

# Послеоперационная конформная лучевая терапия рака шейки и тела матки: роль контактной лучевой терапии

В.А.Титова, Г.А.Паньшин, Л.Н.Шевченко,  
Ю.М.Крейнина, М.Х.Каскулова  
Российский научный центр  
рентгенорадиологии Минздрава России, Москва

На основе анализа результатов лечения 374 больных обсуждены варианты послеоперационной конформной сочетанной лучевой терапии инвазивного рака шейки и тела матки с факторами неблагоприятного прогноза с использованием автоматизированной контактной лучевой терапии малогабаритными источниками  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ . Продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность метода и целесообразность его применения после проведения хирургического лечения в разных учреждениях и в различном объеме ввиду низкой частоты местных рецидивов и прогрессирования. Показано, что при лечении рака шейки и тела матки IIIb стадии и выше важна роль системной терапии для минимизации частоты прогрессирования.

**Ключевые слова:** рак тела и шейки матки, адьювантная конформная дистанционная и контактная лучевая терапия, источники  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ .

## Postoperative Conformal Radiation Therapy for Cervical and Uterine Cancer: The Role of Contact Radiation Therapy

V.A.Titova, G.A.Panshin, L.N.Shevchenko,  
Yu.M.Kreinina, M.Kh.Kaskulova  
Russian Scientific Center of Roentgenology  
and Radiology of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Moscow

The article discusses the options for postoperative conformal combined radiation therapy of invasive cervical and uterine cancer with adverse prognosis factors using automated contact radiation therapy with small-sized  $^{60}\text{Co}$  and  $^{192}\text{Ir}$  sources based on the analysis of the treatment results of 374 patients. High therapeutic efficiency of the method and the expediency of its application after surgical treatment in different institutions and in different amounts due to low frequency of local relapses and progression are demonstrated. It is shown that the role of systemic therapy in minimization the frequency of progression is important in the treatment of cervical and uterine cancer in IIIb stage and above.

**Keywords:** cervical and uterine cancer, adjuvant conformal remote and contact radiation therapy,  $^{60}\text{Co}$  and  $^{192}\text{Ir}$  sources.

### Введение

Среди опухолей женской репродуктивной системы лечение рака шейки и тела матки (РШМ/РТМ) продолжает оставаться серьезной онкологической проблемой, т.к. у трети больных, классифицированных как дисплазии шейки матки или атипические гиперплазии эндометрия, были диагностированы и морфологически подтверждены инвазивные формы рака, а более половины пациентов имели внеорганный распространение и неблагоприятный прогноз ввиду наличия метастатического поражения тазовых и/или парааортальных лимфоузлов, яичников. Так, по данным С.В.Мухтарулиной, после хирургического лечения РШМ Ib1–Ib2 стадии общая частота метастазов в лимфоузлах таза и парааортальной области достигает 13,6%, в том числе только в лимфоузлах таза – в 12,5% случаев [1].

Частота прогрессирования опухолевого процесса зависит также от факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), к которым устойчиво относят низкодифференцированный плоскоклеточный рак и аденокарциному шейки матки, глубокую инвазию опухолевых клеток в тело и шейку матки, наличие раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, а также параметральное распространение опухолевого процесса [2]. Данное обстоятельство является основанием для проведения в данной клинической ситуации комбинированного/комплексного лечения с применением конформной лучевой терапии.

Следует отметить, что данный метод специального лечения на сегодняшний день представлен вариантами самостоятельной контактной – внутриполостной (КЛТ) при малоинвазивном РШМ и РТМ Ia стадии с ФНП или сочетанным (СЛТ), дополненным дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) на лимфоколлекторы таза с расширением объема облучения до парааортальных лимфоузлов при наличии метастазов в тазовых лимфоузлах [3, 4]. При риске генерализации опухолевого процесса и проведении циторедуктивных операций реализуется комбинированный метод, который дополняется системной полихимиотерапией (ПХТ), в том числе с радиомодифицирующей целью, как в неадьювантном, так и в адьювантном вариантах ее применения.

