

Національний інститут раку, Київ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОПРОМЕННОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ СУЧАСНОЇ ГАММА-ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АПАРАТУРИ



Л.М. Барановська

Адреса:

Барановська Лідія Михайлівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 257-01-95
E-mail: lidabaranovska@ukr.net

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

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії (БТ) Національного інституту раку проведено обстеження і хіміопроменеву терапію 106 хворих на рак шийки матки (РШМ) IIВ-IIIВ стадії пухлинного процесу. Залежно від потужності дози випромінювання джерела ^{60}Co в γ -терапевтичних установках і застосованих режимів високоенергетичної БТ пацієнток розподілено на 2 основні ($n=67$) і контрольну ($n=39$) групу; усі хворі одержували поєднану променеву терапію на тлі хіміотерапії — тегафур перорально у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу. Пацієнткам основних груп БТ проводили на апараті Gyne Source з високою активністю дози випромінювання (HDR) у режимах разової вогнищевої дози (РВД) 5 Гр на т. А 2 рази на тиждень до сумарної вогнищевої дози (СВД) 35–40 Гр (I основна група) і РВД 7 Гр на т. А 1 раз на тиждень до СВД 28–35 Гр (II основна група). До контрольної групи увійшли 39 хворих, яким БТ проводили на апараті АГАТ-ВУ із середньою активністю дози випромінювання (MDR), РВД на т. А 8 Гр 1 раз на 6–7 діб до СВД 40–48 Гр. Використання вищезазначених режимів високоенергетичної БТ при хіміопроменевій терапії пацієнтів із місцево-поширеним РШМ сприяє прискоренню темпів і підвищенню ступеня регресії пухлин шийки матки порівняно зі стандартною методикою внутрішньопорожнинної БТ — джерелами ^{60}Co середньої активності дози випромінювання — і не призводить до збільшення частоти й вираженості проявів загальної та місцевої токсичності лікування.

ВСТУП

На сьогодні рак шийки матки (РШМ) у більшості країн світу залишається найбільш частою злоякісною пухлиною жіночих статевих органів. Щорічно вперше виявляють близько 400 тис. хворих, з яких майже половина помирає протягом першого року у зв'язку з пізньою діагностикою цього захворювання. При первинному зверненні у великого відсотка пацієнток (>48%) виявляють РШМ у II–IV стадії, тобто поширені форми з несприятливим прогнозом [1]. В Україні відсоток хворих на РШМ, що не прожили одного року, також залишається високим — 15,1%, а у деяких областях — понад 20%. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні захворюваність на РШМ сягає 21,8 на 100 тис. населення і займає одне з провідних місць у структурі онкологічної патології. В останні роки простежується чітка

тенденція до підвищення захворюваності на РШМ серед жінок репродуктивного віку (13,5% — у віці 18–29 років та 12,9% — 30–54 років) і смертності від РШМ — у віці 18–29 років цей показник сягає 14,5% [2]. Вищезазначене зумовлює актуальність проблеми і необхідність пошуку нових підходів до лікування при даній патології.

Сучасна терапія хворих на інфільтративні, місцево-поширені форми РШМ (МП РШМ) базується на використанні поєднаної променевої терапії (ППТ) з хіміотерапією [3]. Але необхідно враховувати, що радіочутливість злоякісного новоутворення визначається його морфологічними особливостями, об'ємом, кінетикою проліферативних процесів, співвідношенням між паренхімою і стромою та ступенем васкуляризації й оксигенації. Прогресування злоякісного процесу поряд зі збільшенням пухлинної

маси супроводжується зростанням неоднорідності клітинного складу та кисневою гетерогенністю і негативно позначається на здатності карцином реагувати на променевий вплив [4, 5]. Інфільтративним карциномам шийки матки II–III стадії притаманна відносна радіорезистентність, тому достатнього цитотоксичного ефекту у таких хворих за допомогою лише ППТ важко досягнути. Для підвищення чутливості клітин пухлини до променевого впливу доцільно застосовувати цитостатичні препарати як радіомодифікатори, що сприяють подоланню радіорезистентності злоякісного утворення і підвищенню ефективності лікування хворих на МП РШМ за рахунок збільшення резорбції карциноми шийки матки з мінімальним ушкодженням критичних органів і тканин, які містяться у зонах ризику, тобто розширення радіотерапевтичного інтервалу [4, 6, 7].

