В.Г.Туркевич

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОГО
ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В основу настоящей работы положены данные о 1756 больных раком шейки матки (РШМ), получавших как сочетанное (дистанционная + контактная), так и только контактное облучение с низкой (НМД), средней (СМД), и высокой мощностью дозы (ВМД). Для сравнительной радиобиологической оценки реакций облучаемых тканей использовали следующие радиобиологические модели: фактор время-доза-фракционирование, кумулятивный радиационный эффект, линейно-квадратичная модель в варианте биологически эффективной дозы. Выживаемость больных РШМ, подвергнутых сочетанному лучевому лечению определяется стадией заболевания. В частности выживаемость больных РШМ при IV стадии существенно ($p < 0,05$) больше чем при IIВ и IIIВ стадиях, а при IIВ достоверно ($p < 0,05$) больше чем при IIIВ стадии. Отдаленные результаты лучевого лечения пациенток с IV1(T1b1N0M0) и IIВ(T2bN0M0) стадиями РШМ не зависят от того, осуществляется ли сочетанное или только контактное радиационное воздействие. Наиболее предпочтительным внутриволостным компонентом радиотерапии женщин, страдающих РШМ, является брахитерапия с ВМД.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиотерапия.

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) рак шейки матки (РШМ) является наиболее часто встречающимся заболеванием и занимает третье место после рака молочной железы и колоректального рака [8]. Ежегодно в мире появляется 529 000 новых случаев и умирает около 275 000 больных РШМ. В России ежегодно регистрируется впервые 14 351 пациенток и умирает более 6000 женщин страдающих раком шейки матки [7]. Частота применения лучевой терапии в качестве самостоятельного метода или в сочетании с операцией при инвазивном раке шейки составляет 70% [1]. Большинство пациенток с Ib2-IV стадией заболевания подвергается только сочетанной радиотерапии, синхронной комбинации контактного и дистанционного лучевого лечения [12].

Отдаленные результаты лучевого лечения рака шейки матки по данным литературы представлены в табл. 1.

Общая 5-летняя выживаемость у больных РШМ I стадии колеблется в пределах 83%–93% по данным российских авторов и 70%–94% в публикациях зарубежных исследователей. При II и III стадии общая выживаемость варьировала в пределах 62%–83% и 43%–67% в России и 46%–74% и 8%–52% в других странах соответственно. Если радиотерапия РШМ первой стадии заболевания в настоящее время довольно успешна, то результаты лучевого лечения второй и третьей стадии по-прежнему не всегда удовлетворительны. Кроме того отдаленные результаты лечения с использованием средней и высокой мощности брахитерапии заметно отличаются друг от друга в публикациях различных авторов. Практически не встречаются в обзорах литературы данные о эффективности лечения больных раком шейки матки с использованием только брахитерапии.

Материал и методы

Нами изучены данные о 1756 больных РШМ (табл.2), получавших лучевое лечение в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) в период с 1 января 1970 г. по 31 декабря 2005 г. Стадирование процесса производилось согласно пятому пересмотру классификации TNM [25]. Для сравнительной радиобиологической оценки реакций облучаемых тканей нами использовались следующие радиобиологические модели (PM): фактор [18] время-доза-фракционирование (ВДФ), кумулятивный [14] радиационный эффект (КРЭ), линейно-квадратичная модель (ЛКМ) в варианте биологически эффективной дозы (БЭД). Особенностью БЭД [10] является наличие коэффициентов для рано (БЭДр) и поздно (БЭДп) реагирующих тканей. Для лечения РШМ использовалась как сочетанная (дистанционная + контактная), так и только контактная радиотерапия. Контактное облучение производилось с различной мощностью дозы: низкая мощность дозы (НМД) — до 2 Гр/ч, средняя мощность дозы (СМД) — 2-12 Гр/час и высокая мощность дозы (ВМД) — более 12 Гр/час. Контактное воздействие с НМД у 235 больных осуществлялось источниками Co-60 низкой активности, устанавливаемых так называемым ручным методом. Для внутриволостного лечения с СМД и ВМД у 189 женщин применен аппарат «АГАТ-В» с источниками Co-60. У 469 больных брахитерапия с СМД проведена на аппарате «Селектрон НМД/СМД» фирмы «Нуклетрон» (Нидерланды) с источниками Cs-137. На аппарате этой же фирмы — «микроСелектрон ВМД» с шагающим источником Ir-192 пролечены с ВМД 863 пациентки.

