведенные расчеты показали, что при лечении с использованием ^{192}Ir высокой активности из-за эффекта мощности доза за фракцию составила 7,5 Гр.

Таким образом, появление в арсенале клиницистов радиоактивных источников, позволяющих проводить контактную ЛТ в условиях различной мощности дозы, основано на детальных комплексных этапах подготовки с использованием разработанных математических моделей определения биологически изозффективных доз. Недостаточное количество клинических исследований в настоящее время обуславливает необходимость дальнейшего проведения их в целях выбора разовых и суммарных доз, режима фракционирования как контактного, так и сочетанного с ним дистанционного компонента облучения, сравнения полученных результатов.

Определенные аспекты преимуществ применения источников высокой или средней активности при внутриволостном компоненте сочетанной ЛТ у больных РШМ остаются спорными, особенно при лечении больных с опухолевым процессом III стадии.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических результатов сочетанной ЛТ у больных местнораспространенным РШМ в зависимости от вида радиоактивного источника, применяемого для внутриволостного облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные клинических наблюдений за 551 больной местнораспространенным РШМ II, III и IV стадий распространенности опухолевого процесса, которым проводилась сочетанная ЛТ в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1982 по 2009 г.

В первую группу вошли 277 пациенток с местнораспространенным РШМ (1982—2003 гг.), которым вну-

триволостная ЛТ проводилась на аппарате «Агат-В» (источник ^{60}Co). Во вторую группу включили 136 больных (1983—2007 гг.), которым внутриволостная ЛТ проводилась на аппарате «Селектрон» MDR (источник ^{137}Cs). В третью группу объединили 138 пациенток (1999—2009 гг.), которым внутриволостная ЛТ проводилась на аппарате «МикроСелектрон» или «ГаммаМед плюс» HDR (источник ^{192}Ir).

Средний возраст больных составил $54,1 \pm 0,5$ года (от 22 до 80 лет), медиана — 55 лет. Среди них выявлено увеличение доли молодых женщин с III стадией заболевания за последнее десятилетие: в период с 1991 по 2000 г. 6,6% против 11,7% в период с 2001 по 2009 г. В группах ^{137}Cs и ^{192}Ir преобладали молодые пациентки моложе 49 лет: 41,2 и 38,4% соответственно.

В группе ^{60}Co у большинства больных имелись II и III стадии практически в равном соотношении — 128 (46,2%) и 127 (45,8%), основным контингентом в группе ^{137}Cs были больные с III стадией заболевания — 75 (55,1%). Наиболее тяжелый контингент пациенток оказался в группе ^{192}Ir , где отмечено самое высокое процентное соотношение больных с III стадией РШМ — 84 (60,8%), из них с метастазами в регионарных подвздошных лимфатических узлах — 26 (30,9%) (рис. 1). Стадия IV в этой группе представлена у 21 (15,2%) больной с преимущественным поражением регионарных подвздошных и парааортальных лимфатических узлов у 13 (61,9%).

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования. Во всех группах в большинстве случаев выявлен плоскоклеточный рак, что характерно для опухоли шейки матки: в группе ^{60}Co — у 261 (94,2%), в группе ^{137}Cs — у 127 (93,3%), в группе ^{192}Ir — у 133 (96,4%). Среди них плоскоклеточный ороговевающий рак наблюдался чаще в группе ^{60}Co — 182 (65,4%) случая, в группе ^{137}Cs — 89 (65,4%), в ^{192}Ir — 78 (56,5%). Аденокарцинома диагностирована в группе ^{60}Co у 10 (3,6%) больных, в группе ^{137}Cs — у 6 (4,4%), в группе ^{192}Ir — у 2 (1,4%); железисто-плоскоклеточный рак в группе ^{60}Co выявлен у 2 (0,7%) женщин, в группе ^{137}Cs — у одной (0,7%), в группе ^{192}Ir — у 2 (1,4%); прочие без четкой

