

В.Г.Туркевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

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

В основу настоящей работы положены данные о 306 больных раком тела матки, 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, раком тела матки, подвергнутых сочетанному или только контактному лучевому лечению определяется стадией заболевания. В частности выживаемость больных РТМ при IV стадии СЛТ существенно ($p < 0,05$) больше чем при IC стадии, а при IV КЛТ достоверно ($p < 0,05$) больше чем при IC и IIВ стадиях. Отдаленные результаты лучевого лечения пациенток по всем стадиям РТМ существенно лучше ($p < 0,05$) на 16%, когда проводилось только контактное радиационное воздействие. Наиболее предпочтительным внутриволостным компонентом радиотерапии женщин, страдающих РТМ, с тяжелой сопутствующей патологией, является брахитерапия с ВМД, как при сочетанном, так и только контактном облучении.

Ключевые слова: рак тела матки, радиотерапия.

Рак тела матки (РТМ) или рак эндометрия (РЭ) является вторым по частоте встречаемости у женщин во всем мире после рака шейки матки [6]. Однако, за период с 1987 г по 2012 гг. частота возникновения РТМ возросла на 13%, а смертность за это же время увеличилась на 250%. В России ежегодно регистрируется около 20 000 новых случаев РТМ и умирает более 6 500 больных [5]. Частота применения лучевой терапии в качестве самостоятельного метода или в сочетании с операцией при инвазивном РЭ составляет 50% [1]. Согласно рекомендациям NCCN, национальной ассоциации онкологических центров США, лечение РЭ с использованием только радиотерапии возможно в случаях

наличия медицинских противопоказаний к хирургическому лечению [12]. Хирургическое и комбинированное лечение РТМ являются основным методом. К сожалению, РТМ часто сопровождается такими факторами риска как пожилой возраст, ожирение, гипертоническая болезнь и диабет. В результате до 20% женщин, страдающих РЭ, не могут подвергаться хирургическому лечению из-за сопутствующих заболеваний, в этом случае показано проведение радикальной радиотерапии [9]. Отдаленные результаты лучевого лечения РТМ по данным литературы представлены в табл. 1. Общая пятилетняя выживаемость больных раком тела матки с I стадией заболевания колеблется в пределах 60%-84% по данным российских авторов и 80%-90% в публикациях зарубежных исследователей. При II стадии заболевания общая выживаемость варьировала в пределах 60%-71% в России и 72%-85% в других странах соответственно. Методы лучевого воздействия у различных авторов отличаются друг от друга применением сочетанной или только контактной радиотерапии с использованием низкой и высокой мощности дозы брахитерапии (табл.1). В последние годы в зарубежных публикациях практически не встречаются данные, посвященные исследованию результатов только радиотерапии РЭ. В известных статьях количество пациентов в группах больных РТМ, подвергавшихся только брахитерапии с использованием средней или высокой мощности дозы, относительно невелико, что не позволяет сделать существенные выводы о результатах лучевого лечения.

Материал и методы

Нами изучены данные о 306 больных раком тела матки (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 [16]. Для сравнительной радиобиологической оценки реакций облучаемых тканей использовались следующие радиобиологические модели (РМ): фактор [14] время-доза-фракционирование (ВДФ), кумулятивный [10] радиационный эффект (КРЭ), линейно-квадратичная модель (ЛКМ) в варианте биологически эффективной дозы (БЭД). Особенностью БЭД [8] является наличие коэффициентов для рано (БЭД_р) и поздно (БЭД_п) реагирующих тканей.

Для лечения РТМ применялась как сочетанная (дистанционная + контактная), так и только контактная радиотерапия. Контактное облучение производилось с различной мощностью дозы: низкая мощность дозы (НМД) — до 2 Гр/час, средняя мощность дозы (СМД) — 2-12 Гр/час и высокая мощность дозы (ВМД) — более 12 Гр/час. Контактное воздействие с НМД у 78 больных осуществлялось источниками Со-60 низкой активности, устанавливаемых так называемым ручным методом. Для внутрисполостного лечения с СМД и ВМД у 23 женщин применен аппарат “АГАТ-В” с источниками Со-60. У 73 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 132 пациентки.

