

УДК 614.8-006.88:618.15

АННА СЕРГЕЕВНА СИМБИРЕВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

## ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ЛУЧЕВУЮ ТОКСИЧНОСТЬ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ОБЛУЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I–II СТАДИИ

Одним из основных методов лечения рака гениталий является лучевая терапия (ЛТ), при проведении которой воздействию также подвергаются окружающие здоровые органы и ткани, что может приводить к развитию лучевых реакций.

**Цель исследования.** Анализ состояния мочевыделительной системы (МВС) до начала ЛТ и ее влияние на частоту развития и степень тяжести ранних лучевых циститов у больных раком эндометрия (РЭ) I–II стадии, получающих ЛТ в послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** Послеоперационный курс лучевой терапии проводился 80 пациенткам, больным раком тела матки I–II стадии на одном из аппаратов — РОКУС-АМ или CLINAC 600 С. Для диагностики патологии МВС 20 пациенткам до ЛТ дополнительно проводилась цистоскопия.

**Результаты.** У 10 (50,0 %) из 20 пациенток до начала ЛТ при цистоскопии выявлена патология МВС. При проведении послеоперационного курса ДЛТ у 47 (58,8 %) из 80 больных клинически отмечен постлучевой цистит 1–2 степени. При лечении на аппарате CLINAC 600 С постлучевые циститы возникали чаще. Лучевой цистит 2 степени отмечался у тех пациенток, которым до начала ЛТ диагностировали патологию МВС.

**Выводы.** Наличие информации об исходном состоянии органов МВС является важнейшим моментом, так как это дает возможность избегать или в дальнейшем более эффективно бороться с осложнениями комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, лучевая терапия, мочеполовая система, лучевые реакции, постлучевой цистит.

Злокачественные опухоли гениталий, в частности рак тела матки, продолжают находиться на высоком уровне как заболеваемости, так и смертности, занимая лидирующее место среди злокачественных опухолей основных локализаций у женщин [15].

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения рака гениталий, особенно при распространенных формах опухоли. Она входит в программы многокомпонентного лечения в комбинации с хирургическим, химиотерапевтическим и гормональным методами лечения [10, 11, 14].

Несмотря на улучшение технологий планирования и проведения ЛТ, лучевому воздействию также подвергаются окружающие здоровые органы и ткани, что может вести к развитию лучевых реакций смежных органов [16].

Наиболее частыми проявлениями лучевых реакций (ЛР) при радиотерапии онкогинекологического рака являются лучевые циститы, ректиты, энтероколиты, эпителииты и эпидермиты [6, 9, 12, 13].

Частота возникновения ранних лучевых реакций мочевого пузыря, по данным разных авторов, варьирует

в пределах 6,0–76,0 % — они развиваются в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после ее окончания [10, 17].

Риск развития лучевых реакций возрастает по мере увеличения суммарной очаговой дозы, мощности дозы ионизирующего излучения или при увеличении облучаемых объемов [1, 8, 10]. Хронические заболевания органов риска, попадающих в зону облучения, также увеличивают риск развития лучевых реакций [14, 17, 18].

Некоторые авторы считают, что причиной осложнений лучевой терапии может стать неадекватная оценка состояния мочевыделительной системы перед началом специального лечения [2].

Особенностью лучевых циститов является отсутствие клинических проявлений, поэтому по протоколам для установления диагноза обязательно проведение цистоскопии. Функциональные исследования мочевой системы у больных раком эндометрия еще до лучевого лечения позволяют выявить у 43 % больных изменения, которые сами по себе представляют грубую патологию и являются отягощающим моментом при проведении лучевого лечения [6].

Профилактика лучевых реакций и повреждений мочевого пузыря является важной составляющей

лучевого лечения и остается актуальной после его окончания [3, 4].