Для підвищення ефективності променевого лікування пацієнтів із МП РШМ нині у світі все частіше використовують брахітерапію (БТ) джерелами високої активності — >12 Гр/год (high dose rate — HDR). Використання технологій HDR БТ дає можливість 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 [8–10].

Мета роботи — вивчити можливість підвищення ефективності хіміопроменевого лікування хворих на МП РШМ шляхом застосування нових режимів високоенергетичної БТ і хіміорадіомодифікатора під час проведення ППТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2011–2014 рр. у відділенні клінічної радіоонкології з блоком БТ Національного інституту раку проведено хіміопроменеве лікування 106 хворих на РШМ ІІВ–ІІІВ (Т2b–3bN0–1M0) стадії поширеності пухлинного процесу віком від 29 до 74 років. За морфологічною структурою у 50 (47,2%) пацієнток діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 30 (28,3%) — пухлини аденогенного походження, у 6 (5,7%) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна та ін.), у 20 (18,8%) — недиференційовані пухлини.

Перед початком хіміопроменевого лікування усім хворим проводили комплексне обстеження згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих. Залежно від потужності

дози випромінювання джерела ^{60}Co у гамма-терапевтичних установках і застосованих режимів високоенергетичної внутрішньопорожнинної (ВП) БТ пацієнток розподілено на 2 основні та контрольну групи. Основні групи становили 67 хворих на МП РШМ, яким ВП БТ проводили за розробленими методиками на апараті Gyne Source (Eckert and Ziegler Bebig) із джерелами ^{60}Co високої активності — 52,14 ГБк, які генерують енергію гамма-випромінювання потужністю 28,6 Гр/год (HDR). До I основної групи залучено 36 пацієнток із МП РШМ, яким під час проведення хіміопроменевої терапії (ХПТ) застосовували ВП БТ на апараті Gyne Source у режимі: разова вогнищева доза (РВД) 5 Гр на т. А 2 рази на тиждень, сумарна вогнищева доза (СВД) 35–40 Гр за 7–8 фракцій. II основну групу сформували 31 хвора на МП РШМ, яким під час проведення ХПТ застосовували HDR БТ на апараті Gyne Source у режимі: РВД 7 Гр на т. А 1 раз на тиждень, СВД 28–35 Гр за 4–5 фракцій. Контрольну групу становили 39 пацієнток із МП РШМ, яким під час ХПТ проводили конвенційну ВП БТ, згідно зі стандартами лікування хворих онкологічного профілю, на апараті АГАТ-ВУ із джерелами випромінювання ^{60}Co середньої активності (middle dose rate — MDR) 7,6 Гр/год у режимі: РВД 8 Гр на т. А 1 раз на 6–7 діб до СВД 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 год). Групи хворих були зіставними за основними характеристиками (вік, стадія захворювання, метод лікування, супутня патологія).

Курс ППТ реалізували за два етапи. На I — застосовували дистанційну променеву терапію на апараті ТераТрон (енергією 1,25 МеВ): за стандартною

методикою на ділянку малого таза підводили РВД 2 Гр 5 разів на тиждень до СВД 30 Гр за 15 фракцій. На II етапі під час дистанційної променевої терапії первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і зовнішнє опромінювання проводили до СВД 44–46 Гр на т. В методом чергування з ВП БТ. У цілому в результаті ППТ СВД на т. А становила 77–89 Гр, на т. В — 54–60 Гр, враховуючи радіотолерантність органів, які оточують пухлину [3, 7, 9].

Мішень опромінення визначали шляхом зіставлення клінічних даних із зображеннями, отриманими за допомогою комплексного ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) [11].

Перед кожним сеансом ВП БТ хворим проводили топометричну підготовку за допомогою двовимірної системи дозиметричного планування Plus, рентгенівського апарата з С-дугою і з контрастуванням сечового міхура та прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінення — target volume (TAV) і впливають на вибір вогнищевої дози. Визначення мішені опромінення 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) (рисунк).

Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проекціях передавали по комп'ютерній мережі DICOM у двовимірному форматі на плануючу систему Plus, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу [12–14].

