

*Д.А. Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов, Э.Г. Гулиев*

## **Результаты сочетанной конкурентной лучевой терапии больных раком шейки матки ПА – ПVB стадий с использованием внутриволостной и внутритканевой брахитерапии**

Национальный Центр Онкологии, Баку, Азербайджан

В статье проанализированы результаты обследования и лечения 128 больных раком шейки матки (РШМ) ПА — ПVB стадии, получивших конкурентную химиолучевую терапию с применением внутриволостной (ВП) и внутритканевой (ВТ) брахитерапии. Метод ВТ брахитерапии позволил значительно повысить дозу ионизирующего излучения в клиническом объеме мишени высокого риска при тех же дозах на окружающие здоровые органы и ткани. При анализе трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли и метода лечения было выявлено, что метод ВТ брахитерапии более эффективен при размерах опухоли  $\geq 5$  см.

Таким образом, ВТ брахитерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения местно-распространенного РШМ и может выполняться в рутинной клинической практике. Однако для подведения окончательных выводов необходимо продолжить данное исследование, набрав большее количество пациенток и увеличив сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, внутритканевая брахитерапия, локальный контроль, химиолучевая терапия

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее широко распространенных злокачественных опухолей женских половых органов и основная причина смерти от онкогинекологической патологии в мире [2, 4, 7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 500 000 больных РШМ, что составляет 5% всех онкологических больных и около 200 000 женщин умирают от этого заболевания [4, 6, 7].

Согласно официальным данным, в структуре онкологических заболеваний среди женщин в Азербайджанской Республике РШМ занимает второе место после рака молочной железы. Несмотря на высокую результативность и широкую доступность скрининговых и диагностических мероприятий при РШМ, у большинства

пациенток в нашей стране на момент обращения к врачу диагностируется РШМ в поздних, местно-распространенных стадиях, так 74% больных заболевание диагностируется во ПVB–ПVB стадиях [1, 2].

На сегодняшний день стандартный метод лечения местно-распространенного РШМ состоит из дистанционной лучевой терапии с еженедельным введением цисплатина и последующей брахитерапией [8, 13, 14]. При этом, эффективность лучевой терапии повышается благодаря именно брахитерапии, которая позволяет подвести более высокие дозы ионизирующего излучения непосредственно к опухоли, при этом минимизируя дозы на окружающие здоровые органы и ткани [3, 10, 15].

Исторически при планировании брахитерапии доза назначалась на так называемую точку А. Но внедрение в клинику методов 3D визуализации как КТ и МРТ, разработка КТ/МРТ совместимых аппликаторов а также соответствующих компьютерных программ – 3D планирующих систем обеспечило развитие визуально направляемой адаптивной брахитерапии (IGABT, image guided adaptive brachytherapy) [5, 11, 16]. При планировании брахитерапии с помощью КТ или МРТ визуализации с применением стандартных внутриволостных аппликаторов становится ясно, что в большинстве случаев невозможно покрыть объем высокого риска (HRCTV, high risk clinical target volume), включающий в себя остаточную опухоль, шейку матки, пораженные зоны параметрия назначенной дозой ионизирующего излучения [9,14,17]. С целью повышения дозы в периферических зонах HRCTV были разработаны аппликаторы, позволяющие введение полых игл в параметральную клетчатку с последующей возможностью загрузки радиоактивным источником [9, 12, 15].

Комбинированный внутриволостной/внутритканевой (ВТ) метод брахитерапии РШМ начал применяться в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2012 года. С целью оцен-

ки эффективности ВТ брахитерапии в отделении лучевой терапии НЦО был проведен сравнительный анализ результатов лечения местно-распространенного РШМ с применением внутривидовой (ВП) и ВТ брахитерапии.

### Материал и методы

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения 128 больных РШМ ПА — ПВ стадий, которые находились на лечении в клинике Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2012 по 2016 гг. Возраст больных колебался от 31 до 76 лет. Большинство больных (54,1%) было 40–60 лет.