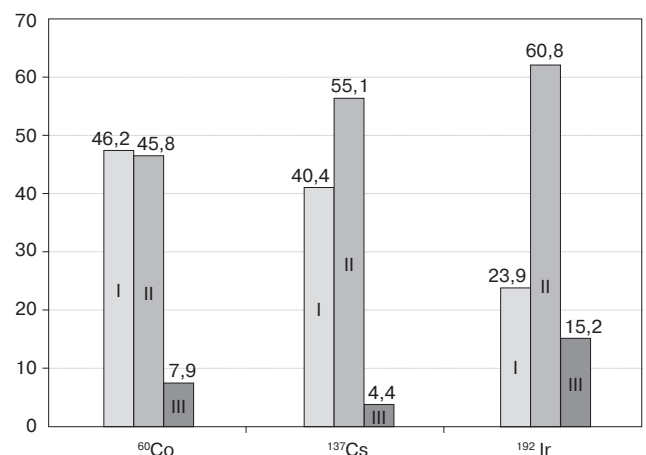


Рисунок 1. Распределение больных РШМ по стадиям, %. I — II стадия; II — III стадия; III — IV стадия.

дифференцировки гистотипа: в группе ^{60}Co — у 4 (1,4%), в группе ^{137}Cs — у 2 (1,5%), в группе ^{192}Ir — у одной (0,7%).

Среди сопутствующей экстрагенитальной патологии чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (19,7%) и желудочно-кишечного тракта (11%).

При проведении больным курса сочетанной ЛТ руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями.

Средняя продолжительность курса лечения у всех больных РШМ составила $54,7 \pm 0,6$ дня (от 34 до 109 дней); среди них при II стадии — $49,3 \pm 0,8$ дня, при III — $55,4 \pm 0,8$, при IV — $72,7 \pm 2,3$.

Методики лечения

В ходе оценки результатов лечения больных местнораспространенным РШМ применяли дистанционную гамма-терапию на аппарате «РОКУС», а также фотонотерапию на ускорителе электронов, включая конформное облучение. В зонах регионарного метастазирования и малого таза облучение у всех больных проводилось идентично.

I этап лечения. Дистанционное облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования (параметрий, наружные, внутренние и общие подвздошные лимфатические узлы) проводили на аппаратах «РОКУС» в виде подвижного двухосевого маятникового качания (расстояние между осями качания 6 см, размеры осевого поля (4—6) × (15—16) см, (4—6) × (18—20) см) или статическим способом тормозным излучением электронов (6—18 МэВ, ускоритель электронов «Siemens-Primus», оборудованный многолепестковым коллиматором (МАК) с 2 противоположащих полей размером (15—16) × (20—23) см в зависимости от распространенности опухолевого процесса). Разовая доза в точках А и В 2 Гр, режим облучения — ежедневно 5 раз в неделю, суммарная доза 30—40 Гр. После этого переходили ко II этапу лечения.

II этап лечения. Осуществляли внутриполостную ЛТ по методикам, которые зависели от используемого радиоактивного источника:

^{60}Co (аппарат «Агат-В» HDR) — разовая доза в точке А 10 Гр, режим облучения 1 раз в неделю, 4 фракции, суммарно в точке А 40 Гр;

^{137}Cs (аппарат «Селектрон» MDR) — разовая доза в точке А 10 Гр, режим облучения 1 раз в неделю, 4—5 фракций, суммарно в точке А 40—50 Гр;

^{192}Ir (аппарат «МикроСелектрон» HDR) — разовая доза в точке А 7,5 Гр, режим облучения 1 раз в 6 дней, 4 фракции, суммарно в точке А 30 Гр.

Проводили дистанционную гамма- или фотонотерапию параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов в дни, свободные от внутриполостной ЛТ: подвижная четырехсекторная ротация, угол качания 30—60°, расстояние между осями качания 8—10 см, размеры осевого поля 4 × 16 см, 4 × 18 см; или облучение с 4 противоположащих полей статическим способом, размеры полей (6—7) × (20—23) см. Разовая доза в точке В 2 Гр, 4 раза в неделю, суммарная доза в точке В 14—20 Гр.

При поражении парааортальной или шейно-надключичной зоны проводили соответствующую дистанционную ЛТ до 40—50 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническую оценку терапевтического эффекта сочетанной ЛТ у больных РШМ с использованием источников различной активности ^{60}Co , ^{137}Cs или ^{192}Ir и **изоэффективной** по режимам фракционирования дозы выполняли по следующим критериям: непосредственные и отдаленные результаты в сроки наблюдения до 5 лет, а также поздние лучевые повреждения.

