

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л.И. Крикунова, д-р. мед. наук

*Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных раком шейки матки. Если сочетанная лучевая терапия при клинически локализованных процессах (I–IIa стадии) наряду с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства больных с местнораспространенными формами заболевания (IIb–III стадии) сочетанная лучевая терапия – не только основной, но чаще и единственно возможный метод лечения. С позиции индивидуализации клинических показаний имеются реальные возможности повышения эффективности терапии за счет использования различных по физико-техническим параметрам современных источников излучения.*

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных раком шейки матки.

Несомненно, в определении тактики лечения рака шейки матки решающее значение имеет стадия заболевания. В настоящее время сформировались определенные приоритеты в выборе метода лечения больных раком шейки матки в зависимости от распространенности заболевания. Если сочетанная лучевая терапия при клинически локализованных процессах (I–IIa стадии) наряду с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства больных с местнораспространенными формами заболевания (IIb–III стадии) сочетанная лучевая терапия – не только основной, но чаще и единственно возможный метод лечения [1, 4, 14].

При проведении лучевой терапии при I стадии рака шейки матки 5-летний срок переживают от 76 до 97,5% больных, при II стадии – 48–75% пациенток, при III стадии – от 17–27% до 42–62%; IV стадия является противопоказанием для радикального лечения рака шейки матки, показатели 5-летней выживаемости после паллиативного лучевого лечения этих больных колеблются от 0 до 9–12% [3,4].

Несмотря на проведенное лечение, от 30 до 45% больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования основного заболевания, включая развитие регионарных и отдаленных метастазов [1, 3, 7, 11, 12, 30]. В связи с этим прогнозирование результатов сочетанной лучевой терапии представляет важную в практическом отношении задачу, от решения которой зависит повышение эффективности лечения. К числу основных факторов, определяющих прогноз больных раком шейки матки, относятся характер и степень распространения опухолевого процесса, а также морфологическое строение.

При экзофитных формах частота метастазирования наименьшая – 34,4%. При смешанных и эндофитных формах отмечается тенденция к увеличению частоты лимфогенного метастазирования – соответственно 48,6% и 55,8%. Влагалищный вариант распространения характеризуется наиболее низким метастазированием – в 20% случаев против 41,3% и 66,9% при параметральном и параметрально-влагалищном вариантах [1, 3, 6, 11, 14].

Пятилетняя выживаемость больных аденокарциномой ниже, чем пациенток с плоскоклеточным раком (ороговевающим или неороговевающим): при II стадии – соответственно 64,2% и 81,7%; при III стадии – 34,6% и 45,8%. При этом степень дифференциации аденокарциномы не оказывает влияния на результаты лечения. Для железистого рака характерно раннее метастазирование и рецидивирование (до 12 мес), а для плоскоклеточного неороговевающего рака – возможность генерализации на протяжении 36 мес [3, 5, 29, 31].

Результаты лучевой терапии злокачественных новообразований значительно зависят от объема опухолевого процесса. В пределах одной и той же стадии в зависимости от распространения процесса объемы поражения могут быть различными, что и предопределяет результаты лечения. При разных подстадиях заболевания процент 5-летней выживаемости существенно меняется: при IIa – 77,2%; при IIb – 63,1%; при IIIa

– 44,5%; при Шб – 31,5%. По мере увеличения объема опухоли повышается и частота регионарных метастазов [1]. Так, у больных раком шейки матки II стадии метастазирование отмечено в 23,3–45,0% случаев, а при III стадии – в 32,5–60,0% [3, 6, 14].

При многофакторном анализе, в общей сложности, выделены 43 фактора, которые обладают заметным влиянием на прогноз течения рака шейки матки; 23 из них ассоциируются с неблагоприятным исходом, в их числе – отягощенный наследственный анамнез, форма роста и локализация опухоли, вариант распространения, глубина инвазии в строму, морфологическая структура, методы лечения и т.д. [19]. Оценка совокупности различных факторов определяет прогноз заболевания и служит основой рационального планирования лучевой терапии.

Со времени первого применения радия для облучения рака матки в 1908 г. к началу 50-х годов XX столетия сформировалось несколько классических систем, представляющих свои методики лучевой терапии: это парижская, стокгольмская и манчестерская.

