

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Росздрава,
Санкт-Петербург

ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ВЛАГАЛИЩА

В.Г. Туркевич

Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища включает несколько вариантов сочетанной лучевой терапии (брахитерапия + телерадиотерапия). Методика его зависит от локализации опухоли и степени распространенности процесса

Первичный рак влагалища (РВ) среди общего числа опухолей женских гениталий составляет от 1 до 3% [1, 25]. Показания к хирургическому лечению возникают редко. Так, у женщин молодого и среднего возраста с локализацией опухоли в верхней трети влагалища эффективна расширенная гистерэктомия с удалением половины влагалища. Хирургическая экстирпация влагалища часто невыполнима, так как близость мочевого пузыря и прямой кишки требуют экзентерации для осуществления радикального хирургического лечения. Первичным лечением плоскоклеточного рака влагалища, составляющего 80% всех злокачественных опухолей влагалища, является радиотерапия.

Метастазы рака шейки матки (РШМ) во влагалище (МВРШМ) встречаются у 6 % больных, леченных хирургическим, комбинированным или лучевым методом, а метастазы рака тела матки (РТМ) во влагалище (МВРТМ) – у 8–10 % среди больных этим заболеванием [1]. При МВРШМ и МВРТМ оперативное пособие, как правило, не проводится, ибо оно затруднено в связи с наличием послеоперационного спаечного процесса и рискованно из-за опасности повреждения мочевого пузыря и прямой кишки. Поэтому пациенткам, у которых возникли МВРШМ и МВРТМ, обычно осуществляется радиотерапия.

Анатомическое расположение влагалищной трубки, лежащей между уретрой и мочевым пузырем спереди и прямой кишкой сзади, является предопределяющим фактором для планирования лечения злокачественных опухолей влагалища. Стенка влагалища очень тонка, толщина везиковагинальной и ректовагинальной перегородки колеблется от 2-х до 5-и миллиметров.

Лучевое лечение включает несколько вариантов сочетанной лучевой терапии (брахитерапия + телерадиотерапия). Методика его зависит от локализации опухоли и степени распространенности процесса [17]. При локализации опухоли в области сводов влагалища в облучаемую зону должны быть включены параметральные отделы таза, шейка матки и верхняя треть влагалища. Этим целям отвечает сочетанная лучевая терапия, проводимая по такому же принципу и в тех же дозах, как у больных раком шейки матки [17, 26]. Если опухолью поражена средняя или нижняя треть влагалища, то рациональнее использовать методические принципы, оправдавшие себя при лечении рака наружных половых органов [26].

При дистанционном облучении малого таза верхняя граница поля облучения должна включать общие подвздошные лимфоузлы, нижняя граница – все влагалище до входа в него, поля размером 15x15 см и 15x18 см, как правило, бывают достаточными. При расположении опухоли в нижней трети влагалища в поле облучения должны быть включены паховые лимфоузлы, даже если они не увеличены.

Брахитерапия, производное от греческого корня brachy – (короткий), – это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени [7]. Наряду с этим термином также правомочны – контактное облучение, кюритерапия, эндокюритерапия, радиационная имплантация.

Современная методология учета дозной нагрузки [18] при внутриволостном лучевом лечении в гинекологии изложена в 1985 г., в докладе № 38 «Спецификация доз и объемов для внутриволостной терапии в гинекологии» Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ – ICRU). Основные положения этого документа надолго определили системный подход в планировании брахитерапии гинекологического рака. Это прежде

всего, возможность симуляции линейных источников несколькими точечными, расположенными на равном расстоянии друг от друга, и имитация их перемещением точечного источника. Изменение типа перемещения, непрерывно или скачкообразно, скорости и времени пребывания источника в различных позициях обеспечивает модификацию формы и размера изодозных объемов. Мощность дозы брахитерапии в пределах 0,4–2 Гр/ч определяется (low dose rate – LDR) как низкая (НМД), в пределах 2–12 Гр/ч называется (middle dose rate – MDR) средней (СМД) и выше 12 Гр/ч – (high dose rate – HDR) высокой (ВМД). Технология дистанционной автоматической загрузки источника (remote afterloading – RAL) после установки аппликатора дает возможность скорректировать дозиметрический расчет до момента установки источников и начала кюритерапии. Объем поглощенной дозы в брахитерапии определяется по величине выбранной радиотерапевтом референтной изодозы, ограничивающей референтный лечебный объем (referent treatment volume – RTV). Объем мишени (target volume – TAV) входит в лечебный объем и должен быть определен относительно анатомических структур пациента. Органы риска – это радиочувствительные органы, расположенные в непосредственной близости от TAV и влияющие на выбор очаговой дозы. Контроль соответствия радиоактивных источников международным стандартам производится по мощности воздушной кермы на расстоянии 1 метр. Описание аппликаторов делается производителем – жесткий или гибкий, размер кривизны, особенности и размеры конструкции, составляющий материал, наличие экранов. Планирование конвенциональной брахитерапии с НМД проводится по референтной изодозе, соответствующей суммарной очаговой дозе (СОД), равной 60 Гр. Для внутрисполостного облучения с СМД и ВМД планируемая очаговая доза должна быть биологически эквивалентна СОД=60 Гр с НМД. Референтный объем соответствует классической грушевидной форме, причем референтная изодоза проходит через точки учета (точки А). Точки учета дозных нагрузок определяются относительно источников – максимальная доза и в области органов риска – минимально возможная доза. Референтная точка в мочевом пузыре определяется по рентгенограммам в центре изображения баллона катетера Фолея, в области его контакта со слизистой задней стенки. Референтной точкой в прямой кишке считается таковая, расположенная в 5 мм от места контакта вагинальных овоидов с задней стенкой влагалища. Изодозное распределение рассчитывается как минимум в двух плоскостях – фронтальной и сагитальной. Необходимым дополнением в стандартизации современных методов контактной лучевой терапии являются рекомендации МКРЕ, созданные в 1997 г., «Спецификация доз и объемов для внутритканевой терапии» [19]. Планируемый лечебный объем мишени (planning treatment volume – PTV) практически идентичен клиническому объему опухоли (clinical tumor