При оценке эффективности лечения через 1—2 мес выявлено прогрессирование у 5 (1,8%) больных в группе ^{60}Co , у 2 (1,5%) — в группе ^{137}Cs , у 7 (5,0%) — в группе ^{192}Ir .

Во всех 3 группах прогрессирование отмечено за счет выявления отдаленных метастазов в регионарных лимфатических узлах в большинстве случаев у женщин в возрасте моложе 49 лет.

При динамическом наблюдении за больными в сроки от 2 до 6 мес прогрессирование заболевания в группе ^{60}Co выявлено у 28 (10,1%) больных, преимущественно с IIIb и IVb стадиями (T3bN0—1M0—1). В 50% случаев это были пациентки в возрасте от 37 до 49 лет. Причинами прогрессирования явились значительный объем опухоли в малом тазу у 18 больных (параметрии и/или шейка матки), у 11 выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах и/или легких, а также в костях.

В группе ^{137}Cs прогрессирование отмечено у 16 (11,8%) больных, из них у 6 — со IIIb (T2bN0M0), у 14 — с IIIb (T3bN0—1M0) и у одной — с IVb (T3bN0M1) стадией. Следует отметить, что 11 из 16 женщин были моложе 49 лет; у них отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Возобновление роста опухолевого процесса в малом тазу отмечено у 11 больных, отдаленные метастазы — у 5.

В группе ^{192}Ir у 19 (13,8%) больных прогрессирование отмечено преимущественно при IIIb и IVb стадиях (T1—3bN0—1M0—1). В этой группе 9 женщин были в возрасте от 24 до 49 лет, остальные — от 50 до 65 лет. Данная группа представлена наиболее тяжелым контингентом пациенток с распространенными опухолевыми процессами в малом тазу и поражением регионарных лимфатических узлов; прогрессирование процесса в малом тазу отмечено у 9 больных, у остальных 10 были отдаленные метастазы в регионарных зонах, легких.

В целом изучение причин быстрого прогрессирования не выявило существенных различий при анализе клинического материала по группам. В основном это молодые женщины моложе 49 лет с массивными опухолевыми конгломератами в малом тазу, что и явилось основным неблагоприятным прогностическим фактором.

Анализ общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания в 3 изучаемых группах не выявил достоверных различий. Как представлено в табл. 1, прослеживается тенденция более благоприятных результатов сочетанной ЛТ у больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности (^{60}Co и ^{192}Ir) для внутриполостного облучения по сравнению с группой, где применялись источники средней активности (^{137}Cs). Так, в 1-й группе (^{60}Co) в течение первого года были живы $96,7 \pm 1,6\%$ женщин, в течение 3 лет — $84,6 \pm 3,3\%$, на протяжении 5 лет — $71,9 \pm 4,3\%$. В 3-й (^{192}Ir) — соответственно $100, 77,5 \pm 9,9$ и $74,1 \pm 9,3\%$, во 2-й группе (^{137}Cs) — $96,2 \pm 2,6$, $76,4 \pm 6,0$ и $60,9 \pm 7,5\%$ ($p = 0,6$).

Выживаемость больных РШМ III стадии в группах достоверно не различалась ($p = 0,4$), хотя отмечена тенденция более высокой 3- и 5-летней выживаемости во 2-й группе (^{137}Cs): $70,0 \pm 5,5$ и $59,2 \pm 6,2\%$ соответственно. Однако в 1-й (^{60}Co) и 3-й (^{192}Ir) группах эти показатели составили соответственно $84,6 \pm 3,3$ и $49,2 \pm 4,6\%$; $53,8 \pm 9,0$ и $53,8 \pm 9,0\%$.