Целью исследования был анализ состояния мочевыделительных путей до начала ЛТ и ее влияние на частоту развития и степень тяжести ранних лучевых циститов у больных раком эндометрия (РЭ) I–II стадии, получающих ЛТ в послеоперационном периоде.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения лучевой терапии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» 80 больным раком тела матки (РТМ) I–II стадии ( $T_{1a-1b-2}N_{x-0}M_0$ ) в возрасте от 44 до 81 года проведена радиотерапия в плане комбинированного лечения в период 2017–2018 гг. Средний возраст составил ( $62,5 \pm 9,1$ ) года. Пациентки получали послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на кобальтовом аппарате РОКУС-АМ или линейном ускорителе CLINAC 600 С. Использовалась методика классического фракционирования 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 40–50 Гр.

Пациенткам со II стадией РТМ дополнительно проводилась внутритриполостная гамма-терапия (ВПГТ) к влагалищному рубцу, которая чередовалась с наружным облучением через 2 недели после ее начала. ВПГТ проводили на кобальтовом аппарате АГАТ-В в режиме 3,5 Гр  $\times$  3 раза в неделю до СОД 28 Гр на слизистую влагалища. Оценку лучевых реакций (ЛР) проводили по системе RTOG/EORTC.

Профилактику циститов проводили с начала ДЛТ и на протяжении всего курса ЛТ в виде применения противовоспалительного средства растительного происхождения «Канефрон» по 50 капель отвара 3 раза в сутки. В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995) [19]. Эта классификация разработана с учетом различных клинических проявлений ЛР. Все повреждения оцениваются по пятибалльной шкале (от 0 до 4) с учетом степени тяжести их проявлений (табл. 1).

Таблица 1

Ранние лучевые реакции мочевого пузыря (RTOG)

Орган/ткань	Степень				
	0	1	2	3	4
Мочеполовая система	Нет изменений	Учащенное мочеиспускание или никтурия (в два раза и более) в сравнении с исходной/упорной дизурией, не требующей лекарственной терапии	Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков	Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще; дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного, частого назначения наркотиков/макрогематурия	Гематурия, требующая трансфузий/острая обструкция мочевого пузыря с отхождением сгустков, изъязвление или некроз

Все пациентки заполняли опросники, где ежедневно отмечали субъективные жалобы. Для диагностики патологии мочевыделительных путей использовался эндоскопический метод, пациенткам проводилась цистоскопия, клинический анализ мочи до начала ЛТ, а также на протяжении всего курса лечения — микробиологическое обследование мочи.

Для изучения состояния мочевого пузыря до начала ЛТ 20 (25,0 %) из 80 пациенток выполнена цистоскопия.

Из анамнеза жизни было выявлено, что у 9 (11,3 %) пациенток из 80 до начала лучевой терапии присутствовали жалобы на наличие хронического цистита.

Пациентки были разделены в зависимости от того, на каком аппарате осуществлялся дистанционный компонент лечения и от наличия или отсутствия какой-либо патологии мочевого пузыря до начала ЛТ.

Пациентки разделены на две равные группы: первые 40 (50,0 %) пациенток проходили лечение на линейном ускорителе CLINAC 600 С, а вторые 40 (50,0 %) — на кобальтовом аппарате РОКУС-АМ. Процент пациенток, получавших ВПГТ к влагалищному рубцу одинаков в обеих группах.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 10.0».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что у 10 (50,0 %) из 20 пациенток, которым проводилась цистоскопия, до начала лучевой терапии выявлялись изменения в мочевом пузыре. У 4 (40,0 %) пациенток из 10 диагностирован катаральный тригонит, у 5 (50,0 %) — катаральный цистит, у 1 (10,0 %) — дивертикул мочевого пузыря.

Данные цистоскопии, проведенной у пациенток перед лучевой терапией, представлены в таблице 2.

При проведении послеоперационного курса ДЛТ у 47 (58,8%) из 80 пациенток клинически отмечен постлучевой цистит 1–2 степени. Частота и тяжесть постлучевого цистита представлены в таблице 3.