Необходимо подчеркнуть, что при рандомизированных исследованиях, касающихся РТМ I клинической стадии, было констатировано, что при низкодифференцированном раке и инвазии более 1/2 толщины стенки матки частота рецидивов при использовании ДЛТ снижается до 4% вместо 14% без ее применения, однако без существенного при этом влияния на общую выживаемость. В то же время, после проведения сочетанной лучевой терапии частоту местных рецидивов удается снизить уже до 2%. При этом, частота отдаленного метастазирования в данной клинической ситуации после КЛТ достигает 5%; в то время как после ДЛТ – 2% при общей выживаемости, соответственно, 85 и 81% [3].

В плане сравнительного анализа с данными зарубежных исследователей относительно необходимости послеоперационной лучевой терапии при инвазивном РТМ и РШМ, была проведена оценка эффективности комбинированного лечения 374 больных.

**Цель исследования** – определение целесообразности и сравнительная оценка эффективности контактной

Методы послеоперационного лечения рака шейки и тела матки		
Вид источника	Метод лечения	
	КЛТ – $^{192}\text{Ir}$	КЛТ – $^{60}\text{Co}$
<b>Рак шейки матки:</b>		
Сочетанная лучевая терапия	39	58
Контактная лучевая терапия	4	16
<b>Рак тела матки:</b>		
Сочетанная лучевая терапия	70	63
Контактная лучевая терапия	42	82
Всего	155	219

лучевой терапии с использованием источников  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$  по частоте рецидивов, лучевых осложнений, функциональной реабилитации пациенток с формированием рекомендаций для практического здравоохранения.

### Материал и методы

За период 2012–2018 гг. у 219 больных была реализована автоматизированная контактная лучевая терапия с использованием малогабаритного источника  $^{60}\text{Co}$  и у 155 больных – с источником  $^{192}\text{Ir}$  в соответствии с утвержденными в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ клиническими протоколами в рамках послеоперационного курса конформной КЛТ или САТ (см. таблицу).

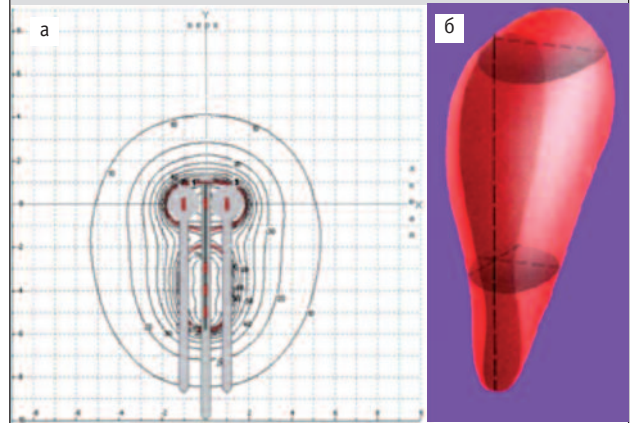
Клинический материал был использован в рамках слепого отбора после хирургического лечения в различных медицинских учреждениях Российской Федерации согласно утвержденным МЗ РФ отечественным стандартам. При этом лимфаденэктомия не выполнялась при Ia стадии РШМ/РТМ. Лимфаденэктомия считалась радикальной при удалении до 18 лимфоузлов или селективной – до 3–6 лимфоузлов. Диагностический комплекс основывался на дооперационном стадировании (клиническое исследование, УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, морфологическое исследование). Морфологическая верификация и ИГХ-статус, по показаниям, выполнялись в РНЦРР. Стадирование осуществлено в соответствии с рекомендациями RUSSCO. Посттерапевтический мониторинг проводили по программе РНЦРР, включая ПЭТ-КТ, по показаниям.

КЛТ при РШМ была проведена в самостоятельном варианте у 20 больных РШМ Ia (pT1aN0M0) и 124 больных РТМ Ia (pT1aN0M0) с ФНП. Констатируется, что число пациенток с локализованным РШМ было практически в 6 раз меньше, чем число пациенток РТМ. Что касается больных с Ib–IIa стадией заболевания (pT1bN0M0–T3aN1M0), то по поводу РШМ хирургическое лечение было проведено 91 пациентке и РТМ – 133 пациенткам (соотношение составило – 1,5).