Выживаемость больных РШМ IV стадии в 3-й (^{192}Ir) группе оказалась выше, чем во 2-й (^{137}Cs) ($p = 0,059$), с тенденцией к более высоким показателям по сравнению с 1-й (^{60}Co) группой ($p = 0,1$). Так, в 3-й группе (^{192}Ir) живы в течение первого года наблюдения $93,4 \pm 3,2\%$, в течение 3 лет — $49,2 \pm 15\%$ и на протяжении 5 лет — $49,2 \pm 15,6\%$, во 2-й (^{137}Cs) группе — соответственно $33,3 \pm 19,2$, $33,3 \pm 19,2\%$ и 0, в 1-й группе (^{60}Co) — соответственно $76,3 \pm 9,3$, $30,0 \pm 11,0$ и $30,0 \pm 11,0\%$. Полученные удовлетворительные результаты в 3-й группе (^{192}Ir) можно объяснить тем, что в большинстве случаев у этих пациентов применялось конформное или дистанционное конвенциональное облучение на ускорителе электронов. Дистанционное облучение органов малого таза проводили одновременно с выявлением поражения регионарных парааортальных лимфатических узлов.

Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания в 3 изучаемых группах отражала достоверно более высокие результаты лечения больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности ($p = 0,02$). Так, в 1-й группе (^{60}Co) в течение 5 лет живы $71,8 \pm 4,5\%$ пациенток, в 3-й группе (^{192}Ir) — $74,2 \pm 9,3\%$, тогда как во 2-й группе (^{137}Cs) — $54,8 \pm 7,5\%$ (табл. 2).

Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания у больных РШМ III стадии оказалась практи-

чески одинаковой во всех группах ($p = 0,5$). Прослеживается тенденция более высокой выживаемости больных в течение одного года и 3 лет в группе ^{137}Cs — $71,8 \pm 5,3$ и $52,6 \pm 6,0\%$ по сравнению с аналогичным показателем в группе ^{60}Co — $63,9 \pm 4,5$ и $48,2 \pm 4,7\%$, а также в группе ^{192}Ir — $61,8 \pm 5,95$ и $45,2 \pm 7,4\%$ соответственно. При этом 5-летняя выживаемость в группе ^{60}Co составила $41,5 \pm 4,7\%$, в группе ^{137}Cs — $43,2 \pm 6,3\%$ и в группе ^{192}Ir — $45,2 \pm 7,4\%$.

Безрецидивная выживаемость у больных с IV стадией в исследуемых группах достоверно не различалась ($p = 0,3$), хотя прослеживается тенденция более высоких результатов в 3-й группе (^{192}Ir): в течение 5 лет живы $39,7 \pm 13,1\%$ против $26,7 \pm 13,8\%$ в 1-й (^{60}Co) и 0 во 2-й (^{137}Cs) группах.

Эффективность ЛТ в значительной мере обусловлена частотой и степенью проявления поздних лучевых повреждений, которые оценивались согласно классификации радиотерапевтической радиологической группы совместно с Европейской радиотерапевтической онкологической группой по исследованию и лечению рака EORTC / RTOG.

Средние сроки возникновения всех осложнений, определяемые спустя 3 мес после окончания курса ЛТ до даты начала их проявления, у больных по группам различались незначительно ($p = 0,67$): в группе с применением ^{60}Co они составили $22,5 \pm 2,18$ мес (от 3,7 до 107 мес), в то время как во 2-й (^{137}Cs) группе — $20,9 \pm 4,8$ мес (от 3,4 до 124,3 мес) и в 3-й (^{192}Ir) группе — $19,4 \pm 3,4$ мес (от 3,1 до 59,1 мес).

По мере улучшения программного обеспечения для внутрисполостного облучения с использованием представленных радиоактивных источников наблюдается

Таблица 1

Общая выживаемость больных местнораспространенным РШМ при сочетанной ЛТ с учетом стадии, %

Группа	Стадия	Число больных	Сроки наблюдения, годы		
			1	3	5
^{60}Co	II	128	$96,7 \pm 1,6$	$84,6 \pm 3,3$	$71,9 \pm 4,3$
	III	127	$84,6 \pm 3,2$	$60,2 \pm 4,5$	$49,2 \pm 4,6$
	IV	22	$76,3 \pm 9,3$	$30,0 \pm 11,0$	$30,0 \pm 11,0$
^{137}Cs	II	55	$96,2 \pm 2,6$	$76,4 \pm 6,0$	$60,9 \pm 7,5$
	III	75	$89,0 \pm 3,7$	$70,0 \pm 5,5$	$59,2 \pm 6,2$
	IV	6	$33,3 \pm 19,2$	$33,3 \pm 19,2$	0
^{192}Ir	II	33	100	$77,5 \pm 9,9$	$74,1 \pm 9,3$
	III	84	$93,4 \pm 3,2$	$53,8 \pm 9,0$	$53,8 \pm 9,0$
	IV	21	$87,8 \pm 8,1$	$49,2 \pm 15,6$	$49,2 \pm 15,6$