Ефективність ХПТ хворих на МП РШМ оцінювали за регресією

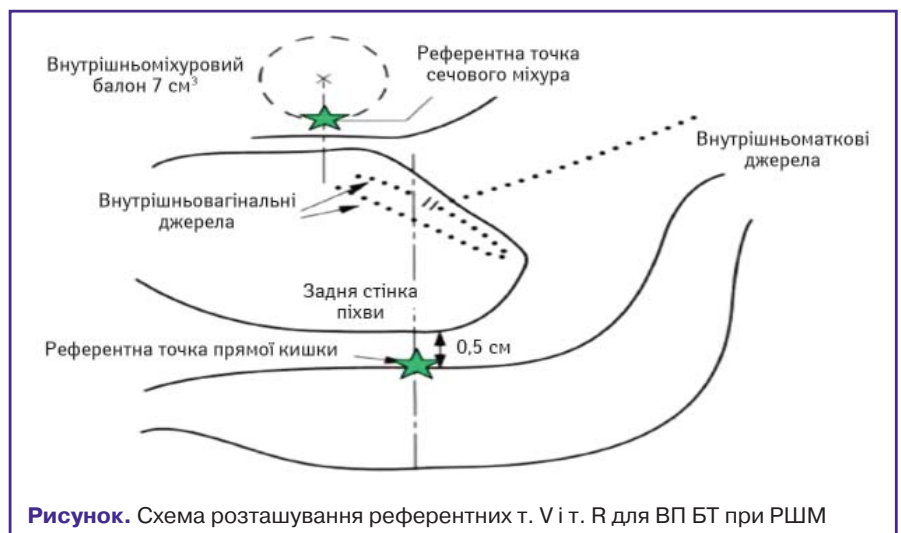


Рисунок. Схема розташування референтних т. V і т. R для ВП БТ при РШМ

первинного пухлинного вогнища і наявності/відсутності токсичних проявів лікування. З метою динамічного моніторингу ефективності HDR і MDR БТ хворих на МП РШМ проводили комплексне обстеження (клінічне, лабораторне, комплексне ультрасонографічне, КТ, МРТ) до лікування, після I етапу ХПТ і після його завершення [11]. Безпосередню ефективність ХПТ пацієнтів із МП РШМ залежно від методики ВП БТ оцінювали в кінці лікування за даними регресії пухлини згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утворення-мішені. Токсичність терапії оцінювали, керуючись класифікацією RTOG/EORTC (1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Стюдента та електронно-обчислювальної техніки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

Аналіз безпосередніх результатів ХПТ хворих на МП РШМ свідчить, що у пацієток I та II основних груп,

яким ВП БТ проводили на установці Gyne Source (HDR БТ), регресія пухлин була більш вираженою порівняно з хворими контрольної групи (MDR БТ). Повну регресію первинного злоякісного утворення зареєстровано у 8 (22,2%) пацієток I групи, у 9 (29,1%) — II основної та у 8 (20,5%) — контрольної групи. Часткову регресію відзначено у 18 (50,0%) хворих I групи, у 17 (54,8%) — II основної групи та у 16 (41,0%) пацієток контрольної групи. Простежується чітка тенденція до збільшення регресії пухлин у хворих II основної групи з відносно радіорезистентними формами МП РШМ, яким проводили HDR БТ у режимі РВД 7 Гр до СВД 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 (>II ступеня) проявів токсичності з боку сечового міхура та прямої кишки (табл. 2).

ВИСНОВКИ

Використання технологій HDR БТ на високоенергетичній установці Gyne Source під час ППТ хворих на МП РШМ дозволяє концентрувати

терапевтичні дози опромінення безпосередньо у первинному пухлинному осередку з мінімальним променевим навантаженням на анатомічні структури у зоні ризику, що сприяє прискоренню темпів і підвищенню ступеня регресії РШМ порівняно зі стандартною методикою БТ — джерелами ⁶⁰Co середньої активності дози випромінювання.