volume – CTV). Лечебный объем включает объем тканей, который занимает имплантат, ограниченный периферийной изодозой, этот объем в идеале приближается к CTV. Референтная доза – это доза, которую определяет радиотерапевт, периферическая доза – минимальная доза на границе клинического объема мишени. Время облучения определяется как время, в течение которого радиоактивный источник находится в теле пациента. Общее время лечения – полное время от начала первого сеанса до конца последнего. Референтная мощность дозы (reference dose rate – RDR) рассчитывается по отношению ко времени сеанса облучения, средняя мощность дозы – к общему времени лечения. При длительных имплантациях общее время лечения равно времени лечения и учитывается только RDR. В фракционированных имплантациях общее время лечения больше времени лечения и непосредственная мощность дозы больше средней. Брахитерапия с НМД, в случае, когда продолжительность перерыва больше 10% времени облучения, рассматривается как фракционированная. При фракционированном облучении средняя мощность дозы не учитывается, так как время сеанса облучения значительно меньше времени общего времени лечения. Облучение считается фракционированным, когда интервал между фракциями более одного дня и гиперфракционированным при интервале, равном или большем двух часов [19].

Планирование лечения первичного рака влагалища зависит от стадии заболевания. При TisN0M0 и T1N0M0 хирургическое лечение осуществляют только у молодых пациенток с локализацией опухоли в верхней трети влагалища, выполняется расширенная гистерэктомия с удалением 1/2 вагины.

При TisN0M0 проводится только внутрисполостное облучение до СОД=60 Гр с низкой мощностью дозы (НМД) и до СОД=35 Гр с высокой мощностью дозы (ВМД).

При T1N0M0, в случае размера опухоли до 1 см и инфильтрации стенки влагалища до 0,5 см, проводится только внутрисполостное облучение до СОД=60 Гр с низкой мощностью дозы (НМД) и до СОД=35 Гр с высокой мощностью дозы (ВМД). При большей опухоли или низкой степени дифференцировки дополнительно выполняется дистанционное облучение на опухоль СОД=20 Гр и до СОД=40 Гр (РОД=2 Гр) на зоны регионарного лимфооттока.

При T2N0M0 применяется только сочетанное лучевое лечение. Внутрисполостное облучение до СОД=70 Гр с НМД и до СОД=40 Гр с ВМД. Дистанционное облучение на опухоль СОД=20 Гр и до СОД=45 Гр (РОД=2 Гр) на зоны регионарного лимфооттока.

При T1–3N1M0 и T4N0M0 осуществляется только сочетанное лучевое лечение. Внутрисполостное или внутритканевое облучение до СОД=70 Гр с НМД и до СОД=40 Гр с ВМД. Дистанционное облучение на опухоль СОД=30 Гр и до СОД=50 Гр (РОД=2 Гр) на зоны регионарного лимфооттока.

Для метастатического рака влагалища существуют аналогичные рекомендации, в основном зависящие от размера метастаза и величины первичного лучевого лечения.

Нет принципиальных различий между дистанционным облучением и брахитерапией в механизме лучевого воздействия, приводящего к гибели клеток, повреждению нормальных тканей и уничтожению опухоли. Радиобиологические основы обоих вариантов радиотерапии имеют много общего, в то же время существенно отличаются физические особенности пространственного и временного распределения поглощенной дозы. Основные положения, которые определяют эффективность брахитерапии, это – величина мощности дозы контактного облучения с низкой мощностью дозы (НМД) и модель фракционирования при использовании высокой мощности дозы (ВМД).

Основные радиобиологические эффекты воздействия мощности дозы и фракционирования СОД брахитерапии наилучшим образом объясняются с точки зрения 4Rs радиотерапии [27]: репарация, репопуляция, реассортмент, реоксигенация (Repair, Repopulation, Reassortment, Reoxygenation).

Общее влияние 4Rs на эффективность курса брахитерапии может быть суммировано следующим образом. Репарация является основной причиной для использования в брахитерапии эффекта различной мощности дозы. Малые дозы при фракционировании с ВМД и низкая мощность дозы более благоприятны для поздно реагирующих нормальных тканей, чем для опухоли. Репопуляция дает преимущества опухоли по сравнению с поздно реагирующими нормальными тканями, особенно если опухоль с коротким потенциальным временем удвоения и имеется увеличение общего времени курса лучевого лечения. Влияние реассортмента не так очевидно и имеет небольшие последствия в радиотерапии, т.к. очень трудно воспользоваться его преимуществами. Реоксигенация очень важна для многих злокачественных опухолей, но эксперименты показали ее значительные непредсказуемые изменения в зависимости от типа опухоли. Анализируя работы различных авторов, посвященных влиянию эффекта мощности дозы эндокюритерапии и исходя из данных, опубликованных нами [2, 4, 25, 26, 27], мы пришли к заключению о том, что более высокая мощность дозы контактного облучения обладает преимуществами при разрушении злокачественной опухоли, но одновременно имеет недостаток, связанный с риском возникновения лучевых осложнений. В то же время низкая мощность дозы брахитерапии предоставляет большие возможности для репарации клеток в нормальной ткани, чем в опухоли. Наилучшим образом используются преимущества репарации нормальных тканей при малых дозах за фракцию при облучении с ВМД или в случаях более низкой мощности дозы эндокюритерапии с НМД, РОД = 3 Гр за фракцию при облучении с ВМД или низкая мощность дозы

(0,3 Гр/ч) кюритерапии с НМД, что является нижней допустимой границей, ибо в противном случае значительно увеличивается общее время курса лучевой терапии. При проведении фракционированной брахитерапии с ВМД использование разовых очаговых доз выше 7 Гр ведет к большому повреждению клеток нормальной ткани по сравнению с опухолевыми клетками. Возрастание времени курса радиотерапии уменьшает частоту ранних лучевых осложнений, ухудшает результаты местного лечения, хотя и не влияет на число поздних лучевых осложнений.