После клинического осмотра больные подвергались всестороннему лабораторно-инструментальному обследованию, которое включало изучение показателей периферической крови (общий и биохимический анализ), рентгенологическое исследование органов грудной полости, ректовагинальное и бимануальное влагалищное исследование, кольпоскопию с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и парааортальных лимфатических узлов, ПЭТ/КТ. По показаниям пациентам проводились цисто- и ректоскопия, КТ органов грудной клетки, МРТ головного мозга, радиоизотопное исследование скелета и функции почек, эхокардиография, а также другие исследования.

В клиническое исследование включались больные соответствующие следующим критериям: возраст 18 лет и больше, морфологически верифицированный диагноз РШМ ПА — ПВ стадии, общее состояние по шкале ВОЗ/ECOG: 0 – 2, по шкале Карновского  $\geq 50$ , удовлетворительные показатели периферической крови: гемоглобин  $\geq 80$  г/л (с или без переливания крови), лейкоциты  $\geq 4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $\geq 130 \times 10^9$ /л, креатинин  $\leq 120$  мкмоль/л. Субъективный статус (общее состояние больных) до начала лечения оценивался по 5-степенной системе оценки ВОЗ и составил: у 67 (52,3%) — 0, у 36 (28,1%) — 1 и у 25 (19,6%) человек — 2 балла.

Распределение больных по стадиям РШМ было следующим: ПА – 21 (16,4%), ПВ – 58 (45,3%), ПА – 6 (4,7%) и ПВ – 43 (33,6%) пациентки. Абсолютное большинство больных (78,9%) на момент обращения имели РШМ ПВ и ПВ стадий.

При морфологическом исследовании было выявлено 115 (89,8%) случаев плоскоклеточного рака, 6 (4,7%) — аденокарциномы и 7 (5,5%) — анапластического рака. Как видно из приведенных цифр, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. У 29 (22,7%) больных на момент диагностики определялись метастазы в тазовых лимфатических узлах (на основании МРТ и ПЭТ/КТ исследований). Более детальная характеристика клинического материала представлена в табл. 1.

В зависимости от тактики лечения, больные, вошедшие в исследование, были разделены на группы. ДЛТ в обеих группах была идентичной и проводилась

Таблица 1. Характеристика клинического материала

Группа	I (ВП)	II (ВТ)	Всего
Количество пациенток	63	65	128
Средний возраст	52,4	54,1	53,8
Гистологический вариант РШМ - n (%)			
Плоскоклеточный	56 (88,9%)	59 (90,7%)	115
Аденокарцинома	2 (3,2%)	4 (6,2%)	6
Анапластический	5 (7,9%)	2 (3,1%)	7
Стадии РШМ - n (%)			
T2a	12 (19,1%)	9 (13,9%)	21
T2b	27 (42,9%)	31 (47,6%)	58
T3a	4 (6,3%)	2 (3,1%)	6
T3b	20 (31,7%)	23 (35,4%)	43
FIGO стадии			
IIA	11 (17,4%)	8 (12,3%)	19 (14,8%)
IIB	23 (36,6%)	25 (38,5%)	48 (37,5%)
IIIA	3 (4,7%)	2 (3,1%)	5 (3,9%)
IIIB	26 (41,3%)	30 (46,1%)	56 (43,8%)
Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах - n (%)			
N1	13 (20,6%)	16 (24,6%)	29
N0	50 (79,4%)	49 (75,4%)	
Размер опухоли - n (%)			
< 5 см	25 (39,7%)	30 (46,1%)	55
$\geq 5$ см	38 (60,3%)	35 (53,9%)	73
Средний объем HRCTV* (см <sup>3</sup> )	63,4	67,2	65,6

\*HRCTV – клинический объем высокого риска.