Наибольшего развития и распространения в клинической практике получила **манчестерская методика**, которая послужила основой для усовершенствования и развития используемых в настоящее время различных типов аппликаторов для контактной терапии рака матки. Особенности этой методики является новый подход к разработке дозиметрического обоснования лучевого лечения с расчетом дозы в критических точках А (зона парацервикального треугольника) и В (стенка таза).

Проведение внутрисполостной гамма-терапии по классическому методу предполагало использование источников излучения стандартной низкой активности ( $^{226}\text{Ra}$ , а в последующем  $^{60}\text{Co}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ) с применением практически только одного протяженного способа облучения и различающихся по длительности сеансов облучения (22–120 ч), их числу (1–5) и уровню поглощенных доз (50–100 Гр) [25, 29].

При использовании различных модификаций классических систем внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки показана возможность радикального излечения больных как начальных стадий, так и запущенных форм [30].

Вместе с тем, внутрисполостная лучевая терапия в традиционных вариантах имела ряд существенных недостатков, ограничивающих возможность индивидуального подхода к лечению больных.

Существенные изменения в принципах и способах внутрисполостного облучения связаны с раз-

работкой методов последовательного введения аппликаторов (afterloading) и источников ионизирующего излучения. Методика simple afterloading основана на ручном последовательном введении эндостатов и источников низкой активности; методика автоматизированного введения осуществляется с использованием источников высокой активности (remote afterloading). К числу основных преимуществ метода afterloading относятся:

- обеспечение дифференцированного подхода к выбору способа внутрисполостного облучения;
- более высокая степень комфортности и воспроизводимости лечения за счет сокращения длительности сеанса облучения до нескольких минут;
- обеспечение возможности формирования индивидуальных дозовых распределений принципиально любой формы и протяженности;
- возможность разработки новых подходов к проблеме фракционирования дозы излучения.

В настоящее время существует большое количество шланговых аппаратов для контактной терапии на основе источников  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{252}\text{Cf}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ , имеющих различные физико-технические характеристики и мощности дозы излучения.

В России наибольшее распространение получили отечественные шланговые аппараты типа «АГАТ», оснащенные источниками высокой активности  $^{60}\text{Co}$  [3, 4, 7, 14, 17].

Использование различных аппаратов и источников излучения для внутрисполостного облучения рака шейки матки обусловили необходимость оптимального дозиметрического планирования и расчета поглощенных доз в мишени. Поскольку ни одна система не разработана настолько, чтобы удовлетворить всем критериям задания дозы, наиболее часто используются три системы в различных формах и комбинациях.

Одна из старейших систем задания дозы для внутрисполостного облучения шейки матки – это миллиграмм-часы, т.е. произведение количества радионуклида в мг-экв на продолжительность имплантации. Однако эта система не учитывает информацию об устройстве источника, положении метростата относительно овоидов, фиксации аппликаторов, размере опухоли и анатомии больного [26].

Наиболее широко используется манчестерская система, характеризующаяся определением доз в четырех точках: в точке А, точке В, в точках на мочевом пузыре и прямой кишке. Длительность облучения рассчитывается по мощности дозы в точке А, хотя при планировании облучения принимаются во внимание дозы и в других точках. При компьютерном планировании облучения большинство пользователей манчестерской системы, помимо получения дозы в четырех обозначенных точках,

исследуют изодозные распределения во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Точка А по-прежнему остается точкой дозирования, и первоначально она была определена как точка, лежащая на 2 см выше бокового свода влагалища и на 2 см в сторону от цервикального канала. Позднее она была переопределена как точка, которая должна лежать на 2 см выше наружного конца цервикального маточного эндостата и на 2 см в сторону от цервикального канала. Точка В находится сбоку от точки А на расстоянии 3 см [30, 34].

Идеально точка А находится на месте пересечения маточных сосудов с мочеточником. Предполагается, что возможная степень облучения этих структур является главным ограничивающим фактором при облучении шейки матки. Однако в зависимости от размеров шейки матки точка А может лежать внутри или вне опухоли, что может привести к риску занижения дозы в случае больших очагов и к передозировке в случае малых опухолей [25, 34, 37, 38].