При осуществлении брахитерапии с различной мощностью дозы возникают серьезные проблемы, связанные с определением эквивалентности дозных нагрузок. Есть два основных варианта количественной оценки воздействия фракционированного облучения на ткани. При первом применяется эмпирическая изозэффективная формула Ellis [12] или ее алгебраические модификации: факторы время-доза-фракционирование – ВДФ [23] и уравнение кумулятивного радиационного эффекта – КРЭ [20]. Второй подход опирается на клеточно-кинетические модели и компьютерные программы, позволяющие рассчитать относительное число выживших клеток и тем самым оценить изозэффективность различных режимов фракционирования. Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) получила достаточно широкое признание [5] благодаря работам Chadwick и Lenhouts, создавшим теорию радиационного поражения клеток по принципу двухнитевых разрывов молекул ДНК. В последующем Varendsen [6] и Dale [8] предложили математические модели, облегчающие использование ЛКМ в практике. Было введено понятие о так называемой экстраполяционной дозе ответа (Extrapolated Response Dose – ERD), представляющей собой дозу, необходимую для достижения заданного биологического эффекта. В частности, два режима фракционирования будут эквивалентны, если им соответствует одинаковое значение ERD. В дальнейшем это математическое выражение было переименовано Fowler [13] в биологически эффективную дозу (biological effective dose – BED), которая наиболее распространена в современной научной литературе.

Для адекватного планирования лучевого лечения очень важно оценить объем первичной опухоли влагалища и степень регионарного распространения РВ. В зависимости от объема поражения тканей в зону облучения могут входить паравагинальная и/или параметральная клетчатка.

Методики эндокюритерапии опухолей влагалища отличаются большой вариабельностью, что в значительной мере осложняет выбор наиболее оптимального для каждой конкретной больной варианта. В основном, внутрисполостное радиационное воздействие производится с помощью кольпостатов цилиндрической формы с различным расположением в них источников Кобальта-60 и Цезия-137 [25, 26]. Контактное облучение при опухолях верхней трети влагалища

осуществляют теми же аппликаторами, что и в случаях брахитерапии рака шейки матки (рис. 1). При локализации новообразования в средней и нижней трети влагалища применяют вагинальные цилиндры различной модификации (рис. 2). Причем, наиболее целесообразно использование вагинальных цилиндров больших диаметров для улучшения соотношения между радиационной нагрузкой на опухоль и слизистую. Наряду с вагинальными цилиндрами с одним каналом есть вагинальные цилиндры с несколькими каналами (рис.3), что способствует созданию лучшего изодозного распределения вокруг цилиндра.

Многими авторами [10, 16, 22, 24] описаны металлические или пластиковые кольпостаты, представляющие собой цилиндры различных диаметров и размеров, кольцевые аппликаторы или вагинальные муляжи, адаптированные к топографии и размеру опухоли влагалища. Вагинальные цилиндры, специально изготовленные для лечения опухолей влагалища, состоят из полой металлической трубки [11], в которую устанавливаются радиоактивные источники излучения и пластиковых колец по 2,5 см длиной, нанизываемых на металлическую трубку. Пластиковые кольца имеют различный диаметр (от 2 до 4,5 см), используемый в зависимости от величины влагалища. Вершина цилиндрического аппликатора имеет закругленную форму, соответствующую анатомии свода влагалища. Эта форма позволяет использовать цилиндры для облучения сводов и культи влагалища. Некоторые цилиндры снабжены металлическими экранами (рис. 4) для защиты окружающих здоровых тканей и органов прямой кишки, мочевого пузыря и уретры. Для более надежной фиксации используют вагинальные цилиндры с метростатом (рис. 5), являющимся продолжением центральной металлической трубки [11].

Для каждой пациентки перед началом лучевого лечения должен быть определен объем облучаемых тканей в зависимости от степени местного и регионарного распространения РВ. В случае начала лучевого лече-