Таблица 1.
Отдаленные результаты лучевого лечения РШМ

Авторы	Год публикации	Мощность дозы брахитерапии	Стадия заболевания	Общее число пациентов	5-летняя выживаемость (%)
Киселева В.Н. и др. [3]	2004	ВМД	I II III	208	86 68 43
		СМД	I II III	96	86 62 58
Кравец О.А. и др. [4]	2009	ВМД	IIВ IIIВ	33 78	83 52
Крикунова Л.И. и др. [6]	2002, 2010	ВМД	I II III	133	93 69 53
		СМД	I II III	124	83 78 67
Ferrigno R. и др. [9]	2005	ВМД НМД	IB-III IB-III	118 190	55 69
Joslin CAF. [13]	2001	ВМД	I II III	95 170 106	94 62 38
Hareyama M. и др. [11]	2002	ВМД	IB-II	61	69
		НМД	IB-II	61	87
Kucera H. и др. [15]	2001	ВМД	III	78	54
		НМД	III	212	37
Lertsanguansinchai P. и др. [16]	2004	ВМД	IB-III	112	69
		НМД	IB-II	109	69
Perez CA. и др. [20, 21]	1984,1991	НМД	IB	384	85
			IIВ	353	72
			III	293	52
Pernot M. и др. [22]	1995	НМД	IIВ	173	74
			III	107	42
Petereit DG. и др. [23]	1999	ВМД	IB	59	86
			II	64	65
			IIIВ	50	33
P tter R. и др. [19]	2000	ВМД	IB	42	85
			IIВ	124	69
			IIIВ	78	48
Lorvidhaya et al. [17]	2000	ВМД	IB	211	70
			IIВ	902	46
			IIIВ	675	8

Примечание — НМД — облучения с низкой, СМД — средней и ВМД — высокой мощностью дозы излучения.

Таблица 2.
Количество больных РШМ

Стадия заболевания	Число больных при сочетанном облучении	Число больных при контактном облучении	Общее число больных
IB1(T1b1N0M0)	197	70	267
IIВ(T2bN0M0)	750	48	798
IIIВ(T3bN1M0)	691	0	691
Все стадии	1638	118	1756

Примечание — N — число больных. НМД — облучения с низкой, СМД — средней и ВМД — высокой мощностью дозы излучения.

В лечении 1638 больных РШМ использовалась сочетанная (дистанционная + контактная) радиотерапия (СЛТ) и только брахитерапия проводилась 118 пациенткам (табл.2). Дистанционное радиационное воздействие проводилось на линейных ускорителях электронов ЛУЭВ-15М1 (Ех=15МэВ) и ЛУЭ-25 (Ех=25 МэВ), SL-75М (Ех=6МэВ) для лечения 838 больных и телегамматерапия на установках “РОКУС” Со-60 (Еэф=1.25МэВ) — 800 пациенток. Равномерное облучение малого таза осуществлялось с 2 противоположных полей размером 15х15 или 16х16 см в режиме обычного фракционирования суммарной (СОД) очаговой дозы и разовой очаговой дозы (РОД=2Гр) X 5 раз в неделю. У больных РШМ открытым полем на очаг при IB, IIВ, IIIВ стадиях подводились дозы 20Гр (ВДФ=33; КРЭ=860; БЭДр=24Гр, БЭДп=36Гр), 26Гр (ВДФ=43; КРЭ=1027; БЭДр=31Гр, БЭДп=47Гр) и 30Гр (ВДФ=49; КРЭ=1120; БЭДр=36Гр, БЭДп=54Гр) соответствен-

но. Затем устанавливался центральный экранирующий блок и доза на лимфатические узлы таза доводилась до СОД=40Гр при IB стадии (ВДФ=65; КРЭ=1350; БЭДр=48Гр, БЭДп=72Гр) и до СОД=46Гр при IIВ-IIIВ (ВДФ=76; КРЭ=1486; БЭДр=55Гр, БЭДп=83Гр).