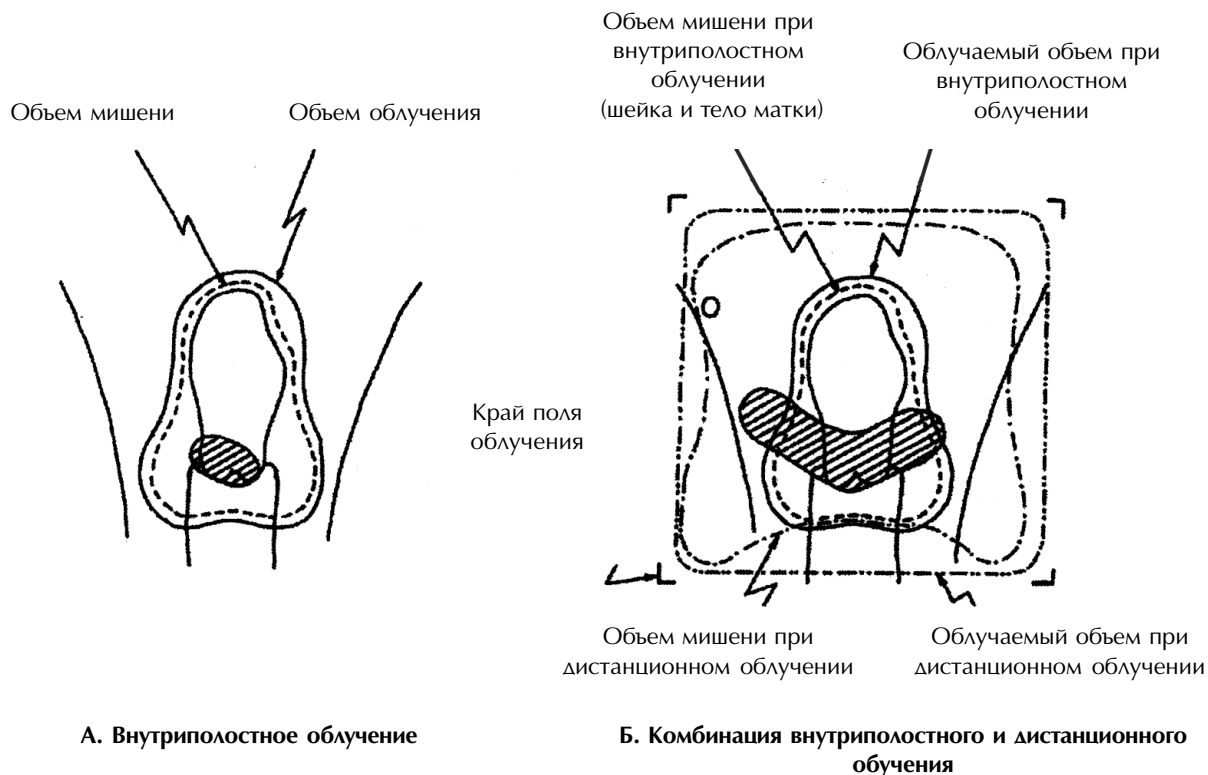
Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) рекомендует систему задания дозы, связанную с распределением дозы в объеме мишени, вместо дозы в определенной точке [34]. Предписанная доза задается на изодозную поверхность, совпадающую с поверхностью объема мишени (рисунок).

Важнейшей задачей клинического использования метода последовательного введения эндостатов и источников излучения является применение оптимальных режимов фракционирования изоэффективных классическим режимам облучения.

Проблема дозно-временного распределения при использовании источников высокой активности была решена на основании расчета эквивалентных доз с учетом концепции номинальной стандартной дозы (НСД), кумулятивного радиационного эффекта (КРЭ) и фактора «время–доза–фракционирование» (ВДФ) [5, 14, 16, 20, 23, 25, 31, 35, 36]. При сочетанной лучевой терапии рака шейки матки указанная концепция стала применяться в следующих направлениях:

- 1) для перехода от режима низкой мощности дозы к высокой мощности дозы;
- 2) для сравнения различных схем фракционирования;
- 3) для оценки результатов лучевого лечения и определения связи между радикальной дозой и лучевыми осложнениями.

