

ПІДХОДИ ДО ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНОЇ ГАММА-ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АПАРАТУРИ

Іванкова В.С., Барановська Л.М., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М., Галяс О.В.
Національний інститут раку, м. Київ

Вступ. Рак шийки матки (РШМ) в Україні є одним з найбільш поширених онкологічних захворювань серед жінок працездатного віку. Пік захворюваності спостерігається в 40–49 років, і у 40% жінок при первинному зверненні виявляють місцевопоширені форми РШМ (МП РШМ). Загальна

П'ятирічна виживаність хворих на поширені форми РШМ сягає від 34,6 до 45,8% [1]. Вищезазначене зумовлює актуальність проблеми і необхідність пошуку нових підходів до лікування цієї патології.

Базовим засобом радикального антинеопластичного впливу на МП РШМ є поєднана променево-хіміотерапія (ППТ), суть якої полягає у диференційованому застосуванні внутрішньопорожнинної брахітерапії (ВП БТ) на первинне пухлинне вогнище і дистанційної променевої терапії (ДПТ) на пухлину й шляхи лімфовідтоку. Важливим напрямком удосконалення ППТ хворих на МП РШМ є розробка нових і оптимізація існуючих технологій контактної променевої терапії (ПТ). Сьогодні в більшості провідних клінік Австрії, Франції, Бельгії та інших європейських онкологічних наукових центрах при лікуванні РШМ використовують багатофункціональні шлангові гамма-терапевтичні апарати, оснащені радіоактивними джерелами ^{60}Co або ^{192}Ir , які продукують енергію випромінювання високої активності – більше 12 Гр/год (high dose rate – HDR) [2-4]. Використання HDR БТ дозволяє концентрувати за короткий термін високу потужність дози випромінювання безпосередньо у первинному пухлинному осередку, що збільшує вірогідність підвищення ефективності місцевого променевого лікування за рахунок значного деструктивного впливу на злоякісне новоутворення.

Мета роботи – підвищити ефективність хіміо-променевого лікування хворих на МП РШМ шляхом застосування нових режимів високоенергетичної (HDR) брахітерапії і хіміорадіомодифікатора під час проведення ППТ.

Матеріали та методи

За період 2010–2013 рр. у відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку проведено хіміопротроменеве лікування 106 хворих на РШМ з ІІВ – ІІІВ ($T_{2b-3b} N_{0-1} M_0$) стадією поширеності пухлинного процесу віком від 29 до 74 років. За морфологічною структурою у 50 хворих

(47,2%) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 30 хворих (28,3%) – пухлини аденогенного походження, у 6 пацієнток (5,7%) – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна тощо), у 20 хворих (18,8%) – недиференційовані пухлини.

Залежно від потужності дози випромінювання джерела ^{60}Co в гамма-терапевтичних установках і застосованих режимів високоенергетичної БТ хворі розподілені на 2 основні і контрольну групи. Основні групи становили 67 хворих на МП РШМ, яким ВП БТ проводили за розробленими методиками на апараті Gyne Source з джерелом ^{60}Co високої активності дози випромінювання (HDR). До I основної групи увійшли 36 хворих на МП РШМ, яким під час проведення ХПТ застосовували конвенційну ВП БТ на апараті Gyne Source у режимі: разова осередкова доза (РОД) = 5 Гр на т. А х двічі на тиждень, сумарна осередкова доза (СОД) = 35 – 40 Гр за 7–8 фракцій. II основну групу становили 31 хвора на МП РШМ, яким під час проведення ХПТ застосовували HDR БТ на апараті Gyne Source у режимі: РОД = 7 Гр на т. А х 1 раз на тиждень, СОД = 28 – 35 Гр за 4–5 фракцій. Контрольну групу становили 39 хворих на МП РШМ, яким під час ХПТ проводили конвенційну ВП БТ на апараті "АГАТ-ВУ" з джерелами випромінювання ^{60}Co середньої активності (MDR – middle dose rate) згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих у режимі: РОД = 8 Гр на т. А х 1 раз на 6 – 7 діб, СОД = 40 – 48 Гр за 5–6 фракцій.

Хворі усіх груп упродовж курсу ППТ отримували ХТ – тегафур перорально у радіомодифікуючій дозі (по 400 мг кожні 12 годин). Групи хворих були однорідні між собою за основними характеристиками (вік, стадія захворювання, метод лікування, супутня патологія).