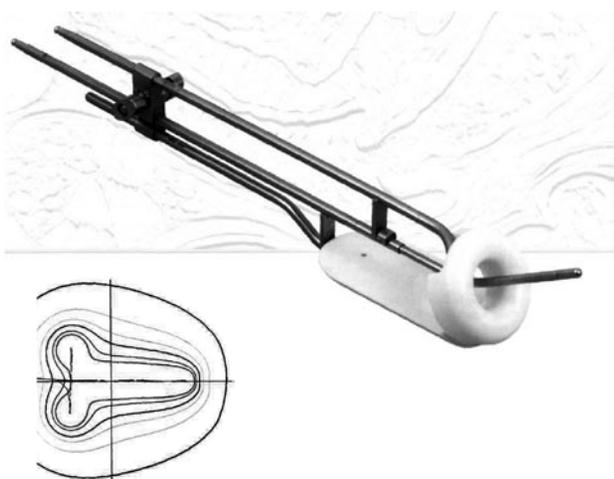


Рис.1. Аппликатор кольцо-метростат и вариант изодозного распределения

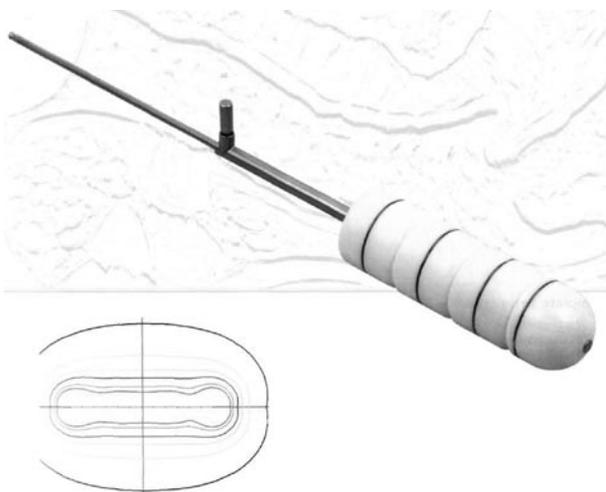


Рис.2. Аппликатор – вагинальный цилиндр и вариант изодозного распределения

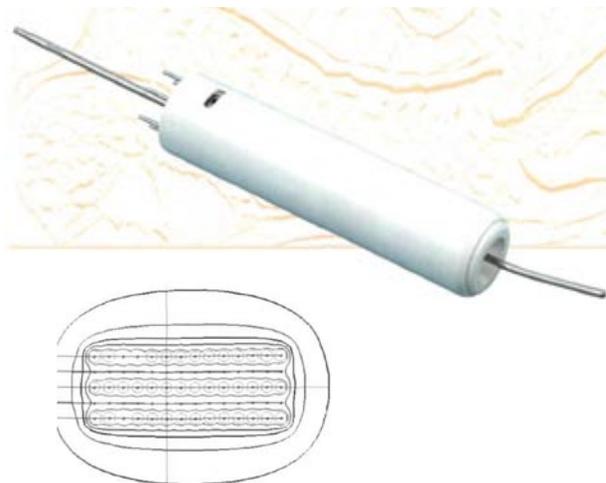


Рис.3. Аппликатор – вагинальный цилиндр многоканальный и вариант изодозного распределения

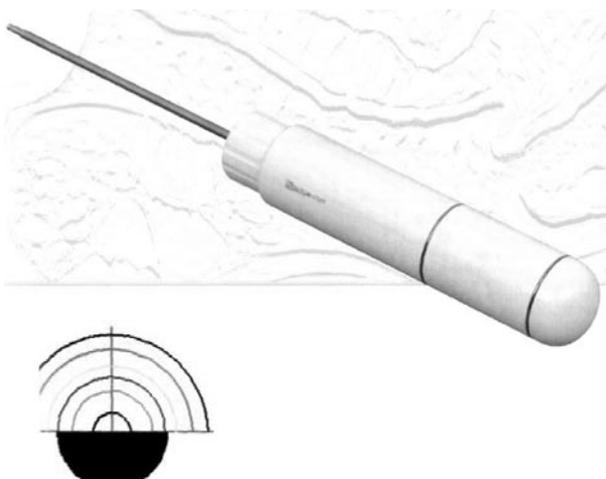


Рис.4. Аппликатор – вагинальный цилиндр с экранами и вариант изодозного распределения

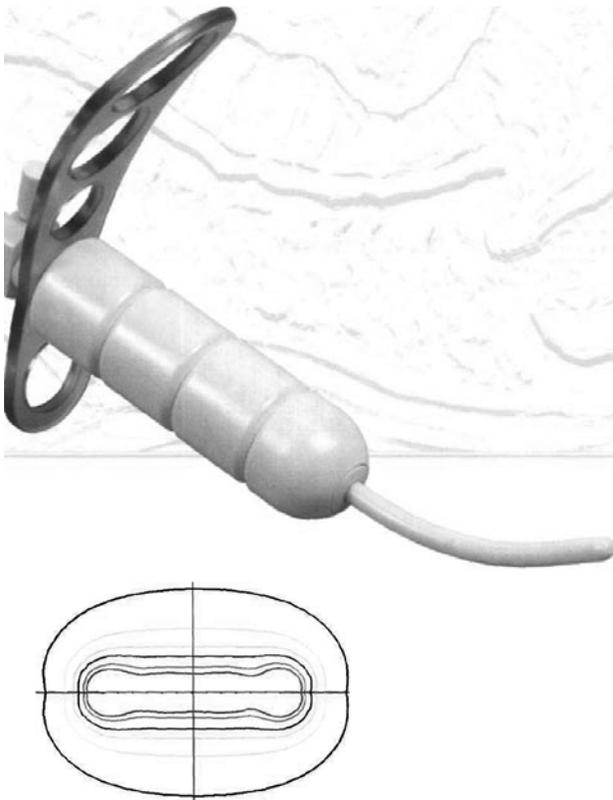


Рис.5. Аппликатор – вагинальный цилиндр с метростатом и вариант изодозного распределения

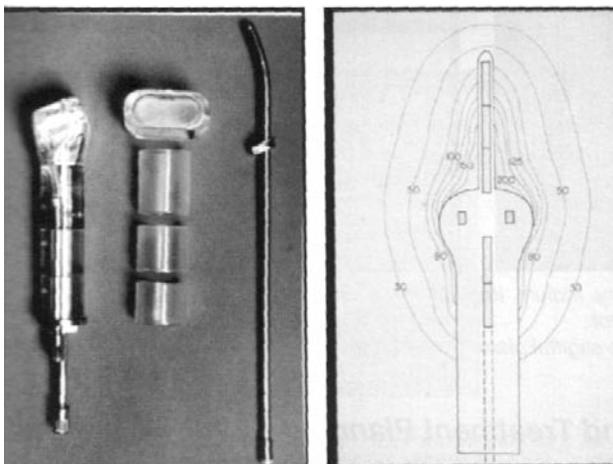
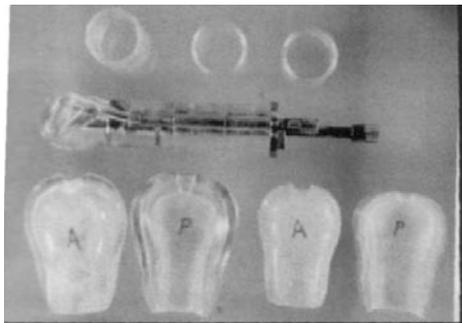


Рис.6. Аппликатор MIRALVA и вариант изодозного распределения

ния с дистанционного компонента в объем мишени (target volume – TV) должна быть включена опухоль и зоны регионарного лимфооттока. В последующем, при дополнении брахитерапии, большой опухолевый объем (gross tumor volume – GTV) должен быть очерчен определенным дозным значением, полученным от сочетанной лучевой терапии.

