

и уменьшающим в 7–10 раз вероятность возникновения стохастических эффектов облучения у персонала в будущем по сравнению с существующей международной практикой.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гигиенические требования к обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии* : СанПиН Республики Беларусь 2.6.3.13-24-2006.
2. *Гигиенические требования к размещению и эксплуатации линейных ускорителей электронов с энергией до 100 МэВ* : СанПиН Республики Беларусь 2.6.1.13-34-2006.
3. *Защита от ионизирующих излучений* / В. П. Машкович и др. — М. : Атомиздат, 1995.
4. *Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками* : МУ 2.6.1.2135-06-2007.
5. *Гигиенические требования к размещению и эксплуатации ускорителей электронов с энергией до 100 мэВ : метод. указания РФ* : СанПиН 2.6.1. 2573-2010. — 2010 г.
6. *Structural Shielding Design and evaluation for Medical Use of X-rays and Hamma-rays of energies up to 10 MeV*/ NCRPM, Rep. 49. — Washington, 1976.
7. *Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities/SRS No. 47.*— IAEA, 2006. — 129 p.
8. *Radiation Protection Guidelines for 0,1-100MeV Particle Accelerators Fzilities/NCRPM, Rep. 51.* — Washington, 1977.

Резюме. Розглянуто нерозв'язану проблему внеску в дозу, яку отримує персонал, нейтронів, що виникають на медичних лінійних прискорювачах електронів.

Обговорено проблеми розрахунку радіаційного захисту приміщень для апаратів дистанційного опромінення. Методика розрахунку товщини захисних стін, застосовувана в країнах колишнього СНД, базується на неперевищенні допустимого рівня потужності еквівалентної дози у приміщеннях постійного перебування персоналу.

Ключові слова: променева терапія, дистанційні апарати, захист приміщень, проблеми.

Summary. The problem of neutron component determination on Linacs is discussed. In this time the Linacs neutron problem is uncertain. The calculation problems of treatment rooms walls shielding is discussed also. Now two calculation methods are used in world. The first is used in CIS and has the limitation of dose-rate in operational rooms — the places of constant work of personal.

Keywords: radiotherapy, external radiation units, shielding of treatment rooms, problems.

В. И. ЛЫСАК, Е. В. ГОРДЕЕВА, И. В. МИРОШНИЧЕНКО, И. Н. РЕПЕЦКАЯ
А. Ю. ЧОРНАЙ, И. В. СУБОТИНА, Г. Б. БЕРНШТЕЙН, А. Б. ВИННИЦКАЯ

Клиника ЛИСОД, Киев

ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей в мире, даже несмотря на внедрение многочисленных скрининговых программ. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ. Причем 88 % приходится на страны с низким и средним уровнем доходов населения. Почти половина женщин умирают в течение первого года после постановки диагноза, это связано с поздним диагностированием РШМ в III–IV стадиях [1, 2].

Отмечается также распространенность случаев РШМ среди женской популяции моложе 30 лет, нередко имеющих уже запущенные формы, что по частоте

уступает лишь раку молочной железы. Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение именно этой категории больных, так как регионарное распространение опухоли приводит к быстрому лимфогенному метастазированию.

Лучевая терапия (ЛТ) всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных с распространенным процессом РШМ (IB–IVA) [3].

В последние три десятилетия ведущие онкологические центры мира активно накапливают клинический опыт химиолучевой терапии РШМ у первично неоперабельных больных. Кроме того, имеет место тенденция отказа от ультрарадикальных операций в связи с тем, что это не продлевает жизнь больных, но в то же время сопровождается высокой частотой тяжелых осложнений [4, 5].

© В. И. Лысак, Е. В. Гордеева, И. В. Мирошниченко,
И. Н. Репецкая, А. Ю. Чорнай, И. В. Суботина,
Г. Б. Бернштейн, А. Б. Винницкая, 2015

Учитывая данные крупных рандомизированных исследований, «золотым стандартом» в лечении местно-распространенных форм РШМ на сегодняшний день является сочетанная химиолучевая терапия. Одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности химиолучевой терапии РШМ является применение платиносодержащих схем лечения. Данные зарубежной и отечественной литературы свидетельствуют о накоплении положительного опыта по их применению [6, 7].