Курс ППТ реалізували за два етапи. На I-му застосовували ДПТ на ділянку малого таза на апараті "Тератрон", енергією 1,25 МеВ, РОД 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 30 Гр за 15 фракцій. На II етапі під час ДПТ первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і проводили методом чергування з ВП БТ до СОД 44-46 Гр на т. В. У цілому від ППТ СОД на т. А становила 77-89 Гр, на т. В – 54-60 Гр, враховуючи радіотолерантність органів, що оточують пухлину [5].

Мішень опромінення визначали шляхом співставлення клінічних даних із зображеннями, що були отримані за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) [6].

Перед кожним сеансом ВП БТ хворим проводили топометричну підготовку на рентгенівському апараті з С-дугою з контрастуванням сечового міхура і прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінення – target volume (TAV) і впливають на вибір осередкової дози. Визначення мішені опромінювання – TAV і органів ризику проводили на комп'ютерному симуляторі з віртуальною симуляцією та винесенням референтних точок планування. Планування поглинутих доз при HDR БТ проводили на т. А, т. V (референтна точка сечового міхура) і т. R (референтна точка прямої кишки на передній стінці у місці її найбільшого наближення до пухлини) (рис.).

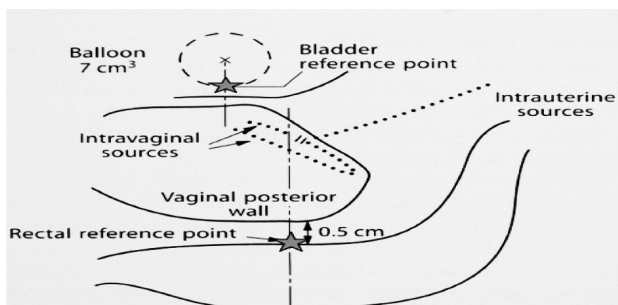


Рис. Схема розташування референтних т. V і т. R для ВП БТ при РШМ

Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проекціях передавали по комп'ютерній мережі DICOM у двовимірному форматі на плануючу систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу [7, 8].

Ефективність ХПТ хворих на МП РШМ оцінювали за регресією первинного пухлинного вогнища і наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування. З метою динамічного моніторингу ефективності HDR і MDR БТ хворих на МП РШМ проводили ком-

плексне обстеження (клінічне, лабораторне, комплексне ультрасонографічне, КТ, МРТ) до лікування, після I етапу курсу ХПТ і по його завершенні [6]. Безпосередню ефективність ХПТ хворих на МП РШМ залежно від методики ВП БТ оцінювали в кінці лікування. Зважаючи на відстрочений ефект ПТ і термін виникнення ранніх місцевих променевих реакцій, остаточні результати лікування хворих визначали також через 3 місяці після його завершення. Токсичність лікування оцінювали, керуючись класифікацією RTOG/EORTC (1995), що доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників.

Результати та обговорення

Дані про регресію місцевопоширених карцином шийки матки залежно від методики ВП БТ за результатами клінічних і радіологічних досліджень безпосередньо після завершення ХПТ наведені у табл. 1.

Аналіз безпосередніх результатів ХПТ хворих на МП РШМ свідчить, що у пацієток I-ї та II-ї основних груп, яким ВП БТ проводили на установці Gyne Source (HDR БТ), регресія пухлинних утворів була більш вираженою порівняно з хворими контрольної групи (MDR БТ). Повна регресія первинного пухлинного утвору зареєстрована у 8 (22,2%) пацієток I-ї групи, у 9 (29,1%) хворих II-ї основної групи та у 8 (20,5%) хворих контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 18 (50,0%) хворих I-ї групи, у 17 (54,8%) – II-ї основної групи та у 16 (41,0%) пацієток контрольної групи. Простежується чітка тенденція до збільшення регресії пухлин у хворих II-ї основної групи з відносно радіорезистентними формами МП РШМ, яким проводили HDR БТ у режимі РОД 7 Гр, СОД 35 – 40 Гр. Це може бути наслідком посиленого деструктивного впливу іонізуючого випромінювання високої активності на пухлинну мішень.