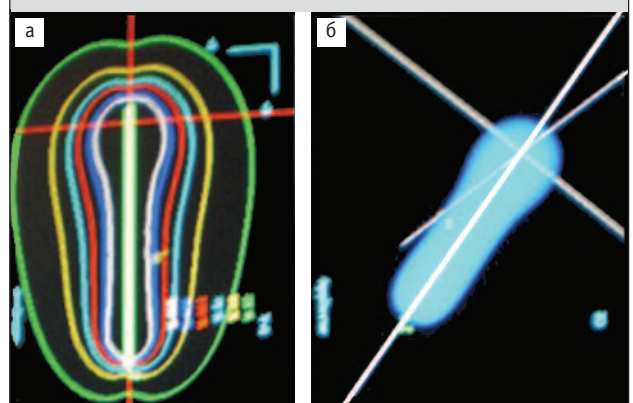
Методика лучевой терапии включала КЛТ с использованием малогабаритных источников  $^{60}\text{Co}$  на модернизированной версии комплекса АГАТ-ВТ [4, 5] с использованием дифференцированного облучения влагилищного рубца (метракольпостат с геометрией перемещения источника по 3 каналам – 1,0–1/1–1,0 и цилиндрический кольпостат с центральной излучающей линией и индивидуально программируемой длиной (рис. 1) или малогабаритного источника  $^{192}\text{Ir}$  на аппарате Микроселектрон преимущественно в условиях применения кольпостата с центральной излучающей линией и индивидуально программируемым временем экспонирования источника в позициях облучения (рис. 2).

Суммарные очаговые дозы (СОД) на область влагилищного рубца в диапазоне 30–40 Гр и стенок влага-

**Рис. 1. КЛТ с использованием малогабаритных источников  $^{60}\text{Co}$ .** Суммарное дозное распределение во фронтальной плоскости – а, которое требуется создать источником  $^{60}\text{Co}$  для варианта послеоперационного облучения на аппарате АГАТ-ВТ и фигура объемного дозного распределения – б, которое требуется создать источником  $^{60}\text{Co}$  для варианта послеоперационного облучения на аппарате АГАТ-ВТ.



**Рис. 2. КЛТ с использованием малогабаритных источников  $^{192}\text{Ir}$ .** Суммарное дозное распределение во фронтальной плоскости – а, которое требуется создать источником  $^{192}\text{Ir}$  для варианта послеоперационного облучения на аппарате Микроселектрон и фигура объемного дозного распределения – б, которое требуется создать источником  $^{192}\text{Ir}$  для варианта послеоперационного облучения на аппарате Микроселектрон.



лища – 15–21 Гр. Режим фракционирования: разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр на область влагилищного рубца и 3–5 Гр на стенки влагилища по протяжению в средней и нижней трети. После окончания КЛТ у больных РШМ и РТМ Ib–IIa стадии была продолжена конформная дистанционная лучевая терапия.

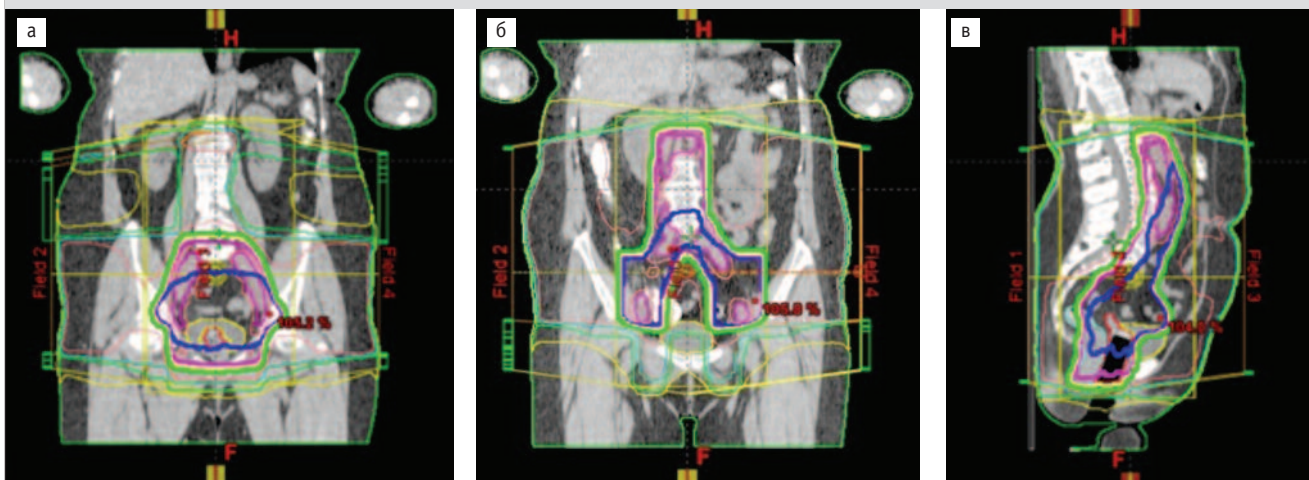
Дистанционная конформная ЛТ была реализована при глубокой инвазии шейки матки или стенки тела матки, внеорганным распространении и/или метастазах в лимфоузлах таза на ЛУЭ-6–18 МэВ с мультифокальной терапией терапевтических пучков. РОД 2 Гр и СОД на центр таза 30 Гр, далее избирательно на параметрии и лимфоузлы таза (по показаниям, включая парааортальную группу) до СОД 46 Гр (рис. 3).