Таблица 2

Безрецидивная выживаемость у больных местнораспространенным РШМ при сочетанной ЛТ с учетом стадии, %

Группа	Стадия	Число больных	Сроки наблюдения, годы		
			1	3	5
⁶⁰ Co	II	128	87,8 ± 3,2	79,1 ± 4,0	71,8 ± 4,5
	III	127	63,9 ± 4,5	48,2 ± 4,7	41,5 ± 4,7
	IV	22	61,1 ± 11,6	29,9 ± 12,6	26,7 ± 13,8
¹³⁷ Cs	II	55	79,1 ± 5,4	64,5 ± 6,5	54,8 ± 7,5
	III	75	71,8 ± 5,3	52,6 ± 6,0	43,2 ± 6,3
	IV	6	16,7 ± 15,2	16,7 ± 15,2	0
¹⁹² Ir	II	33	80,0 ± 8,0	74,2 ± 9,3	74,2 ± 9,3
	III	84	61,8 ± 5,9	45,2 ± 7,4	45,2 ± 7,4
	IV	21	49,6 ± 12,0	44,6 ± 12,2	39,7 ± 13,1

уменьшение количества и интенсивности проявления поздних лучевых повреждений (рис. 2 и 3).

Так, при стандартных расчетах в группе с применением ⁶⁰Co лучевые циститы выявлены у 36 (13%) больных, преимущественно I степени — у 20 (7,2%), II степени — у 16 (5,8%). Поздние повреждения кишечника наблюдались у 44 (15,8%) женщин, в основном ректиты I степени — у 22 (7,9%), II степени — у 17 (6,1%), IV степени — у одного (0,4%); энтероколиты — у 4 (1,4%).

В группе с применением ¹³⁷Cs лучевые циститы наблюдались у 9 (6,6%) пациенток, преимущественно I степени — у 8 (5,8%). Поздние повреждения кишечника выявлены у 11 (8,0%) женщин, преимущественно I степени — у 6 (4,4%); проявление энтероколита отмечено в 2 (1,5%) случаях.

В группе с применением ¹⁹²Ir лучевые циститы наблюдались у 7 (5,0%) пациенток, преимущественно II степени — у 6 (4,3%). Поздние повреждения кишечника выявлены у 11 (8,0%) женщин, из них I степени — у 3 (2,2%), II степени — у 4 (2,9%), III степени — у одной (0,7%); энтероколит выявлен у 3 (2,2%) больных.

ВЫВОДЫ

При изучении отдаленных результатов сочетанной ЛТ у больных РШМ, проведенном в сравнительном аспекте с учетом применяемых радиоактивных источников излучения для внутриполостной лучевой терапии, не выявлено статистически значимых различий по общей и безрецидивной выживаемости в группах. Отмечено достаточно быстрое прогрессирование заболевания у больных на первом году наблюдения, причем преимущественно у женщин моложе 49 лет.

Анализ выживаемости с учетом стадии заболевания позволил выявить достоверно более высокие результаты лечения больных РШМ II стадии при использовании источников высокой активности. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе с использованием ⁶⁰Co и ¹⁹²Ir составила 71,8 ± 4,5 и 74,2 ± 9,3% соответственно по сравнению с аналогичным показателем в группе с использованием источников средней активности (¹³⁷Cs) — 54,8 ± 7,5%. Анализ выживаемости больных с III стадией не выявил достоверных различий в изучаемых группах.