Контактному лучевому лечению с НМД — низкой мощностью дозы (0.5 Гр/ч) подверглись 235 пациенток. Применялось 3 режима фракционирования суммарной очаговой дозы: 1-й — РОД=20Гр, 1 раз в неделю, СОД=80Гр (ВДФ=142, КРЭ=2340, БЭДр=85Гр, БЭДп=139Гр); 2-ой — РОД=20Гр, 1 раз в неделю, СОД=100Гр (ВДФ=178, КРЭ=2747, БЭДр=106Гр, БЭДп=174Гр); 3-й — РОД=20Гр, 1 раз в неделю, СОД=120Гр (ВДФ=213, КРЭ=3122, БЭДр=127Гр, БЭДп=209Гр).

Также 3 режима фракционирования изучались при брахитерапии с СМД (5-10 Гр/ч) — средней (542 боль-

ных) и ВМД (более 12 Гр/ч) — высокой (979 женщин) мощностью дозы: 1-й — РОД=7Гр, 1 раз в неделю, СОД=28Гр (ВДФ=72,КРЭ=1436,БЭДр=48Гр,БЭДп=106Гр); 2-ой — РОД=7Гр, 1 раз в неделю, СОД=35Гр (ВДФ=78,КРЭ=1516,БЭДр=60Гр,БЭДп=133Гр); 3-й — РОД=7Гр, 1 раз в неделю, СОД=42Гр (ВДФ=106,КРЭ=1848,БЭДр=71Гр,БЭДп=160Гр). При проведении только контактного облучения пациентов с РШМ использовались вторые и третьи режимы НМД, СМД, ВМД.

Важнейшим критерием оценки эффективности различных видов лечебного воздействия служат показатели общей и безрецидивной выживаемости, полученные с помощью динамического (актуариального) метода. В качестве точки отсчета принимался день начала лучевого лечения. Величина значимости различий между сравниваемыми группами определялась по тесту Mantel-Haenszel (МН) или критерию “логранк” (logrank), который является одним из наиболее чувствительных методов статистического анализа [2]. Обработка клинического материала произведена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 Stat Soft, Inc. 1984-2001.

Результаты и обсуждение

В целом по всем стадиям полученные нами показатели общей (74±1%) и безрецидивной (73±1%) выживаемости при лучевом лечении РШМ выше (табл.3), чем представленные в литературе (табл.1). Общая пятилетняя выживаемость (ОВ) больных с I стадией РШМ

оказалась равной — 90±2%, II — 80±1%, III — 61±2%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость (БВ) составила 90±2%, 80±1% и 60±2%, соответственно. Необходимо отметить, что показатели общей и безрецидивной выживаемости, у больных подвергавшихся СЛТ при первой стадии РШМ достоверно выше (p<0,05), чем при второй и третьей. Аналогично достоверно выше (p<0,05) выживаемость при второй стадии по сравнению с третьей. Достоверных изменений в выживаемости женщин с разными стадиями РШМ в тех случаях, когда применялась одна брахитерапия (89±3%) или использовалось сочетанное радиационное воздействие (73±1%) обнаружить не удалось (табл.3). Однако у пациенток, получавших только контактное облучение отмечены довольно высокие отдаленные результаты при первой стадии — 93±3% и при второй — 83±5%. Если при первой стадии РШМ в настоящее время допустимо проведение только брахитерапии у пожилых и ослабленных женщин, то большинство авторов не рекомендуют проведение одной кюритерапии при второй стадии заболевания. В нашем случае 48 возрастных пациенток с ИВ(T2bN0M0), с тяжелой сопутствующей патологией, успешно пролечены с использованием только контактно-

Таблица 3.
Результаты лучевого лечения РШМ

Стадия заболевания	Выживаемость	5-летняя выживаемость при сочетанном облучении (%)	N	5-летняя выживаемость при контактном облучении (%)	N
IВ1(T1b1N0M0)	Общая	89±2 * ** *	197	93±3	70
	Безрецидивная	88±2 * ** *		93±3	
IIВ(T2bN0M0)	Общая	80±1 * ** *	750	83±5	48
	Безрецидивная	79±1 * ** *		83±5	
IIIВ(T3bN1M0)	Общая	61±2 * ** *	691	-	0
	Безрецидивная	60±2 * ** *		-	
Все стадии	Общая	73±1	1638	89±3	118
	Безрецидивная	72±1		89±3	

Примечание — N — число больных. *, **, *** Различие статистически достоверно (p<0,05)

Таблица 4.
Эффективность лучевого лечения РШМ при брахитерапии с различной мощностью дозы