### Результаты и обсуждение

При анализе медицинской составляющей данной работы было констатируется, что КЛТ в рамках самостоятельного метода или конформной САТ РШМ и РТМ у больных с ФНП была реализована у всех 374 больных. Нами констатируется возможность клинической реализации КЛТ с использованием двух видов источников излучения в амбулаторных условиях без осложнений, что особенно привлекательно для учреждений практического здравоохранения. После КТ топометрии с пероральным контрастиро-



Рис. 3. Суммарное дозное распределение при послеоперационной дистанционной лучевой терапии тормозным излучением энергией 6 МэВ рака шейки и тела матки: а – область малого таза и региональные лимфоузлы во фронтальной плоскости; б – область лимфатических узлов параортальной группы при метастазах в тазовые и/или параортальные группы лимфоузлов во фронтальной плоскости и в – в сагиттальной плоскости.



ванием и введением неактивных эндостатов-метракольпостата и кольпостата (толщина слайсов – 3 мм) для планирования КЛТ и ДЛТ, в тот же день проводится первый сеанс КЛТ, для которого были использованы стандартные дозиметрические планы (атласы) или ускоренные программы расчетов [4, 5]. При показаниях для объемного планирования КЛТ и СЛТ использовали МРТ малого таза с контрастным усилением и МРТ-совместимыми эндостатами [4, 5]. Рассчитанная и предписанная доза непосредственно контролировалась методом прямой дозиметрии (*in vivo*) по медицинской технологии, разработанной в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, с помощью сцинтилляционного дозиметра МКД – 04 [6–8], что, несомненно, является важным фактором профилактики ранних и поздних лучевых и комбинированных осложнений проводимого специального лечения.

Необходимо подчеркнуть, что за период наблюдения от 3 до 5 лет основное заболевание не было причиной летального исхода ни у одной пациентки в анализируемых группах.

При этом ранние лучевые осложнения при лечении РТМ в группе КЛТ с применением  $^{60}\text{Co}$  диагностированы не были, как и при проведении КЛТ на первом этапе СЛТ. В конце курса конформной СЛТ энтероколит 1-й степени диагностирован у 3 (4,8%) больных из 63 пролеченных; цистит – у 2 (3,0%) и уретрит – у 1 (1,6%) пациентки.

При лечении РШМ с применением  $^{60}\text{Co}$  ранние лучевые осложнения также отсутствовали. В конце курса СЛТ были зарегистрированы: энтероколит – у 3 (4,8%) больных из 58 пролеченных, эпителиит – у 1 (1,6%) и цистит – у 3 (4,8%) пациенток, причем, у всех с сопутствующим сахарным диабетом. Следует также подчеркнуть, что все постлучевые иреакции имели 1-ю степень тяжести по RTOG.

Поздние лучевые осложнения после СЛТ в виде склерозирующего процесса влагалища развились после лечения РШМ Ib стадии у 4 (6,9%) больных из 58 леченных (у всех этих пациенток отсутствовала половая жизнь).