Результатом многочисленных исследований явилось определение средних значений факторов ВДФ, обеспечивающих эффективность лучевого лечения рака шейки матки: в области первичного очага (точка А) – 141–143, в зоне параметрального и лимфогенного метастазирования (точка В) –



Определение объема мишени и облучаемого объема для контактного и дистанционного облучения. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No.38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.

85–88. Оценка толерантности критических органов показала, что для прямой кишки ВДФ составляет 70, для мочевого пузыря – 68 [14, 21].

Исследования последних десятилетий отражают широкое применение источников высокой активности <sup>60</sup>Со в лечении рака шейки матки с использованием следующих режимов фракционирования, основанных на расчетах изоэффективных доз [2–5, 7, 14, 28]:

- 1) фракционирование в разовой дозе 10 Гр, ритм облучения 1 раз в неделю, число фракций 4–5;
- 2) фракционирование в разовой дозе 7 Гр, ритм облучения 1–2 раза в неделю, число фракций 6–7;
- 3) фракционирование в разовой дозе 5 Гр, ритм облучения 2 раза в неделю, число фракций 8–10.

Наиболее благоприятные результаты лечения и низкий процент лучевых осложнений при всех стадиях рака шейки матки обеспечивает облучение в разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю с числом фракций, равным 8–10. Укрупнения разовых доз в диапазоне 7–10 Гр целесообразно при II–III стадиях заболевания, аденогенной структуре опухоли при отсутствии сопутствующей патологии со стороны смежных органов. Суммарные очаговые дозы в зависимости от стадии заболевания составляют в точке А – 70–75 Гр, в точке В – 40–55 Гр [2, 4, 6, 14, 28].

Наряду с широким применением источников высокой активности при внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки, пользуются успехом и источники более низких удельных активностей таких, как <sup>137</sup>Cs.

Анализ результатов лечения рака шейки матки на аппарате «Selectron-MDR» позволяет считать, что внутрисполостное облучение источниками <sup>137</sup>Cs по эффективности не уступает облучению источниками <sup>60</sup>Со [6, 8, 10–13, 27, 33].

Однако схемы фракционирования, используемые при лечении рака шейки матки на аппарате «Selectron-MDR», отличаются большим разнообразием. В отечественной практике используются разовые очаговые дозы от 5 до 10–12 Гр 1 раз в неделю с подведением суммарных очаговых доз 40–58 Гр [6, 8, 10–13].

По данным зарубежной литературы, разовая очаговая доза при внутрисполостном облучении на аппарате «Selectron-MDR» широко варьирует в

пределах от 2–5 Гр до 16–30 Гр с числом фракций соответственно от 7–10 до 2–3 [27, 33, 38].

В настоящее время в России накоплен большой опыт по использованию <sup>252</sup>Cf для контактной лучевой терапии опухолей различной локализации, в том числе и рака шейки матки. Разовая очаговая доза в точке А 10,0 Гр (ОБЭ – 3) при ритме облучения 1 раз в неделю, количество фракций – 4–5 [8, 9].

В таблице представлены сравнительные данные МРНЦ РАМН и РОНЦ РАМН о 5-летней выживаемости больных с учетом стадии заболевания и использованных источников излучения при внутрисполостном облучении. Наиболее высокие 5-летние результаты лечения больных раком шейки матки I стадии получены при использовании источников <sup>60</sup>Со – 92,6±4,2%. При местнораспространенных формах заболевания большая эффективность наблюдается при использовании источников <sup>137</sup>Cs MDR и <sup>252</sup>Cf, 5-летняя выживаемость при II стадии составила соответственно 77,7±5,0% и 76,8±3,2%, при III стадии – 67,2±5,5% и 70,9±5,4%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки независимо от стадии заболевания составляет при использовании источников <sup>60</sup>Со 69,2±3,34%; <sup>137</sup>Cs – 70,6±1,93% и <sup>252</sup>Cf – 67,8±3,54% (таблица).