В лечении 101 больной РТМ использовалась сочетанная (дистанционная + контактная) радиотерапия (СЛТ) и только контактная лучевая терапия (КЛТ) проводилась 205 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 61 больной и телегамматерапия на установках “РОКУС” Со-60 (Еэф=1.25МэВ) — 40 пациенток.

Равномерное облучение малого таза велось с двух противоположных полей размером 15x15 или 16x16 см в режиме обычного фракционирования суммарной (СОД) очаговой дозы и разовой очаговой дозы (РОД=2Гр) X 5 раз в неделю. Открытым полем на очаг давалась СОД=20Гр (ВДФ=33; КРЭ=860; БЭДр=24Гр, БЭДп=36Гр), затем устанавливался центральный экранирующий блок, и доза на лимфатические узлы таза доводилась до СОД=40Гр (ВДФ=65; КРЭ=1350; БЭДр=48Гр, БЭДп=72Гр). Контактному лучевому лечению с НМД — низкой мощностью дозы (0,5 Гр/ч) подверглись 78 пациенток. Применялось два 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).

Брахитерапия с СМД (5-10Гр/ч) осуществлена у 81 женщины, страдающих РТМ. Фракционирование было следующим: в случае сочетанного облучения РОД=8Гр один раз в неделю, СОД=40Гр (ВДФ=105; КРЭ=1838; БЭДр=72Гр, БЭДп=168Гр). В случае только контактного облучения РОД=10Гр 1 раз в неделю, СОД=50Гр (ВДФ=148; КРЭ=2298; БЭДр=100Гр, БЭДп=250Гр). Эндокюритерапия с ВМД (12-25Гр/ч) проведена 147 больным в двух вариантах: в случае сочетанного облучения РОД=8Гр один раз в неделю, СОД=40Гр (ВДФ=105; КРЭ=1838, БЭДр=72Гр, БЭДп=168Гр). При использовании лишь брахитерапии РОД=10Гр 1 раз в неделю, СОД=50Гр (ВДФ=148; КРЭ=2298; БЭДр=100Гр, БЭДп=250Гр).

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 (69±3%) и безрецидивной (67±3%) выживаемости при лучевом лечении РТМ не выше (табл. 3), чем представленные в литературе (табл.1). Общая пятилетняя вы-

Таблица 1.

Отдаленные результаты лучевого лечения рака тела матки

Авторы	Год публикации	Мощность дозы брахитерапии	Стадия заболевания	Общее число пациентов	5-летняя выживаемость (%)
Крикунова Л.И. [3]	2004	ВМД СМД	I-III	112 46	60 % 87 %
Марьина Л.А. [4]	2008	ВМД СМД	I II III	251	84 % 71 % 61 %
Fishman D.A. [7]	1996	НМД	I II	54	80 % 85 %
Kucera at al [11]	1998	ВМД	I II	228	ОВ -60 % БВ — 85 %
Nguyen T.V. at al. [13]	1998	ВМД	I	36	85 %
Rouanet P. at al [15]	1993	НМД	I II	250	90 % 72 %

Примечание — ОВ — общая выживаемость, БВ — безрецидивная выживаемость. НМД — облучения с низкой, СМД — средней и ВМД — высокой мощностью дозы излучения.

Таблица 2.