Аналізуючи частоту і ступінь ранньої місцевої токсичності променевого лікування хворих на МП РШМ залежно від методу БТ, слід відзначити, що незалежно від групи у жодної пацієтки упродовж лікування не відмічено тяжких (вище II ступеня) проявів токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки (табл. 2).

Таблиця 1

Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ВП БТ безпосередньо після ХПТ хворих на МП РШМ

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та%)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50%	Стабілізація процесу (регресія < 50%)	Прогресування процесу
I основна група ВПБТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	8 (22,2%)	18 (50,0%)	10 (27,8%)	—
II основна група ВПБТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	9 (29,1%)	17 (54,8%)	5 (16,1%)	—
III група (контрольна) ВПБТ (MDR) РОД = 8 Гр, n = 39	8 (20,5%)	16 (41,0%)	15 (38,5%)	—

Висновки

1. Використання HDR БТ на високоенергетичній установці Gyne Source під час проведення курсу хіміопроменевого лікування хворих на МП РШМ дозволяє концентрувати терапевтичні дози опромінення безпосередньо у первинному пухлинному осередку з мінімально можливим променевим навантаженням анатомічних структур у зоні ризику,

що сприяє прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки порівняно зі стандартною методикою ВП БТ – джерелами ⁶⁰Со середньої активності дози випромінювання.

2. Використання вищезазначених режимів HDR БТ при хіміопроменевому лікуванні хворих на МП РШМ не призводить до збільшення частоти й проявів загальної та місцевої токсичності лікування.

Таблиця 2

Характеристика ранніх місцевих променевих реакцій під час ХПТ хворих на МП РШМ залежно від методики ВП БТ

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методики ВП БТ		
	I основна група ВП БТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	II основна група ВП БТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	III група (контрольна) ВП БТ (MDR) РОД = 8 Гр, n = 39
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
Епідерматити / епітеліти наприкінці курсу ХПТ:			
I ступеня	13 (36,1) / 13 (36,1)	11 (35,5) / 12 (38,7)	14 (35,9) / 14 (35,9)
II ступеня	3 (8,3) / 3 (8,3)	3 (9,7) / 3 (9,7)	3 (7,7) / 3 (7,7)
III ступеня	—	—	—
IV ступеня	—	—	—
Ректити / ентероколіти:			
I ступеня	7 (19,4) / 3 (8,3)	6 (19,4) / 6 (19,4)	5 (12,8) / 5 (12,8)
II ступеня	3 (8,3) / 3 (8,3)	3 (9,7) / 3 (9,7)	3 (7,7) / 3 (7,7)
III ступеня	—	—	—
IV ступеня	—	—	—
Цистити:			
I ступеня	7 (19,4)	8 (25,8)	5 (12,8)
II ступеня	3 (8,3)	3 (9,7)	3 (7,7)
III ступеня	—	—	—
IV ступеня	—	—	—

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011 – 2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад. З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак (та ін.) // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2013. – № 14. – 120 с.
 2. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology / R. Putter, C. Haie-Meder, E.V. Van Limbergen (et al.) // Radiotherapy and Oncology. – 2006. – Vol. 78, № 1. – P. 67–77.
 3. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. // Медицинская физика. – 2009. – № 2 (42). – С. 10–17.
 4. Present status and future of high-precision image guided

adaptive brachytherapy for cervix carcinoma / R. Potter, C. Kirisits, E. Fidarova (et al.) // Acta Oncologica. – 2008. – Vol. 47, № 7. – P. 1325–1336.
 5. Dermatological high-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma / A.F. Sedda, G. Rossi, C. Cipriani (et al.) // Clinical and Experimental Dermatology. – 2009. – Vol. 33, № 6. – P. 745–749.
 6. Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцево-поширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію / В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко (та ін.) // Укр. радіол. журнал. – 2009. – Т. 17, вип. 3. – С. 290–293.
 7. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV / Ch. Haie-Meder, R. Potter, E. van Limbergen (et al.) // Radiother. Oncol. – 2005. – Vol. 74. – P. 235–245.