на линейных ускорителях методом волнометрической арка-терапии (VMAT, volumetric arc therapy) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр пять дней в неделю на первичную опухоль и региональные лимфатические узлы до суммарной дозы (СОД) 45 Гр. На метастатические лимфатические узлы назначали одновременно (интегрированный буст) 2,3 Гр РОД до 57,5 СОД, что по изоэффекту равно 60 Гр. Параллельно больные получали конкурентную химиотерапию, состоящую из внутривенных введений цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, до 5 инфузий. На 5-й неделе лечения всем больным проводили повторное МРТ обследование таза для оценки остаточного объема опухоли и определения HRCTV с целью подготовки к брахитерапии. В первой группе (ВП) брахитерапия проводилась внутрисполостными кольцевыми аппликаторами (ринг/тандем) которые вводились под общей внутривенной или спинальной анестезией. Пациенткам во второй группе (ВТ) во время аппликации также вводили иглы в параметральную клетчатку (рис.1).

Для брахитерапии применялся 24-х канальный afterloading system аппарат с источником излучения <sup>192</sup>Ir высокой мощности дозы, РОД составила 7 Гр, 2 раз в неделю, всего 4 фракции до СОД – 28 Гр; доза назначалась на объем HRCTV, который контурировался на серии МРТ снимков с аппликатором на месте. С целью лучшей визуализации как опухоли и шейки матки так и аппликаторов с или без игл, МРТ сканирование проводилось в паратрансверсальной плоскости перпендикулярно кольпостату и оси шейки матки (параллельно плоскости кольцевой части аппликатора) в T2 режиме.

Расчет суммарных доз ДЛТ и брахитерапии проводился с помощью линейно-квадратичной модели с учетом  $\alpha/\beta$  10 Гр для опухоли и ранних эффектов лучевой терапии, и  $\alpha/\beta$  3 Гр для поздно реагирующих тканей.

Для оценки эффективности мы анализировали непосредственные результаты проведенного лечения (по критериям RECIST) и показатели трехлетней безрецидивной выживаемости. Полученные данные были обработаны традиционным параметрическим методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости). Для анализа выживаемости применялся метод Каплан-Мейер, для сравнения — лог ранг тест и критерий Мантел-Кокс. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS 15.0.

## Результаты и выводы

В группе внутрисполостной брахитерапии средняя доза в HRCTV (D90HRCTV – средняя доза, покрывающая 90% объема высоко риска) составила 79,2 Гр (стандартное отклонение 12 Гр) при перерасчете на классическое фракционирование по 2 Гр (EQD2). В группе внутритканевой брахитерапии средняя доза в HRCTV благодаря применению интерстициальных игл была значительно выше и составила 88,7 Гр при стандартном отклонении 14 Гр (EQD2;  $p < 0,05$ ). Во время аппликации в параметральную клетчатку вводили от 2-х до 6-и игл, чаще всего – 4.

Медиана наблюдения за больными составила 32 месяца. Первое контрольное обследование пациентов проводилось через 3 месяца после окончания лечения. В этот период определялись непосредственные результаты лечения – степень регрессии опухоли. Всего у 6-и из 128-и больных наблюдалась частичная регрессия опухоли, в одном случае прогрессирование заболевания, а в остальных случаях была достигнута полная регрессия. Пациенты с полной регрессией опухоли каждые 3 месяца обследовались на предмет выявления рецидивов.

За период наблюдения в первой группе у 6-и (10,3%) из 58 больных, а во второй группе (внутритканевой брахитерапии) в 4-х случаях (6,3%) из 63 больных с полной регрессией развился локальный рецидив РШМ. Данные о степени регрессии опухоли и рецидивировании в зависимости от метода лечения и суммарной дозы на HRCTV представлены в табл. 2.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 84% и 91% в первой и второй группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Однако, разница в показателях безрецидивной выживаемости в пользу внутритканевой брахитерапии была более выражена у пациентов с размером первич-