Стадия заболевания	Выживаемость	5-летняя выживаемость при сочетанном облучении (%)			5-летняя выживаемость при контактном облучении (%)		
		N НМД	N СМД	N ВМД	N НМД	N СМД	N ВМД
IВ1(T1b1N0M0)	Общая	34 76±7 * ** *	71 90 ±4 *	92 92 ±3 **	13 92±7	25 88±6	32 97±3
	Безрецидивная	76±7	90±4	92 ±3	92±8	88±6	97±3
IIВ(T2bN0M0)	Общая	99 65±5 * ** *	227 85±2 *	424 81±2 **	1 -	9 89±10	38 84±6
	Безрецидивная	65±5	84±2	80±2	-	89±10	84±6
IIIВ(T3bN1M0)	Общая	88 32±5 * ** *	210 59±3 * ** *	393 68±2 * ** *	0 -	0 -	0 -
	Безрецидивная	31±5	58±3	67±2	-	-	-
Все стадии	Общая	221 54±3 * ** *	508 75±2 *	909 76±1 **	14 86±9	34 88±6	70 90±4
	Безрецидивная	53±3	74±2	75±1	85±10	88±6	90±4

Примечание — N — число больных. НМД — облучения с низкой, СМД — средней и ВМД — высокой мощностью дозы излучения. *, **, *** Различие статистически достоверно (p<0,05)

го облучения. Поэтому при этой стадии РШМ возможно рекомендовать вышеназванной группе больных проведение только брахитерапии с СМД и ВМД.

Мы сочли необходимым, также попытаться выяснить зависит ли эффективность лучевого лечения от мощности дозы брахитерапии. Оказалось, что в целом по всем стадиям РШМ длительность жизни у пациенток, которым назначалось СЛТ,

существенно больше ($p < 0,05$), если оно проводилось с ВМД, чем с НМД (табл.4). Аналогичное преимущество установлено для СМД по сравнению с НМД.

В каждой стадии РШМ общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных, подвергавшихся СЛТ, достоверно ($p < 0,05$) выше, если они облучались с ВМД и СМД, а не с НМД. Кроме того выявлены существенные различия ($p < 0,05$) в выживаемости женщин с ПВ стадией при использовании брахитерапии с ВМД ($68 \pm 2\%$) по сравнению с СМД ($59 \pm 3\%$).

Клинические преимущества применения высокой и средней мощности дозы при контактной радиотерапии очевидны: возможность амбулаторного проведения облучения, позиция источника высоко воспроизводима и при необходимости относительно легко визуально контролируется во время всего сеанса лечения, пациентка неподвижна в течение короткого промежутка времени, что уменьшает риск возникновения тромбозов и эмболий. В нашем исследовании доказано статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение продолжительности жизни при сочетанной лучевой терапии РШМ с брахитерапией СМД (ОВ = $75 \pm 2\%$, БВ = $75 \pm 2\%$) и ВМД (ОВ = $77 \pm 1\%$, БВ = $77 \pm 1\%$) по сравнению с кюритерапией с НМД (ОВ = $56 \pm 3\%$, БВ = $55 \pm 3\%$).

Выводы

1. Выживаемость больных РШМ, подвергнутых сочетанному лучевому лечению определяется стадией заболевания. В частности, выживаемость больных РШМ при IV стадии существенно ($p < 0,05$) больше, чем при IIВ и IIIВ стадиях, а при IIВ достоверно ($p < 0,05$) больше, чем при IIIВ стадии.

2. Отдаленные результаты лучевого лечения пациенток с IV1(T1b1N0M0) и IIВ(T2bN0M0) стадиями РШМ не зависят от того, осуществляется ли сочетанное или только контактное радиационное воздействие.