Рецидив заболевания во влагалище в срок до 1 года был диагностирован лишь у 1-й больной РШМ IIIa стадии после циторедуктивной операции, выполненной вне онкологического учреждения, и 2 курсов адьювантной полихимиотерапии (1,7%) из 58 леченных СЛТ.

При этом локальные рецидивы во влагалище были диагностированы у 3 (7,7%) больных из 39 леченных

СЛТ. Следует подчеркнуть, что, рассматривая дифференцированно возобновление опухолевого процесса, возможно констатировать развитие рецидивов и прогрессирование именно у пациенток с низкодифференцированным раком или при внеорганном распространении опухолевого процесса. При этом, например, прогрессирование после СЛТ, низкодифференцированного плоскоклеточного РШМ Ib стадии во влагалище и паравагинальных тканях было установлено у 1 (1,4%) больной из 70 леченных; железисто-плоскоклеточного рака IIa стадии – 1 (1,4%) больной; IIb стадии – у 1 (1,4%) больной; IIIa – у 1 (1,4%) и IIIb стадии – у 1 (1,4%) больной. Множественные метастазы в легкие были диагностированы у 2 (4,6%) из 43 пролеченных в группе КЛТ и СЛТ с источником  $^{192}\text{Ir}$  по поводу РШМ Ib и IIb стадии.

В группе пациентов с КЛТ ( $^{192}\text{Ir}$ ) при лечении общей группы 112 больных РТМ только с КЛТ или СЛТ: клиническая картина ректита 2-й степени была диагностирована в процессе СЛТ у 1 (0,9%) больной; цистита 1-й степени – у 1 (0,9%) больной.

При этом спаечный процесс во влагалище развился именно у этих 2 пациенток спустя 1,5 года после лечения, а рак щитовидной железы через 1 год после лечения РТМ был диагностирован также у 1 (0,6%) больной, как и в группе пациенток с КЛТ– $^{60}\text{Co}$ .

Особо следует подчеркнуть, что локальные рецидивы РТМ во влагалище отсутствовали. В то же время, рассматривая дифференцированно возобновление опухолевого процесса, констатировали, что развитие прогрессирования наблюдали преимущественно у пациенток с низкодифференцированными формами РТМ с глубокой инвазией стенки матки или при внеорганном распространении опухоли. При этом, прогрессирование низкодифференцированного РТМ Ib стадии в лимфоузлы таза было установлено у 1 (1,4%) больной из 70 леченных СЛТ, а эндометриоидной умеренно дифференцированной аденокарциномы тела матки IIa стадии – у 1 (1,4%) больной и IIIc стадии – также у 1 (1,4%) больной.

### Заключение

Таким образом, современные технологии конформной КЛТ и СЛТ с использованием малогабаритных источников  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$  для варианта послеоперационного облучения больных РШМ и РТМ с факторами неблагоприятного прогноза являются высокоэффективными, экономически рентабельными и абсолютно безопасными для пациенток. При

этом наибольшую эффективность безрецидивного течения опухолевого процесса демонстрирует рак тела матки и рак шейки матки, диагностированные в стадии pT1a-bN0M0.

В тоже время РШМ и РТМ с низкой дифференцировкой опухоли, глубокой инвазией стенок органа, метастазами в лимфоузлах таза, субрадикальными и повторными вариантами операций (*in situ*-инвазивный рак) требуют применения химиорадиомодификации и адъювантной полихимиотерапии по схеме платина+таксаны.

Следует также отметить, что применение современной технологии дозиметрии *in vivo* в реальном времени является гарантией обеспечения высокого качества конформной лучевой терапии, благодаря возможности соблюдения строгого совпадения предписанной и реальной подведенной дозой контактной лучевой терапии.

Хотелось бы подчеркнуть и тот факт, что весьма благоприятным фактором для больных в практической реализации вариантов самостоятельной автоматизированной КЛТ с использованием малогабаритных источников  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$  является возможность их применения в амбулаторном режиме.