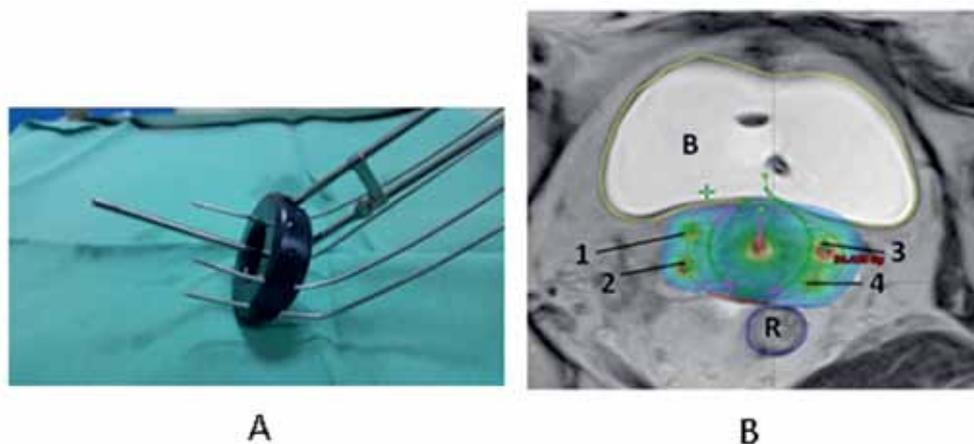


Рис. 1.

А – ринг/тандем аппликатор с внутритканевыми иглами, В – аксиальный срез МРТ планирования внутритканевой брахитерапии РШМ (R – прямая кишка; B – мочевого пузыря; 1,2,3,4 – внутритканевые иглы)

**Таблица 2. Показатели опухолевого ответа и частоты рецидивов в зависимости от метода лечения больных раком шейки матки**

Группа	n	Полная регрессия	Частичная регрессия	Прогрессирование заболевания	D90 HRCTV (Гр)	Локальные рецидивы n (%)
I (ВП)	63	58 (92%)	4 (6,4%)	1 (1,6%)	79,2	6 (10,3%)
II (ВТ)	65	63 (96%)	2 (3,1%)	0	88,7	4 (6,3%)
Всего	128	121 (94,5%)	6 (4,7%)	1 (0,8%)	84,1	10 (8,3%)

**Таблица 3. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от метода лечения и основных прогностических показателей**

Группа	n	Общая 3х-летняя безрецидивная выживаемость	3х-летняя безрецидивная выживаемость при размере опухоли <5см / ≥5см	3х-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии РШМ		
				IIA	IIIB	IIIB
I (ВП)	63	84%	92% / 75%	94%	81%	73%
II (ВТ)	65	91%	94% / 84%	96%	88%	81%
Всего	128	88%	88% / 80%	95%	85%	77%

ной опухоли  $\geq 5$  см: 75% и 84% соответственно ( $p=0,06$ ). Анализ 3-хлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения и стадии заболевания выявил тенденцию улучшения при использовании внутритканевой брахитерапии при IV и III стадиях РШМ (см. табл. 3).

С целью оценки поздней токсичности лечения были изучены лучевые осложнения со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, сроки возникновения которых в обеих группах мало отличались и составили в среднем 1,2 года. Явления позднего ректита I степени – легкая диарея, спазмы, выделения слизи и крови в малом объеме наблюдались в группе ВТ в 6,9%, а в группе ВП — 10,4% случаях. Ректитов более высшей степени тяжести не встречалось. Поздний лучевой цистит I степени был диагностирован у 5,5% больных в группе ВТ и у 7,8% больных в группе ВП. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания были легкое учащение диуреза, жжение, микрогематурия, при цистоскопии – атрофия эпителия, единичные телеангиоэктазии. Таким образом, сравнительный анализ показал хоть и недостоверное ( $p=0,08$ ) уменьшение частоты возникновения поздних лучевых повреждений с применением внутритканевой брахитерапии.