Настоящее исследование обобщает наблюдение за 88 больными местно-распространенным РШМ, которые лечились в отделении лучевой терапии ЛИСОДа в 2008–2015 годах. Возраст пациенток варьировал от 28 до 86 лет, при этом число больных до 30 лет составило 5 (5,7 %) человек, в возрасте 30–39 лет — 22 (25,0 %) пациентки, 40–49 лет — 30 (34,1 %), 50–59 лет — 21 (23,8, %) и старше 60 лет — 10 (11,4 %) пациенток. По стадиям заболевания (FIGO staging) больные распределились следующим образом: РШМ ПВ стадии — у 19 (21,6 %); ПИА/В стадия — 67 (76,1 %) и IVA стадия — 3 (3,3 %) больных.

Во всех 88 случаях клинический диагноз РШМ имел морфологическое подтверждение: плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак составлял 76 (86,3 %), аденокарцинома — 11 (13,7 %) случаев. Всем проводили дистанционную ЛТ с радиосенсибилизацией цисплатином с последующей брахитерапией.

Перед проведением дистанционной ЛТ все пациентки проходили КТ-симуляцию (толщина сканов — 3 мм) с внутривенным контрастированием, маркировкой шейки и контрастированием прямой кишки.

Делиниация (оконтуривание) целей, лимфоузлов таза и критических органов проводилась в соответствии с требованиями ICRU Reports 50,62,71 и атласов л/узлов RTOG. Трехмерное компьютерное планирование на основании анатомо-топографических особенностей органов малого таза с помощью планирующей системы ECLIPSE. Все пациентки получали конформную ЛТ с 4 полями («box-техника») или двумя переднезадними полями на линейном ускорителе CLINAC фирмы VARIAN с энергией 6, 15 МэВ, с обязательным проведением портальных снимков при первой укладке и 1 раз в 5–7 дней (рис. 1). Розовая доза — 1,8 Гр × 28 фракций в течение 5,5 недель.

Радиосенсибилизация цисплатином проведена всем больным в режиме 40 мг/м² один раз в неделю, начиная с первого сеанса ЛТ, общим количеством 5 раз. Всем при стадии ПВ после первого этапа ЛТ проводили КТ-контроль для решения вопроса о необходимости добавления буста (boost) на параметрий.

При массивном вовлечении параметрия, после окончания брахитерапии, добавлялся буст (boost) на параметрий с одной или двух сторон, в зависимости от клинических данных в СОД 10 Гр/5 фракций (рис. 2).

Высокодозная брахитерапия (HDR) с иридиевым источником проводилась через 5–7 дней после окончания дистанционной ЛТ под внутривенным наркозом, с обязательным контрастированием прямой кишки и мочевого пузыря. Планирование осуществлялось с помощью системы BrahyVision (рис. 3, 4).

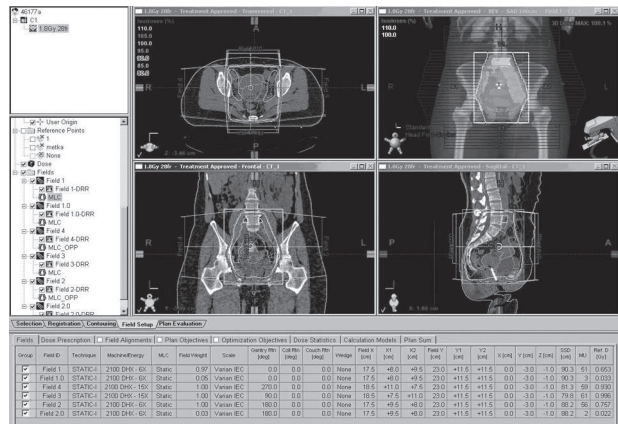


Рис. 1. Планирование дистанционной лучевой терапии на планирующей системе ECLIPSE