## Литература

1. Мухтарулина С.В. Методологические аспекты и результаты модифицированной расширенной нервосберегающей радикальной гистерэктомии при раке шейки матки. Дисс. докт. мед. наук. М.: 2017. – 274 с. / Mukhtarulina S.V. Metodologicheskie aspekty i rezul'taty modifitsirovannoj rasshirennoj nervosberegajushchej radikal'noj gisterektomii pri rake shejki матки. Diss. dokt. med. nauk. M.: 2017; 274. [in Russian]
2. Хохлова С.В. Выбор адъювантного лечения при раке эндометрия. Журн. медицинский оппонент. – 2019. – № 1. – С. 44–50. / Khokhlova S.V. Vybór ad'jyuvantnogo lecheniya pri rake endometriya. Zhurn. meditsinskij opponént. 2019; 1: 44–50. [in Russian]
3. Nout R.A., Smith V.T., Putter H. et al. and the PORTEC study group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for

patients with endometrial cancer high-intermediate risk (PORTEC 2): an open label, non-inferiority risk randomize trial. Lancet. 2010; 375: 816–23.

4. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местнораспространенного рака шейки матки. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М.: 2011. – 72 с. / Krejnina Jyu.M. Strategiya i taktika luchevoj terapii v mnogokomponentnom lechenii mestnorasprostrannennogo raka shejki матки. Avtrefereat diss. dokt. med. nauk. M.: 2011; 72. [in Russian]
5. Солодкий В.А., Титова В.А. Автоматизированная контактная лучевая терапия – условия эффективного использования в практическом здравоохранении. Журнал вопросы онкологии. – 2016. – № 5. – С. 688–693. / Solodkij V.A., Titova V.A. Avtomatizirovannaya kontaktnaya lucheвая terapiya – usloviya effektivnogo ispol'zovanitya v prakticheskom zdravookhraneníi. Zhurnal voprosy onkologii. 2016; 5: 688–693. [in Russian]
6. Солодкий В.А., Титова В.А., Белле Т.С., Колосков С.А. и др. Контактная лучевая терапия – условия эффективного использования отечественного комплекса АГАТ-ВТ. Руководство для врачей и медицинских физиков». 2018. ISBN №978-5-7567-0983-4. Аспект Пресс. М.: 2018. – 192 с. / Solodkij V.A., Titova V.A., Belle T.S., Koloskov S.A. i dr. Kontaktnaya lucheвая terapiya s ispol'zovaniem otechestvennogo kompleksa AGAT-VT. Rukovodstvo dlya vrachej i meditsinskikh fizikov». 2018g. ISBN№978-5-7567-0983-4. Aspekt Press. M.: 2018; 192. [in Russian]
7. Титова В.А., Коконцев Д.А., Белле Т.С. Клинические задачи прямой дозиметрии (*in vivo*) при контактной лучевой терапии. Журнал Biomedical Photonics. – 2018. – № 2. – С. 19–24. / Titova V.A., Kokontsev D.A., Belle T.S. Klinicheskie zadachi pryamoj dozimetrii (*in vivo*) pri kontaktnoj luchevoj terapii. Zhurnal Biomedical Photonics. 2018; 2: 19–24. [in Russian]
8. Титова В.А., Коконцев Д.А., Сумин А.В., Медведков А.М., Васильев В.Н., Ивашин А.В., Смыслов А.Ю., Коконцев А.А. Автоматизированная контактная лучевая терапия и дозиметрия *in vivo*. Журнал Медицинская физика. – 2019. – № 2. – С. 24–30. / Titova V.A., Kokontsev D.A., Sumin A.V., Medvedkov A.M., Vasil'ev V.N., Ivashin A.V., Smyslov A. Jyu., Kokontsev A.A. Avtomatizirovannaya kontaktnaya lucheвая terapiya i dozimetriya *in vivo*. Zhurnal Meditsinskaya fizika. 2019; 2: 24–30. [in Russian]

## Сведения об авторах:

**Титова Вера Алексеевна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

**Паньшин Георгий Александрович** – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва.

**Шевченко Людмила Николаевна** – заведующий отделением комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

**Крейнина Юлия Михайловна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

**Каскулова Мадина Хасановна** – врач-радиотерапевт отделения комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва