

В. А. Суслова, И. А. Косенко

Республиканский научно-практический центр
онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова,
Минск, Республика Беларусь

Лучевые осложнения у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии низкой мощностью дозы в импульсном режиме

Radiation complications in patients with cervical cancer after combined radiation therapy with low dose rate in pulsed mode

Summary. Radiation complications in patients with cervical cancer after combination low dose-rate radiation therapy in pulsed mode were investigated. The degree of side effects of low-dose-rate RT in pulsed mode appeared to be lower as the early G2-3 degree of radiation reaction were absent.

Key words: cervical cancer, combination radiation therapy, low dose rate, pulsed mode, radiation complication.

Резюме. Досліджено променеві ускладнення у хворих на рак шийки матки після поєднаної променевої терапії (ПТ) низькою потужністю дози в імпульсному режимі. З'ясовано, що ступінь побічного ефекту ПТ з низькою потужністю дози в пульсуючому режимі нижче, оскільки ранні G2-3 ступеня тяжкості променевої реакції при цьому відсутні.

Ключові слова: рак шийки матки, поєднана променева терапія, низька потужність дози, імпульсний режим, променеві ускладнення.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, низкая мощность дозы, импульсный режим, лучевые осложнения.

В течение последних 35 лет в Республике Беларусь заболеваемость раком шейки матки (РШМ) колеблется от 790 до 900 на 100 тыс. населения, а с 1970 г. отмечен ее существенный рост у молодых женщин в возрасте 20–44 года, при этом пик количества заболевших сместился с 59–69 лет в возрастную группу 45–59 лет [1]. В связи с этим повышение эффективности лечения, направленное на восстановление здоровья заболевших и их быстреее возвращение к активной деятельности, имеет как медицинское, так и социально-экономическое значение.

Ведущая роль в лечении больных РШМ принадлежит сочетанной лучевой терапии (СЛТ). Ее важным компонентом, обеспечивающим воздействие на первичный очаг, является внутриволостная гамма-терапия. В литературе активно обсуждается вопрос о том, какой из методов внутриволостного облучения — с низкой или высокой мощностью дозы — является предпочтительным в плане различий клинической эффективности лечения больных и выраженности лучевых реакций и повреждений. В доступной нам литературе отсутствует однозначный ответ на этот вопрос, однако исследованиями установлены преимущества и недостатки каждого метода.

В плане оптимизации способа контактной лучевой терапии появилась новая категория аппаратов, использующих пульсирующую мощность дозы, которая

теоретически соединяет изодозную оптимизацию и физические преимущества брахитерапии (БТ) высокой мощности дозы и биологические преимущества непрерывной низкодозной БТ.

Одним из основных критериев эффективности проведенного лечения является степень побочных лучевых реакций и поздних лучевых повреждений в нормальных органах и тканях. Основные местные осложнения после лечения РШМ развиваются со стороны мочевого пузыря и прямой кишки. Осложнения в течение 5 лет составляют 8–10 %, в последующие годы риск их развития снижается [2–5].

Цель настоящего исследования — оценка ранних и поздних лучевых осложнений, возникающих при проведении лечения на аппарате МикроСелектрон-PDR.

Проанализированы результаты лечения 211 больных, которым проведена СЛТ по поводу РШМ IV–IIIВ стадии. Методика лечения состояла в проведении на первом этапе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область малого таза с двух противоположных полей разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 10–30 Гр. На втором этапе имело место чередование ДЛТ на параметральные отделы малого таза РОД 2 Гр до СОД 40–50 Гр и КЛТ на первичный очаг РОД 10 Гр в неделю до СОД 30–50 Гр.

Больные были разделены на три группы в зависимости от аппарата, используемого для внутриволостной гамма-терапии. Пациенткам 1-й (PDR без ХТ) — 46 и 2-й группы (PDR с ХТ) — 84 чел. ее осуществляли на аппарате МикроСелектрон-PDR в импульсном режиме низкой мощностью дозы (1 Гр/час). Количество пульсов составило 10 за сеанс лечения. Суточная доза 10 Гр. Причем больным 2-й группы (PDR с ХТ) за 24 часа до сеанса в вену вводили карбоплатин из расчета 30 мг/м². Пациенткам 3-й группы (АГАТ-ВУ), в которую вошла 81 больная, внутриволостную гамма-терапию проводили на аппарате АГАТ-ВУ высокой мощности дозы (20 Гр/час).

Медиана возраста больных составила 51 год (минимум — 23 года, максимум — 83). У 116 (55 %) имелась выраженная сопутствующая патология. Результаты изучения морфологической структуры опухоли показали, что плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки имел место у 201 (95,3 %) больной; аденокарцинома была у 9 (4,3 %); недифференцированный рак — у 1 (0,5 %).

Использовалась классификация осложнений RTOG-EORTC Lent Soma, которая учитывает осложнения (независимо от размера опухоли) и сроки их развития [6].

Анализ ранних и поздних лучевых осложнений представлен в табл. 1 и 2. Из табл. 1 видно, что ранние лучевые осложнения возникли у 3 больных.

Таблица 1

Ранние лучевые реакции в группах наблюдения

Осложнение	Группа					
	основная				контрольная	
	PDR без ХТ, n = 44		PDR с ХТ, n = 84		Агат-ВУ, n = 81	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цистит (G1)	2	4,3	0	0,0	0	0,0
Ректит	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Некроэпителиит	0	0,0	0	0,0	1	1,2
Всего	2	4,3	0	0,0	1	1,2
PDR без ХТ — PDR с ХТ	p 2-стор. Фишер = 0,1164				-	
PDR с ХТ — Агат-ВУ	-		p 2-стор. Фишер = 0,4909			
PDR без ХТ — Агат-ВУ	p 2-стор. Фишер = 0,5513		-		p 2-стор. Фишер = 0,5513	

Таблица 2

Поздние лучевые осложнения в группах наблюдения

Позднее осложнение	Группа					
	основная				контрольная	
	PDR без ХТ, n = 44		PDR с ХТ, n = 84		Агат-ВУ, n = 81	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цистит	1	2,2	0	0,0	1	1,2
G1-2						
G3-4						
Различия групп по фактору «Цистит»	p точный 2-сторонний Фишер = 0,9016					
Ректит	1	2,2	3	3,6	3	3,8
G1-2						
G3-4						
Различия групп по фактору «Ректит»	p линейно-линейный ассоциативный тест = 0,7668					
Некроэпителиит	0	0,0	0	0,0	1	1,2
Различия групп по фактору «Некроэпителиит»	p точный 2-сторонний Фишер = 0,5939					
Всего	2	4,4	5	6,0	6	7,4
Различия групп по фактору «Поздние осложнения»	p точный 2-сторонний Фишер = 0,6933					

Таблица 3

Сроки возникновения осложнений в группах наблюдения

Год наблюдения	Группа						
	основная				контрольная		
	PDR без ХТ, n = 44		PDR с ХТ, n = 84		Агат-ВУ, n = 81		
	цистит	ректит	цистит	ректит	цистит	ректит	некроэпителиит
1-й	0	0	0	3	0	2	1
2-й	1	1	0	0	0	2	0
3-й	0	0	1	0	1	0	0
4-й	0	0	1	0	0	0	0
Всего	1	1	2	3	1	4	1
Итого	2 (4,4 %)		5 (6,0%)		6 (7,4 %)		

В группе PDR без ХТ отмечены 2 (4,3 %) случая (G1) катарального цистита (уретрита); у одной пациентки консервативное лечение было эффективным, у второй, несмотря на проводимую терапию, эпизоды катарального цистита отмечены и в более поздние сроки. В группе АГАТ-ВУ было отмечено наличие только 1 (1,2 %) (G3) случая некроэпителиита, стационарное лечение которого было эффективным.

Статистический анализ полученных данных не выявил значимых различий в частоте возникновения ранних лучевых реакций в различных группах наблюдения.

Как видно из табл. 2, поздние лучевые осложнения отмечены у 13 больных, в том числе в группе наблюдения PDR без ХТ — 2, PDR с ХТ — 5, АГАТ-ВУ — 6 случаев.

У 9 (69,2 %) из 13 больных с поздними осложнениями имелась выраженная сопутствующая патология. Установлено, что у 1 пациента из группы PDR без ХТ имелись ранние лучевые осложнения в виде цистита, которые проявились в срок 14 месяцев.