В зависимости от локализации объема мишени внутри влагалищной полости или с распространением в паравагинальные ткани выбирается внутривлагалищная или внутритканевая техника брахитерапии или их комбинация [14, 15, 28]. Для проведения внутривлагалищного облучения используется брахитерапия различной мощности дозы, а для внутритканевого облучения чаще применялась низкая мощность дозы.

Perez с соавторами [24] создал вагинальный аппликатор (рис.6) MIRALVA (Mallinckrodt Institute of Radiology After Loading Vaginal Applicator), который состоит из двух боковых и центрального эндостатов, приспособленных для облучения внутренней поверхности влагалища. Этот аппликатор может быть дополнен вагинальными колпачками и цилиндрами для увеличения объема.

Технология брахитерапии, используемая в институте Gustave Roussy [15, 16, 17], основана на формировании муляжа из пластмассы, который точно повторяет топографию опухоли влагалища. При небольших опухолях применяют стандартные вагинальные аппликаторы.

При рецидивах в куполе культи влагалища ранее обычно назначалось радиационное воздействие источниками Кобальта-60 низкой активности, заключенными в резиновый или металлический кольпостат, и они фактически как бы «прикладывались» к опухоли. Если же определялись метастазы в нижних двух третях влагалища, радиоактивные препараты размещались в маске (муляж из воск-парафиновой пасты), которая изготовлялась так, чтобы строго соответствовать анатомическим особенностям влагалища и форме роста новообразования.

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт использования различных аппликаторов (одно- и многоканальные цилиндры различного диаметра и формы, резиновые и металлические кольпостаты, маски) для контактного облучения злокачественных опухолей влагалища. Необходимость совершенствования конструкции аппликаторов обуславливалась желанием максимально локализовать опухолецидную дозу в объеме мишени и резко уменьшить радиационную нагрузку на здоровые ткани. Существенным недостатком кольпостатов с источниками низкой активности, устанавливаемых так называемым ручным методом, является невозможность надежной фиксации их рядом с опухолью и высокая вероятность смещения в течение длительного (24–48 часов) периода лучевого лечения. Кроме того, при ручном методе введения аппликаторов врач постоянно работает в непосредственной близости от радиоактивных препаратов, что при определенной

ситуации может создать условия для переоблучения медперсонала. Значительную часть этих недостатков позволяет преодолеть метод аппаратной брахитерапии, предусматривающий автоматизированное, последовательное введение эндостатов и источников излучения – remote afterloading (RAL). Оригинальные конструкции цилиндрических кольпостатов (многоканальные, различной формы и диаметра, снабженные экранами), предлагаемые фирмой «Нуклетрон» (Нидерланды), благодаря своим формам, как бы оттесняют опухоль и, следовательно, не всегда могут гарантировать хороший результат лечения.

Одно из первых больших сообщений по результатам лечения первичного рака влагалища у 434 пациенток с 1952 по 1984 г. было представлено Кусега и соавторами [21]. Большая часть женщин подвергалась стандартной брахитерапии источниками радия низкой мощностью дозы. Пятилетняя выживаемость была представлена в соответствии со стадиями заболевания: I стадия – 76,7%, II стадия – 44,5%, III стадия – 31,0%, IV стадия – 18,2%. Эти данные позднее были представлены [22] в сравнении с ВМД брахитерапией. Не было достоверных различий по результатам лучевого лечения между двумя методами брахитерапии.

Perez с соавторами [24] оценил роль прогностических и технических факторов в лучевом лечении 212 больных РВ. Наиболее важным прогностическим фактором оказалась величина первичной опухоли влагалища. Актуаральная десятилетняя выживаемость при 0 стадии была 94%, I – 80%, II – 55%, III – 35%, IV – 0%. Среди больных I стадией первичного рака влагалища, леченных только брахитерапией, наблюдался такой же результат, как и при использовании сочетанной лучевой терапии. Частота осложнений 2–3 степени составляла 7%.

Результаты лечения 103 больных РВ с 1970 по 1998 г. представлены Институтом Gustave Roussy [9]. Большая часть (82%) пациенток подвергалась сочетанной лучевой терапии. Средняя общая СОД составляла 50 Гр (от 9 до 50 Гр). Средняя доза от брахитерапии СОД=10 Гр с использованием индивидуального муляжного аппликатора. Средний объем референтной дозы 60 Гр, согласно рекомендациям ICRU, равнялся 243 см³. Общая пятилетняя выживаемость при I стадии – 67%, II – 61%, III – 35%, IV – 20%.

Роль внутритканевой брахитерапии в лечении первичного рака влагалища по-прежнему остается достаточно противоречивой. Tevari и соавторы [28] опубликовали результаты внутритканевой брахитерапии 71 больных РВ с использованием аппликатора Syed-Neblett (рис.7). Сочетанную лучевую терапию получили 88% женщин до СОД=50,4 Гр с установкой центрального блока после 40 Гр. Суммарная доза от внутритканевой брахитерапии была в пределах 16,5–22 Гр и зависела от стадии заболевания. Общая 5 и 10-ти летняя выживаемость была 58%. Тяжелые лучевые осложнения наблюдались у 13% больных.

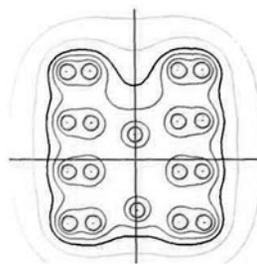
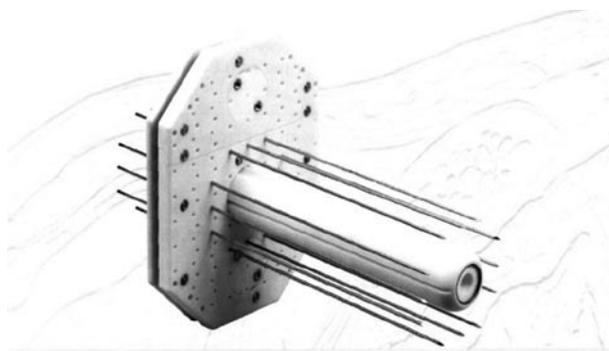