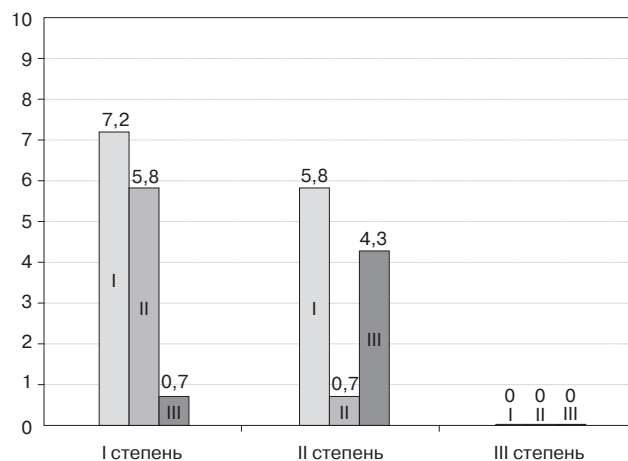


Рисунок 2. Частота и степень поздних лучевых повреждений мочевого пузыря в 3 группах больных РШМ после курса ЛТ, %. I — ⁶⁰Co (n = 277); II — ¹³⁷Cs (n = 136); III — ¹⁹²Ir (n = 138).

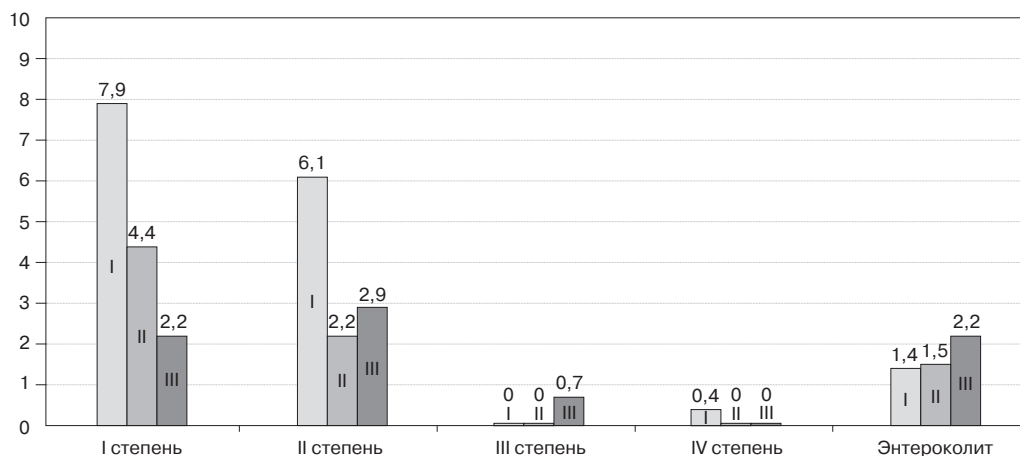


Рисунок 3. Частота и степень поздних лучевых повреждений кишечника в 3 группах больных РШМ после курса ЛТ, %. I — ⁶⁰Co (n = 277); II — ¹³⁷Cs (n = 136); III — ¹⁹²Ir (n = 138).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила в группе ⁶⁰Co 41,5 ± 4,7%, в группе ¹³⁷Cs — 43,2 ± 6,3% и в группе ¹⁹²Ir — 45,2 ± 7,4%.

Общая выживаемость больных РШМ IV стадии оказалась достоверно выше при использовании источников высокой активности в группе с применением ¹⁹²Ir. Использование современных компьютерных технологий в планировании курса ЛТ позволило получить удовлетворительные результаты у больных данной группы: в течение 5 лет живы 49,2 ± 15,6% женщин, в то время как при ранее применявшихся методиках — 30,0 ± 11,0% пациентов в группе ⁶⁰Co и 0 — в группе ¹³⁷Cs.

Корректность проведенных математических расчетов при разработке методик радиобиологического планирования внутриполостного облучения РШМ с использованием источника ¹⁹²Ir с очаговой дозой 7,5 Гр по 4 фракции подтверждена сокращением количества поздних лучевых повреждений (13,0%) по сравнению с ранее применяемыми источниками ⁶⁰Co (28,8%) и ¹³⁷Cs (14,7%).