Современные принципы лучевой терапии предусматривают необходимость сочетанного воздействия внутрисполостного и дистанционного компонентов. Методики дистанционной терапии рака шейки матки предполагают на I этапе облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования, а на II этапе – латеральных отделов параметральной клетчатки и лимфатических узлов.

Целесообразность проведения дистанционного облучения малого таза в дозе 16,0–20,0 Гр до контактной терапии поддерживают как отечественные, так и зарубежные радиологи.

Клинический опыт дистанционной лучевой терапии опухолей шейки матки показывает, что наиболее распространенным методом является статический с 2 и с 4 противолежащих полей размерами 16x15–18 см и 6x15–18 см. Однако в последние десятилетия получило распространение

Общая пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания и источников излучения при внутрисполостном облучении

Абсолютное и относительное	I стадия	II стадия	III стадия	P
1. <sup>60</sup> Ni (n=133)	92,6±4,2%	69,3±2,1%	52,8±1,7%	<0,05
2. <sup>137</sup> Cs (n=124)	82,6±5,1%	77,7±5,0%	67,2±5,5%	<0,05
3. <sup>252</sup> Cf (n=115)	87,8±1,2%	76,8±3,2%	70,9±5,4%	<0,05

ротационное 2-осевое и 4-секторное облучение с расстоянием между центрами вращения 6–10 см и углами вращения 60–80 или 120–200 градусов [5, 8, 23]. Наряду с традиционными вариантами статической и ротационной гамма-терапии, широко применяется тормозное излучение высоких энергий (25 МэВ), позволяющее концентрировать максимум дозы на заданной глубине с резким снижением вне очага поражения, что способ-

ствует уменьшению частоты лучевых осложнений [3, 18].

Таким образом, с позиции индивидуализации клинических показаний имеются реальные возможности повышения эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки за счет использования различных по физико-техническим параметрам источников излучения при контактном облучении.

## Литература

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
2. Васильченко М.В. *Оптимизация внутрисполостного облучения при лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – СПб., 1995. – 24 с.
3. Вишневецкая Е.Е. *Рак шейки матки*. – Минск, 1987. – 236 с.
4. Жаринов Г.М. *Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – Л., 1993. – 20 с.
5. Жолкивер К.И. *Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии* // *Мед. радиол.* – 1986. – № 3. – С.2-9.
6. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Аввакумова В.В. *Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки* // *Материалы научной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии»*. Тез. докл. – СПб., 1998. – С. 271.
7. Крауз В.С., Крикунова Л.И., Корякина Л.П. и др. *Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки* // *Мед. радиол.* – 1988. – № 4. – С. 50-53.
8. Киселева М.В. *Оптимизация внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки: Дис. ... д-ра мед. наук.* – Обнинск, 2001.
9. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н. *Радиобиологическое планирование внутрисполостного фракционного облучения источниками  $^{252}\text{Cf}$  высокой активности* // *Стандартизация методов лучевой терапии*. – Л., 1991. – С. 6-7.
10. Марьина Л.А., Андросов Н.С., Киселева В.Н. и др. *Использование аппарата «Селектрон» в лучевом лечении больных раком матки* // *Мед. радиол.* – 1986. – № 7. – С. 23-27.
11. Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И., Киселева М.В., Сидоркина Л.С. *Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки на аппарате «SELECTRON» с использованием источников  $^{137}\text{Cs}$  средней активности* // *Рос. онкол. журн.* – 1999. – №5. – С. 4-7.
12. Мкртчян Л.С. *Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук.* – Обнинск, 2001.
13. Нонко В.Д., Каттуф Х., Горелина Г.Л. и др. *Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с использованием гамма-терапевтической установки «Селектрон»* // *Мед. радиол.* – 1990. – № 9. – С. 57.
14. Павлов А.С., Костромина К.Н. *Рак шейки матки*. – М.: Медицина, 1983. – 160 с.
15. Рамараджапалли М.Л. *Аденокарцинома шейки матки (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – М., 1992. – С. 27.
16. Станкевич А.А., Фролова З.В. *Расчет эквивалентных режимов сочетанного лучевого лечения больных раком шейки матки на основе дозно-временных факторов* / *Метод. реком.* – Л., 1980. – 17 с.
17. Титова В.А. *Внутрисполостная гамма-терапия рака шейки матки по принципу последовательного введения аппликаторов и источников излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – М., 1971. – 23 с.
18. Титова В.А., Мильштейн Р.С. *Лечение рака матки тормозным излучением (25 МэВ)* // *Мед. радиол.* – 1986. – № 7. – С. 27 – 31.
19. Умарова С.Г. *Изучение процессов генерализации рака шейки матки после проведенного лечения с использованием математических методов исследования на ЭВМ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Ташкент, 1992. – С. 17.
20. Фадеева М.А. *Дозиметрическое обоснование внутрисполостной лучевой терапии гинекологического рака* // *Мед. радиол.* – 1996. – Т.41, № 2. – С.53-58.
21. Холин В.В., Бартова В.Ф. *Значения объема опухоли в исходе лучевого лечения рака разных локализаций* // *Мед. радиол.* – 1988. – № 4. – С. 25-27.
22. Boon M.E., Beck S., Wijman-Grootendorst A. *Evaluation of screening for cervix carcinoma* // *Ned. Tijdschr. Geneskd.* – 1995. – P. 265-266.
23. Deehan C., Donogyue J. A. *Biological Equivalence of LDR and HDR Brachytherapy* // *In Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. by R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A.Martinez, B.L. Spaiser.* – 1994. – P. 19-37.
24. Dinshaw K.A., Shrivastava S.K., Muckaden M.A. et al. *Factors Influencing Treatment Strategies Using MDR Brachytherapy for Cervical Cancer: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. By R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser.* – The Netherlands, 1994. – P. 67-78.