Рис. 7. Аппликатор – вагинальный шаблон для игл и вариант изодозного распределения

Нами разработаны [3] для радиационных онкологов реальные рекомендации по использованию тех или иных кольпостатов при брахитерапии злокачественных опухолей влагалища, основанные на детальном анализе характеристик изодозного распределения в зависимости от выбранной формы аппликатора и радиоактивного источника. Определены показания назначения брахитерапии или сочетанной лучевой терапии [2, 4], а также обоснован выбор оптимальной мощности дозы эндокюритерапии. В основу этих исследований положен опыт контактного и сочетанного облучения 133 больных первичным раком влагалища (РВ) I–III стадии, 137 – метастазами рака шейки матки (РШМ) во влагалище (МВРШМ) и 132 – метастазами рака тела матки (РТМ) во влагалище (МВРТМ).

Сочетанное радиационное воздействие проведено в 202 (50%) случаях первичного и метастатического рака влагалища. Использовалось фотонное излучение линейных ускорителей электронов ЛУЭВ-15М1 ($E_x = 15$ МэВ) и ЛУЭ-25 ($E_x = 25$ МэВ) для лечения 112 (55%) больных, и телегамматерапия на установках «РОКУС» Co-60 ($E_{\text{эф}} = 1,25$ МэВ) – 90 (45%). Равномерное облучение малого таза проводилось с двух противоположных полей размером 15x15 или 16x16 см в режиме обычного фракционирования суммарной очаговой дозы (РОД = 2 Гр, 5 раз в неделю). Открытым полем на очаг подводилась СОД = 20 Гр (ВДФ = 33, КРЭ = 860, БЭДр = 24, БЭДп = 36), затем устанавливался центральный экранирующий блок и доза на лимфатические узлы таза доводилась до СОД = 40 Гр (ВДФ = 65, КРЭ = 1350, БЭДр = 48, БЭДп = 72).

Контактному лучевому лечению с низкой (0,5 Гр/ч) мощностью дозы (НМД) подверглись 222 (сочетанное – 106, только контактное – 116) пациентки с первич-

ным и метастатическим раком влагалища. Применялось два режима фракционирования суммарной очаговой дозы: РОД = 20 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 80 Гр (ВДФ = 150, КРЭ = 2445, БЭДр = 86, БЭДп = 148); РОД = 25 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 100 Гр (ВДФ = 187, КРЭ = 2865, БЭДр = 107, БЭДп = 186).

Контактная радиотерапия со средней (5 Гр/ч) мощностью дозы (СМД) осуществлена у 96 (сочетанное – 58, только контактное – 38) женщин, страдающих первичным или метастатическим раком влагалища. Фракционирование было следующим: РОД = 8 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 40 Гр (ВДФ = 109, КРЭ = 1880, БЭДр = 72, БЭДп = 168); РОД = 10 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 40 Гр (ВДФ = 118, КРЭ = 1990, БЭДр = 80, БЭДп = 200).

Брахитерапия с высокой (15–25 Гр/ч) мощностью дозы (ВМД) проведена у 84 (сочетанное – 38, только контактное – 46) больных первичным или метастатическим раком влагалища в двух вариантах: РОД = 6 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 36 Гр (ВДФ = 81, КРЭ = 1550, БЭДр = 58, БЭДп = 122); РОД = 7 Гр, 1 раз в неделю, СОД = 42 Гр (ВДФ = 103, КРЭ = 1810, БЭДр = 71, БЭДп = 160).

Контактное облучение с НМД у 222 больных проводилось источниками Кобальта-60 низкой активности (активность каждого примерно 4–6 мКи), устанавливаемых так называемым ручным методом. Внутриполостное лучевое лечение со СМД и ВМД у 64 женщин осуществлялось на аппарате «АГАТ-В» с источниками Кобальта-60, первоначальная активность каждого из которых составляла порядка 150 мКи. Брахиотерапия со СМД проведена у 53 больных на аппарате «Селектрон НМД/СМД» фирмы «Нуклетрон» (Нидерланды) с источниками Цезия-137 (первоначальная активность отдельного источника в пределах 40 мКи). На аппарате этой же фирмы – «микроСелектрон ВМД» с шагающим источником Иридия-192 начальной активностью 10 Ки пролечено с ВМД 63 пациентки.

Нами использованы все технические возможности, которые предоставляют в распоряжение радионколога современные брахитерапевтические аппараты и сопряженные с ними компьютерные планирующие системы. В комплекте аппликаторов аппаратов «Селектрон НМД/СМД» и «микроСелектрон ВМД» имеется большое количество вагинальных цилиндров различной длины и диаметра (от 2 до 3,5 см). Кроме того, представляет интерес комбинация кольцевого кольпостата с метростатом, заменяющая во многих случаях общепринятый стандартный метрокльпостат. Нами, впервые в России [3,4], для лечения злокачественных новообразований влагалища использованы кольцевые кольпостаты (ring или кольцо) с различным диаметром (26 мм, 30 мм, 34 мм) и углом наклона (30, 45, 60 градусов). Кольцевой кольпостат (рис. 8) применяли для лечения опухолей верхней, средней и нижней трети влагалища. В верхней трети или куполе культи влагалища обычно размещали кольцо с углом 60 градусов, а при брахитерапии нижней трети влагалища более удобны кольца с углом 30 градусов. Кольцевой кольпостат оказался незаме-