Как видно из приведенных данных применение комбинированной внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии в химиолучевой терапии местно-распространенного РШМ позволяет значительно повысить дозу ионизирующего излучения в объеме мишени (HRCTV) при тех же дозах на окружающие здоровые органы и ткани. Двухлетний показатель локальной безрецидивной выживаемости достоверно не отличался между группами ВП и ВТ, хотя при анализе локального контроля в зависимости от размеров первичной опухоли и метода лечения было выявлено, что ме-

тод ВТ брахитерапии более эффективен при размерах опухоли  $\geq 5$  см. Таким образом ВТ брахитерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения местно-распространенного РШМ и может выполняться в рутинной клинической практике. Однако для подведения окончательных выводов необходимо продолжить данное исследование набрав большее количество пациенток и увеличив сроки наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Гулиев Ф.А. и др. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008 — 2013 гг. // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии. – 2014. – № 2. – С. 6-12.
2. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С., Гулиев Э.Г. Брахитерапия высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 2. – С. 89-95.
3. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Аввакумова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Актуальные вопросы медицинской радиологии: тезисы докл. конф. – М., 1998. – С. 271.
4. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2000. – Т. 2. – № 2. – С. 40-44.
5. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местнорас-пространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 6. – С. 627-630.
6. Fokdal L., Sturdza A., Mazon R. et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retro-EMBRACE study // Radiotherapy and Oncology. – 2016. – Vol.120. – P. 434-440.
7. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.
8. Han K., Croke J., Foltz W. et al. Prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in

- brachytherapy for cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 519–525.
9. Hanna T., Delaney G., Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 370–377.
  10. Jastaniyah N., Yoshida K., Tanderup K. et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE) // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 404–411.
  11. Minig L., Patrono M., Romero N. et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIIB // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 86-92.
  12. Mohamed S., Kallehauge J., Fokdal L. et al. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy // *Brachytherapy*. – 2015. – Vol. 14(1). – P. 23-28.
  13. Ribeiro I., Janssen H., Brabandere M. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 447–454.
  14. Soliman A., Elzibak A., Easton H. et al. Quantitative MRI assessment of a novel direction modulated brachytherapy tandem applicator for cervical cancer at 1.5 T // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 500–506.
  15. Tanderup K., Fokdal L., Sturdza A. et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 441–446.
  16. Viswanathan A., Beriwal S., Santos J. et al. The American Brachytherapy Society Treatment Recommendations for Locally Advanced Carcinoma of the Cervix Part II: High Dose-Rate Brachytherapy // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol.14 (1). – P. 47-52.
  17. Yahya S., Bhatt L., King M. et al. Survival and toxicity following chemoradiation for carcinoma of the cervix — impact of multiple-phase treatment and shielding // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35 (10). – P. 5567-5574.

Поступила в редакцию 21.02.2017 г.

*D.A. Aliev, I.G. Isaev, K.S. Akperov, E.G. Guliev*

**Results of combined competitive radiotherapy of IIA – IIIB stage cervical cancer patients using intracavitary and interstitial brachytherapy**

National Center of Oncology  
Baku, Azerbaijan

Treatment and investigation results of 128 IIA – IIIB stage cervical cancer patients treated by concurrent chemoradiotherapy with combined intracavitary and interstitial brachytherapy were analyzed. Interstitial brachytherapy allowed significantly increase a dose to high risk clinical target volume without elevation of the dose to surrounding organs at risk. Three-year relapse free survival did not differ significantly between intracavitary and interstitial brachytherapy groups. However analysis of local control rates depending on tumor size and treatment modality showed higher three year relapse free survival rate for tumors  $\geq 5$  cm treated by interstitial brachytherapy. Therefore interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer is quite safe and effective treatment modality and could be used in daily clinical practice. But to do final conclusions we need to recruit more patients and longer follow up.

Key words: cervical cancer, interstitial brachytherapy, local control, chemoradiotherapy