25. Dods D., Symonds R.P., Deehan C. et al. Comparison of CRE & LQ Models in Gynaecological Brachytherapy // 8<sup>th</sup> Int. Brachyther. Conf. – Nice, 1995. – P. 144.
26. Fletcher G.H. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. // Textbook of radiotherapy. 3<sup>rd</sup> ed./ G.H. Fletcher, ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1980. – P. 720.
27. Forss M., Lehtovirta P., Nieminen U. Experience with Selectron MDR in Stage II and III cancer of the cervix: Proceedings of the 5<sup>th</sup> Int. SELECTRON Users Meeting 1988. – Hague, Netherlands, 1989 – P. 309-312.
28. Hall E.J. Dose rate considerations: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser. – Netherlands, 1994. – P. 9-19.
29. Hunter R.D. Dose rate correction in LDR intracavitary therapy: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser. – The Netherlands, 1994. – P. 55-59.
30. Morita S. Summary of the recommendation of the treatment for cancer of the uterine cervix: Proceedings of the IAEA Regional training course on Brachytherapy of the uterine cancer using manual and remote after-loading techniques. – Venue, 1986. – P. 32-40.
31. Moild R.F. Historical introduction // 8<sup>th</sup> International Brachytherapy Conference. – Nice 1995. – P. XL VII–LIII.
32. Orton C.G., Seyedsadr M., Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – №21. – P. 1425-1434.
33. Paul B., Mishra S.P., Ghosh R. Early experience with the Selectron LDR in Allahabad: Proceedings of the 5<sup>th</sup> Int. SELECTRON Users Meeting 1988. – Hague, Netherlands, 1989. – P. 245-248.
34. Pierquin B., Wilson J.F., Chassagne D, eds. Modern brachtherapy. – New York: Masson, 1987.
35. Rodrigus P., Winter K., Venselaar J.L.M., Leers W.H. Evaluation of late morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix following a dose rate change // Radiother. Oncol. – 1997. – Vol.42, №2. – P.137-143.
36. Sinistrero G., Sismondi P., Rumore O.V. Analysis of complications of Cervix Carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary // Radioth. Oncol. – 1993. – Vol.26. – P. 203-211.
37. Tod M.C., Meredith W.J. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. // Brit. J. Radiol. – 1938. – Vol.11. – P.809.
38. Schwaz G. An evaluation of the Manchester system of treatment of carcinoma of the cervix // Amer. J. Roentgenol. – 1969. – Vol.105. – P.579.
39. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in Gynecology. ICRU Report No.38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.