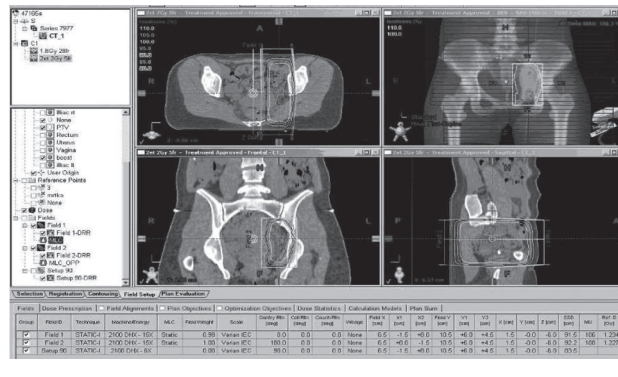


Рис. 2. Планирование буста при массивном вовлечении левого параметрия на планирующей системе ECLIPSE

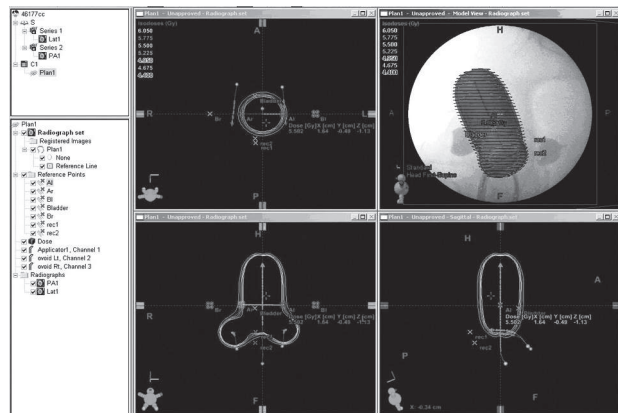


Рис. 3. Планирование внутриполостной брахитерапии (боковая проекция)

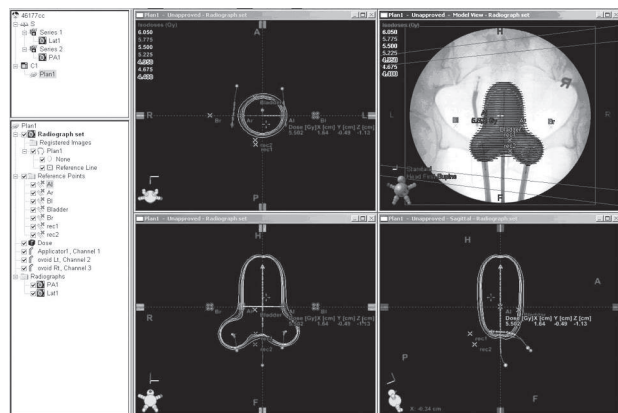


Рис. 4. Планирование внутриполостной брахитерапии (прямая проекция)

Разовая доза 5,5 Гр × 5 фракций (1 раз в неделю). Суммарно на точку А 27,5 Гр. Общие суммарные дозы на точку А по BED = 88–90 Гр.

Все пациентки перенесли лечение удовлетворительно.

Ранние лучевые осложнения в виде лучевых энтеритов и циститов 1–2 стадии наблюдались у 53 пациенток (60 %) и корректировались медикаментозно в амбулаторных условиях.

В двух случаях (2,3 %) был диагностирован геморрагический лучевой цистит 3 стадии.

Гематотоксические эффекты развились в 79 (90 %) случаях.

Лейкопения 1–2 ст. зарегистрирована в 18 (20 %) случаях, тромбоцитопения 1–2 ст. — в 4 (4,5 %), анемия 1–2 ст. — в 17 (19,3 %), панцитопения — в 39 (44,2 %) случаях. Случаев госпитализации, связанных с фебрильной нейтропенией, не было.