Количество больных раком тела матки

Стадия заболевания	Число больных при сочетанном облучении	Число больных при контактном облучении	Общее число больных
IB(T1bN0M0)	37	111	148
IC(T1cN0M0)	17	73	90
IIB(T2bN0M0)	47	21	68
Все стадии	101	205	306

Таблица 3.
Результаты лучевого лечения рака тела матки

Стадия заболевания	Выживаемость	Пятилетняя выживаемость при сочетанном облучении (%)	N	Пятилетняя выживаемость при контактном облучении (%)	N
IB(T1bN0M0)	Общая Безрецидивная	76±7 * 70±8	37	82±4 *,** 80±4	111
IC(T1cN0M0)	Общая Безрецидивная	34±12 * (*) 32±12	17	67±5 * (*) 64±6	73
IIB(T2bN0M0)	Общая Безрецидивная	55±7 54±7	47	61±11 ** 61±11	21
Все стадии	Общая Безрецидивная	59±5 (**) 57±5	101	75±3 (**) 72±3	205

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

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

Стадия заболевания	Выживаемость	Пятилетняя выживаемость при сочетанном облучении (%)			Пятилетняя выживаемость при контактном облучении (%)		
		N НМД	N СМД	N ВМД	N НМД	N СМД	N ВМД
IB(T1bN0M0)	Общая	3 100	14 86±9 *	20 65±11 *	22 64±10 ***	30 82±7	59 89±4 ***
	Безрецидивная	100	85±10	53±12	64±10	77±8	88±5
IC(T1cN0M0)	Общая	6 0 **	3 33±27	8 63±17 **	30 67±9	17 82±9	26 58±10
	Безрецидивная	0	33±27	63±17	63±9	82±9	56±10
IIB(T2bN0M0)	Общая	11 36±15	12 58±14	24 62±10	6 67±15	5 53±25	10 60±15
	Безрецидивная	36±15	57±15	62±10	67±15	50±25	60±15
Все стадии	Общая	20 35±11 *,**,(*)	29 69±9 **	52 63±7 *,(**)	58 66±6 ****,(*)	52 80±6	95 77±4 ****,(**)
	Безрецидивная	35±11	68±9	60±7	64±6	76±6	75±5

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

живаемость (ОВ) больных с IB стадией РТМ оказалась равной — 81±3%, IC — 61±5%, IB — 57±6%. Безрецидивная пятилетняя выживаемость (БВ) составила 77±4%, 58±5% и 56±6%, соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость всех пациенток при IB стадии достоверно выше (p<0,05) чем при IC и IIB, за счет группы больных РТМ, подвергавшихся только брахитерапии, в которой сохраняется данное преимущество. Необходимо отметить, что показатели общей и безрецидивной выживаемости, у больных подвергавшихся СЛТ при IB стадии РТМ достоверно выше (p<0,05), чем при IC. Достоверно выше выживаемость (p<0,05) женщин по всем стадиям РТМ в тех случаях, когда применялась одна брахитерапия (75±3%) в сравнении с сочетанным радиационным воздействием (59±5%) (табл. 3). Существенно лучшие отдаленные результаты при контактной лучевой терапии (p<0,05) по сравнению с СЛТ наблюдались при IC стадии (67±5 против 34±12). Поэтому при этой стадии РТМ возможно рекомендовать вышеназванной группе больных проведение только брахитерапии с ВМД.

Выяснилось, зависит ли эффективность лучевого лечения от мощности дозы брахитерапии. Оказалось (табл. 4) что в целом по всем стадиям РТМ длительность жизни у больных, которым назначалось СЛТ и КЛТ, существенно меньше (p<0,05), если оно проводилось с НМД, чем с ВМД. Аналогичное преимущество установлено для СМД по сравнению с НМД среди больных, подвергавшихся сочетанной лучевой терапии. Среди больных IB стадии РТМ общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость, при КЛТ, достоверно (p<0,05) выше, если они облучались с ВМД, а не с НМД.