3. Наиболее предпочтительным внутривидовым компонентом радиотерапии женщин, страдающих РШМ, является брахитерапия с ВМД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант. — 2002. — 542 с.
2. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М. Медицина. — 1985. — 144 с.
3. Киселева В.Н., Марьина Л.А., Чехонадский В.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности облучения рака шейки матки на различных брахитерапевтических аппаратах // *Вопр. онкол.* — 2004. — Т. 50. — С. 55-60.
4. Кравец О.А., Марьина Л.А., Нечушкин М.И. и др. Результаты лучевой терапии рака шейки матки с использованием иридия-192 для контактного облучения // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2009. — № 3-4. — С. 99 — 101.
5. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // *Практ. онкол.* — Т. 3. — №3. — 2002. — С. 194-199.
6. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. Рак шейки матки. Руководство для врачей. / Под ред. Цыба А.Ф., Мардынского Ю.С. — М.,ООО «МК». — 2010. — С. 347-382.
7. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году // *Ред. Чиссов В.И., Старинский Г.В., Петрова Г.В.* — М. — 2010. -196 с.
8. Arbyn M., Castellsague X., Sanjose S. et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 // *Ann.Oncol.* -2011. — Vol. 22. — P. 2675-2686.
9. Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PE, et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62. — P. 1108 — 1116.
10. Fowler J.F. The radiobiology of brachytherapy. Brachytherapy HDR and LDR. Proceeding Brachytherapy Meeting Remote afterloading: Edited by A.A.Martinez, C.G.Orton, R.F.Mould. Published by: Nucletron Corporation. — 1990. — P. 121-137.
11. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al. High dose-rate versus low dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — P. 117-124.
12. Hellebust T.P., Mirza M.R. Radiotherapy for cervical cancer // *Textbook of gynaecological oncology. (ESGO) Ed. Ayhan A. at al.* — Gunes Publishing. — 2012. — P. 857-862.
13. Joslin CAF. High dose-rate brachytherapy for treating cervix cancer / In Joslin CAF, Flynn A, Hall E (eds) *Principles and practice of brachytherapy using afterloading systems.* — Arnold. — London. — 2001. — P. 354-372.
14. Kirk J., Grey W., Watson E. Cumulative Radiation Effect. Part 1: Fractionated treatment regimes // *Clin. Radiol.* -1971. — Vol. 22. — P. 145-155.
15. Kucera H, Potter R, Knocke TH. et al. High dose versus low dose rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2001. — Vol. 113. — P. 58–62.
16. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1424-1431.
17. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W. et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix:

an experience of 1992 patients. — *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1185–1191.

18. Orton C.G., Cohen L. A Unified approach to dose-effect relationships in radiotherapy: I. Modified TDF and linear quadratic equations // *Int. J. Radiation Oncology Biology. Physic.* — 1988. — Vol. 14. — P. 549–556.
19. Ptter R, Knocke TH, Fellner C. et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with Iridium-192 in cervix cancer — report on the recent Vienna University Hospital experience (1993–1997) compared to the preceding period, referring to ICRU 38 recommendations // *Bull. Cancer Radiother.* — 2000. — Vol. 4. — P. 159–172.
20. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications // *Cancer.* — 1984. — Vol. 54. — P. 235–246.
21. Perez CA, Fox S, Lockett MA, et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 885–898.
22. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D. et al. Statistical study of a series of 672 cases of carcinoma of the uterine cervix. Results and complications according to age and modalities of treatment // *Bull Cancer.* — 1995. — Vol. 82. — P. 568–581.
23. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM. et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence—the University of Wisconsin experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 1267–1274.
24. Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Cancer (Philad.).* — 2006. — Vol. 107. — P. 908–915.
25. TNM Classification of Malignant Tumours, Fifth Edition, UICC, Wiley-Liss, Inc. -1997. — 227 p.

V.G.Turkevich

Clinical evaluation of the effectiveness of radiation treatment for cervical cancer

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

The study is based on data on 1756 patients with cervical cancer treated as combined (remote + contact) and only the contact exposure with low, medium and high dose rate. For comparative radiobiological evaluation of reactions of irradiated tissues there were used the following radiobiological models: factor time-dose-fractionation, the cumulative radiation effect, linear- quadratic model in the variant of biologically effective dose. Survival of cervical cancer patients undergone combined radiation treatment was determined by the stage of disease. In particular, the survival of patients with Stage IB cervical cancer was significantly higher than in Stages IIB and IIIB, while in Stage IIB was significantly higher than in Stage IIIB. Long-term results of radiation treatment of patients with Stage IB1 (T1b1N0M0) and Stage IIB (T2bN0M0) cervical cancer did not depend on whether the contact radiation exposure was combined or single. The most preferred component of radiotherapy in women suffering from cervical cancer was brachytherapy with high dose rate.

Key words: cervical cancer, radiotherapy

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.