Анализ частоты лучевых реакций в зависимости от типа облучения показал, что частота постлучевых циститов при лечении на аппарате CLINAC 600 С выше, чем при использовании аппарата РОКУС-АМ: 77,5 против 40,0 %, что имеет статистическое значение ( $p = 0,0005$ ).

Таблица 2

#### Данные цистоскопии до начала лучевой терапии

Цистоскопия	Кол-во пациенток, n = 20 (%)
Катаральный тригонит	4 (20,0)
Катаральный цистит	5 (25,0)
Дивертикул мочевого пузыря	1 (5,0)
Выявлено патологий	10 (50,0)

Таблица 3

#### Частота постлучевых циститов в зависимости от типа облучения

Постлучевой цистит, степень	РОКУС-АМ, n = 40		CLINAC 600 С, n = 40		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 степень	13	32,5	22	55,0	35	43,8
2 степень	3	7,5	9	22,5	12	15,0
Всего	16	40,0	31	77,5	47	58,8

Постлучевой цистит 1 степени наблюдался у 35 (43,8 %) из 80 пациенток, у 22 (55,0 %) из 40 пациенток, получавших дистанционный компонент радиотерапии на линейном ускорителе CLINAC 600 С, и у 13 (32,5 %) из 40 — при лечении на кобальтовом аппарате РОКУС-АМ ( $p = 0,043$ ).

Постлучевой цистит 2 степени наблюдался у 12 (15,0 %) из 80 пациенток, из них у 9 (22,5 %) из 40 пациенток, которые получали радиотерапию на линейном ускорителе CLINAC 600 С, и у 3 (7,5 %) из 40 пациенток при лечении на кобальтовом аппарате РОКУС-АМ ( $p = 0,061$ ), что не имеет статистического подтверждения. Следует подчеркнуть, что 2 степень лучевого цистита отмечалась у тех пациенток, которым до начала ЛТ диагностировали патологию мочеполовой системы. У этих пациенток признаки лучевого цистита проявлялись на 5–7 дней раньше, чем у других больных.

Постлучевой цистит 3 и 4 степеней выраженности не наблюдался.

У 33 (41,2 %) пациенток клинических проявлений лучевых циститов не было вовсе.

Перерыв в лечении понадобился только одной пациентке, у которой при дообследовании помимо хронического цистита на этапе лечения был выявлен перикюльтит, а при посеве мочи на стерильность были выделены *euterosoccus faecalis* и *staphylococcus epidermidis*. После проведенной антибиотикотерапии, согласно индивидуальной чувствительности к препаратам, пациентка жалоб не предъявляла, а курс ДЛТ был успешно возобновлен и завершен в запланированном объеме.

Лучевые циститы выражались дизурией, дискомфортом внизу живота, а клинически — микрогематурией, пиурией, увеличением количества слущенного эпителия мочевого пузыря в моче, альбуминурией. Визуально при цистоскопии отмечалась гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря с инъецированностью сосудов. Этим больным проводилась симптоматическая терапия в виде инстилляций в мочевой пузырь 4-компонентной смесью (димексид 32 мг, диоксизоль 100 мг, гидрокортизон 100 мг, фурацилин 250 мг), применения противомикробных препаратов, уросептиков на протяжении 7–10 дней [8]. После проведения лечения отмечалось улучшение соматического состояния, субъективно пациентки жалоб не предъявляли, отмечалась нормализация лабораторных показателей клинического анализа мочи.

#### ВЫВОДЫ

У 50,0 % пациенток до начала ЛТ отмечены различные изменения в мочевом пузыре, что могло быть следствием хронической патологии или осложнением после операции.

Пациентки, имеющие патологию мочевого пузыря до начала лучевой терапии, составляют группу высокого риска возникновения лучевых реакций во время проведения ЛТ и в ранние сроки после ее окончания.