Клинические преимущества применения высокой и средней мощности дозы при контактной радиотерапии очевидны: возможность амбулаторного проведения облучения, пациентка неподвижна в течение короткого промежутка времени, что уменьшает риск возникновения тромбозов и эмболий у больных раком тела матки с тяжелой сопутствующей патологией. В нашем исследовании доказано статистически достоверное (p<0,05) увеличение продолжительности жизни при сочетанной лучевой терапии

РТМ с брахитерапией СМД (ОВ = 69±9%, БВ = 68±9%) и ВМД (ОВ = 63±7%, БВ = 60±7%) по сравнению с кюритерапией с НМД (ОВ = 35±11%, БВ = 35±11%), а также при КЛТ с брахитерапией ВМД (ОВ = 77±4%, БВ = 75±5%) по сравнению с кюритерапией с НМД (ОВ = 66±6%, БВ = 64±6%). В целом по всем стадиям рака эндометрия независимо от метода радиотерапии брахитерапия с СМД (ОВ = 76±5%, БВ = 73±5%) и ВМД (ОВ = 72±4%, БВ = 70±4%) показала достоверно ($p < 0,05$) лучшие результаты, чем контактное облучение с НМД (ОВ = 58±6%, БВ = 56±6%).

Выводы

1. Выживаемость больных, раком тела матки, подвергнутых сочетанному или только контактному лучевому лечению определяется стадией заболевания. В частности выживаемость больных РТМ при IV стадии СЛТ существенно ($p < 0,05$) больше чем при IC стадии, а при IV КЛТ достоверно ($p < 0,05$) больше чем при IC и IIВ стадиях.

2. Отдаленные результаты лучевого лечения пациенток по всем стадиями РТМ существенно лучше ($p < 0,05$) на 16%, когда проводилось только контактное радиационное воздействие.

3. Наиболее предпочтительным внутриволостным компонентом радиотерапии женщин, страдающих РТМ, с тяжелой сопутствующей патологией, является брахитерапия с ВМД, как при сочетанном, так и только контактном облучении.

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. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // *Практ. онкол.* - Т. 5. — №1. — 2004. — С. 33-40.
4. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки.-Москва. — 2008 — 144 с.
5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. /Ред. Чиссов В.И., Старинский Г.В., Петрова Г.В. — М. — 2012. — 260 с.
6. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012 /Atlanta, GA: American cancer Society.- 2012.
7. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium // *Gynecol Oncol.* — 1996. — Vol. 61 — P. 189-196.
8. 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.

9. Harris E.R. Radiation Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Cancer /Cancer of the uterus. Ed. Coukos G., Rubin s. — 2005. — P. 367-397.
10. Kirk J., Grey W., Watson E. Cumulative Radiation Effect. Part 1: Fractionated treatment regimes // *Clin. Radiol.* — 1971. — Vol. 22. — P. 145-155.
11. Kucera, Knocke TH, Kucera E, Potter R. Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients /*Acta Obstet Gynecol Scand.* — 1998. -Vol. 77. — P. 1008-1012.
12. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines TM). Uterine neoplasms. — 2012. — Version 3.
13. Nguyen T.V., Petereit D.G. High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 71. — P. 196-203.
14. 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.
15. Rouanet P, Dubois JB, Gely S, Pourquier H. Exclusive radiation therapy in endometrial cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* -1993. — Vol. 26. — P. 223-228.
16. TNM Classification of Malignant Tumours, Fifth Edition, UICC, Wiley-Liss, Inc. -1997. — 227 p.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

V.G.Turkevich

Clinical evaluation of the effectiveness of radiation treatment for endometrial cancer

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

The study is based on data on 306 patients with endometrial 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 endometrial cancer patients undergone combined or only the contact radiation treatment was determined by the stage of disease. In particular, the survival of patients with Stage IB endometrial cancer (combined radiation treatment) was significantly higher than in Stage IC, while in Stage IB (contact radiation treatment) was significantly higher than in Stages IC и IIВ. Long-term results of radiation treatment of patients with all Stages of endometrial cancer were significantly better by 16% when only the contact radiation treatment was performed. The most preferred component of radiotherapy in women suffering from endometrial cancer with severe comorbidities was brachytherapy with high dose rate both in the combined and only contact irradiation.

Key words: endometrial cancer, radiotherapy.