После окончания ЛТ 5 (5,7 %) пациенток не наблюдались.

Продолжительность наблюдения за пациентами составила от 3 мес. до 5 лет (в среднем 3 года). За период наблюдения 3 (3,6 %) женщины умерли вследствие отдаленного метастазирования через 8, 10 и 24 мес.

Остальные 80 пациенток на сегодняшний день живы. Из них без признаков рецидивирования заболевания — 59 (74 %), что подтверждено цитологически (рис. 5, 6).

Местный рецидив развился у 7 (8,75 %) пациенток в период от 6 до 24 месяцев (в среднем 11,6 мес.). Отдаленное метастазирование зарегистрировано в 14 (17,5 %) случаях. Период появления от 3 до 24 мес. (в среднем 10,2 мес.).

Анализ отдаленных результатов показал, что общая двухгодичная выживаемость составила 96,2 %, безрецидивная двухгодичная выживаемость — 91,25 %. По данным литературы, при проведении самостоятельной лучевой терапии эти же показатели составляют 50–74 % и 45–55 % соответственно [12–14].

Частота возникновения поздних лучевых ректитов в группе исследования составила четыре случая (6,7 %), поздние лучевые циститы имели место у 3 (5,1 %) пациенток (по данным литературы, поздние лучевые осложнения возникают в 10–40 % случаев при проведении сочетанной лучевой терапии) [15–17].

Таким образом, сочетанная химиолучевая терапия с цисплатином является эффективным методом лечения больных с местно-распространенными формами рака и улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Лучевые токсические эффекты не выражены и не приводят к тяжелым последствиям.

Трехмерная конформная лучевая терапия значительно снижает количество и выраженность острых и поздних лучевых осложнений.

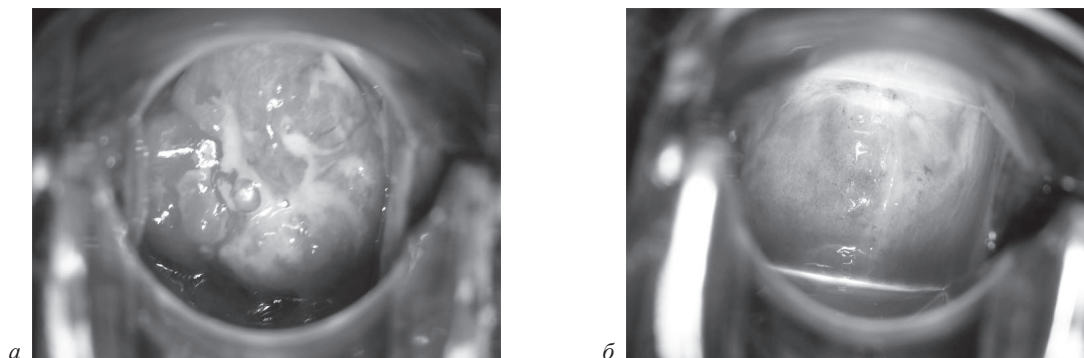


Рис. 5. Пациентка С., 44 г. Рак шейки матки ст. 2б: а) до лечения; б) через 6 мес. после лечения

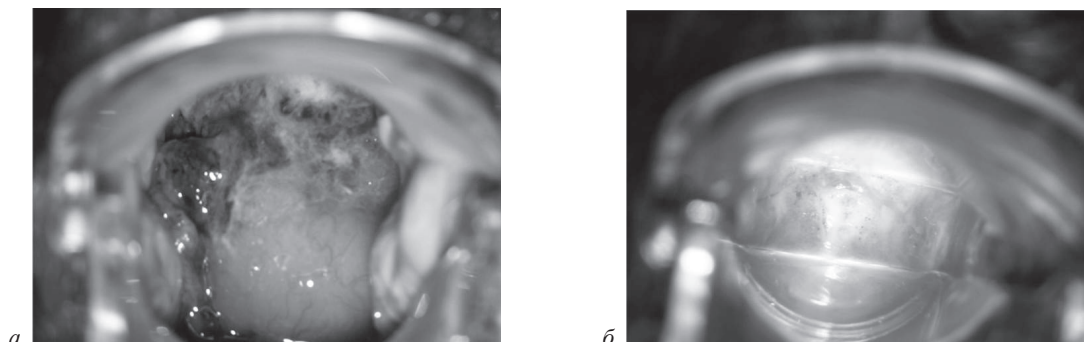


Рис. 6. Пациентка Р. Рак шейки матки ст. 3а: а) до лечения; б) через 12 мес. после лечения