При анализе данных отмечено, что поздние лучевые осложнения развились в сроки от 7 до 40 месяцев (табл. 3). Как видно из таблицы, наибольшее количество осложнений возникло на 1-м году и составило 6 случаев (5 ректитов и 1 некроэпителиит). Далее количество осложнений уменьшалось и составило на 2-м году — 4 (2 цистита и 2 ректита), на 3-м — 2 (циститы), на 4-м — 1 (поздний лучевой цистит). Таким образом, все случаи лучевого ректита возникли на 1–2 году наблюдения, лучевые циститы на 2–4-м годах наблюдения, некроэпителиит — возник на 1-м году.

У двух больных из группы PDR с ХТ развились осложнения G3–4, потребовавшие хирургического вмешательства. У одной пациентки, 49 лет, IB стадии во время контрольного осмотра через 12 месяцев был заподозрен рак прямой кишки. При осмотре *per rectum* на передней стенке кишки определялась ограниченно смещающаяся язвенно-инфильтративная опухоль до 6 см в диаметре. При RRS выявлена язва с кратером в центре, покрытая некротическим налетом. Дважды выполнялась биопсия. При морфологическом исследовании — хроническое воспаление. Через 7 месяцев после второй биопсии развился кишечново-влагалищный свищ, потребовавший хирургического вмешательства. У второй больной 48 лет, IIB стадии через 10 месяцев после окончания курса СЛТ при RRS было выявлено в 15 см от ануса выраженное воспаление с язвой 1,2 × 1,5 см, дно которой было покрыто некротическим налетом. Выполнена биопсия. Через 1 месяц после биопсии развилось кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства в объеме наложения разгрузочной сигмостомы. Обе пациентки живы без признаков болезни в сроки 41 и 60 месяцев соответственно.

Возникновение осложнений G4 Rogerds C.L. [7] связывает с применением инвазивных методов диагностики, в частности, с взятием биопсии, поскольку везиковагинальный свищ возник после биопсии мочевого пузыря, а кишечново-влагалищный свищ — после биопсии прямой кишки. Это подтверждается и в нашем исследовании, когда взятие биопсии привело к развитию кишечново-влагалищного свища и кровотечению, потребовавшему хирургического вмешательства.

Среди пациенток группы АГАТ-ВУ отмечено 2 случая поздних осложнения (G3): у 1 (1,2 %) пациентки — язвенный ректит, у второй — некроэпителиит, лечение которого дважды проводилось в стационаре. У больных в группе PDR без ХТ и в группе PDR с ХТ случаев некроэпителиита не наблюдалось.

Частота поздних осложнений среди пациенток в группе PDR без ХТ составила 4,4 %, в группе PDR с ХТ — 6,0 %, в группе АГАТ-ВУ — 7,4 %. Статистически значимых различий в частоте возникновения поздних лучевых осложнений в группах выявлено не было, однако отмечается уменьшение количества осложнений и степень их тяжести в группе PDR без ХТ.

Таким образом, степень побочного эффекта лучевого лечения при использовании низкой мощности дозы в пульсирующем режиме (¹⁹²Ir) ниже, поскольку ранние G2–3 степени тяжести лучевые реакции при этом отсутствуют.

Частота поздних лучевых осложнений в группе PDR без ХТ уменьшается почти в 2 раза при существенном снижении степени тяжести последних.

Инвазивные методы исследования усугубляют течение поздних осложнений и приводят к увеличению количества случаев, требующих хирургического вмешательства. Биопсию следует выполнять после проведения курса противовоспалительного лечения и стихания явлений воспаления.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в Беларуси 1997–2006 / С.М. Поляков, Л.Ф. Левин, Н.Г. Шебеко; под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Минск: БЕЛЦМТ, 2007. — 198 с.*
2. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. — 2002. — P. 355–356.*
3. *Lertsanguansinchai P., Lerbutsayanukul C., Shoteler-suk K. et al. // Internat. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — Vol. 59. — P. 1424–1431.*
4. *Nareyama M., Sakata K., Oouchi A. et al. // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — P. 117–124.*
5. *Косенко И.А. Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. — Гомель, 2007. — 197 с.*
6. *Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и урологии. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2002. — 352 с.*
7. *Rogers C.L. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1999. — Vol. 43, № 1. — P. 95–100.*