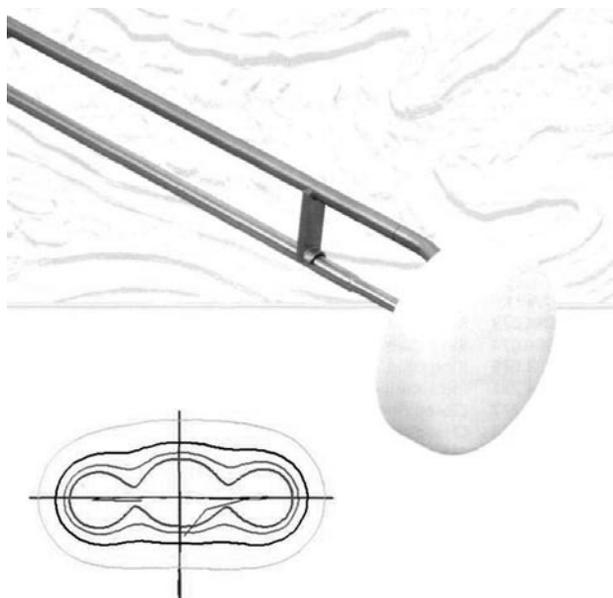


Рис. 8. Аппликатор – кольцо-кольпостат и вариант изодозного распределения

нимым при лечении новообразований диаметром до 34 мм, особенно если опухоль находилась в средней и нижней трети влагалища. В подобных случаях имеются большие проблемы оптимального расположения других аппликаторов (цилиндров любой модификации и аппликаторов Флетчера).

Планирование облучения выполнялось с помощью пакета прикладных программ NPS (Nucletron Planning System) на основе PS/2 (Personal system, model – 80). NPS дает возможность планировать как брахитерапию, так и дистанционное радиационное воздействие. Информация о больном вводится радионкологом в оперативную память компьютера с диджитайзера, который при планировании внутриполостной лучевой терапии на аппаратах «Селектрон НМД/СМД» и «микроСелектрон ВМД» работает в модуле SPS (программа для шариковых источников) и UPS (программа для шагающего источника). Эти модули NPS позволяют реконструировать или задавать в цифровом виде позицию любого аппликатора в пространстве, рассчитать дозное распределение вокруг него, оптимизировать расположение радиоактивных источников для оптимального облучения опухоли. Наиболее частый вариант позиций источников Цезия-137 в кольцевых аппликаторах аппарата «Селектрон НМД/СМД» – это равномерное распределение их по периметру кольца в количестве 11–13 или 22–24 в зависимости от диаметра аппликатора. В связи с тем, что в аппарате «микроСелектрон ВМД» применяется одиночный шагающий источник Иридия-192 высокой активности, его точки стояния в кольцевых аппликаторах также равномерно располагали по периметру кольца (9–12 позиций).

Нами установлено [3], что кольпостат-кольцо с источниками Цезия-137 аппарата «Селектрон НМД/СМД» и изотопом Иридия-192 в «микроСелектрон ВМД»,

обладает наибольшим средним объемом референтной изодозы по сравнению с другими аппликаторами, обеспечивает равномерное расположение 100% изодозы в экзофитных и смешанных новообразованиях, наилучшее соотношение радиационной нагрузки, приходящейся на слизистую к дозе в опухоли, объемов аппликатора и мишени. Кольцевой кольпостат оказался незаменимым при брахитерапии новообразований диаметром до 34 мм, особенно, если опухоль находилась в средней и нижней трети влагалища. Все другие кольпостаты для ручных аппликаций и аппаратной брахитерапии благодаря своим формам как бы оттесняют опухоль и, следовательно, не всегда могут обеспечить хороший результат лечения, а облучение новообразований в нижней трети влагалища, в ряде случаев, может сопровождаться выраженными радиационными повреждениями слизистой преддверия. Кроме того, кольпостаты с источниками низкой активности, устанавливаемые так называемым ручным методом, не гарантируют надежную фиксацию их рядом с опухолью в течение длительного периода лучевого лечения, что ведет к неэффективности радиотерапии и появлению лучевых осложнений в здоровых тканях.

Наиболее целесообразно использовать кольпостат кольцо при наличии экзофитной опухоли диаметром в пределах 3 см с инфильтрацией подлежащих тканей до 1 см. При большей площади поражения влагалища и глубине инвазии новообразования до 0,5 см вполне допустимо применение цилиндрических аппликаторов, во всех остальных случаях предпочтительна внутритканевая аппаратная брахитерапия.

Анализ полученных нами результатов (табл. 1) лучевого лечения РВ [2] дает основание думать, что при локализованных формах (I–II ст.) желательнее осуществление сочетанной радиотерапии с контактным облучением высокой мощности дозы. При РВ III стадии должен применяться только сочетанный метод радиационного воздействия с условием проведения брахитерапии на современных аппаратах, обеспечивающих достаточно четкое соблюдение расчетных и реально осуществляемых параметров облучения.

Выживаемость больных (табл. 2), имеющих метастазы рака шейки матки во влагалище, подвергнутых лучевому лечению, не зависит от величины метастаза, а определяется стадией первичной опухоли [4]. В частности выживаемость больных МВРШМ при I стадии первичной опухоли существенно больше, чем при III стадии ($p < 0,05$). Отдаленные результаты лучевого лечения метастазов РШМ во влагалище не зависят от того, осуществляется ли сочетанное или только контактное радиационное воздействие. Наиболее предпочтительным внутривлагалищным компонентом радиотерапии женщин, страдающих МВРШМ, является брахитерапия с ВМД. Эффективность лучевой терапии пациенток с метастазами рака шейки матки во влагалище не зависит от того, какой метод (хирургический, комбинированный, лучевой) осуществлен при лечении первичного рака шейки матки.

Выживаемость больных (табл. 3), имеющих метастазы рака тела матки во влагалище, подвергнутых лучевому лечению, зависит от величины метастаза [4].