Застосування вищезазначених режимів HDR БТ і цитостатичного препарату тегафур у радіомодифікуючій дозі під час ППТ хворих на МП РШМ не призводить до підвищення частоти й вираженості проявів загальної та місцевої токсичності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Parkin D.M. (2009) Health. Qual. Ribe Outcomes, 7: 17–27.
2. Федоренко З.П., Михайлович Ю.І., Гулак Л.О. та ін. (2015) Рак в Україні, 2003–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. К., 16: 106.
3. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. (2010) Рак шейки матки. В гл.: Лучевая терапия в онкогинекологии: В кн.: Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК»: 369–378.
4. Иванкова В.С., Дёмина Э.А. (2012) Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты): науч. издание. К.: Здоров'я: 192.
5. Иванкова В.С., Дьоміна Е.А. (2012) Модифікація індивідуальної радіаційної чутливості пухлин. Укр. радіол. журнал., XX(2): 155–157.
6. Семікоз Н.Г. (2011) Радиомодифікация фторафуром при лучевой терапии злокачественных опухолей. Фторафур — интеграция в современные схемы химиотерапии: материалы Международ. конф. (г. Юрмала, Латвия, 26 августа 2011 г.): 95–97.
7. Иванкова В.С., Храповская Н.Н., Шевченко Г.Н. и др. (2011) Непосредственные результаты консервативного лечения местного-распространенных форм рака шейки матки. Радиационная онкология и ядерная медицина, 1: 57–62.
8. Baias B., Kellas-Slecza S., Fijaikowski M. et al. (2009) Tolerance and efficacy of preoperative intracavitary HDR brachytherapy in IB and IIA cervical cancer. J. Contemp. Brachyther, 1: 38–44.
9. Kravetz O.A., Bagatyrev V.N., Nechushkin M.I. (2008) Treatment results and prognostic analysis of radical radiotherapy for advanced cancer of the uterine cervix. Proceedings of UICC World Cancer Congress International Union Against Cancer. Geneva, Switzerland, 27–31 August: 211.
10. Potter R., Kirisits C., Fidarova E. et al. (2008) Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. Acta Oncologica, 47(7): 1325–1336.
11. Иванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. (2009) Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцево-поширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію. Укр. радіол. журнал, 17(3):290–293.
12. Haie-Meder Ch., Potter R., van Limbergen E. et al. (2005) 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. Radiother. Oncol., 74: 235–245.
13. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E.V. et al. (2006) 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. Radiotherapy and Oncology, 78(1): 67–77.
14. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушин М.И. (2009) Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки. Медицинская физика, 2(42): 10–17.

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 (%))			
	Повна регресія	Часткова регресія >50%	Стабілізація процесу (регресія <50%)	Прогресування процесу
I основна група ВП БТ (HDR) РВД 5 Гр; n=36	8 (22,2)	18 (50,0)	10 (27,8)	—
II основна група ВП БТ (HDR) РВД 7 Гр; n=31	9 (29,1)	17 (54,8)	5 (16,1)	—
Контрольна група ВП БТ (MDR), РВД 8 Гр; n=39	8 (20,5)	16 (41,0)	15 (38,5)	—

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), РВД 5 Гр (n=36), n (%)	II основна група ВП БТ (HDR), РВД 7 Гр (n=31), n (%)	Контрольна група ВП БТ (MDR), РВД 8 Гр (n=39), n (%)
Епідерміти/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	—	—	—

Оценка эффективности химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком шейки матки при использовании современной гамма-терапевтической аппаратуры

Л.М. Барановская

Национальный институт рака, Киев

Резюме. В отделении клинической онкологии с блоком брахитерапии (БТ) Национального института рака проведено обследование и химиолучевая терапия 106 больных раком шейки матки (РШМ) IIВ–IIIВ стадии опухолевого процесса. В зависимости от мощности дозы излучения источника ^{60}Co в γ -терапевтических установках и режимов высокоэнергетической (HDR) БТ больных распределили на 2 основные ($n=67$) и контрольную ($n=39$) группы; всем пациентам проводили сочетанную лучевую терапию на фоне химиотерапии — тегафур перорально в радиомодифицирующей дозе 800 мг/сут. 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 AGAT-VU со средней активностью дозы излучения (MDR), РОД на т. А 8 Гр 1 раз в 6–7 дней до СОД 40–48 Гр. Использование представленных режимов HDR БТ при химиолучевой терапии больных местно-распространенным РШМ способствует ускорению темпов и повышению степени регрессии опухолей шейки матки в сравнении со стандартной методикой БТ — источниками ^{60}Co средней активности дозы излучения — и не приводит к повышению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения.

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

Evaluation efficiency chemoradiotherapy treatment to patients with locally advanced cervical cancer with the use of modern radiotherapeutic machines

L.M. Baranovska

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The department of radiotherapy of the National Cancer Institute examined 106 patients with cervical cancer stage IIВ–IIIВ cancer. Depending on the dose of radiation source ^{60}Co γ -therapeutic settings and applied modes of high-energy brachytherapy (HDR BT) patients divided into 2 major ($n=67$) and control ($n=39$) group who underwent combined radiotherapy (BSA) against chemotherapy — tegafur 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) 7 Gy at point A 1 time a week for 28–35 Gy (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 1 every 6–7 days to TFD 40–48 Gy. Using the above modes HDR BT in chemoradiotherapy 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.