Частота лучевых циститов наблюдается в 58,8 % случаев: 1 степени — у 43,8 %, 2 степени — у 15,0 %, и превалирует в группе, где ДЛТ проводилась на линейном ускорителе CLINAC 600 С.

Профилактические мероприятия у больных с высоким риском возникновения лучевых реакций позволяют снизить частоту и степень тяжести циститов.

Наличие информации об исходном состоянии органов мочевыделительной системы является

важнейшим моментом, так как это дает возможность избегать или в дальнейшем более эффективно бороться с осложнениями комбинированного лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бардычев М. С. Лучевые циститы и их лечение с применением Гепона — иммуномодулятора с противовоспалительной активностью / М. С. Бардычев, О. В. Терехов // Фарматека. — 2004. — № 12. — С. 65–68.
2. Винокуров В. Л. Рак шейки, тела матки и яичников; итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ / В. Л. Винокуров // Вопросы онкологии. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 656–663.
3. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — М. : Медицина, 2001. — 743 с.
4. Жаринов Г. М. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки / Г. М. Жаринов, В. Л. Винокуров, Г. В. Заикин // Мир медицины. — 2000. — № 7–8. — С. 12–14.
5. Иванов С. А. Инфекционные аспекты лучевого цистита / С. А. Иванов, К. В. Иваненко, А. А. Клименко // Материалы II Конгр. Рос. об-ва онкоурологов, 04–05 октября 2007 г. — М. : [б. и.], 2007. — С. 145–146.
6. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / В. И. Иваницкая, В. А. Кисличенко, И. Г. Гриштейн и др. — Киев : Здоровье, 1989, —184. — С. 112.
7. Каприн А. Д. Качество жизни больных, перенесших сочетанную лучевую терапию по поводу местнораспространенного рака предстательной железы / А. Д. Каприн, А. А. Костин, А. Д. Цыбульский // Материалы II Конгр. Рос. об-ва онкоурологов, 04–05 октября 2007 г. — М. : [б.и.], 2007. — С. 33.
8. Каприн А. Д. Уроантисептическая терапия лучевого цистита / А. Д. Каприн, С. А. Иванов, А. А. Клименко // Врач. сословие. — 2004. — № 5–6. — С. 28–30.
9. Каприн А. Д. Эффективность препарата «Канефрон Н» у онкологических больных, получающих лучевую терапию на органы малого таза / А. Д. Каприн, А. В. Семин, А. А. Костин // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 4. — С. 362–367.
10. Кравец О. А. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза) : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.00.12 — онкология / Кравец Ольга Александровна ; Рос. онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН. — М., 2010. — 45 с.
11. Лучевая терапия в лечении рака : практ. рук-тво / под ред. Chapman&HallMedical. — М. : Медицина, 2000. — 338 с.
12. Меских А. В. Мониторинг осложнений со стороны мочевыделительной системы при комбинированном лечении рака шейки и тела матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 — лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.00.14 — онкология / Меских Алексей Валерьевич ; ФГУ РНЦ РР Росмедтехнологий. — М., 2007. — 46 с.
13. Назарова Л. С. Циститы / Л. С. Назарова. — М. : КРОН-Пресс, 2000. — 164 с.
14. Практическая онкология / под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. — М. : Центр ТОММ, 2004. — 850 с.
15. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 18. — Київ, 2017. — 123 с.
16. Системная и внутривузырная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза / А. Д. Каприн, В. А. Титова, С. А. Иванов [и др.] // Онкоурология. — 2006. — № 4. — С. 35–37.
17. Труфанов Г. Е. Лучевая терапия / Г. Е. Труфанов, М. А. Асатурян, Г. М. Жаринов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 192 с.
18. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. — М. : Высш. шк., 2004. — 549 с.
19. Cox J. D. Toxicity of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research And Treatment Of Cancer (EORTC) / J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 5. — P. 1341–1346.
20. Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields / C. Crentzberg, V. Althol, M. de Hoog [et al.] // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. — 1996. — Vol. 34, N 3. — P. 697–708.