Таблица 1
Результаты лучевого лечения рака влагалища

Авторы	I стадия	II стадия	III стадия
НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, 1996 г. (133 пациентки). Выживаемость	81%	80%	78%
Perez С.А., 1998 г. (117)	86%	61%	62%
Leibel S.A., Phillips T.L., 1998 г. (151)	79%	83%	74%

Таблица 2
Результаты лучевого лечения метастазов рака шейки матки во влагалище. (НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, 1998 г. (137 пациенток))

Стадия	I стадия	II стадия	III стадия
Выживаемость	74±6%	57±7%	41±10%
Размер метастатической опухоли	I	II	III
Выживаемость	71±6%	54±6%	63±9%

Таблица 3
Результаты лучевого лечения метастазов рака тела матки во влагалище. (НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, 1998 г. (132 пациентки))

Стадия	I стадия	II стадия	III стадия
Выживаемость	65±6%	59±8%	8±5%
Размер метастатической опухоли	I	II	III
Выживаемость	54±9%	45±8%	40±7%

В частности выживаемость больных МВРТМ при первом типе опухоли существенно больше, чем при третьем ($p < 0,05$). Основным прогностическим признаком в радиотерапии МВРТМ является стадия первичного заболевания, т.к. показатели пятилетней выживаемости при первой стадии достоверно выше ($p < 0,05$), чем при второй и третьей и у больных со второй стадией первичной опухоли, чем с третьей.

Отдаленные результаты лучевого лечения метастазов РТМ во влагалище зависят от того, осуществляется ли сочетанное или только контактное радиационное воз-

действие. Необходимо проведение сочетанного лучевого лечения МВРТМ при всех размерах метастатической опухоли. Выживаемость пациенток с метастазами рака тела матки во влагалище после сочетанного облучения значительно ($p < 0,05$) выше (на 41%), чем в случаях только контактного облучения при брахитерапии с НМД. Эффективность лучевой терапии пациенток с метастазами рака тела матки во влагалище не зависит от того, какой метод (хирургический, комбинированный, лучевой) осуществлен при лечении первичного рака тела матки.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л. Медицина, 1989. – 464 с.
2. Канаев С.В., Туркевич В.Г. Клиническая оценка эффективности лучевого лечения рака влагалища // Вопр. онкол. – 1996. – Т. 42. (№ 5). – С. 52-55.
3. Канаев С.В., Туркевич В.Г. Современные технологии брахитерапии первичного и метастатического рака влагалища // Вопр. онкол. – 1997. – Т. 43. (№ 5). – С. 528-534.
4. Туркевич В.Г. Современное лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49. – С. 683-687.
5. Chadwick K.N., Leenbouts H.P. Physics in Medicine and Biology. – 1973. – Vol. 18. – P. 78-87.
6. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. – 1982. – Vol. 8. – P. 1981-1997.
7. Basil S.H., Dattatreya N., Anderson L.L. An Atlas of Brachytherapy / New York: Macmillan Publishing Company. – 1988. – 326 p.
8. Dale R.G. The application of the linear-quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy // Brit. J. Radiology. – 1985. – Vol. 58. – P. 515-528.
9. De Crevoisier R., Breton-Callu C., Morice P. et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina / experience at the Gustave-Roussy Institute // Radiother. Oncol. – 2001. – Vol. 60 (Abstr. 7).
10. Delclos L., Wharton J.T., Rutledge F.M. Tumors of the vagina and female urethra / Fletcher G.H. (ed.) // Textbook of Radiotherapy 1980; Philadelphia: Lea and Febiger.
11. Delclos L., Wharton J.T., Edwards C.L. Malignant tumors of the vagina / Kavanagh (ed) // Cancer in women 1998; Blackwell Science: 355-368.
12. Ellis F. Nominal standard dose and the ret // Brit. J. Radiol. – 1971. – Vol. 44. (№ 518). – P. 101-108.
13. Fowler J.F. The radiobiology of brachytherapy / Brachytherapy HDR and LDR. Proceeding Brachytherapy Meeting Remote afterloading: state of the art / 4-6 May 1989. Dearborn. Michigan. USA. Edited by A.A. Martinez, C.G. Orton, R.F. Mould. Published by: Nucletron Corporation. – 1990. – P. 121-137.
14. Gerbaulet A., Michel G. Le cancer du vagin // Gyn. Obs. – 1989 – Vol. 206. – P. 16-17.
15. Gerbaulet A. Cancers du vagin, de la vulve et de l'uretère féminin / Le Bourgeois J.P., Chavaudra J., Eschwege F. (eds.) Radiothérapie oncologique 1992; Paris: Hermann: P. 291-306.
16. Gerbaulet A., Maher M., Haie-Meder C. et al. Cancer of the cervix: The Paris method / Vahrson H.V. (ed.) Radiation oncology of gynecological cancer 1997; New-York: Springer: 198-205 p.
17. Gerbaulet A., Potter R., Haie-Meder C. Primary vaginal cancer / Eds. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.J., Meertens H., Limbergen E.V. The GEC ESTRO handbook of Brachytherapy. Belgium. ESTRO. – 2002. – P. 403-415.
18. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38, International Commission on Radiation Units and Measurement. – Bethesda. Maryland. – 1985. – 23 p.
19. ICRU. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. ICRU Report 58, International Commission on Radiation Units and Measurements. – Bethesda. – 1997.
20. Kirk J., Grey W., Watson E. Cumulative Radiation Effect. Part 1: Fractionated treatment Regimes // Clin. Radiol. – 1971. – Vol. 22. – P. 145-155.
21. Kucera H., Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival // Gynecol. Oncol. – 1991. – Vol. 40. – P. 12-16.
22. Kucera H., Mock U., Knocke T.H. et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy / Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80. – P. 355-360.
23. Orton C., Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // Brit. J. Radiol. – 1973. – V. 46 (547). – P. 529-537.

24. *Perez C., Slessinger E., Grigsby P.W.* Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 18. – 1503-1508.
25. *Perez C.A., Madoc-Jones H.* Carcinoma of the vagina / Eds. Perez C.A. and Brady L.W. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1998. – Chapter 53. – P. 1023-1035.
26. *Stock R.G.* Vaginal Cancer / Eds. Leibel S.A., Phillips T.L. *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia: W.B.Saunders company. – 1998. – Chapter 47. – P. 891-906.
27. *Steel G.G.* The dose rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy / Eds. Steel G.G. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd edition. London. Arnold. – 2002. – P. 192-204.
28. *Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A. et al.* Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 758-770.