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Globocan 2008* : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, 2008. — Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr>
2. *Global cancer statistics* / A. Jemal et al. // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — Vol. 61. — P. 69–90.
3. *Thipgen T.* Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions / T. Thipgen, R. B. Vance, T. Khansur // *Semin Oncol.* — 1994. — Vol. 21, N 2 (suppl. 2). — P. 43–54.
4. *Piver G.* Five classes extended hysterectomy for women with cervical cancer / G. Piver, F. Rutledge, J. Smith // *Obstet. Gynecol.* — 1974. — Vol. 44. — 265 p.
5. *Recurrence E* analyses of 1115 cervical cancer patients treated with radical In Gynecol / C. Yuan, P. Wang, C. Lai et al. // *Obstet. Invest.* — 2003. — Vol. 52, N 2. — P. 127–132.
6. *Cis-platinum* in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix / R. Paercey, M. Brundage, P. Drovng et al. // A phase II study of the Gynecology Oncology Group. *Cancer.* — 2002. — Vol. 75, N 1. — P. 115–121.
7. *Concurrent* cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P. G. Rose, B. N. Bundy, E. B. Watkins et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
8. *Eifel P. J.* Cancer of the cervix, vagina, and vulva, in *Cancer* / P. J. Eifel, J. S. Berek, M. A. Markman // *Principles and Practice of Oncology.* — 8th ed. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
9. *Cervical cancer* in Clinical Radiation Oncology / D. G. Petereit, P. J. Eifel, G. Thomas et al. — New York : Churchill Livingstone Press, 2000.
10. *Thomas G. M.* Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer : The new standard of care / G. M. Thomas // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2000. — Vol. 10. — P. 44–50.
11. *National cancer institute, NCI Clinical Announcement on Cervical Cancer: Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival*, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1999).
12. *The effect* of treatment duration in the local control of cervix cancer / A. Fyles et al. // *Radiother. Oncol.* — 1992. — Vol. 25. — P. 273–279.
13. *Carcinoma* of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy / C.A. Perez et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32. — P. 1275–1288.
14. *Patterns* of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study // P. J. Eifel et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60. — P. 1144–1153.
15. *Haie-Meder C.* Cancer of the uterine cervix / C. Haie-Meder, J. J. Mazeron // *Cancer Radiother.* — 2000. — Vol. 4. — P. 107–108.
16. *The prediction* of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy / S. W. Chen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 955–961.
17. *The prediction* of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix / B. G. Clark et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38. — P. 989–993.

Резюме. Проведено клінічний аналіз ефективності використання хіміопроменевої терапії у хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Відзначена тенденція до покращення показників безрецидивної і загальної виживаності, а також помітне зниження кількості і вираженості гострих і пізніх променевих ускладнень при проведенні 3D-конформної променевої терапії.

Ключові слова: місцево-поширений рак шийки матки, хіміопроменева терапія, пізні променеві ускладнення, 3D-конформна променева терапія.

Summary. Clinical analysis of the results of efficiency of chemoradiotherapy (CRT) application for cancer-stricken by locally advanced cervical cancer. The tendency towards improvement of recurrence-free and total survival rate parameters has been noticed, as well as significant decrease of quantity and intensity of sharp and late radial complications in case of 3D-conformal radial therapy.

Keywords: locally advanced cervical cancer, chemoradiotherapy, radiation therapy, hemotoxic complications, late radiation complications, 3D-conformal radiotherapy.