Статья поступила в редакцию 25.05.2018.

А. С. СІМБІРЬОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

## ВПЛИВ СУПУТНОЇ УРОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ПРОМЕНЕВУ ТОКСИЧНІСТЬ РАДІОТЕРАПІЇ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ОПРОМІНЕННІ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ І–ІІ СТАДІЇ

Одним із основних методів лікування раку геніталій є променева терапія (ПТ), при проведенні якої впливу піддаються оточуючі здорові органи і тканини, що може призводити до розвитку променевих реакцій.

**Мета роботи.** Аналіз стану сечовидільної системи (СВС) до початку ПТ і її вплив на частоту розвитку і ступінь тяжкості ранніх променевих циститів у хворих на рак ендометрія (РЕ) І–ІІ стадії, які отримують ПТ в післяопераційному періоді.

**Матеріали та методи.** Післяопераційний курс променевої терапії проводився 80 хворим на рак тіла матки I–II стадії на одному з апаратів — РОКУС-АМ або CLINAC 600 С. Для діагностики патології СВС 20 пацієнткам до ПТ додатково проводилась цистоскопія.

**Результати.** У 10 (50,0 %) з 20 пацієток до початку ПТ при цистоскопії виявлено патологію СВС. При проведенні післяопераційного курсу ДПТ у 47 (58,8 %) з 80 пацієток клінічно відзначений постпроменевий цистит 1–2 ступеня. При лікуванні на апараті CLINAC 600 С постпроменеві цистити виникали частіше. Променевий цистит 2 ступеня відзначався у тих пацієток, яким до початку ПТ діагностували патологію СВС.

**Висновки.** Наявність інформації про вихідний стан органів СВС є найважливішим моментом, оскільки це дає можливість уникати або в подальшому більш ефективно боротися з ускладненнями комбінованого лікування.

**Ключові слова:** рак ендометрія, променева терапія, сечостатева система, променеві реакції, постпроменевий цистит.

A. SIMBIROVA

*SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

### **IMPACT OF CONCOMITANT UROLOGIC PATHOLOGY ON RADIOTHERAPY TOXICITY IN POSTOPERATIVE IRRADIATION OF PATIENTS WITH STAGE I–II ENDOMETRIAL CANCER**

When a patient undergoes radiotherapy (RT), which is one of the main methods of treating genital cancer today, his/her healthy organs and tissues are also exposed; this leads to radiation reactions development.

**The purpose of the study.** Analysis of the status of the urinary tract before the RT and its effect on incidence and severity of early radiation cystitis in EC patients with stage I–II that receive RT in the postoperative period.

**Materials and methods.** The postoperative radiotherapy course was provided for 80 uterine carcinoma patients with stage I–II (T1a-2NxM0) by means of one of the following devices — either ROCUS-AM or CLINAC 600 С. Cystoscopy was performed for patients before RT in order to diagnose urinary tract pathology.

**Outcomes.** In 10 (50.0 %) of 20 patients before the start of radiotherapy, cystoscopy revealed changes in the bladder. In postoperative remote radiotherapy course, 47 (58.8 %) out of 80 patients had a clinically marked radiation cystitis of grade 1–2. Most commonly radiation cystitis occurred when treatment was provided by means of CLINAC 600 С apparatus. Grade 2 radiation cystitis was observed in those patients who had been diagnosed with the genitourinary system pathology prior to the initiation of radiotherapy.

**Conclusions.** The availability of information about the initial state of the urinary system organs is the most critical moment, since it makes it possible to avoid or in the future more effectively deal with the complications of combined treatment.

**Keywords:** endometrial cancer, radiotherapy, urogenital system, radiation reactions, radiation cystitis.

#### **Контактная информация:**

Симбирева Анна Сергеевна

младший научный сотрудник отделения лучевой терапии ГУ «ИМР НАМН Украины»

ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина

E-mail: anuta.nesterenko@gmail.com