8. *Practice Patterns of Radiotherapy in Cervical Cancer Among Member Groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) / D. Gaffney, A. Dubois, K. Narayan (et al.) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 68. – P. 485–490.*

РЕЗЮМЕ. У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку проведено обстеження і хіміопроменеву терапію (ХПТ) 106 хворих на РШМ з IIB-IIIВ стадією пухлинного процесу. Залежно від потужності дози випромінювання джерела ^{60}Co в терапевтичних установках і застосованих режимів високоенергетичної брахітерапії (HDR БТ) хворі розподілені на 2 основні (67 пацієток) і контрольну (39 хворих) групи, яким проводили поєднану променеву терапію (ППТ) на тлі хіміотерапії – тегафур перорально у радіомодифікуючій дозі 800 мг на добу. Хворим основних груп БТ проводили на апараті Gyne Source з високою активністю дози випромінювання (HDR) у режимах разової осередкової дози (РОД) 5 Гр на т. А двічі на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 35–40 Гр (I основна група) і РОД 7 Гр на т. А 1 раз на тиждень до СОД 28–35 Гр (II основна група). Контрольну групу становили 39 хворих, яким БТ проводили на апараті "АГАТ-ВУ" з середньою активністю дози випромінювання (MDR), РОД на т. А 8 Гр x 1 раз на 6–7 діб до СОД 40–48 Гр. Використання вищезазначених режимів HDR БТ при ХПТ хворих на МП РШМ сприяє прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки порівняно зі стандартною методикою ВП БТ – джерелами ^{60}Co середньої активності дози випромінювання і не призводить до збільшення частоти й проявів загальної та місцевої токсичності лікування.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміопроменева терапія, поєднана променева терапія, брахітерапія, ранні променеві реакції.

РЕЗЮМЕ. В отделении клинической онкологии с блоком брахитерапии Национального института рака проведено обследование и химиолучевая терапия 106 больным РШМ IIB-IIIВ стадией опухолевого процесса. В зависимости от мощности дозы излучения источника ^{60}Co в терапевтических установках и режимов высокоэнергетической брахитерапии (HDR БТ) больные распределены на 2 основные (67 пациенток) и контрольную (39 больных) группы, которым проводили сочетанную лучевую терапию (САТ) на фоне химиотерапии – тегафур перорально в

радиомодифицирующей дозе 800 мг в сутки. Больным основных групп БТ проводили на аппарате Gyne Source с высокой активностью дозы излучения (HDR) в режимах разовой очаговой дозы (РОД) 5 Гр на т. А 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 35–40 Гр (I основная группа) и РОД 7 Гр на т. А 1 раз в неделю до СОД 28–35 Гр (II основная группа). Контрольную группу составили 39 больных, которым БТ проводили на аппарате "АГАТ-ВУ" со средней активностью дозы излучения (MDR), РОД на т. А 8 Гр x 1 раз в 6–7 дней до СОД 40–48 Гр. Использование представленных режимов HDR БТ при ХЛТ больных МП РШМ способствует ускорению темпов и увеличению степени регрессии опухолей шейки матки по сравнению со стандартной методикой БТ – источниками ^{60}Co средней активности дозы излучения и не приводит к увеличению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, ранние лучевые реакции.

SUMMARY. The department of radiotherapy of the National Cancer Institute examined and chemoradiotherapy (CRT) 106 patients with cervical cancer stage IIB — IIIВ cancer. Depending on the dose of radiation source ^{60}Co - therapeutic settings and applied modes of high-energy brachytherapy (HDR BT) patients divided into 2 major (67 patients) and control (39 patients) group who underwent combined radiotherapy (BSA) against chemotherapy — tehafur radiomodifying oral dose of 800 mg per day. Patients of the group performed at the BT device Gyne Source of high activity dose radiation (HDR) modes in a single focal dose (SFD) 5 Gy at the A points 2 times per week to a total focal dose (TFD) 35-40 Gy (first main group) and (DPF) 7Gy. at point A 1 time a week for 28-35 Gy TFD (second study group). The control group consisted of 39 patients who performed on the BT device AGAT- VU Activity of radiation dose (MDR), DPF at the A points 8 Gy x 1 every 6 — 7 days to TFD 40-48 Gy. Using the above modes HDR BT in CRT patients with cervical MP helps accelerate the pace and increase the degree of regression of tumors of the cervix compared to the standard method SS BT — ^{60}Co source intermediate dose radiation does not increase the frequency and effects of general and local toxicity of treatment.

Key words: cervical cancer, chemoradiation therapy, combined radiotherapy, brachytherapy, early radiation reactions.