В заключение следует отметить, что успех ЛТ в условиях высокой мощности дозы при лечении больных РШМ зависит от опыта и достигнутых результатов конкретной клиники в планировании и оптимизации курса облучения с учетом лучевых повреждений органов и тканей по сравнению с использованием внутриполостного облучения низкой / средней мощности дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Г. А., Лейфер Ж. И., Казаков Ю. В. Результаты сочетанной лучевой терапии больных I—II стадиями рака шейки матки (по материалам Пермского областного онкологического диспансе-

ра) // Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии», Обнинск, 2002. — С. 101—102.

2. Демидова Л. В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 226 с.

3. Канаев С. В., Авакумов В. В., Туркевич В. Г. Результаты сочетанной лучевой терапии I—II стадий рака шейки матки // Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии», Обнинск, 2002. — С. 89—91.

4. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л. и др. Эффективность локальной и системной радиомодификации лучевой терапии больных раком шейки матки // Избранные лекции и докл. IV съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 2006. — С. 300—303.

5. Титова В. А., Харченко Н. В., Столярова И. В. Клинические принципы индивидуального планирования лучевой терапии гинекологических злокачественных опухолей / Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. — М.: Медицина, 2006. — С. 107—118.

6. Режимы крупного фракционирования при внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки. Метод. реком. / Киселева В. Н., Бальтер С. А., Корф Н. Н., Лебедев А. И. — М., 1976. — 21 с.

7. Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., Нечушкин М. И., Киселева М. В. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. — М.: Вентана-Граф, 2004. — 432 с.

8. Чехонадский В. Н., Марьина Л. А., Кравец О. А. Учет эффекта мощности дозы при планировании внутриполостного облучения онкогинекологических больных // Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии», Казань, 2000. — Т. 1. — С. 507—509.

9. Русанов А. О. Планирование внутриполостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис... канд. биол. наук. — М., 2003. — 24 с.

Поступила 07.10.2009

*Olga Alexandrovna Kravets¹, Lia Anatolievna Maryina²,
Mikhail Ivanovich Nechushkin³*

RADIOTHERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Kravets Olga Alexandrovna, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

The purpose of this study was to analyze clinical outcomes of combined radiotherapy in patients with cervical cancer with respect to type of radioactive source for intracavitary irradiation. Follow-up results of combined radiotherapy are presented for 551 patients with stage II, III and IV cervical cancer. Distant radiotherapy was the same in all patients, while intracavitary irradiation was given using sources of medium (MDR) or high (HDR) dose activity by AGAT-B HDR (⁶⁰Co) to 277 patients (group 1), ¹³⁷Cs (Selectron MDR) to 136 patients (group 2) and ¹⁹²Ir (MicroSelectron or GammaMed Plus HDR) to 138 patients (group 3). Clinical assessment of response to combined radiotherapy with sources of various activities and isoeffective by dose fractionation in patients with cervical cancer discovered that use of ¹⁹²Ir was associated with a lower incidence (13.0%) of late radiation complications as compared with ⁶⁰Co (28.8%) or ¹³⁷Cs (14.7%). Disease-free 5-year survival in stage II cervical cancer in groups receiving ⁶⁰Co and ¹⁹²Ir was significantly higher (71.8 ± 4.5 and $74.2 \pm 9.3\%$, respectively) than in groups receiving irradiation from MDR sources (¹³⁷Cs, 54.8 ± 7.5). Analysis of 5-year disease-free survival in patients with stage III cervical cancer failed to find any significant differences, the rates being $41.5 \pm 4.7\%$ in group 1 (⁶⁰Co), $43.2 \pm 6.3\%$ in group 2 (¹³⁷Cs) and $45.2 \pm 7.4\%$ in group 3 (¹⁹²Ir). Overall survival in patients with stage IV cervical cancer was significantly higher after use of HDR sources of ¹⁹²Ir ($49.1 \pm 15.6\%$) than in group 1 (⁶⁰Co) ($30.0 \pm 11.0\%$) or 2 (¹³⁷Cs) (0). Therefore, application of up-to-date computed technologies in planning radiotherapy using ¹⁹²Ir leads to reduction in incidence of radiotherapy complications with compatible survival rates in patients with stage II to IV cervical cancer.

Key words: cervical cancer, combined radiotherapy, intracavitary radiotherapy.
